



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas
utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$**

Fernanda Moraes dos Santos

**Ribeirão Preto
2016**



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas
utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutora em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientada: Fernanda Moraes dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas em 07/10/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

**Ribeirão Preto
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Dos Santos, Fernanda Moraes

Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.
Ribeirão Preto, 2016.

190p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar

1. Metalção. 2. Nitrilas. 3. Bases organometálicas

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernanda Moraes dos Santos

Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico esta tese aos meu pais Valdeci e Aparecida...

Pelo amor e dedicação concedidos a mim...

Por serem meus exemplos de vida, dedicação e força...

*A vocês que fizeram o impossível para que eu pudesse me tornar o que sou
hoje!*

Agradecimento

Acima de tudo eu agradeço a Deus e a Nossa Senhora por nunca terem me abandonado, mesmo quando eu perdi a minha fé... Obrigada senhor por segurar a minha mão e por seguir meus passos nesta caminhada!

Agradeço a minha família, meus irmãos Junior e Jucélia, por todo apoio e carinho...

A minha sobrinha Alana por me fazer sorrir nas horas mais difíceis... pelo amor imensurável que sinto por você!

Aos meus amigos João Henrique, Simone Cavalante e Sônia Gonçalves pela amizade eterna e companherismo...

Àquelas pessoas que se dispuseram a me ajudar sempre que precisei... Ao Reginaldo por toda gentileza e bondade!

Agradeço ao Jorge Ricardo por toda paciência e compreensão durante o doutorado, por todo incentivo e amizade!

Ao meu orientador Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki...

Com você aprendi muito mais do que estava proposto no meu projeto de doutorado... Aprendi que não importa quantas vezes uma reação pode dar errado, continue tentando.. Rrs! Por toda a sua alegria, paciência e otimismo em ensinar os alunos... É admirável a sua dedicação e o amor pelo que faz... você é um exemplo para mim! Obrigada por tudo!

A todos os colegas do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS)...

Aos professores do NPPNS pelo aprendizado e pela ótima convivência

Aos Técnicos do laboratório Adequimar e Dani, e em especial a Jac, Tomaz, Cris e o Vinicius (RMCN).

Aos colegas do laboratório Shirley, Rafael de Felício, Ângela, Fábio, Artur, Rodolfo, Ceará, Paula, Camila, Valter, Janjão, Murilo, Misael, Samuel, Rafaela e Evelyn por todo o apoio nesses anos de doutorado. No fundo somos uma grande família em busca de um mesmo sonho... então a gente briga, chora, sorri, dá chilique né Rodolfo, pega a vidraria um do outro, mas no final da história, resta somente saudade de todos os momentos que passamos juntos e que ficarão guardados no meu coração. Muito obrigado por tudo!

Aos meus amigos da Casa 13, pelos 4 anos de muita alegria, conversas na hora do chá...rs! muito obrigada por todos os momentos bons que passamos juntos, em especial a Prycila Feitoza, Márcia Franco, Carla, Victória, Mayara, Shirlene e Fábio Caixeta.

À FAPESP pela concessão da bolsa e pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho.

Processo FAPESP: 2012/13740-0

A todos que direta e indiretamente contribuíram para o desenvolvimento desta tese.

RESUMO

DOS SANTOS, F. M. **Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$** . 2016. 190f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A funcionalização regioseletiva e quimiosseletiva de arenos e heterociclos utilizando reagentes organometálicos têm sido uma ferramenta importante na síntese de novas moléculas bioativas, assim como na química de materiais. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi investigar a reatividade de novos reagentes mistos de magnésio e de lítio na funcionalização de nitrilas aromáticas (dicianobenzeno) e heteroaromáticas (furano, tiofeno, piridina e pirazina), uma vez que o grupo ciano é um importante intermediário sintético e pode ser transformado em diversos grupos funcionais. Para todos os substratos, foram realizados testes metodológicos, a fim de obter a melhor condição reacional de metalação utilizando a base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença ou ausência de aditivos, como ZnCl_2 . Após a formação do intermediário magnesiado, diferentes eletrófilos foram testados, levando aos produtos desejados em bons rendimentos. Por outro lado, após reações de transmetalção com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado de Negishi. Além disso, o estudo de metalção dirigida de nitrilas contendo furano e tiofeno em sua estrutura resultou na síntese de nitrilas heterocíclicas funcionalizadas em bons rendimentos. De forma similar, na sequência do trabalho, as funcionalizações de uma série de piridinas e pirazinas foram avaliadas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, tanto em condições convencionais, quanto pelo uso de irradiação de micro-ondas na etapa de metalção. Após as reações dos reagentes organomagnésio correspondentes com diversos eletrófilos, foram obtidos pirazinas e piridinas funcionalizadas com interessantes quimio- e regioseletividades, e em rendimentos moderados. Finalmente, a reatividade de cianobenzenos e dicianobenzenos frente à base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi também avaliada, e neste caso os reagentes de lítio se mostraram mais eficientes para funcionalização destes compostos.

Palavras-chave: 1. Metalção. 2. Nitrilas. 3. Funcionalização. 4. Reagentes Organometálicos. 5. Magnesiação

ABSTRACT

DOS SANTOS, F. M. **Directed functionalization of aromatic and heteroaromatic nitriles using the base TMPMgCl·LiCl**. 2016. 205f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The regio- and chemoselective functionalization of arenes and heterocycles using organometallic reagents has been an important synthetic tool in the synthesis of new bioactive molecules, as well as in materials chemistry. In this context, the objective of this study was to investigate the reactivity of new mixed magnesium-lithium reagents in the functionalization of aromatic nitriles (dicyanobenzene) and heteroaromatic (furan, thiophene, pyridine and pyrazine), whereas the cyano group is an important synthetic intermediate and can be transformed into various functional groups. For all substrates, methodological trials were performed in order to establish the best reaction conditions of metalation using organometallic base TMPMgCl·LiCl in the presence or absence of additives such as ZnCl₂. After formation of the magnesiated intermediated, reactions were quenched with several electrophiles, leading to the desired products in good yields. Following a transmetalation step with ZnCl₂, intermediates could be arylated using Negishi cross-coupling reactions. Moreover, the metalation study using nitrile-substituted furan and thiophene substrates resulted in functionalized heterocyclic nitriles in good yields. Similarly, the functionalization of pyridines and pyrazines with TMPMgCl·LiCl were also evaluated using both conventional conditions and under microwave irradiation in the metalation step. After that, the treatment of the corresponding organomagnesium intermediates with various electrophiles provided functionalized pyrazines and pyridines with interesting chemo- and regioselectivity and in moderated yields. Finally, the reactivity of cyano- and dicyanobenzenes against the base TMPMgCl·LiCl was also evaluated, however in this case the organolithium reagents appeared to be more efficient for the functionalization of this class of compounds.

Keywords: 1. Metallation. 2. Nitriles. 3. Functionalization. 4. Organometallic Reagents. 5. Magnesiation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reagentes organometálicos de lítio	2
Figura 2: Amidetos de magnésio (Bases de Hauser).....	8
Figura 3: Amidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio.....	11
Figura 4: Estrutura química da 2-furanocarbonitrila (88), 3-furanocarbonitrila (89), 2-tiofenocarbonitrila (90) e 3-tiofenocarbonitrila (91).....	25
Figura 5: Valores de pka (em unidades de pKa) para cada átomo de hidrogênio calculado no modelo PCM/B3LYP/6-31+G(d,p).....	26
Figura 6: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 89 (400 MHz, CDCl_3).	30
Figura 7: Espectro de RMN- ^1H do composto 91f (400 MHz, CDCl_3).....	31
Figura 8: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 94e (400 MHz, CDCl_3)	34
Figura 9: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 96 (400 MHz – CDCl_3).	36
Figura 10: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 97 (400 MHz – CDCl_3).	37
Figura 11: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 98 (500 MHz, CDCl_3).	38
Figura 12: Estrutura da pirazinacarbonitrila (104).	43
Figura 13: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 106a (400 MHz, CDCl_3).	47
Figura 14: Estruturas químicas de piridinacarbonitrilas 108, 109 e 110.	51
Figura 15: Estruturas químicas da benzonitrila (40) e dicianobenzeno (47, 37 e 45).	55
Figura 16: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 38 (400 MHz, CDCl_3).	58
Figura 17: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 123 (400 MHz, CDCl_3).	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de troca Br/Li utilizando <i>n</i> -BuLi. ¹⁰	2
Esquema 2: Síntese do reagente de Grignard por adição oxidativa (Eq. 1) e equilíbrio Schlenk (Eq. 2).	3
Esquema 3: Preparação de reagentes de Grignard funcionalizados utilizando magnésio-Rieke (Mg ⁰).	4
Esquema 4: Primeiro exemplo de reação de troca halogênio-magnésio.	4
Esquema 5: Preparação de um carbenóide de magnésio utilizando <i>i</i> -PrMgCl.....	5
Esquema 6: Reação de troca iodo-magnésio utilizando <i>i</i> -PrMgBr	6
Esquema 7: Preparação do <i>turbo</i> -Grignard <i>i</i> -PrMgCl•LiCl	7
Esquema 8: Reação de troca Br/Mg utilizando <i>i</i> -PrMgCl•LiCl.	7
Esquema 9: Preparação de amidetos de Mg/Li do tipo R ₂ NMgCl•LiCl.....	9
Esquema 10: Esquema geral da magnesiação de arenos e heteroarenos utilizando TMPMgCl•LiCl.	10
Esquema 11: Síntese total do talnetant.....	10
Esquema 12: Reação do benzoato de <i>tert</i> -butila com bases organometálicas do tipo R ₂ NMgCl•LiCl e (R ₂ N) ₂ Mg•LiCl.	11
Esquema 13: Reação de 1,3-dicianobenzeno utilizando bases de lítio.....	13
Esquema 14: Reação da benzonitrila com TMPLi.....	13
Esquema 15: Metilação da naftalenocarbonitrila mediada pela base TMPLi	13
Esquema 16: Funcionalização do dicianobenzeno mediado por TMPLi.	14
Esquema 17: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila mediada pela base TMPLi.	15
Esquema 18: Funcionalização de cianopiridinas mediada por TMPLi.	15
Esquema 19: Preparação da benzenonitrila hexa-substituída 62 mediada por três magnesiações consecutivas com a base TMPMgCl•LiCl.	16
Esquema 20: Reação de funcionalização de 3-cianobenzoato de etila.	17
Esquema 21: Reação de benzonitrilas para-substituídas com a base TMPMgCl•LiCl.	18
Esquema 22: Arilação da benzonitrila mediada pela base TMP ₂ Mg•2LiCl.....	18
Esquema 23: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila utilizando amidetos mistos de Mg/Li e Zn/Li.....	19
Esquema 24: Funcionalização da 2-flúor-4-bromobenzonitrila utilizando a base TMPZnCl•LiCl.....	20

Esquema 25: Funcionalização da 2,4-diclorobenzonitrila (76) utilizando a base TMPZnCl•LiCl e TMPLi.	21
Esquema 26: Reação de funcionalização de nitrilas benzílicas e alifáticas utilizando a base TMPMgCl•LiCl	21
Esquema 27: Preparação do <i>turbo</i> -Grignard.....	23
Esquema 28: Preparação da base mista de magnésio e lítio.....	24
Esquema 29: Preparação da base TMPLi.....	24
Esquema 30: Funcionalização de furanocarbonitrilas usando TMPMgCl•LiCl.	28
Esquema 31: Reação de benzoilação dos compostos 88 e 89 utilizando a base TMPMgCl•LiCl.....	30
Esquema 32: Reações de benzoilação mediadas pela base TMPMgCl•LiCl.	31
Esquema 33: Produtos obtidos via acoplamento cruzado de Negishi utilizando a base TMPMgCl•LiCl.	32
Esquema 34: Metalação de 3-tiofenocarbonitrila (91) utilizando a base TMPMgCl•LiCl.	34
Esquema 35: Funcionalização de 3-tiofenocarbonitrila utilizando a base TMPMgCl•LiCl.....	38
Esquema 36: Metalação do composto 3-tiofenocarbonitrila (91) utilizando TMPMgCl•LiCl.....	39
Esquema 37: Funcionalização da 3,5-dicloro-2-(4-metoxifenil) pirazina (99) com TMPZnCl•LiCl e irradiação de micro-ondas.	41
Esquema 38: Reações de funcionalização da 3-tiofenocarbonitrila utilizando o sistema ZnCl ₂ /TMPMgCl•LiCl sob aquecimento de micro-ondas.	42
Esquema 39: Tentativa de metalação de pirazinacarbonitrila (104) utilizando a base TMPMgCl•LiCl.....	44
Esquema 40: Tentativa de metalação de pirazinacarbonitrila (104) utilizando a base TMPMgCl•LiCl e ZnCl ₂	44
Esquema 41: Metalação de pirazinacarbonitrila (104) utilizando a base TMPMgCl•LiCl e ZnCl ₂ mediada por irradiação de micro-ondas.....	47
Esquema 42: Funcionalização da pirazinacarbonitrila 104 utilizando a base TMPMgCl•LiCl sob diferentes condições reacionais.	49
Esquema 43: Reações de arilação da pirazinacarbonitrila 104.....	49
Esquema 44: Reações de arilação dos substratos 109-110 usando o sistema ZnCl ₂ /TMPMgCl•LiCl em micro-ondas.	52

Esquema 45: Tentativa de metalação de benzonitrila utilizando a base TMPMgCl•LiCl.....	56
Esquema 46: Tentativa de metalação de 1,2-dicianobenzeno utilizando a base TMPMgCl•LiCl.....	56
Esquema 47: Funcionalização de 1,3-dicianobenzeno utilizando a base TMPLi.	57
Esquema 48: Metalação da 1,3-dicianobenzeno com TMPMgCl•LiCl seguido da reação de acoplamento cruzado de Negishi.	58
Esquema 49: Metalação do compostos 1,3-dicianobenzeno (37) com TMPMgCl•LiCl.....	60
Esquema 50: Reação de metalação do composto 1,3-dicianobenzeno (37) utilizando a base TMPLi na presença de ZnCl ₂	61
Esquema 51: Metalação de 1,4-dicianobenzeno utilizando a base TMPMgCl•LiCl.	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Produtos obtidos através da metalação de furanocarbonitrila utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	28
Tabela 2: Produtos obtidos através da metalação de 2-tiofenocarbonitrila com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, seguida da reação com eletrófilos.	33
Tabela 3: Condições reacionais utilizadas nos estudos de metalação do composto 3-tiofenocarbonitrila utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	35
Tabela 4: Metalação da 3-tiofenocarbonitrila (91) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 sob diferentes condições reacionais.	40
Tabela 5: Condições reacionais utilizadas na metalação do composto pirazinacarbonitrila.	45
Tabela 6: Produtos obtidos através da metalação de pirazinacarbonitrila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com eletrófilos.	46
Tabela 7: Metalação de pirazinacarbonitrila (104) em reator de micro-ondas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	48
Tabela 8: Produtos obtidos através da reação de pirazinacarbonitrila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi.	50
Tabela 9: Produtos obtidos através da metalação de 3-piridinacarbonitrila (109) e 4-piridinacarbonitrila (110) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com eletrófilos.	52
Tabela 10: Reações da 1,3-dicianobenzeno (37) com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	60

ANEXOS

Anexo 1: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91a (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	92
Anexo 2: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91a (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	93
Anexo 3: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91b (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	94
Anexo 4: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91b (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	95
Anexo 5: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91c (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	96
Anexo 6: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91c (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	97
Anexo 7: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91d (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	98
Anexo 8: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91d (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	99
Anexo 9: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91e (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	100
Anexo 10: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91e (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	101
Anexo 11: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91f (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	102
Anexo 12: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91f (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	103
Anexo 13: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91g (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	104
Anexo 14: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91g (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	105
Anexo 15: Espectro de RMN- ¹ H do composto 91h (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	106
Anexo 16: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 91h (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	107
Anexo 17: Espectro de RMN- ¹ H do composto 94a (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	108
Anexo 18: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 94a (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	109
Anexo 19: Espectro de RMN- ¹ H do composto 94b (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	110
Anexo 20: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 94b (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	111
Anexo 21: Espectro de RMN- ¹ H do composto 94c (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	112
Anexo 22: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 94c (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	113
Anexo 23: Espectro de RMN- ¹ H do composto 94d (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	114
Anexo 24: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 94d (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	115

Anexo 25: Espectro de RMN- ¹ H do composto 94e (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	116
Anexo 26: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 94e (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	117
Anexo 27: Espectro de RMN- ¹ H do composto 96 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	118
Anexo 28: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 96 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	119
Anexo 29: Espectro de RMN- ¹ H do composto 98 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	120
Anexo 30: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 98 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	121
Anexo 31: Espectro de RMN- ¹ H do composto 101 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	122
Anexo 32: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 101 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	123
Anexo 33: Espectro de RMN- ¹ H do composto 102 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	124
Anexo 34: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 102 (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	125
Anexo 35: Espectro de RMN- ¹ H do composto 103 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	126
Anexo 36: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 103 (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	127
Anexo 37: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106a (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	128
Anexo 38: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106a (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	129
Anexo 39: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106b (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	130
Anexo 40: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106b (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	131
Anexo 41: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106c (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	132
Anexo 42: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106c (100 MHz, CDCl ₃ -d).....	133
Anexo 43: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106d (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	134
Anexo 44: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106d (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	135
Anexo 45: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106e (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	136
Anexo 46: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106e (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	137
Anexo 47: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106f (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	138
Anexo 48: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106f (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	139
Anexo 49: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106g (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	140

Anexo 50: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106g (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	141
Anexo 51: Espectro de RMN- ¹ H do composto 106h (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	142
Anexo 52: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 106h (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	143
Anexo 53: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112a (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	144
Anexo 54: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112a (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	145
Anexo 55: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112b (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	146
Anexo 56: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112b (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	147
Anexo 57: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112c (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	148
Anexo 58: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112c (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	149
Anexo 59: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112d (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	150
Anexo 60: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112d (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	151
Anexo 61: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112e (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	152
Anexo 62: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112e (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	153
Anexo 63: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112f (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	154
Anexo 64: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112f (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	155
Anexo 65: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112g (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	156
Anexo 66: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112g (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	157
Anexo 67: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112h (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	158
Anexo 68: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112h (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	159
Anexo 69: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112i (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	160
Anexo 70: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112i (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	161
Anexo 71: Espectro de RMN- ¹ H do composto 112j (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	162
Anexo 72: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 112j (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	163
Anexo 73: Espectro de RMN- ¹ H do composto 38 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	164
Anexo 74: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 38 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	165

Anexo 75: Espectro de RMN- ¹ H do composto 116 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	166
Anexo 76: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 116 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	167
Anexo 77: Espectro de RMN- ¹ H do composto 117 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	168
Anexo 78: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 117 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	169
Anexo 79: Espectro de RMN- ¹ H do composto 118 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	170
Anexo 80: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 118 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	171
Anexo 81: Espectro de RMN- ¹ H do composto 119 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	172
Anexo 82: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 119 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	173
Anexo 83: Espectro de RMN- ¹ H do composto 120 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	174
Anexo 84: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 120 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	175
Anexo 85: Espectro de RMN- ¹ H do composto 121 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	176
Anexo 86: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 121 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	177
Anexo 87: Espectro de RMN- ¹ H do composto 123 (400 MHz, CDCl ₃ -d).....	178
Anexo 88: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 123 (75 MHz, CDCl ₃ -d).....	179

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-lítio
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
CG/EM massas	Cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia em fase gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
°C	Graus Celsius
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleteo
<i>m/z</i>	Relação massa carga
MHz	Mega hertz
q	Quadrupleto
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
s	Simpleto
t	Tripleto
THF	Tetra-hidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Figuras	iii
Lista de Esquemas	iv
Lista de Tabelas	vii
Anexos	viii
Lista de abreviaturas e siglas	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Reagentes organometálicos	1
1.2. Reações de metalação com bases mistas de magnésio e lítio	8
1.3. Metalação de Nitrilas	12
2. OBJETIVO	2
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1. Preparação dos reagentes organometálicos	23
3.1.1. Preparação do reagente “turbo Grignard”	23
3.1.2. Preparação de base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	23
3.1.3. Preparação da base TMPLi	24
3.2. Metalação de nitrilas	24
3.2.1. Estudos de funcionalização de furanocarbonitrila e tiofenocarbonitrila	24
3.4.1. Estudos de funcionalização de pirazinacarbonitrila e piridinacarbonitrila	43
3.2.1. Estudo sobre a funcionalização de nitrilas aromáticas	55
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
5. MATERIAIS E MÉTODOS	65
5.1. Reagente e solventes	65
5.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	65
5.3. Espectrometria de massas de alta resolução	66
5.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	66
5.5. Cromatografia em fase gasosa	66
5.6. Espectrometria de infravermelho	67
5.7. Ponto de fusão	67
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	67

6.1. Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio.	67
6.1.2. Preparação do cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio - $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.	67
6.1.3. Preparação do cloreto de 2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	68
6.2. Síntese de catalisadores	68
6.2.1. Preparação do tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) - $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	68
6.3. Procedimentos gerais utilizados.	69
6.4. compostos obtidos	74
7. ANEXOS	92

1. INTRODUÇÃO

1.1. Reagentes organometálicos

Ao longo dos anos, a síntese orgânica tem se dedicado à busca por novas estratégias sintéticas que permitam a obtenção de moléculas visando as mais variadas aplicações, tais como compostos de interesse farmacêutico, agroquímico, alimentício ou na pesquisa de novos materiais.

1,2

Dentre essas ferramentas sintéticas, a química de organometálicos tem se destacado principalmente em reações que envolvem formação de ligação carbono-carbono e também na funcionalização quimiosseletiva e regioseletiva de compostos orgânicos.³

Compostos organometálicos podem ser definidos como espécies que possuem um metal ligado diretamente ao átomo de carbono, como por exemplo, Li, Mg, Zn, Al, dentre outros. A reatividade da espécie organometálica geralmente aumenta com o aumento da natureza iônica da ligação carbono-metal.⁴ Em 2011, baseando-se em resultados experimentais descritos na literatura, Benjamin Haag e colaboradores relataram a compatibilidade de compostos organometálicos com grupos funcionais de acordo com a natureza do metal.^{3,5}

A reatividade e compatibilidade dos reagentes organometálicos com grupos funcionais dependem da característica do metal ligado ao carbono, no qual está diretamente relacionado com a polarizabilidade da ligação C-M. Quanto maior o caráter iônico da ligação maior a reatividade do organometálico e menor a compatibilidade com grupos funcionais sensíveis.⁵

Um dos primeiros relatos sobre a química de organometálicos foi feito em 1849 quando Edward Frankland realizou a síntese do dietilzinco a partir do brometo de etila e zinco metálico.⁶ A partir destes estudos, vários reagentes organometálicos foram desenvolvidos, sendo que os organolítios foram os primeiros a se destacarem em reações de formação de ligação carbono-carbono e na funcionalização de anéis aromáticos e heteroaromáticos. Entretanto, a alta reatividade dos reagentes organolítio leva a formação de espécies instáveis, sendo tolerante a alguns grupos funcionais em temperaturas extremamente baixas (-78°C a -100°C), como nitrilas, ésteres e o grupo nitro.³ Neste caso, as estratégias sintéticas mais comumente

utilizadas envolvem reações de troca halogênio/metal, transmetalização e metalização direta (troca hidrogênio-metal).^{7,8}

Espécies organolítio são comumente geradas a partir de reações de troca halogênio-metal ou desprotonação direta com reagentes organometálicos de lítio, como *n*-BuLi, LDA, TMPLi, LiHDMS, dentre outros, conforme apresentado na Figura 1.

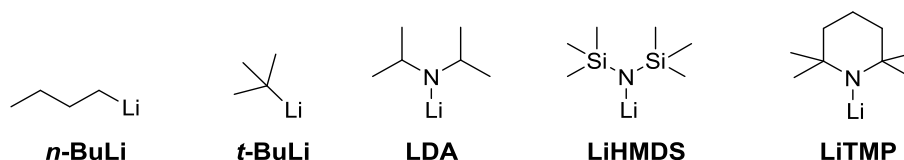
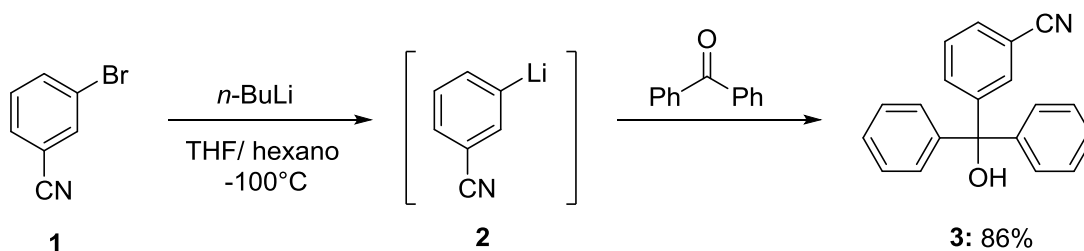


Figura 1: Reagentes organometálicos de lítio.

Reações de troca halogênio-lítio desenvolvidas por Wittig, Gilman e colaboradores permitem a preparação de diversos compostos organolítio.^{9,10} Estudos adicionais, realizados por Parham e colaboradores, demonstraram que reações de troca bromo-lítio são facilmente realizadas à -100°C em uma mistura de solventes THF/hexano.¹⁰ A título de exemplo, o esquema abaixo demonstra a funcionalização da 3-bromobenzonitrila (**1**) utilizando a base *n*-BuLi seguido da reação com o eletrófilo benzofenona, o qual resultou na formação do composto **3** em 86% de rendimento (Esquema 1).



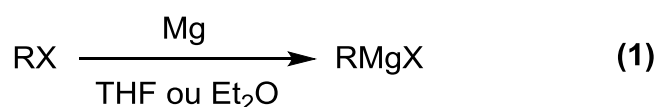
Esquema 1: Reação de troca Br/Li utilizando *n*-BuLi.¹⁰

Por outro lado, ligações carbono-metal com maior caráter covalente, como em reagentes organomagnésio e organozinco, permitem a formação de intermediários mais estáveis e reações com maior seletividade em relação aos intermediários organolítio.

Desde 1900, com a descoberta do reagente de Grignard, a química de organomagnésio têm desempenhado um papel importante como ferramenta sintética

na busca de novas moléculas. A síntese deste organometálico a partir da inserção oxidativa de magnésio metálico a um haleto orgânico em solvente polar aprótico como THF ou dietiléter, despertou o interesse de vários pesquisadores da área de síntese orgânica, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas utilizando reações de inserção oxidativa, troca halogênio-metal e reações de transmetalção.

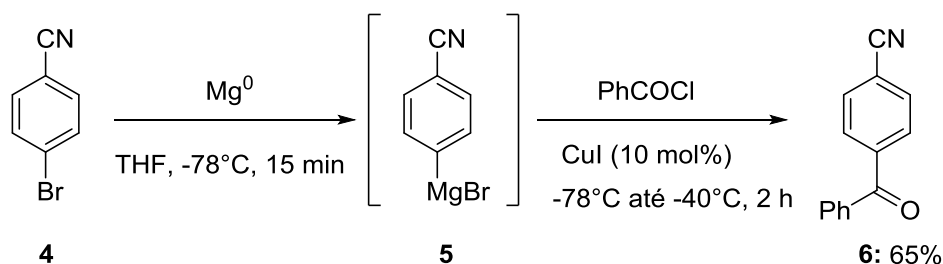
Em solução, o reagente de Grignard (RMgX) está em equilíbrio (Equilíbrio de Schlenk, Esquema 2, Eq. 2) com espécies do tipo R₂Mg e MgX₂, dependendo da temperatura, do solvente e do haleto X⁻.



Esquema 2: Síntese do reagente de Grignard por adição oxidativa (Eq. 1) e equilíbrio Schlenk (Eq. 2).

Normalmente, metais no estado fundamental são recobertos por uma camada de óxido.¹¹ Sendo assim, alguns aditivos como 1,2-dibromoetano e DIBAL, são adicionados ao magnésio metálico na preparação do Grignard, a fim de melhorar a reprodutibilidade das reações de inserção oxidativa.¹²

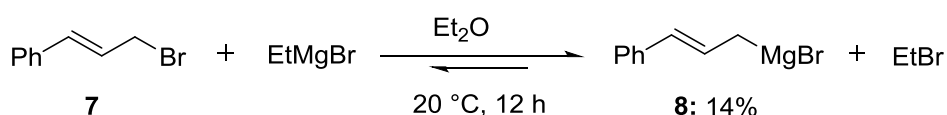
Com o objetivo de facilitar a inserção de magnésio em reações de troca halogênio-metal, Rieke preparou magnésio metálico (Mg⁰) altamente ativado pelo tratamento de cloreto de magnésio com lítio na presença de 20 mol% de naftaleno. Essa estratégia tem como vantagem possibilitar a preparação de reagentes de Grignard contendo grupos funcionais sensíveis. Por exemplo, por meio de uma etapa de inserção na presença de magnésio ativado pelo protocolo de Rieke, a magnesiação do composto 4-bromo-benzonitrila (**4**) foi realizada à -78 °C.^{13,14} A espécie organomagnésio gerada foi utilizada na reação com diferentes eletrófilos, como por exemplo, cloreto de benzoila, na presença de sal de cobre (CuI), conforme demonstrado no Esquema 3.



Esquema 3: Preparação de reagentes de Grignard funcionalizados utilizando magnésio-Rieke (Mg^0).

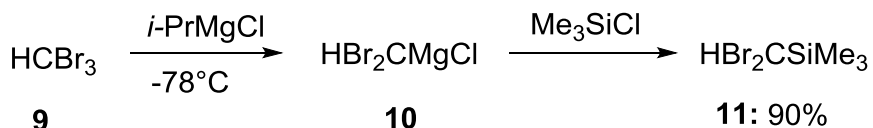
Apesar da ampla aplicação destes reagentes, alguns inconvenientes são observados, dificultando o uso de reagentes de Grignard clássicos, principalmente em escala industrial. Um deles é a possível formação de subprodutos indesejáveis durante a reação e/ou decomposição térmica dos reagentes de Grignard. Além disso, a incompatibilidade de reagentes organomagnésio com alguns grupos funcionais pode ser um problema, mais especificamente no caso de reações exotérmicas, as quais são muito difíceis de controlar em um processo industrial.

Em 1931 Prévost relatou o primeiro exemplo de reação troca bromo-magnésio com a reação de brometo de cinamila (**7**) e o reagente de Grignard (EtMgBr), porém, o brometo de cinamilmagnésio (**8**) foi obtido em baixo rendimento (14%) conforme apresentado no Esquema 4.¹⁵



Esquema 4: Primeiro exemplo de reação de troca halogênio-magnésio.

Estudos pioneiros de reações troca halogênio-metal que levaram à preparação de carbenóides de magnésio foram desenvolvidos por Villiéras e colaboradores em 1967.¹⁶ Naquele caso, a reação de *i*-PrMgCl com CHBr_3 a -78°C resultou na formação do carbenóide **10** o qual pode ser *trapeado* com eletrófilos como clorotrimetilsilano (Esquema 5), obtendo-se assim, o produto **11** em alto rendimento (90%).



Esquema 5: Preparação de um carbenóide de magnésio utilizando *i*-PrMgCl

A obtenção de carbenóides funcionalizados a partir da reação de troca Br/Mg forneceu informações importantes para o estudo sistemático de carbenóides de magnésio, onde a troca halogênio-metal é mais eficiente com a presença de um átomo eletronegativo.

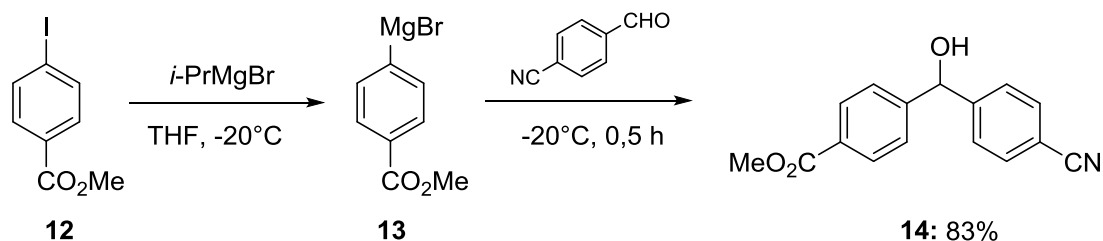
A partir de vários estudos, foi possível observar que a troca halogênio metal é um processo de equilíbrio, no qual o organomagnésio mais estável a ser gerado é favorecido, na seguinte ordem: $sp > sp^2(\text{vinil}) > sp^2(\text{aril}) > sp^3(\text{prim.}) > sp^3(\text{sec.})$. Sabe-se também que a reatividade do substrato não depende apenas das propriedades eletrônicas da molécula, mas também de qual átomo de halogênio se encontra na molécula.¹⁷ No caso, a ordem de reatividade ($I > Br > Cl > F$) é influenciada pela força da ligação carbono-halogênio, eletronegatividade do haleto e polarizabilidade do mesmo.¹⁸

Os resultados obtidos em pesquisas envolvendo reagentes de Grignard funcionalizados a partir da aplicação de reações de troca halogênio-magnésio utilizando *i*-PrMgCl em THF demonstraram que existem algumas limitações de acordo com o substrato utilizado na reação. Por exemplo, sabe-se que reagentes de Grignard reagem rapidamente com aldeídos e muitas cetonas mesmo em temperaturas muito baixas.¹⁹ Assim, a presença destes grupos em substratos pode levar a reações indesejadas.

Por outro lado, outros grupos funcionais importantes, como ésteres, nitrilas e amidas muitas vezes demandam de altas temperaturas para serem atacados de forma efetiva por reagentes de Grignard. Neste contexto, em termos de seletividade, observa-se que a natureza do haleto poderá ser determinante, pois a viabilização de reações de troca sob baixa temperatura poderá preservar a presença destes importantes grupos funcionais no substrato. Este é o caso dos iodoarenos, cujas reações de troca podem ser realizadas em temperaturas negativas, em alguns casos à -78°C , preservando assim o grupo funcional do substrato. Um exemplo é apresentado no esquema abaixo, onde a presença do grupo éster é tolerada quando

o reagente de Grignard aromático **13** é gerado à -20°C com *i*-PrMgCl (Esquema 6).

20



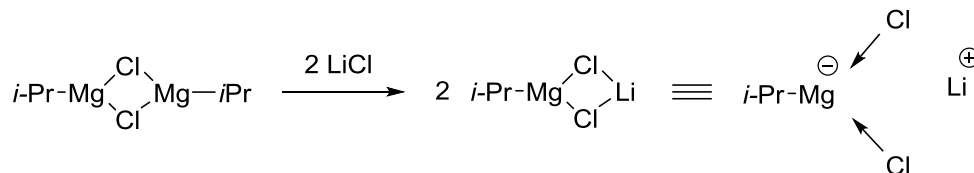
Esquema 6: Reação de troca iodo-magnésio utilizando *i*-PrMgBr.

Além disso, compostos heteroaromáticos substituídos com iodo do tipo piridina, quinolina, imidazóis, dentre outros, podem ser facilmente funcionalizados por meio de reações de troca I/Mg sob baixas temperaturas. Entretanto, iodetos aromáticos contendo grupos doadores, como por exemplo o grupo metóxi, demandam de temperaturas mais altas e tempos de reação maiores. Embora não sejam tão rápidas quanto as de troca I/Mg, as reações de troca Br/Mg também podem ser realizadas sob baixa temperatura. Contudo, em vários casos, há a necessidade de temperaturas mais altas para que a reação se processe com eficiência, fato que pode se tornar um problema, especialmente no caso de brometos aromáticos ricos em elétrons, quando baixos rendimentos são obtidos devido a reações competitivas de eliminação de HBr.²¹

Com o objetivo de gerar reagentes mais solúveis e reativos, em 2004, Knochel e colaboradores desenvolveram um novo reagente organometálico a partir da reação clássica de Grignard.²² O grupo observou que a inserção de elementos como Mg,¹⁴ In¹⁵ e Zn¹⁶ entre a ligação carbono-halogênio na presença de LiCl em THF, resulta em espécies organometálicas com maior capacidade de troca halogênio-metal. Além de tornar as reações de troca mais rápidas, os reagentes mistos de magnésio e lítio, conhecidos como reagentes turbo-Grignard, podem também ser aplicados em uma gama de reações em laboratório de pesquisa como na indústria.²³

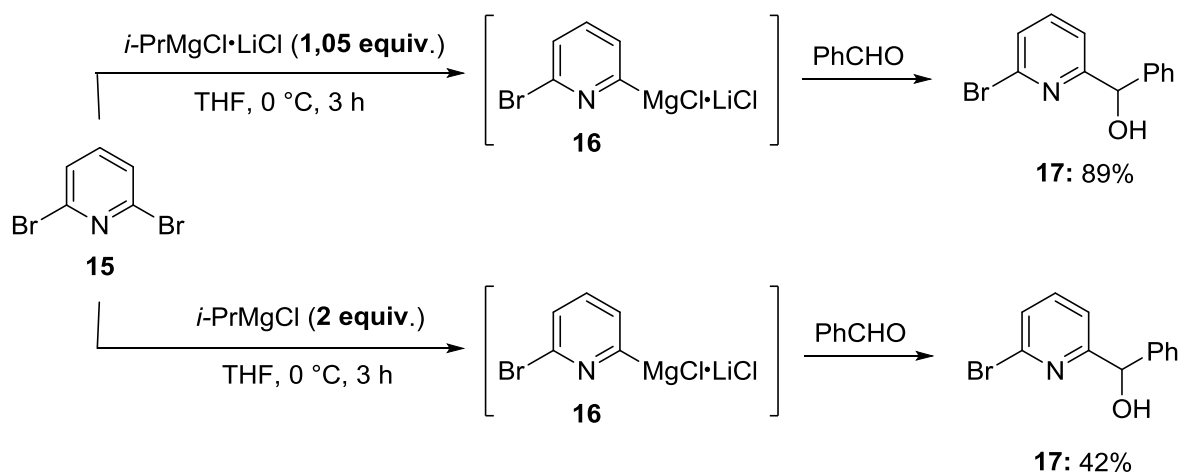
No turbo-Grignard, a presença de LiCl desenvolve o papel de ativar o *i*-PrMgCl e aumentar o caráter nucleofílico do grupo *iso*-propila, pois a formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, confere um caráter “ato” ao reagente formado (*i*-PrMgCl•LiCl). Sendo assim, possíveis agregados poliméricos do *i*-PrMgCl são

quebrados pelo LiCl aumentando a reatividade e solubilidade das espécies de Mg (Esquema 7).



Esquema 7: Preparação do *turbo*-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Os exemplos descritos no Esquema 8 demonstram claramente a diferença entre o reagente $i\text{-PrMgCl}$ complexado com cloreto de lítio e o organomagnésio $i\text{-PrMgCl}$ convencional. No caso, quando 2,6-dibromopiridina (**15**) foi submetida a reação de troca halogênio-metal com o $i\text{-PrMgCl}$, 2 equivalentes do reagente foram necessários para completa conversão do material de partida no organometálico. Mesmo assim, após a reação do intermediário **16** com benzaldeído, o produto **17** foi obtido com rendimento de apenas 42%. Por outro lado, o uso de 1,05 equivalentes do *turbo*-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ levou ao consumo total do material de partida em 3 horas de reação. Após a adição do mesmo eletrófilo, o produto esperado (**17**) foi obtido em 89% de rendimento (Esquema 8).²²



Esquema 8: Reação de troca Br/Mg utilizando $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

1.2. Reações de metalação com bases mistas de magnésio e lítio

Estudos pioneiros de *Meunier*,²⁴ *Hauser*,²⁵ *Eaton*,²⁶ e *Mulzer*²⁷ demonstraram que a reação de reagentes alquilmagnésio com aminas estericamente impedidas em THF levam à formação de amidetos de magnésio (**18**, **19** e **20**) do tipo R_2NMgX e $(R_2N)_2Mg$, que são conhecidas como bases de Hauser (Figura 2).

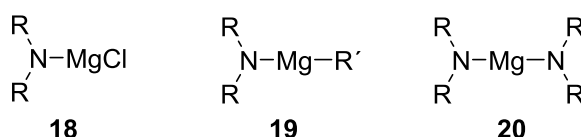
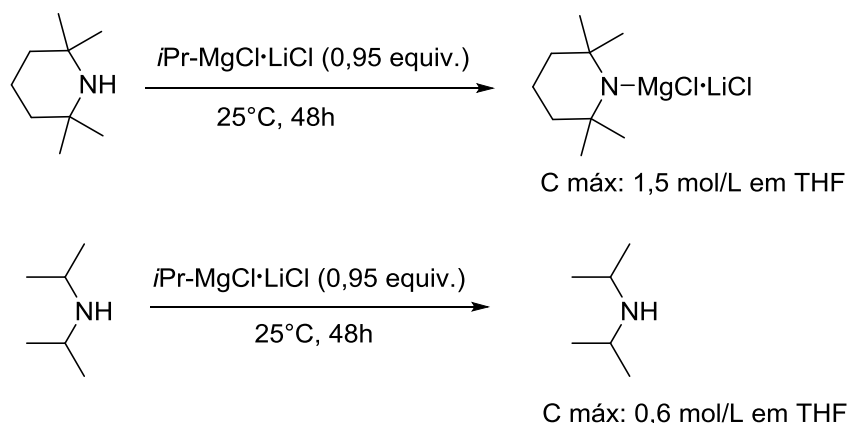


Figura 2: Amidetos de magnésio (Bases de Hauser).

Apesar dos amidetos de magnésio serem mais reativos do que os reagentes alquilmagnésio em reações de desprotonação, a baixa solubilidade destas bases normalmente requer seu uso em excesso (2-12 equiv.) para que ocorra a magnesiação completa do substrato. A necessidade de excesso da base também pode demandar uma quantidade maior de eletrófilo, já que parte deste pode ser perdido em reações paralelas com o excesso de base.²⁷

Estudos recentes de Knochel e colaboradores demonstraram que a complexação de cloreto de lítio com amidetos de magnésio (bases de Hauser) aumenta a solubilidade da base em solventes orgânicos, uma vez que o sal utilizado diminui a formação de agregados. O esquema abaixo mostra a preparação destas bases a partir do *turbo*-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ utilizando aminas impedidas como 2,2,6,6-tetrametilpiperidina e diisopropilamina. A reação se procede a 25°C por 48 horas, resultando no reagente organometálico com concentrações máximas de 1,5 mol/L e 0,6 mol/L, respectivamente (Esquema 9).



Esquema 9: Preparação de amidetos de Mg/Li do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

A melhor solubilidade e reatividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em comparação com as bases de Hauser, sugere que amidetos de magnésio possuem estruturas monoméricas. Evidências a respeito desta teoria foram reportadas por Mulvey e colaboradores,²⁸ que através da avaliação da estrutura cristalina da molécula observaram a presença de dois átomos de cloro em ponte com dois metais, no caso Mg e Li (Figura 3).

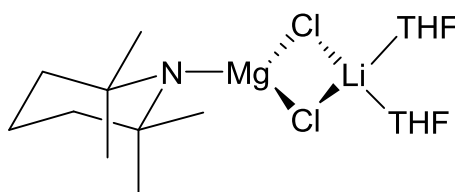
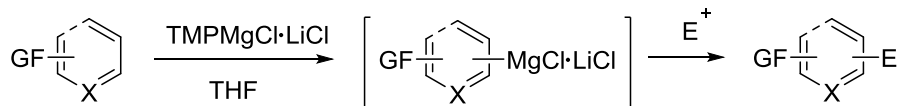


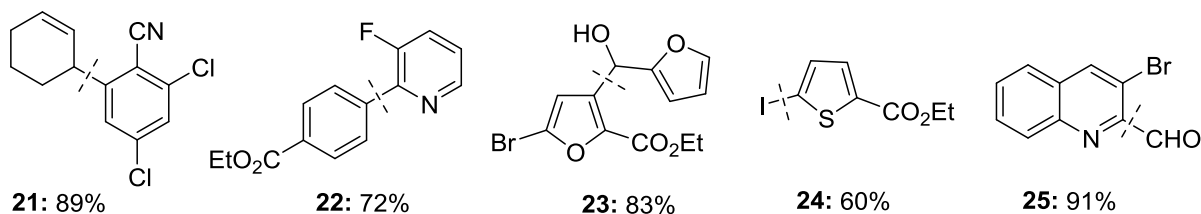
Figura 3: Estrutura da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

A partir dos reagentes organomagnésio obtidos via metalação direta, uma gama de eletrófilos podem ser utilizados na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Alguns exemplos (**21-25**) são apresentados no esquema abaixo (Esquema 10).



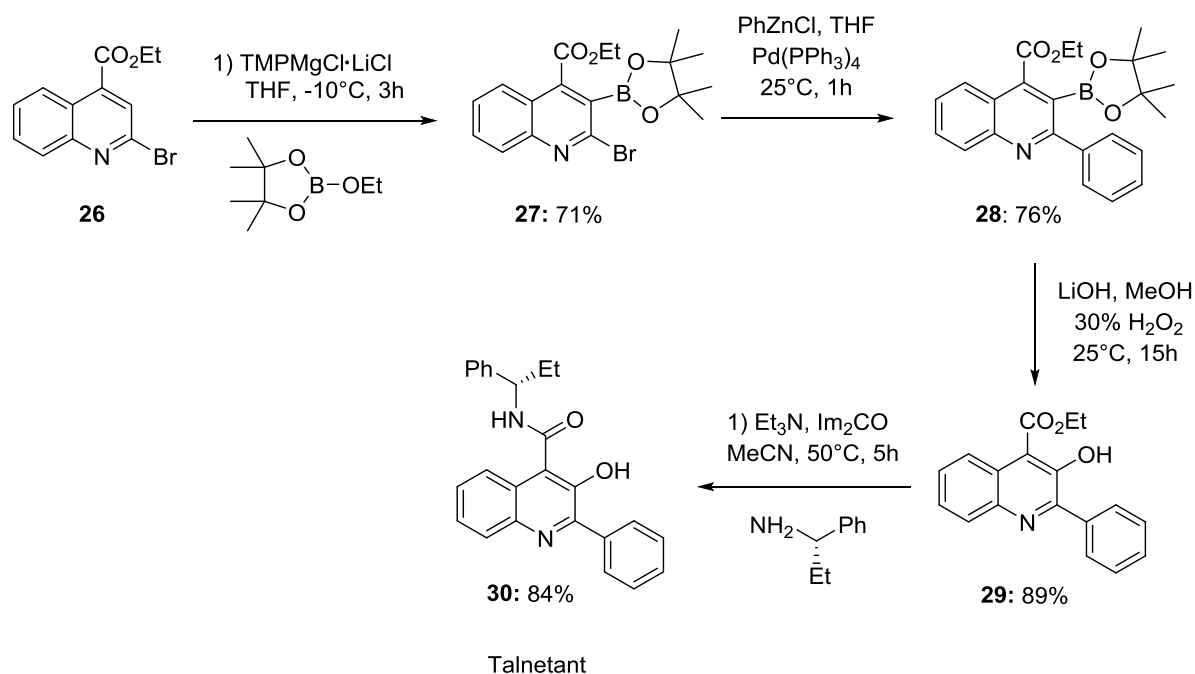
GF= F, Cl, Br, CN, CO₂R, OMe.

X= CH, O, S, N



Esquema 10: Esquema geral da magnesiação de arenos e heteroarenos utilizando TMPMgCl·LiCl.

Após os primeiros estudos com a base TMPMgCl·LiCl, em 2007, Boudet e colaboradores²⁹ utilizaram esse reagente em uma das etapas reacionais na síntese total do talnetant (**30**), um antagonista do receptor NK3, demonstrando a aplicabilidade desse reagente na síntese de moléculas bioativas (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese total do talnetant.

Apesar da versatilidade da base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em reações de metalação dirigida e dos diversos eletrófilos utilizados na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos, observa-se que para arenos pouco ativados como benzoato de *tert*-butila (**35**), a base mista de magnésio de lítio não é suficientemente forte para desprotonar o anel aromático em questão.

Sendo assim, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas Mg/Li, os bisamidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio $[(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}]$. De forma complementar, outras bases metálicas (**32-34**) foram desenvolvidas como apresentado na Figura 4.

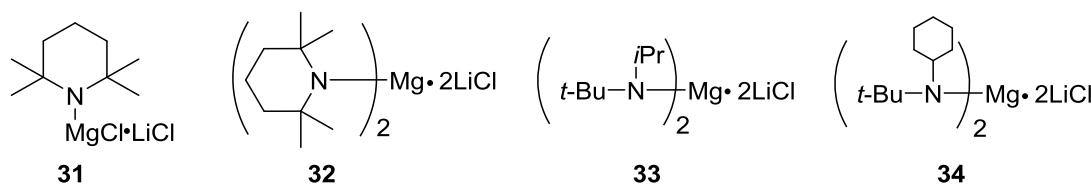
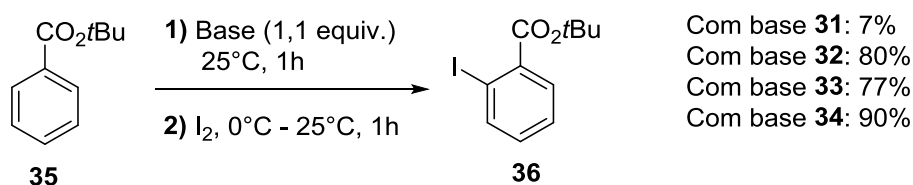


Figura 4: Amidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio.

O estudo de reatividade das bases **31-34** frente ao composto **35** (benzoato de *tert*-butila) foi realizado por Clososki e colaboradores. Quando utilizados 1,1 equivalentes de base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**31**), na temperatura de 25°C por 1 hora, o produto iodado foi obtido em apenas 7% de rendimento. Por outro lado, a magnesiação do composto **35** foi realizada com sucesso quando as dibases de magnésio **32-34** foram utilizadas nas mesmas condições reacionais. Conforme apresentado no Esquema 12, o produto iodado **36** foi obtido em altos rendimentos (80%, 77% e 90%, respectivamente), sendo que a base $[\text{tBu}(i\text{-Pr})\text{N}]_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**33**) apresentou a melhor capacidade de magnesiação em relação as demais.



Esquema 12: Reação do benzoato de *tert*-butila com bases organometálicas do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$.

1.3. Metalação de Nitrilas

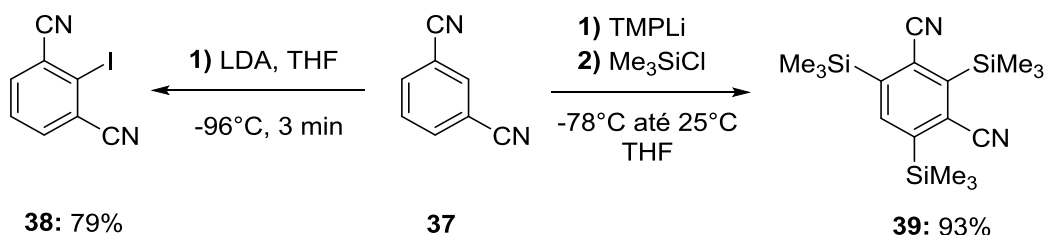
As nitrilas pertencem a uma classe de compostos de grande importância química, pois além das aplicações como intermediários sintéticos para produtos farmacêuticos e agrícolas apresentam versatilidade como precursores na síntese de várias moléculas bioativas.^{30,31,32,33} Nitrilas funcionalizadas são encontradas em produtos naturais e podem ser transformadas em uma variedade de grupos funcionais tais como: aminas, cetonas, ácidos carboxílicos e amidas,^{14,34} assim como, podem ser utilizados como material de partida na síntese de heterocíclis.³⁵ Consequentemente, existe um grande interesse no desenvolvimento de métodos para síntese de moléculas contendo este grupo funcional.

Devido à sua importância, nos últimos anos foram desenvolvidas várias estratégias sintéticas de preparação de compostos contendo grupo nitrila, dentre estes, os métodos comumente utilizados envolvem reação de Rosenmund-von Braun a partir de haletos e reação de Sandmeyer a partir de anilinas.¹² Outras reações como desidratação de aldoximas,³⁶ oximas,³⁷ amidas³⁸ e reações de cianação de haletos aromáticos catalisadas por paládio são também empregadas, pois normalmente levam aos produtos em altos rendimentos.^{39,40,41}

As estratégias comumente escolhidas para preparação de reagentes organometálicos aromáticos contendo o grupo nitrila são as reações de inserção direta de magnésio,⁴² troca halogênio-metal utilizando reagentes organolítio^{43,44} e de Grignard.^{45,46,47,48} Por outro lado, alguns amidetos de lítio, tais como diisopropilamideto de lítio (LDA) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidinato de lítio (TMPLi), já foram utilizadas em reações de *orto*-litação de nitrilas aromáticas.^{49,50,51}

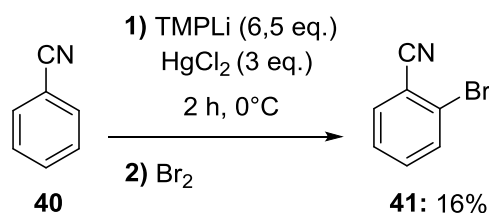
Contudo, em alguns estudos os reagentes organolítios se mostraram instáveis, especialmente no caso da benzonitrila, onde apenas produtos obtidos através do trapeamento *in situ* com eletrófilos foram isolados em bons rendimentos.³¹

Krizan e colaboradores³¹ descreveram a funcionalização do composto 1,3-dicianobenzeno empregando o LDA à -96°C, utilizando em seguida o iodo como eletrófilo, levando assim ao 2-iodo-1,3-dicianobenzeno (**38**) com 79% de rendimento. No entanto, quando a base TMPLi foi utilizada em excesso (3 equivalentes), o produto trissubstituído com trimetilsilano foi obtido através do trapeamento *in situ* do eletrófilo em THF, com rendimento de 93% (Esquema 13).³³



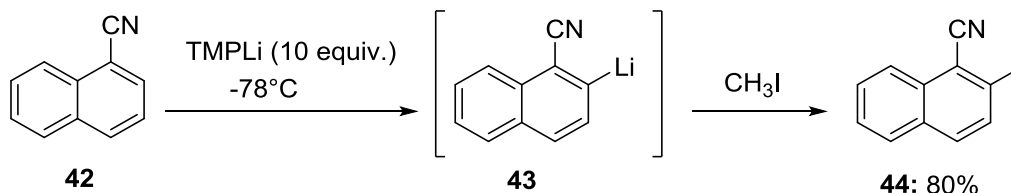
Esquema 13: Reação de 1,3-dicianobenzeno utilizando bases de lítio.

Eaton e Martin descreveram a reação de *orto*-substituição de mercúrio em benzenos ativados utilizando como reagentes organometálicos TMPLi em excesso (6,5 equivalentes) na presença de HgCl_2 . A funcionalização da benzonitrila (**40**) utilizando bromo como eletrófilo foi realizada à 0°C com tempo reacional de 2 horas, porém o produto halogenado **41** foi obtido em 16% de rendimento (Esquema 14).⁵²



Esquema 14: Reação da benzonitrila com TMPLi.

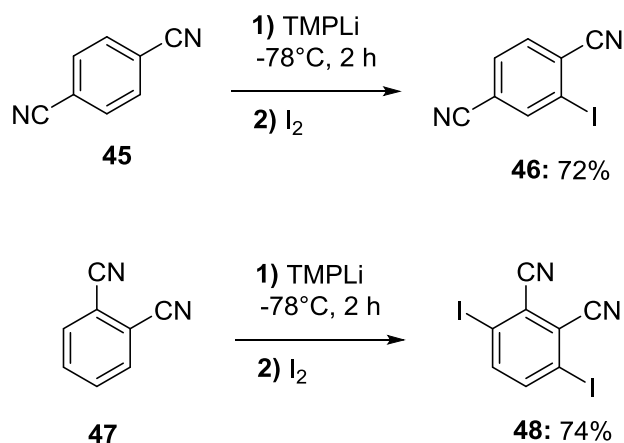
A metalação da naftalenocarbonitrila (**42**) com excesso de TMPLi (10 equivalentes) à -78°C , seguido da reação com diferentes eletrófilos (iodometano, clorotrimetilsilano, difenildisseleneto, dentre outros), realizado por Fraser e Savard,⁵³ levou ao isolamento de vários naftalenos funcionalizados em bons rendimentos (80-85%). O Esquema 15 apresenta a reação do composto **42** utilizando a base TMPLi com subsequente *quench* com iodo metano, o qual resultou no composto **44** com 80% de rendimento.



Esquema 15: Metilação da naftalenocarbonitrila mediada pela base TMPLi

A partir da metodologia descrita por Fraser e Savard, *orto*-iodoarenonitrilas foram preparadas em bons rendimentos pela reação de nitrilas aromáticas com TMPLi

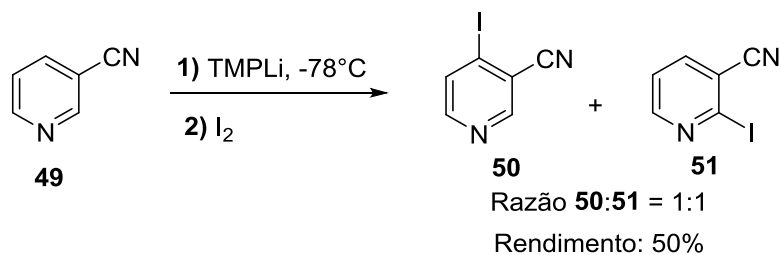
à -78°C . A metalação de 1,4-dicianobenzeno (**45**) seguido da reação com iodo resultou no produto funcionalizado **46** com 72% de rendimento, enquanto que a reação com o composto 1,2-dicianobenzeno (**47**) fornece o produto 2,3-diciano-1,4-diiodobenzeno (**48**) com 74% de rendimento, conforme demonstrado no Esquema 16.



Esquema 16: Funcionalização do dicianobenzeno mediado por TMPLi.

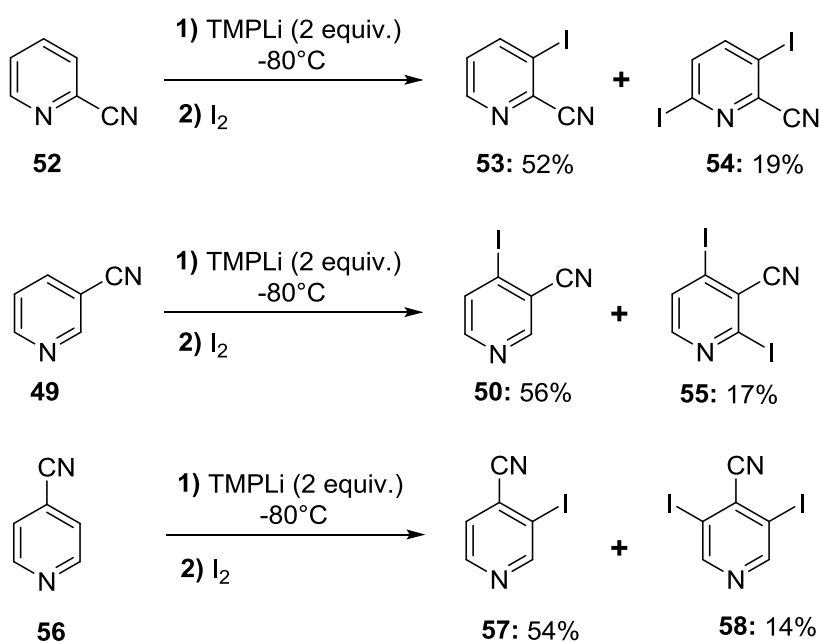
Por outro lado, quando Mongin e colaboradores⁵⁴ estudaram a metalação da benzonitrila utilizando combinações de TMPLi e cloreto de zinco na presença de TMEDA (tetrametiletilenodiamina), o produto iodado foi obtido com rendimento moderado de 52%.

Compostos heterocíclicos contendo grupo nitrila como cianotiofeno e cianopiridinas também já foram estudados utilizando bases de lítio como LDA e TMPLi. Por exemplo, Pletnev e colaboradores descreveram a *orto*-litação da 3-tiofenocarbonitrila empregando TMPLi como base e iodo como eletrófilo. A metalação deste substrato à -78°C e tempo reacional de 2 horas resultou no produto iodado com 87% de rendimento. Contudo, quando o mesmo procedimento e condições reacionais foram aplicados ao composto 3-piridinacarbonitrila (**49**), observou-se uma mistura de regioisômeros (**50:51**), isolados na proporção 1:1 (50% de rendimento) conforme demonstrado no Esquema 17.



Esquema 17: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila mediada pela base TMPLi.

Cailly e colaboradores investigaram a reatividade da 2-piridinacarbonitrila (**52**), 3-piridinacarbonitrila (**49**) e 4-piridinacarbonitrila (**56**) frente a um excesso da base TMPLi. Quando foram utilizados 2 equivalentes de TMPLi à -80°C, seguido da reação de eletrófilos halogenados como iodo (I₂), hexacloroetano (C₂Cl₆) e tetrabromometano (CBr₄), piridinas funcionalizadas foram obtidas em rendimentos moderados. Por outro lado, quando iodo molecular foi utilizado como eletrófilo, produtos monossustituídos e dissustituídos foram obtidos (Esquema 18). Além disso, quando hexacloroetano foi utilizado como eletrófilo, somente a 3-piridinacarbonitrila levou a uma mistura de regioisômeros monossustituídos. Finalmente, a *orto*-funcionalização de 2-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila com bromo e cloro resultou na formação de um único produto em bons rendimentos (69-75%).⁵⁵

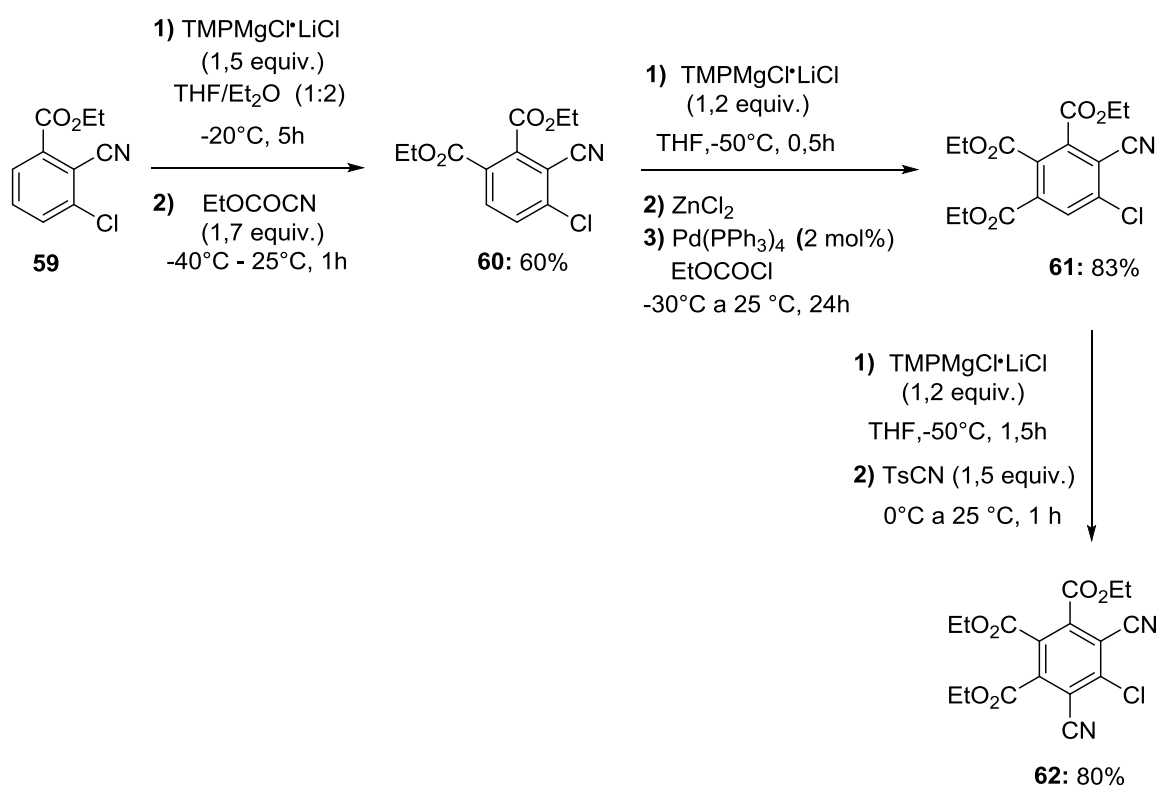


Esquema 18: Funcionalização de cianopiridinas mediada por TMPLi.

Embora exista um enorme volume de informações na literatura sobre reações com bases de lítio, até o momento, os melhores resultados sobre a metalação de nitrilas aromáticas foram alcançados quando bases de magnésio,^{56,57} de zinco,^{58,59} manganês e de alumínio⁶⁰ foram utilizadas. As bases mistas de lítio e magnésio são reagentes relativamente novos e, conseqüentemente, ainda foram pouco explorados em síntese orgânica. No entanto, alguns resultados interessantes sobre a metalação de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas já foram publicados, demonstrando o potencial destes reagentes na síntese de moléculas funcionalizadas.

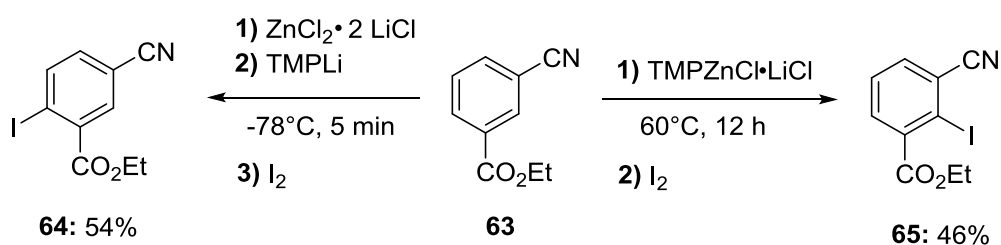
A metalização com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ permite a metalação consecutiva de anéis aromáticos permitindo a obtenção de novas moléculas altamente funcionalizadas. Em uma contribuição bastante interessante, Lin e colaboradores descreveram a multifuncionalização do composto **59** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em sucessivas reações de metalação. As reações foram realizadas sob baixa temperatura ($-50\text{ }^\circ\text{C}$) em THF, resultando na benzonitrila hexassubstituída **62** em 80% de rendimento (Esquema 19).

61



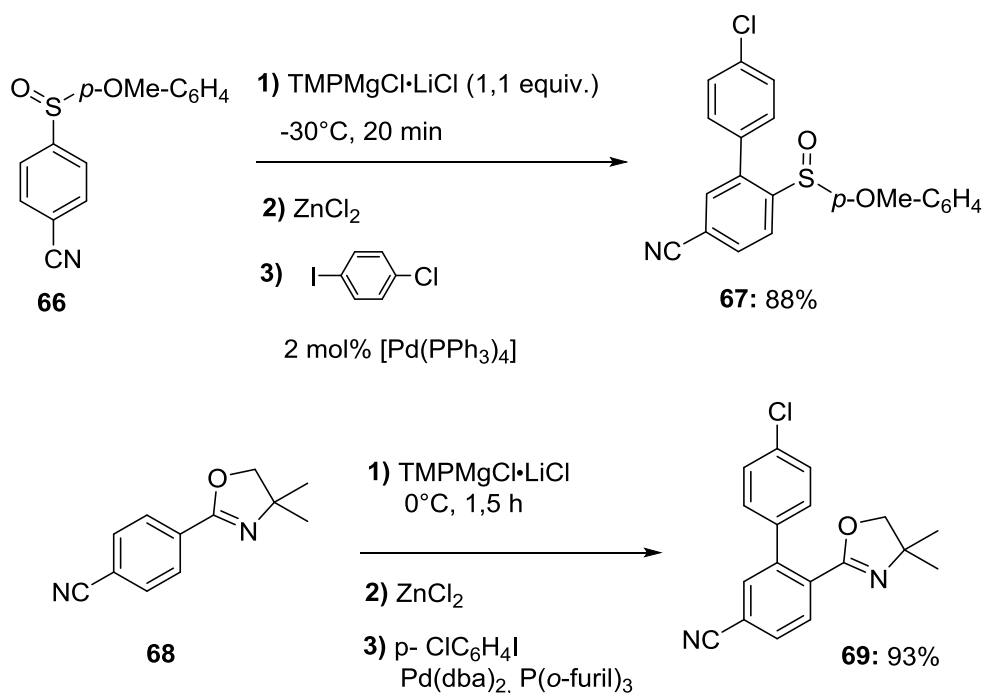
Esquema 19: Preparação da benzenonitrila hexa-substituída **62** mediada por três metalizações consecutivas com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Recentemente, Frishmuth e colaboradores relataram a funcionalização regioseletiva da benzonitrila 3-cianobenzoato de etila (**63**).⁶² Neste estudo, diferentes bases foram utilizadas como $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e TMPLi na presença de cloreto de zinco complexado com cloreto de lítio ($\text{ZnCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$). A reação com a base de zinco procedeu-se em 12 hora à 60°C e o subsequente *quench* com iodo resultou no composto **65** em 46% de rendimento. Por outro lado, quando a base de lítio foi utilizada na presença do sal metálico a regioseletividade da reação foi alterada, e a posição de metalação ocorreu na posição *orto* ao grupo éster. O intermediário organolítico foi obtido à -78°C por 5 min utilizando a base TMPLi , seguido da reação de iodólise, fornecendo o produto **64** em 54% de rendimento (Esquema 20).



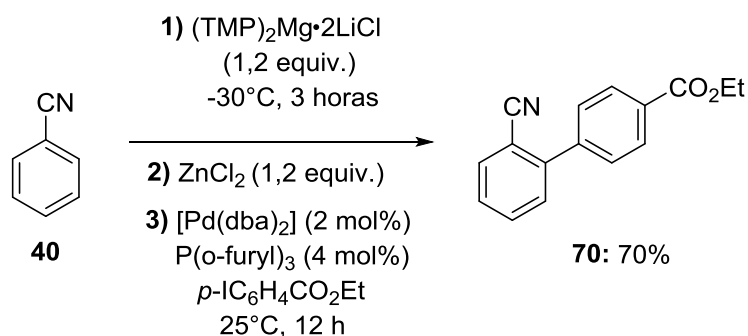
Esquema 20: Reação de funcionalização de 3-cianobenzoato de etila.

Benzonitrilas *para*-substituídas com grupos fortemente dirigentes como sulfóxidos e oxazolinas do tipo **66** e **68**, respectivamente, podem ser metaladas empregando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,1 equiv.) sob baixas temperaturas.⁶³ Por exemplo, o produto biarilado **67** foi obtido em alto rendimento (88%), através da reação de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ à -30°C por 20 min, transmetalização com ZnCl_2 , seguido da reação de acoplamento cruzado de Negishi, utilizando 1-cloro-4-iodobenzeno como eletrófilo e 2 mol% de paládio tetrakis $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Da mesma forma, a base mista de magnésio e lítio ($\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) foi eficiente na magnesiação de benzonitrila *para*-substituída com o anel oxazol a 0°C durante 1,5 horas. A reação do intermediário organometálico com o eletrófilo 1-cloro-4-iodobenzeno e sistema de catalisador $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(\text{o-furil})_3$, resultou na formação do produto **69** em 93% de rendimento, conforme demonstrado no esquema abaixo (Esquema 21).



Esquema 21: Reação de benzonitrilas para-substituídas com a base TMPMgCl·LiCl.

Clososki e colaboradores descrevem a *orto*-magnesiação de benzonitrila utilizando o diamideto misto de magnésio e lítio TMP₂Mg·2LiCl. Após a etapa de metalação realizada à 0°C durante 3 horas e transmetalacão com ZnCl₂, o intermediário foi submetido a reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando *p*-IC₆H₄CO₂Et como eletrófilo, resultando no produto biarilado **70** com 70% de rendimento (Esquema 22).⁶⁴

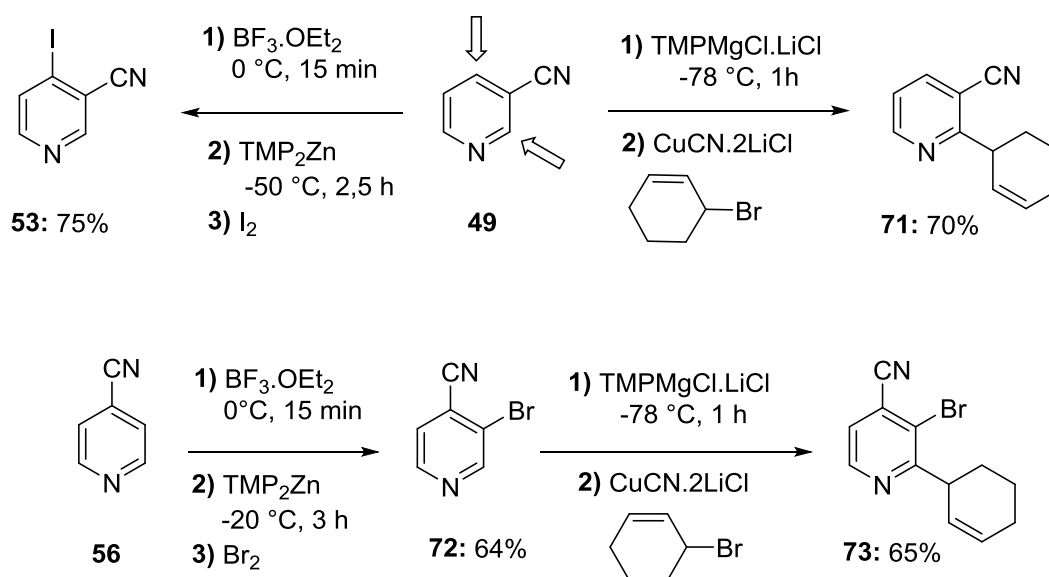


Esquema 22: Arilação da benzonitrila mediada pela base TMP₂Mg·2LiCl.

Metalações regioseletivas de piridinacarbonitrila utilizando bases mistas de magnésio (TMPMgCl·LiCl) e Zinco (TMP₂Zn) complexadas com cloreto de lítio, foram

descritas por Knochel e Diène. Piridinas funcionalizadas foram preparadas a partir da reação de 3-piridinacarbonitrila (**49**) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, à -78°C por 1 hora. Após a etapa de alilação utilizando o eletrófilo 3-bromociclo-hexeno na presença de sal de cobre ($\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$), o produto foi obtido com 70% de rendimento. Por outro lado, quando o $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ foi adicionado previamente ao substrato, seguido da etapa de metalação com a dibase de zinco (TMP_2Zn), a regioseletividade da reação foi alterada, e o produto iodado na posição *orto* a nitrila foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 23).

Similarmente, a funcionalização do composto 4-piridinacarbonitrila foi realizada utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ e a base TMP_2Zn à -20°C durante 3 horas com subsequente adição de bromo ao organozinco formado. Após a obtenção do produto bromado em 64% de rendimento, uma segunda funcionalização com brometo de alila (3-bromociclohexeno) foi realizada utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ à -78°C por 1 hora, resultando no produto difuncionalizado **73** em 65% de rendimento (Esquema 23).⁶⁵

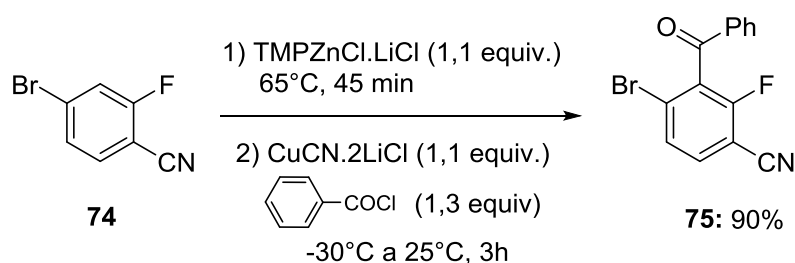


Esquema 23: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila utilizando amidetos mistos de Mg/Li e Zn/Li.

Assim como os amidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio, as bases organometálicas mistas de zinco e lítio tem demonstrado grande potencial na síntese de novos reagentes organozinco funcionalizados.

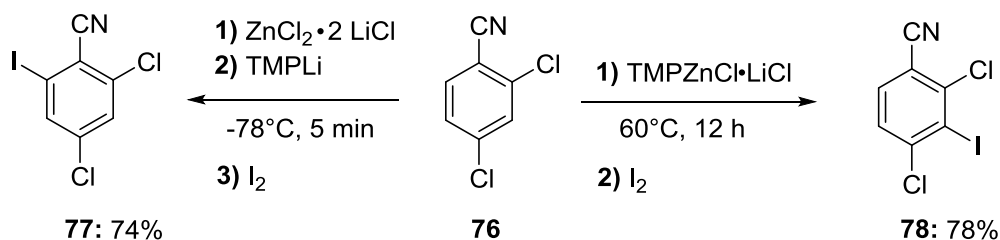
Compostos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons como halogênio e grupo éster, são facilmente metalados com bases de zinco complexadas com cloreto de lítio. Diversos trabalhos têm sido publicados demonstrando a versatilidade de reagentes organozinco que podem ser submetidos a reação com diferentes eletrófilos para obtenção de moléculas multifuncionalizadas.

Em 2010, Bresser e colaboradores descreveram a funcionalização da 2-flúor-4-bromobenzonitrila em larga escala (50 mmols), utilizando a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. O produto benzoilado foi obtido em 90% de rendimento a partir da reação do intermediário zincado com sal de cobre ($\text{CuCN}\cdot\text{LiCl}$) e cloreto de benzoila, conforme demonstrado no esquema 24.⁶⁶



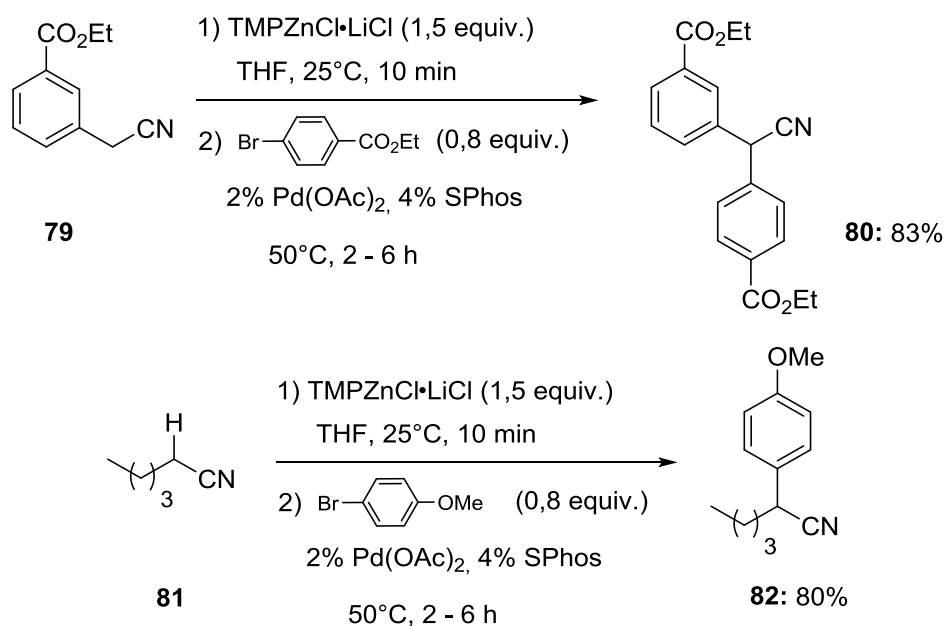
Esquema 24: Funcionalização da 2-flúor-4-bromobenzonitrila utilizando a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$.

Frishmuth e colaboradores reportaram a funcionalização regioseletiva da benzonitrila halogenada 2,4-diclorobenzonitrila (**76**). Neste estudo, diferentes bases foram utilizadas como $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e TMPLi na presença de cloreto de zinco complexado com cloreto de lítio ($\text{ZnCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$). A reação com a base de zinco procedeu-se à 60°C por 12 horas e subsequente *quench* com iodo resultou na benzonitrila funcionalizada em 78% de rendimento. Por outro lado, quando utilizado a base de lítio na presença do sal metálico a regioseletividade da reação foi alterada, e a posição de metalação ocorreu na posição *orto* ao grupo nitrila. O intermediário organolítio foi obtido a -78°C por 5 min utilizando a base TMPLi , seguido da reação de iodólise, fornecendo o produto **78** em 74% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25: Funcionalização da 2,4-diclorobenzonitrila (**76**) utilizando a base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ e TMPLi .

Nitrilas benzílicas e alifáticas, podem sofrer reações de α -arilação utilizando como base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (1,5 equiv.) à 25°C por 10 minutos, seguido da adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), ligante SPhos (4 mol%) e 4-bromobenzoato de etila (0,8 equiv.) como eletrófilo. O esquema abaixo mostra a mono- α -arilação da nitrila benzílica do tipo **79** e nitrila alifática do tipo **81** com rendimentos de 83% e 80%, respectivamente (Esquema 26).



Esquema 26: Reação de funcionalização de nitrilas benzílicas e alifáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$.

Objetivos

2. OBJETIVO

Considerando a importância sintética de nitrilas aromáticas para a síntese de produtos naturais e de moléculas bioativas, o objetivo deste trabalho consistiu em estudar a reatividade e regioseletividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em reações de metalação dirigida de diversos substratos aromáticos e heteroaromáticos contendo o grupo nitrila. Além disso, um estudo sobre reatividade dos respectivos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos foi também planejada, visando a obtenção de derivados funcionalizados de interesse sintético.

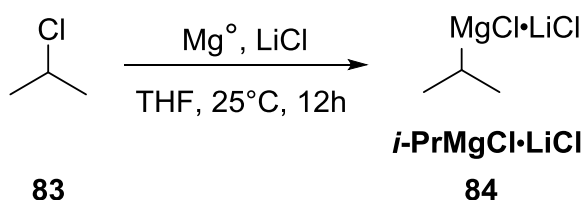
Resultados e Discussões

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação dos reagentes organometálicos

3.1.1. Preparação do reagente “turbo Grignard”

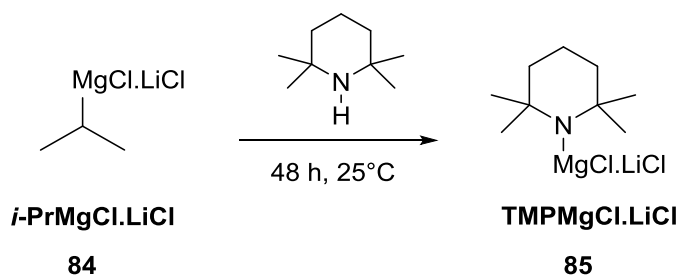
O reagente organometálico *i*-PrMgCl•LiCl (**84**) também conhecido como “*turbo* Grignard”, é um dos reagentes utilizados na preparação das bases mistas de magnésio e lítio.⁶⁷ Este reagente foi preparado pela adição do cloreto de isopropila (*i*-PrCl) **83** ao magnésio metálico e LiCl (*i*-PrCl/Mg/LiCl = 1:1:1) em THF (Esquema 1). A escolha deste haleto de alquila em detrimento a outros haletos, baseia-se no impedimento estérico que o grupo isopropila confere ao reagente organometálico tornando-o mais seletivo. Antes que o cloreto de isopropila fosse adicionado ao sistema, uma pequena quantidade de dicloroetano seco foi adicionada, o qual atua removendo a superfície oxidada do metal, tornando o magnésio ativo para a reação com o haleto de alquila. O sistema permaneceu sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente e, posteriormente, foi titulado utilizando uma solução de iodo/THF para obtenção da concentração do reagente. Desta forma, foi possível obter o reagente em concentrações que variaram de 0,8 a 1,2 mol/L.



Esquema 27: Preparação do *turbo*-Grignard.

3.1.2. Preparação de base TMPMgCl•LiCl⁶⁸

A base mista de lítio e magnésio TMPMgCl•LiCl foi preparada a partir da reação de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina com 1 equivalente do *turbo*-Grignard (*i*-PrMgCl•LiCl) em THF à 25°C por 48 horas (Esquema 28).

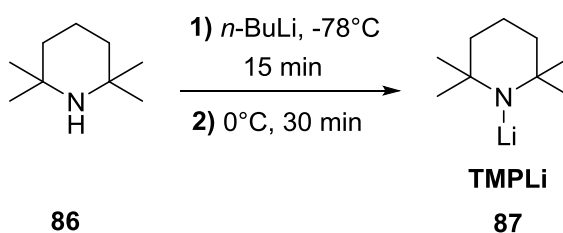


Esquema 28: Preparação da base mista de magnésio e lítio.

De acordo com a literatura, este método permite a preparação da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em rendimentos quantitativos.⁶⁹ Após o término da reação, a base de magnésio foi titulada com uma solução de ácido benzóico em THF, utilizando como indicador o composto 4-(fenilazo) difenilamina. A titulação colorimétrica, realizada a 0°C , possui ponto de viragem laranja-vermelho, e indicou que as concentrações da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ variaram entre 0,8 e 1,0 mol/L em THF, cujos valores estão de acordo com o observado na literatura.^{45,70}

3.1.3. Preparação da base TMPLi

A base TMPLi foi preparada por meio da reação da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**86**) com *n*-BuLi a -78°C por 15 minutos e posteriormente a mistura reacional foi agitada a 0°C por 30 minutos (Esquema 29).



Esquema 29: Preparação da base TMPLi.

3.2. Metação de nitrilas

3.2.1. Estudos de funcionalização de furanocarbonitrila e tiofenocarbonitrila

Furanos e tiofenos funcionalizados são estruturas presentes em diversos produtos naturais, sendo também de grande interesse para estudos que visam a descoberta de moléculas bioativas. Desse modo, várias estratégias sintéticas para viabilizar a síntese destes compostos foram desenvolvidas ao longo dos anos.^{71,72} No que diz respeito ao uso de reagentes organometálicos, estudos de funcionalização de anéis heteroaromáticos do tipo furano e tiofeno foram realizados utilizando bases de lítio, magnésio e cádmio na presença ou ausência de sais de zinco ou cádmio. Entretanto, substratos contendo grupos funcionais reativos foram pouco explorados, sendo este o caso do grupo nitrila. Considerando o grande potencial de aplicação de seus derivados funcionalizados, a metalação das nitrilas heterocíclicas **88-91** (Figura 5) com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi investigada em nosso laboratório.

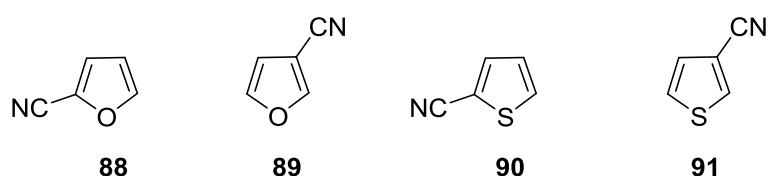


Figura 5: Estrutura química da 2-furanocarbonitrila (**88**), 3-furanocarbonitrila (**89**), 2-tiofenocarbonitrila (**90**) e 3-tiofenocarbonitrila (**91**).

Inicialmente, realizou-se um estudo de termoquímica computacional para obter os valores teóricos de pKa de cada hidrogênio do anel heteroaromático. Nos últimos anos, o uso da química computacional para obter valores de pKa tornou-se uma importante ferramenta na orientação do planejamento experimental, sendo atualmente utilizada como apoio em estudos de metalação dirigida envolvendo anéis aromáticos e heterocíclicos.^{73,74,75}

Neste sentido, buscou-se através de estudos de termoquímica computacional uma previsão de qual hidrogênio seria o mais ácido nos sistemas estudados, com intuito de prever os possíveis sítios para ataque de uma base. Os estudos computacionais foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Ricardo Lourenço Vessecchi, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP, que vem desenvolvendo modelos para estudos em fase gasosa e condensada.^{76,77}

Inicialmente, buscou-se os conformeros mais estáveis para as nitrilas heterocíclicas, utilizando modelos fundamentados na mecânica molecular.

Posteriormente, os confôrmeros que apresentaram menor energia foram submetidos à otimização da geometria empregando o modelo químico-quântico B3LYP/6-31+G(d,p) implementado no programa Gaussian 03. O sistema solvente (THF) foi considerado pelo modelo do contínuo de polarizabilidade (PCM) e a energia de Gibbs foi obtida utilizando o mesmo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).^{78,79,80}

Os valores de pKa demonstrados na Figura 6 foram obtidos por empregar-se uma reação do tipo isodésmica entre uma molécula de furano/tiofeno e cada ânion formado pela desprotonação de um dos possíveis hidrogênios ácidos. A aplicação dessas reações permite obter resultados menos especulativos, pois combinam-se valores experimentais com os resultados obtidos através da química computacional.



Figura 6: Valores de pKa (em unidades de pKa) para cada átomo de hidrogênio calculado no modelo PCM/B3LYP/6-31+G(d,p).

Conforme demonstrado na Figura 6, os compostos **88-91** apresentaram valores de pKa que variaram de 25,0 a 32,2. O estudo computacional demonstrou que os hidrogênios mais ácidos, em THF, são os da posição *orto* a nitrila para os compostos 3-furanocarbonitrila (**89**) e 3-tiofenocarbonitrila (**91**), enquanto que para os compostos 2-furanocarbonitrila (**88**) e 2-tiofenocarbonitrila (**90**) os hidrogênios mais ácidos se encontram na posição *orto* ao heteroátomo do anel. Sendo assim, estudos metodológicos foram realizados utilizando a base TMPMgCl•LiCl, na presença ou na ausência de aditivos como ZnCl₂, a fim de verificar a reatividade desta base frente aos compostos **88-91**, assim como analisar qual o efeito exercido pela base em comparação com os valores de pKa calculados.

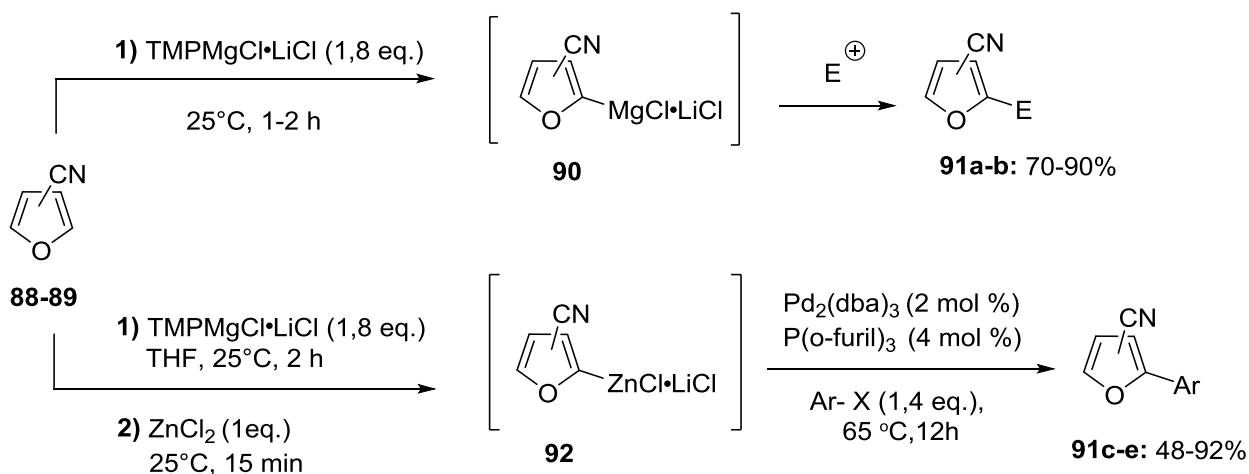
Neste sentido, foram feitos vários testes de condição para o substrato 2-furanocarbonitrila, variando-se a temperatura, equivalentes da base TMPMgCl•LiCl e tempo reacional. Na melhor condição encontrada foram utilizados 1,8 equivalentes da base TMPMgCl•LiCl, 1 hora de reação à temperatura ambiente, utilizando iodo

como eletrófilo, no qual resultou no produto iodado (**91a**) com 70% de rendimento (Tabela 1, Entrada 1).

Visto que a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi efetiva na magnesiação do composto 2-furanocarbonitrila (**88**), decidiu-se avaliar a reatividade do composto 3-furanocarbonitrila (**89**) frente a mesma base em diferentes condições reacionais seguido do *quench* com iodo. Na melhor condição reacional encontrada, foram utilizados 1,8 equivalentes da base e duas horas de reação à temperatura ambiente, conforme apresentado no Esquema 30. O produto iodado **91b** foi isolado com 90% de rendimento (Tabela 1, Entrada 2).

A partir do organomagnésio **90** outros eletrófilos foram utilizados, tais como amidas, aldeídos, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ e C_2Cl_6 , difenildissulfetos e difenildisselenetos (Esquema 30). Embora a alta reatividade dos aldeídos, estes não levaram a resultados satisfatórios quando usados como eletrófilos, tendo o mesmo ocorrido com dimetilformamida, que é outro eletrófilo bastante comum para este tipo de reação. Por outro lado, os produtos obtidos a partir dos eletrófilos $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$, C_2Cl_6 , difenildissulfeto e difenildisseleneto foram identificados por CG-EM, porém em baixa conversão, o que impediu seu isolamento.

Com o objetivo de sintetizar derivados biarílicos, o intermediário magnesiado foi submetido a reação de transmetalização com ZnCl_2 , seguido da adição de 2 mol% do catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 4 mol% de fosfina $\text{P}(\text{o-furil})_3$ em THF (Esquema 30). Após esta etapa, o organozinco **92** foi submetido à reação com diferentes haletos de arilas, e os produtos **91c-e** foram obtidos com rendimentos que variaram de 48% a 92%, conforme demonstrado na Tabela 1 (Entradas de 3 a 5).

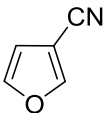
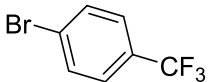
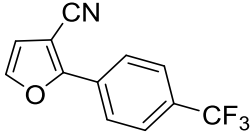
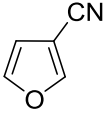
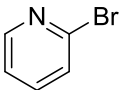
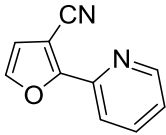
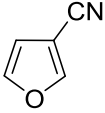
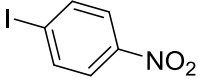
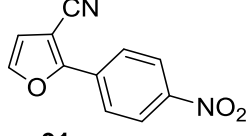


Esquema 30: Funcionalização de furanocarbonitrilas usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Dessa forma, os produtos de acoplamento cruzado de Negishi foram obtidos em bons rendimentos, a partir da reação de organozincos do tipo **92** (derivado de 2-furanocarbonitrila e 3-furanocarbonitrila, respectivamente), com haletos aromáticos. Os eletrófilos 1-bromo-4-trifluorobenzeno, 2-bromo-piridina e 1-iodo-4-nitrobenzono forneceram os produtos **91c**, **91d** e **91e** com rendimentos de 92%, 75% e 48%, respectivamente (Tabela 1, Entradas 3-5).

Tabela 1: Produtos obtidos através da metalação de furanocarbonitrila utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a
1		I_2	 91a	70
2		I_2	 91b	90

3^b			 91c	92
4^b			 91d	75
5^b			 91e	48

^aRendimento isolado/ ^bObtido via acoplamento de Negishi utilizando Pd(dba)₂ (2mol %) e P(o-furil)₃ (4 mol %).

Após a etapa de purificação, todos os derivados funcionalizados tiveram sua estrutura caracterizada por diferentes análises espectrométricas e espectroscópicas. Por exemplo, a posição de metalação do substrato 3-furanocarbonitrila (**89**) foi confirmada através da análise de RMN de ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H (Figura 7) do produto iodado **91b**, mostra a presença de um duplete em δ 6,60 integrando para um hidrogênio e a presença de outro duplete em δ 7,61 com a mesma integral. Esses hidrogênios acoplam entre si com uma constante de 2 Hz correspondente a sistemas heteroaromáticos do tipo furano com hidrogênios separados por uma ligação (¹J).

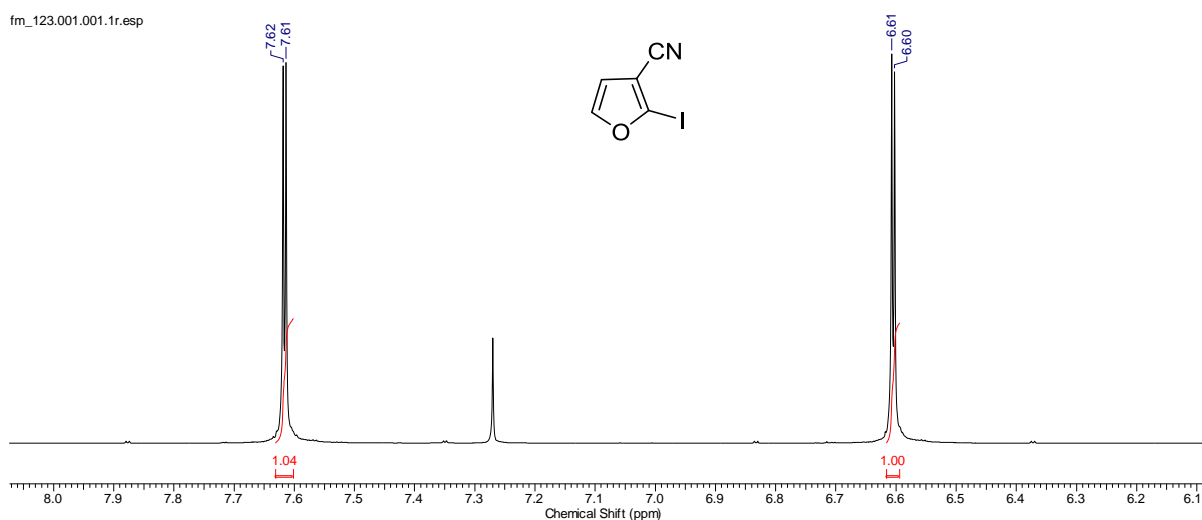
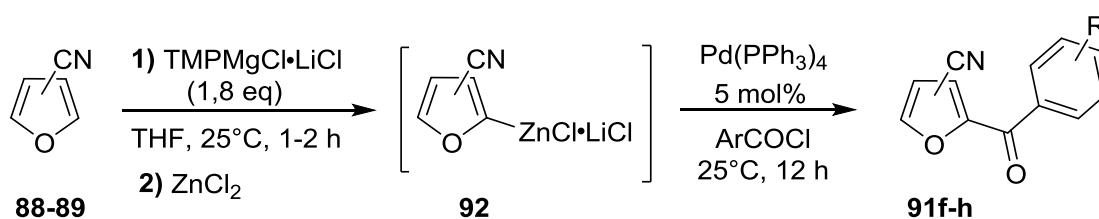
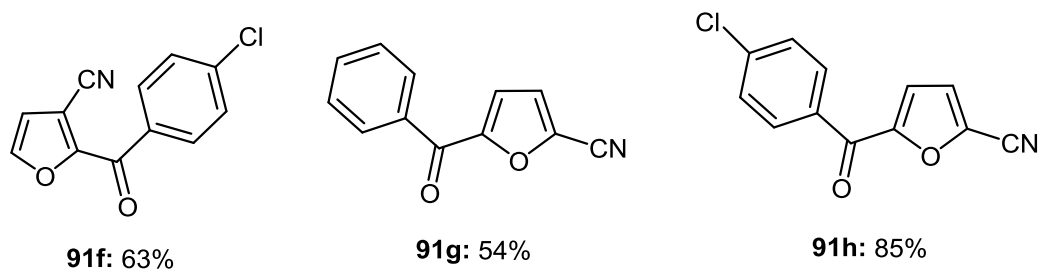


Figura 7: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **89** (400 MHz, CDCl_3).

Reações de benzoilação de compostos aromáticos e heteroaromáticos têm sido relatados na literatura utilizando reagentes organomagnésio e organozinco catalisados por paládio. Knochel e colaboradores descrevem a síntese da coelenteramina utilizando esta estratégia sintética baseado no protocolo de Negishi, em uma das etapas sintéticas da coelenterazina, um produto natural bioluminescente.^{81,82} Neste sentido, esta metodologia foi aplicada na síntese de derivados benzoilados utilizando cloretos ácidos na presença de paládio tetraquis $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, o que resultou em furanos funcionalizados em rendimentos que variaram de 52 a 85% (Esquema 31).



Esquema 31: Reação de benzoilação dos compostos **88** e **89** utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.



Esquema 32: Reações de benzoilação mediadas pela base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

A posição de funcionalização observada para os derivados da 3-furanocarbonitrila (**89**) foi confirmada através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C . É possível observar no espectro de RMN de ^1H (Figura 7), que o produto *para*-substituído com cloro (**91f**) apresenta um duplete em δ 7,72 ($J = 1,8$ Hz, 1H) e outro duplete em δ 6,90 ($J = 1,8$ Hz, 1H) referentes aos hidrogênios do anel furano e dois multipletos com deslocamento δ 8,08 e 7,52, ambos integrando para 2 hidrogênios.

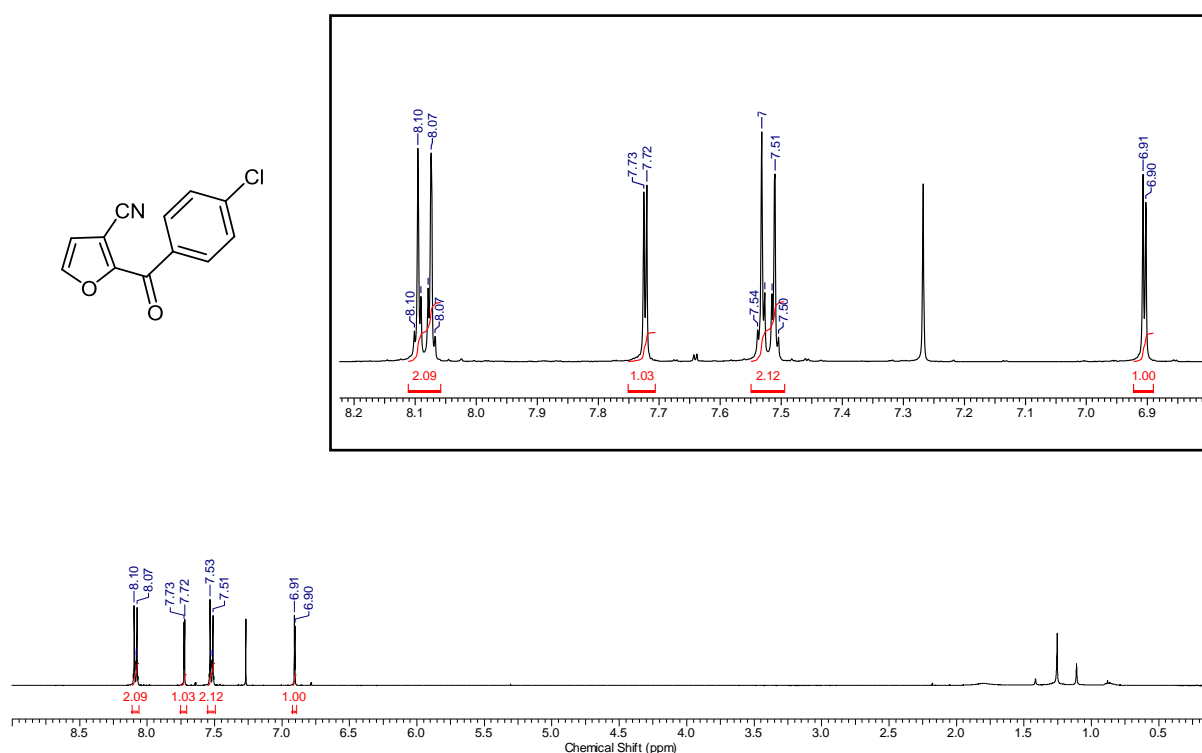
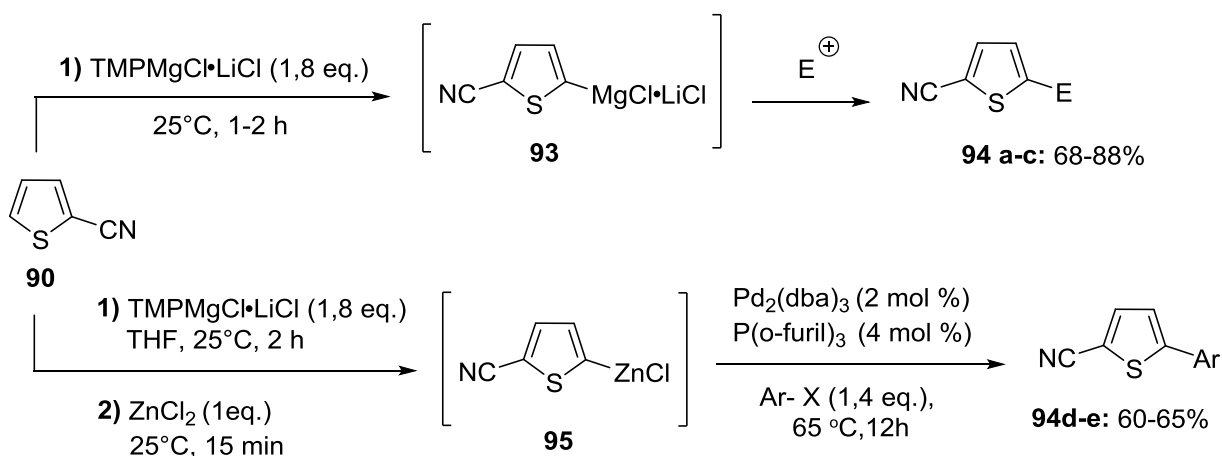


Figura 7: Espectro de RMN- ^1H do composto **91f** (400 MHz, CDCl_3).

Visto que a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi eficiente na metalação dirigida dos heterociclos **88** e **89**, decidiu-se avaliar a reatividade do composto 2-tiofenocarbonitrila (**90**) e 3-tiofenocarbonitrila (**91**) frente a mesma base em diferentes condições reacionais seguido do *quench* com iodo. Na melhor condição reacional encontrada, foram utilizados 1,8 equivalentes da base e duas horas de reação à temperatura ambiente conforme apresentado no esquema 33. O produto iodado **94a** foi isolado com 88% de rendimento (Tabela 2, Entrada 1).

A partir do intermediário organomagnésio **93**, outros eletrófilos foram utilizados, tais como amidas, aldeídos, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ e C_2Cl_6 , difenildissulfetos e difenildisselenetos (Esquema 33). Assim como no caso dos furanos, aldeídos e DMF não se mostraram bons eletrófilos para reação com os intermediários organomagnésio gerados. No caso das reações com $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ e C_2Cl_6 , assim como no caso anterior, os produtos foram identificados por CG-EM em baixa conversão, fato que impossibilitou sua purificação. Por outro lado, ciano-furanos funcionalizados com fenilssulfeto **94b** e fenilsseleneto **94c** foram obtidos com rendimentos de 68% e 76% respectivamente (Tabela 2, Entradas 2 e 3).

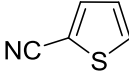
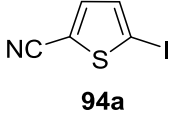
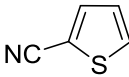
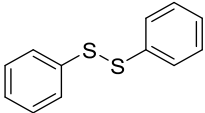
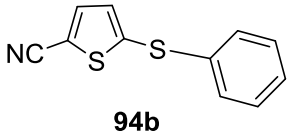
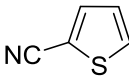
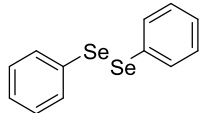
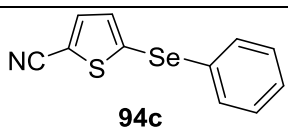
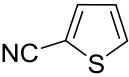
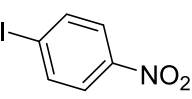
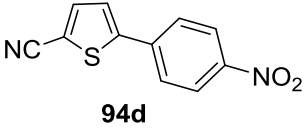
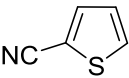
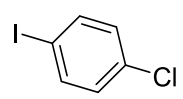
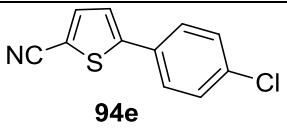


Esquema 33: Produtos obtidos via acoplamento cruzado de Negishi utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

O intermediário resultante da metalação de 2-tiofeno foi também usado em reações de arilação de Negishi, utilizando a mesma estratégia usada para os furanos. No caso, o acoplamento do intermediário organozinco correspondente com

1-iodo-4-nitrobenzeno e 1-iodo-4-clorobenzeno levou aos produtos desejados em rendimentos de 60% e 65%, respectivamente (Tabela 2, Entrada 4 e 5).

Tabela 2: Produtos obtidos através da metalação de 2-tiofenocarbonitrila com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, seguida da reação com eletrófilos.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a
1		I_2	 94a	88
2			 94b	68
3			 94c	76
4 ^b			 94d	60
5 ^b			 94e	65

^a Rendimento isolado/ ^b Obtido via acoplamento de Negishi utilizando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mol %) e $\text{P}(\text{o-furil})_3$ (4 mol %).

As posições de funcionalização observadas para os derivados da 2-tiofenocarbonitrila (**90**) a partir da reação de acoplamento cruzado de Negishi, foram confirmadas através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H expandido (Figura 8), os produtos arilados do tipo **94d-e** apresentam sinais característicos de acoplamento entre os hidrogênios do sistema heteroaromático do tipo tiofeno e do anel aromático *para*-substituído com cloro. É possível observar um duplete em δ 7,59 ($J = 4$ Hz, 1 H) e outro duplete em δ 7,25 ($J = 4$ Hz, 1 H)

correspondentes aos hidrogênios do anel tiofeno e dois duplos tripletos com deslocamento δ 7,52 e 7,41, ambos integrando para 2 hidrogênios correspondente ao anel aromático *para*-substituído.

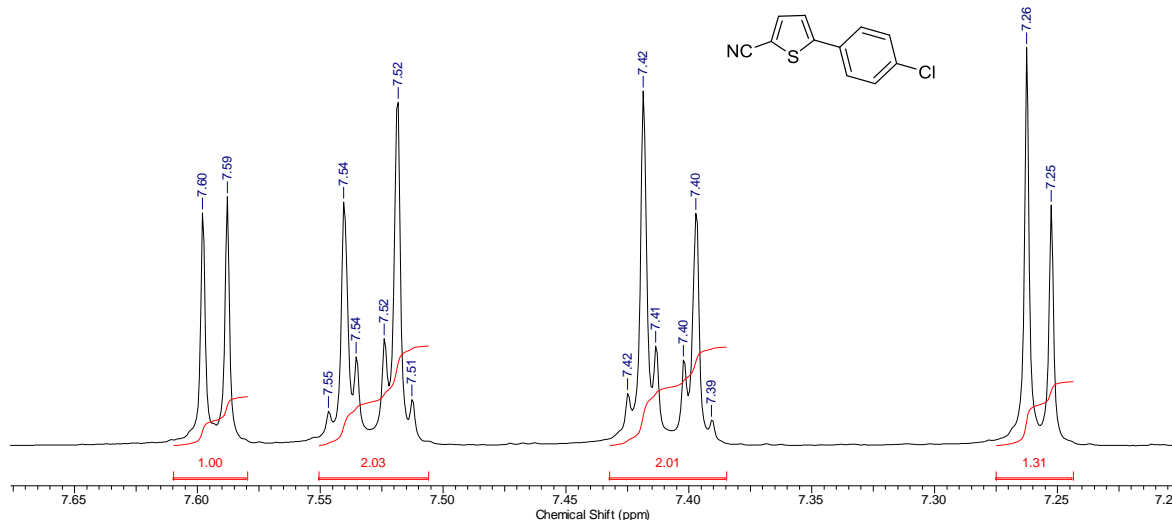
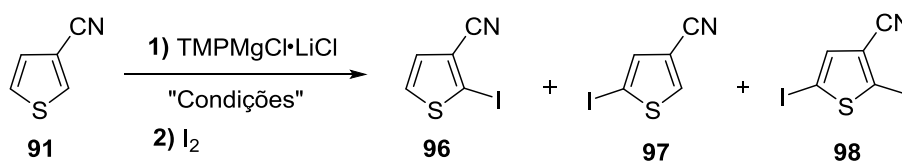


Figura 8: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **94e** (400 MHz, CDCl_3)

Estudos metodológicos similares aos descritos anteriormente para os compostos **88-90** foram realizados para 3-tiofenocarbonitrila (**91**). Inicialmente foram feitos vários testes utilizando diferentes equivalentes de base (1,2-2,2 equiv.) e tempos reacionais (1-3 h) à temperatura de 25°C , porém na maioria das condições testadas foram observados 3 produtos (**96**, **97** e **98**), de acordo com o esquema 34. As condições testadas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ estão descritos na Tabela 3.



Esquema 34: Metalação de 3-tiofenocarbonitrila (**91**) utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Tabela 3: Condições reacionais utilizadas nos estudos de metalação do composto 3-tiofenocarbonitrila utilizando a base TMPMgCl•LiCl.

Entrada	Tempo reacional (h)	Equiv. base	Composição CG (%)			
			91	96	97	98
1	1	1,2	23	60	-	4
2	2	1,2	13	75	-	2
3	3	1,2	16	72	-	3
4	1	1,4	3	69	4	20
5	2	1,4	6	74	-	14
6	1	1,8	7	43	-	33
7	2	1,8	8	49	6	36
8*	3	1,8	-	27	5	63
9	2	2,2	-	40	4	52
10*	3	2,2	4	54	9	28

* O substrato foi adicionado à uma solução de base

Como mostrado na Tabela 5, a adição da base TMPMgCl•LiCl ao substrato 3-tiofenocarbonitrila em THF, seguido da reação com iodo, resultou na formação de uma mistura de compostos monossustituídos (**96** e **97**) e dissustituídos (**98**).

Na Entrada 1 da Tabela 3 é possível observar que a reação de 3-tiofenocarbonitrila com 1,2 equivalentes da base durante 1 hora, resultou na formação do produto **96** com 60% de conversão e não foi observado a formação do regioisômero **97**. Visto que o regioisômero **96** foi obtido em uma maior proporção, decidiu-se testar diferentes condições reacionais com intuito de favorecer a formação deste produto. Deste modo, reações com maior tempo reacional foram testadas e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 e 3 horas, respectivamente (Tabela 3, Entradas 2 e 3), porém a composição química da reação não apresentou melhora significativa, e o produto **96** foi obtido com 70% de conversão. De acordo com os dados descritos nas Entradas 4-8, pode-se concluir que o aumento dos equivalentes (1,4 e 1,8 equiv.) da base TMPMgCl•LiCl ,

provocou uma diminuição da porcentagem do produto **96** e uma melhor conversão do produto **98**.

As posições de metalação dos regioisômeros **96** e **97** foram confirmadas por análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Por exemplo, no espectro de RMN de ^1H do regioisômero **96** observam-se dois dupletos, um em δ 7,48 ($J = 5,5$ Hz) e outro em δ 7,11 ($J = 5,5$ Hz) ambos com integral 1 (Figura 9). No caso do regioisômero **97**, dois dupletos são também observados em δ 7,93 ($J = 1,3$ Hz) e δ 7,41 ($J = 1,3$ Hz), ambos integrando para 1 hidrogênio (Figura 10).

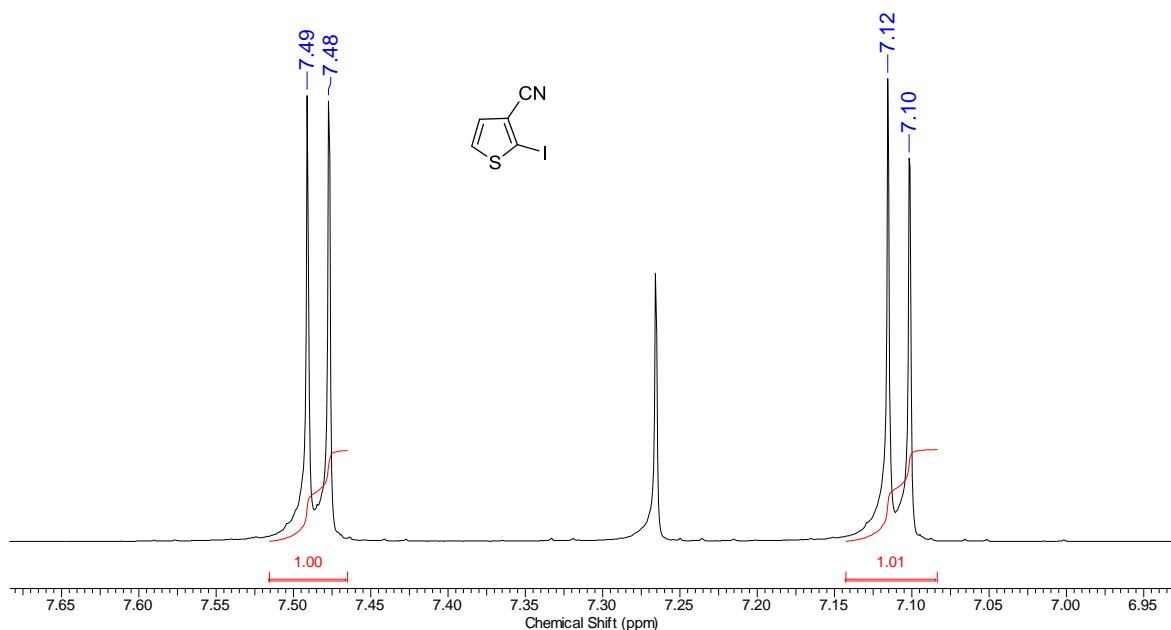


Figura 9: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **96** (400 MHz – CDCl_3).

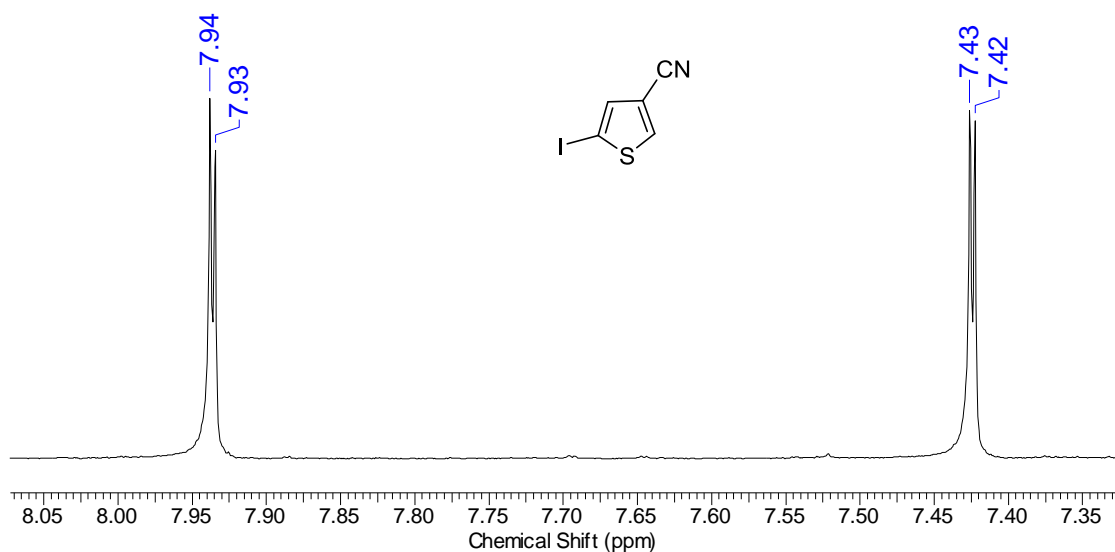
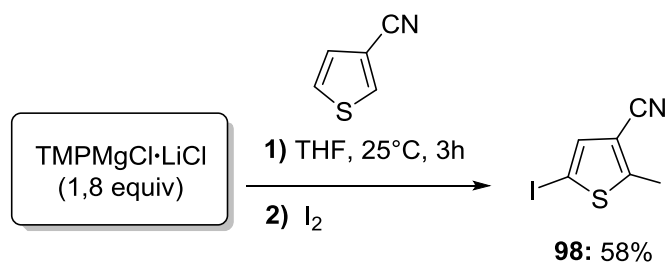


Figura 10: Ampliação do espectro de RMN de ¹H do composto **97** (400 MHz – CDCl₃).

Além disso, quando um grande excesso de base foi utilizado (1,8 equiv.), a formação do produto di-iodado **98** foi favorecida, sendo este observado em 63% de conversão após 3 horas de reação. Outro teste foi também realizado com 2,2 equivalentes de base (Tabela 3, Entrada 9), e o resultado indicou a formação dos produtos **96**, **97** e **98** na proporção 40:4:52%.

Sendo assim, decidiu-se testar as mesmas reações alterando a ordem de adição dos reagentes (Tabela 3, Entradas 8 e 10), onde 1,8 e 2,2 equivalentes da base foram adicionados ao substrato em THF, à 25 °C e agitação por 3 horas. No caso, observou-se uma melhor conversão do material de partida ao produto **98** quando foram utilizados 1,8 equivalentes da base. A partir da condição descrita na Entrada 8, o produto diiodado foi obtido com 58% de rendimento (Esquema 35).



Esquema 35: Funcionalização de 3-tiofenocarbonitrila utilizando a base TMPMgCl·LiCl.

A estrutura química do tiofeno **98** foi confirmada por meio de análises de RMN de ¹H, ¹³C, HMBC e HMQC. No espectro de RMN de ¹H observou-se somente um singlete em δ 7,22 com integrando para 1H, conforme demonstrado na Figura 11.

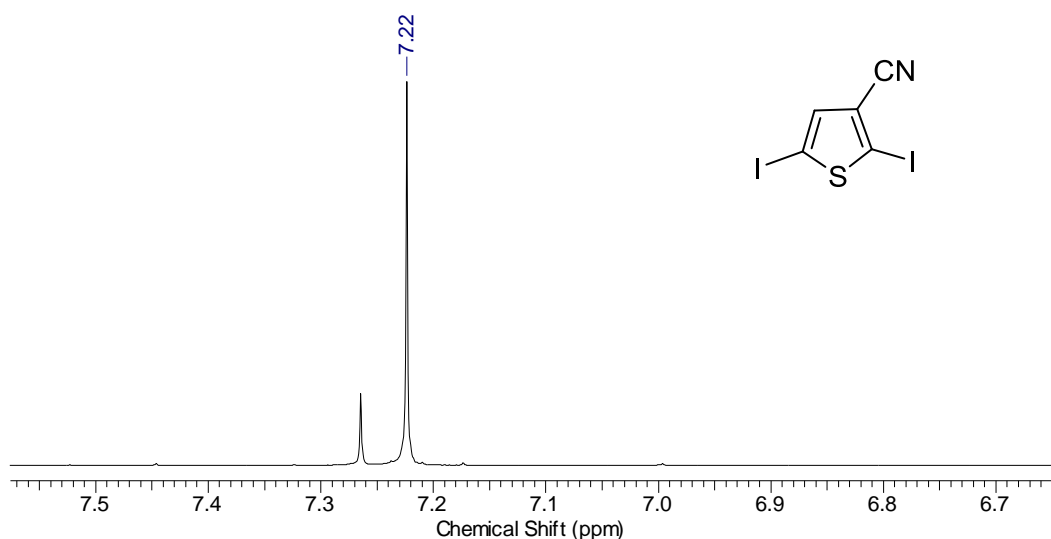
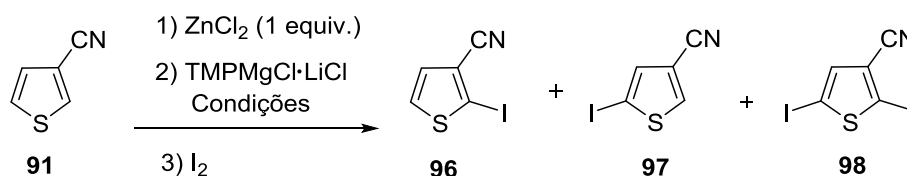


Figura 11: Ampliação do espectro de RMN de ¹H do composto **98** (500 MHz, CDCl₃).

Visto que as condições testadas para o substrato 3-tiofenocarbonitrila levaram a formação de uma mistura de produtos iodados, decidiu-se investigar diferentes condições reacionais, a fim de melhorar a regioselectividade e rendimento da reação. Sendo assim, foi testada a aplicação de uma metodologia descrita por Dong e colaboradores, onde bases mistas de magnésio e lítio na presença de cloreto de

zinco foram utilizadas na metalação dirigida de substratos heteroaromáticos como quinoxalinas seguido do *quench* com diferentes eletrófilos, resultando em heterocíclicos altamente funcionalizados e com bons rendimentos.⁸³ Neste sentido, decidiu-se estudar a reatividade do substrato 3-tiofenocarbonitrila utilizando $ZnCl_2$, conforme demonstrado no Esquema 36.



Esquema 36: Metalação do composto 3-tiofenocarbonitrila (**91**) utilizando $TMPMgCl \cdot LiCl$.

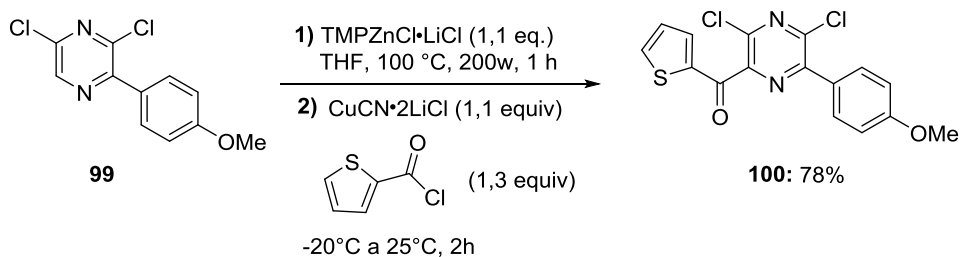
A adição do cloreto de zinco ao substrato antes da adição da base levou a formação de um intermediário organometálico mais estável, porém, a seletividade da reação para o produto **96** se manteve inalterada com 82% de conversão. Entretanto, quando apenas 1,2 equivalente da base foram utilizados em 3 horas de reação, não foi observado a formação do subproduto **98** (Entrada 2). Neste caso, foi então observado a formação apenas dos regioisômeros **96** e **97**, demonstrando que esta metodologia mostrou-se mais seletiva na metalação do composto **91**. Sendo assim, a melhor condição encontrada até o momento está descrita na Entrada 2, o que resultou em um rendimento isolado de 55%. O baixo rendimento em relação a conversão cromatográfica é devido à dificuldade de purificação deste produto, onde o subproduto **97** e o material de partida **91** apresentam fator de retenção muito próximos de **96** (Tabela 4).

Tabela 4: Metalação da 3-tiofenocarbonitrila (**91**) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 sob diferentes condições reacionais.

Entrada	Tempo reacional (min)	Temp. (°C)	Equiv. Base	Composição CG (%)			
				91	96	97	98
1	2h	TA	1,2	14%	77%	5%	-
2	3h	TA	1,2	8%	85%	6%	
3	3h	TA	1,4	9%	81%	5%	2%
4	3h	TA	1,8	-	80%	-	28%
5	3h	TA	2,2	-	81%	4%	15%

Devido a boa estabilidade térmica de espécies organozinco, o protocolo que faz uso da adição de ZnCl_2 foi adaptado utilizando-se irradiação de micro-ondas na etapa de metalação do composto 3-cianocarbonitrila, a fim de se obter o intermediário organozinco em um menor tempo reacional.

O uso de micro-ondas em síntese orgânica foi relatado pela primeira vez em 1986 por Richard Gedye⁸⁴ e Raymond J. Giguere/George Majetich.⁸⁵ Esta metodologia tem atraído a atenção dos pesquisadores nos últimos anos devido às vantagens atribuídas a esta técnica que permite conduzir reações químicas em menor tempo, com melhor reprodutibilidade e com melhores rendimentos.⁸⁶ Estudos tem sido realizados utilizando irradiação de micro-ondas na síntese de vários heterocícl⁸⁷ e também em reações de metalação dirigida em compostos aromáticos e heteroaromáticos.⁸⁸ Bresser e colaboradores relataram a síntese do composto **100** através da zincação da 3,5-dicloro-2-(4-metoxifenil) pirazina (**99**) com $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e irradiação de micro-ondas levando a formação da pirazina altamente funcionalizada em 78% de rendimento (Esquema 37).



Esquema 37: Funcionalização da 3,5-dicloro-2-(4-metoxifenil) pirazina (**99**) com $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e irradiação de micro-ondas.

Nos primeiros estudos de metalação do substrato **91** utilizando micro-ondas, a melhor condição apresentada foi: temperatura reacional 100°C, tempo de reação 20 minutos e 1,2 equivalentes de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Porém, outras condições foram testadas de acordo com a Tabela 5.

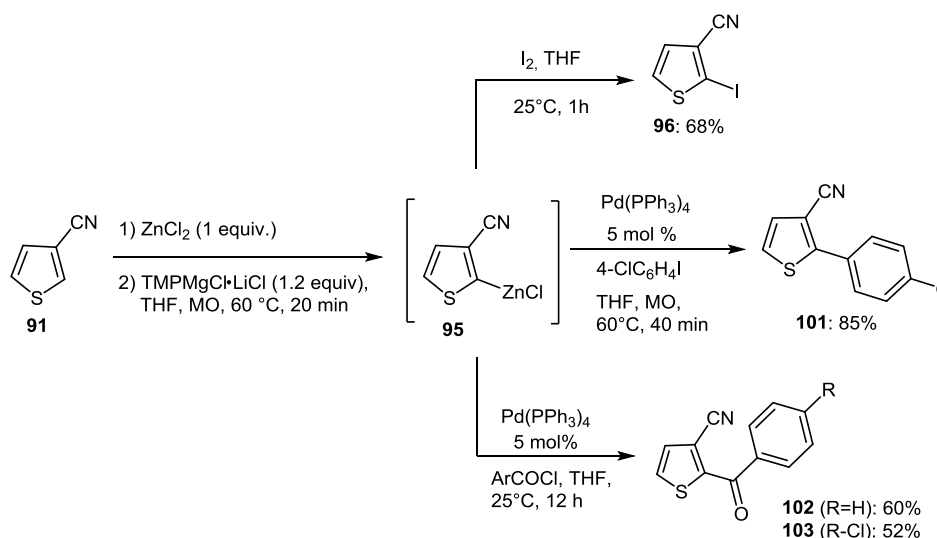
Tabela 5: Metalação do substrato **91** usando o sistema $\text{ZnCl}_2/\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em diferentes condições reacionais.

Entrada	Temp. (°C)	Tempo reacional (min)	Composição CG (%)		
			96	97	98
1	60	15	22	73	5
2	60	20	9	86	5
3	60	30	16	80	4
4	60	40	12	83	5
5	100	15	17	68	5
6	100	20	4	90	6
7	100	30	17	78	5
8	100	40	42	54	4
9	120	20	24	71	5
10	140	15	32	63	5
11	140	20	6	88	6
12	140	30	30	65	5

Como observado, em termos de rendimento e seletividade, as conversões observadas nas Entradas 2 e 6 foram semelhantes, com leve vantagem para a reação realizada à 60°C. Entretanto, foi observado que apesar das condições testadas levarem a alta conversão do composto iodado **96** (90%), o rendimento

isolado diminuía significativamente. Certamente, um dos fatores que contribuiu para esta diminuição foi a dificuldade de purificação e separação dos regioisômeros, uma vez que o fator de retenção destes produtos são muito próximos, dificultando a separação dos mesmos. Observou-se, também, que o solvente usado na etapa de extração poderia influenciar bastante no rendimento do produto isolado. Por exemplo, com o uso do diclorometano ao invés do acetato de etila, foi possível observar o aumento do rendimento isolado do produto iodado nas reações mediadas por micro-ondas de 45% para 68%.

Dando continuidade aos estudos descritos anteriormente, outros procedimentos foram utilizados a fim de se obter derivados de ciano-tiofenos funcionalizados utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Sendo assim, o composto **91** foi submetido a reações de benzoilação com cloretos ácidos na presença de catalisador levando aos produtos desejados com rendimentos moderados que variaram de 52-60%. Reações de acoplamento cruzado de Negishi foram também realizadas para este substrato utilizando irradiação de micro-ondas tanto na etapa de metalação como na etapa de acoplamento do intermediário **95** com o haleto de arila 1-cloro-4-iodobenzeno, levando ao tiofeno biarilado em 85% de rendimento (Esquema 38).



Esquema 38: Reações de funcionalização da 3-tiofenocarbonitrila utilizando o sistema $\text{ZnCl}_2/\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ sob aquecimento de micro-ondas.

De acordo com os dados demonstrados na Figura 2 é possível concluir que os resultados experimentais foram compatíveis com os dados teóricos obtidos para ambos os compostos de **88-91**. O estudo computacional demonstrou que os

hidrogênios mais ácidos, em THF, são os das posições *orto* em relação ao grupo nitrila para os compostos 3-furanocarbonitrila (**89**) e 3-tiofenocarbonitrila (**91**), enquanto que para os compostos 2-furanocarbonitrila (**88**) e 2-tiofenocarbonitrila (**90**) os hidrogênios mais ácidos se encontram na posição *orto* ao heteroátomo do anel. De acordo com as análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e DEPT das moléculas funcionalizadas, verificou-se que as metalações ocorreram na posição do hidrogênio mais ácido do anel heterocíclico. Estes resultados indicam que a base mista de lítio e magnésio utilizada (TMPMgCl·LiCl), promove uma reação cinética removendo os hidrogênios mais ácidos dos substratos.

3.4.1. Estudos de funcionalização de pirazinacarbonitrila e piridinacarbonitrila

Visto que a metalação dos compostos mencionados anteriormente apresentaram boa reatividade frente a base organometálica TMPMgCl·LiCl, deu-se continuidade aos estudos utilizando a pirazinacarbonitrila (**104**) como substrato (Figura 13).

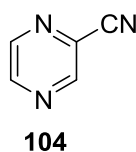


Figura 12: Estrutura da pirazinacarbonitrila (**104**).

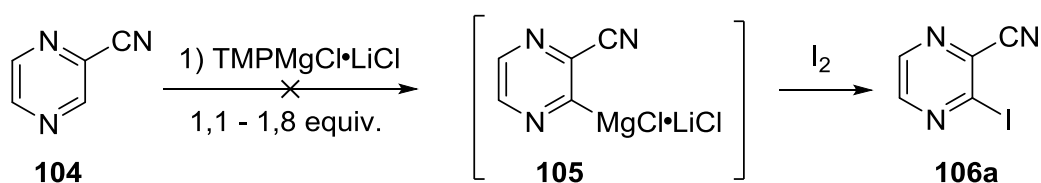
Pirazinas são metabólitos biologicamente ativos encontrados em fontes de produtos naturais. Estes compostos são utilizados como aromatizantes e uma pirazina de origem natural, a coelenterazina, isolada de fonte marinha, tem sido utilizada na tecnologia óptica para estudar a diversidade, complexidade e comportamento de células cancerígenas *in vivo*.⁸⁹ Sendo assim, estudos visando a funcionalização destes compostos são de grande importância. Nesse sentido bases organometálicas tem sido aplicadas na funcionalização dirigida destes compostos.

Estudos recentes de metalação do composto **104** foram realizados por Morigin e colaboradores utilizando bases mistas de cádmio e lítio $(\text{TMP})_3\text{CdLi}$ na temperatura ambiente. Nestes estudos, verificou-se que a metalação ocorre na

posição adjacente ao grupo ciano após a adição de excesso do eletrófilo, resultando no derivado iodado com 43% de rendimento.⁹⁰

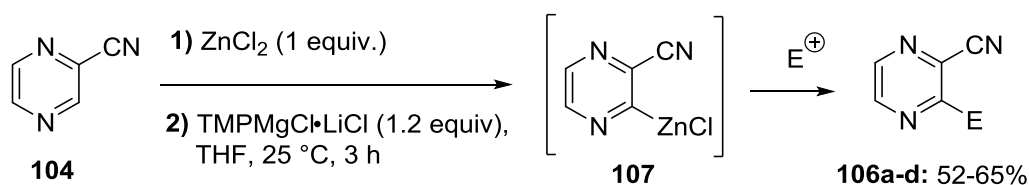
Mosrin e colaboradores realizaram a metalação de cloropirazinas utilizando bases mistas de magnésio ou zinco. Nestes estudos, verificou-se a régio- e quimiosseletividade destas bases resultando em moléculas altamente funcionalizadas e com altos rendimentos.⁴⁹

Nesse sentido, decidiu-se verificar a reatividade deste substrato frente $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Algumas condições foram testadas em diferentes temperaturas, tempo reacional e equivalente da base, utilizando o iodo como eletrófilo (Esquema 39), porém nenhuma das condições testadas levou a formação do produto iodado.



Esquema 39: Tentativa de metalação de pirazinacarbonitrila (**104**) utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Devido aos resultados insatisfatórios obtidos nos estudos preliminares com o substrato pirazinacarbonitrila, foi então aplicada a mesma metodologia descrita anteriormente para o composto 3-tiofenocarbonila (**91**), no qual uma solução de cloreto de zinco em THF foi adicionada ao substrato com subsequente adição da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 40). Neste caso, acredita-se que uma complexação inicial do ZnCl_2 com o nitrogênio da pirazina ative o heterocíclo para ataque da base, e uma rápida transmetalção com zinco garante a estabilidade do intermediário organometálico, levando a formação do produto desejado.



Esquema 40: Tentativa de metalação de pirazinacarbonitrila (**104**) utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e ZnCl_2 .

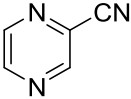
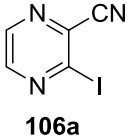
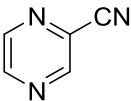
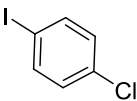
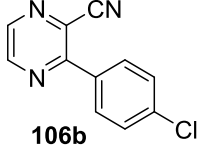
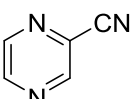
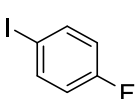
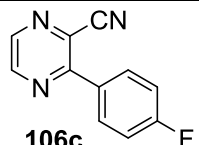
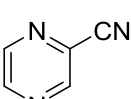
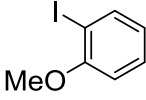
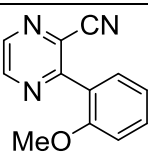
Os primeiros estudos foram realizados utilizando 1,2 equivalente da base e tempo reacional de 2 horas. Esta condição resultou em uma conversão de 72% observada através da análise obtida via CG-FID. Neste sentido, decidiu-se aumentar o tempo de reação para 3 horas levando a uma conversão de 95%. Apesar desta condição ter levado a uma alta conversão, outras condições foram testadas no sentido de diminuir o tempo reacional, porém, quando a reação foi conduzida a 40°C foi observado uma menor conversão do produto (Tabela 5, Entradas 3 e 4), assim como, o uso 1,8 equivalentes da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ levou a conversão de 63% e 70% em tempos reacionais de 1 hora e 2 horas respectivamente (Tabela 5, Entradas 5 e 6).

Tabela 5: Condições reacionais utilizadas na metalação do composto pirazinacarbonitrila.

Entrada	Tempo reacional (h)	Temp. (°C)	Equiv. base	Conversão (%)
1	2	25	1,2	72
2	3	25	1,2	95
3	1	40	1,2	57
4	2	40	1,2	64
5	1	25	1,8	63
6	2	25	1,8	70

A melhor condição de metalação obtida está descrita na Entrada 2 onde foi possível obter 95% de conversão do produto iodado. Outros eletrófilos halogenados como dibromotetracloroetano e hexacloroetano foram também utilizados, porém não foi observada a formação do produto. Visando obter compostos biarilados a partir da pirazinacarbonitrila, foram realizadas reações de acoplamento cruzado de Negishi. Após a reação do intermediário organometálico **107** com haletos de arilas, tais como 4-iodo-clorobenzeno, 4-iodo-fluorbenzeno e 2-iodo-metoxibenzeno, foram obtidas as pirazinacarbonitrilas funcionalizadas **106b-d** (Tabela 6, Entradas 2-4) com rendimentos de 52%, 55% e 65% respectivamente.

Tabela 6: Produtos obtidos através da metalação de pirazinacarbonitrila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com eletrófilos.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a
1		I_2	 106a	65
2 ^b			 106b	52
3 ^b			 106c	55
4 ^b			 106d	65

^aRendimento isolado/ ^bObtido via acoplamento de Negishi utilizando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2mol %) e $\text{P}(o\text{-furyl})_3$ (4 mol %).

As posições de funcionalização da pirazinacarbonitrila (**104**) foram confirmadas por análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Por exemplo, no espectro de RMN de ^1H do composto **106a**, observam-se dois dupletos correspondentes aos hidrogênios 4 e 5 do anel pirazínico, um sinal em 8,66 ppm com $J = 2,35$ Hz e outro sinal em 8,55 ppm com $J = 2,35$ Hz, ambos integrando para 1 hidrogênio (Figura 13).

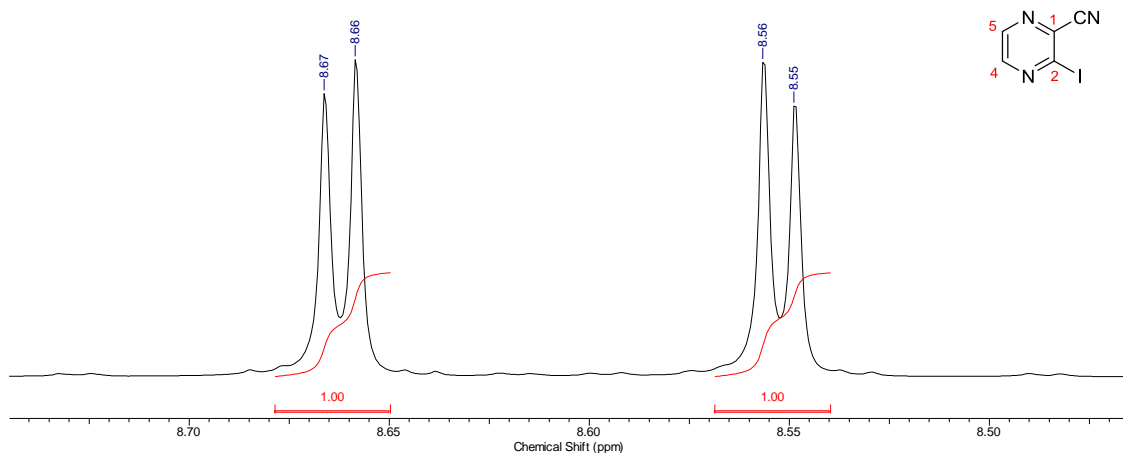
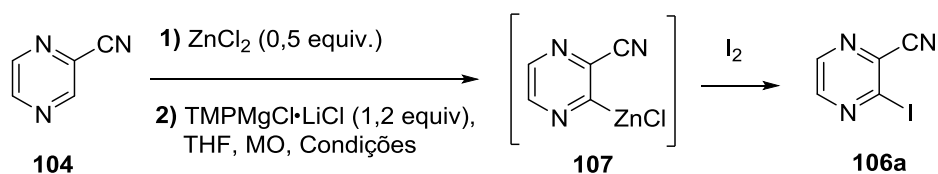


Figura 13: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **106a** (400 MHz, CDCl_3).

Estudos metodológicos de metalação dirigida do composto pirazinacarbonitrila mediada por micro-ondas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, foram também realizados, com o intuito de diminuir o tempo reacional e aumentar o rendimento da reação.

Neste sentido, foram feitas várias reações com diferentes temperaturas e tempo reacional (Esquema 41). Os equivalentes de base foram mantidos, uma vez que o uso de 1,2 equivalentes de base foram suficientes para metalação do substrato **104** (Tabela 7).

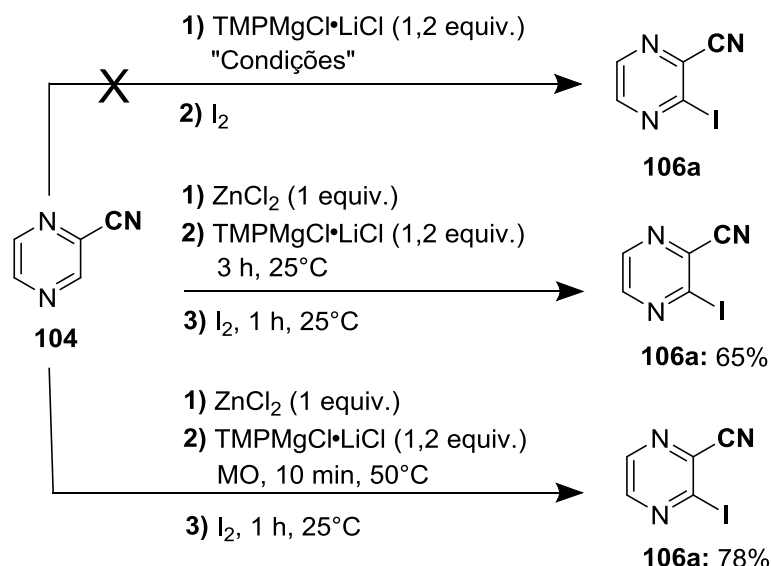


Esquema 41: Metalação de pirazinacarbonitrila (**104**) utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e ZnCl_2 mediada por irradiação de micro-ondas.

Tabela 7: Metalção de pirazinacarbonitrila (**104**) em reator de micro-ondas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

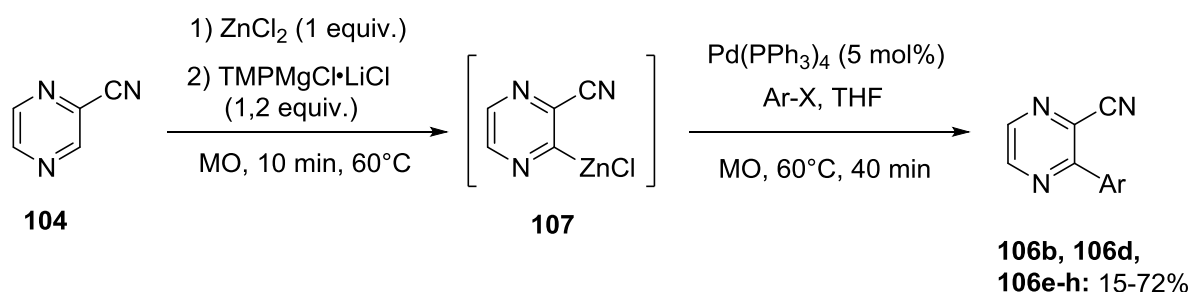
Entrada	Tempo reacional (min)	Temp. (°C)	Rendimento Isolado (%)
1	30	120	52
2	10	80	58
3	20	80	41
4	20	60	60
5	10	60	65
6	10	50	78

Nas condições testadas, as reações foram realizadas em temperatura que variou de 50-120 °C e tempo reacional de 10-30 min. Após a formação do intermediário organozinco, **107** foi adicionado excesso de iodo levando a formação do produto. Conforme os dados apresentados na Tabela 8, observou-se que quanto menor a temperatura e tempo reacional, maior é o rendimento isolado do produto iodado, o qual apresentou rendimento de 78% (Entrada 6). Neste sentido, foi possível concluir que dentre as metodologias de metalção da nitrila pirazinacarbonitrila utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, a reação mediada por irradiação por micro-ondas se mostrou a melhor estratégia na funcionalização do anel pirazínico, conforme demonstrado no Esquema 42.



Esquema 42: Funcionalização da pirazinacarbonitrila **104** utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ sob diferentes condições reacionais.

Após estabelecer a melhor condição de metalação da pirazinacarbonitrila **104**, foram realizadas reações de acoplamento cruzado de Negishi utilizando irradiação de micro-ondas a partir do organozinco **107**, seguido da reação com diferentes haletos de arila conforme apresentado no Esquema 43.

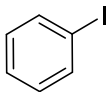
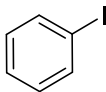
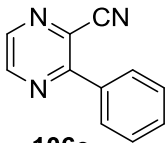
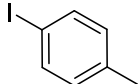
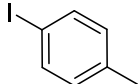
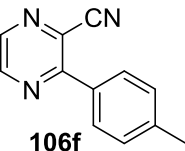
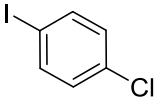
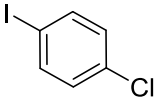
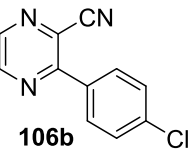
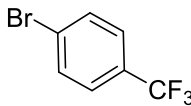
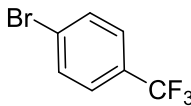
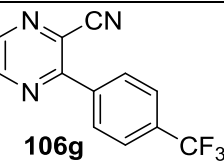
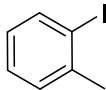
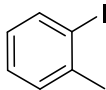
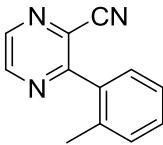
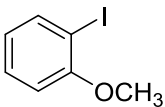
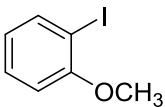
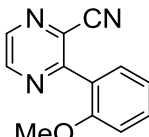


Esquema 43: Reações de arilação da pirazinacarbonitrila **104**.

Dessa forma, a primeira etapa reacional foi realizada em micro-ondas a 60°C por 10 minutos e, em seguida, o intermediário **107** foi reagido com vários haletos aromáticos na presença de paládio (0) levando aos produtos funcionalizados **106b**, **106d**, **106e-h** (Tabela 8). Eletrófilos contendo sistemas *para*-substituídos como 4-iodo-tolueno, 1-iodo-4-clorobenzeno e 1-bromo-4-trifluorobenzeno, também foram utilizados resultando nos produtos **106f**, **106b** e **106g** com rendimentos que variaram de 15% a 40% (Tabela 8, Entradas 2-4). Produtos biarilados funcionalizados

utilizando eletrófilos *orto*-substituídos foram também preparados em rendimentos que variaram de 20% e 50% respectivamente, resultando nos produtos **106h** e **106d** (Tabela 8, Entradas 5 e 6). A tabela abaixo mostra os produtos obtidos e seus respectivos rendimentos.

Tabela 8: Produtos obtidos através da reação de pirazinacarbonitrila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a
1 ^b			 106e	51
2 ^b			 106f	15
3 ^b			 106b	72
4 ^b			 106g	40
5 ^b			 106h	50
6 ^b			 106d	20

^aRendimento isolado/ ^bProdutos obtidos via acoplamento de Negishi utilizando 5 mol% Pd(PPh₃)₄.

A metalação de sistemas piridínicos contendo grupo nitrilas têm sido relatada na literatura com amidetos mistos de magnésio, zinco e cádmio complexados com cloreto de lítio. Após a reação destes intermediários com diferentes eletrófilos, moléculas altamente funcionalizadas puderam ser obtidas em bons rendimentos.

Com o intuito de ampliar as pesquisas em torno de piridinacarbonitrilas, foram realizados estudos metodológicos com os substratos 2-piridinacarbonitrila (**108**), 3-piridinacarbonitrila (**109**) e 4-piridinacarbonitrila (**110**) (Figura 14).

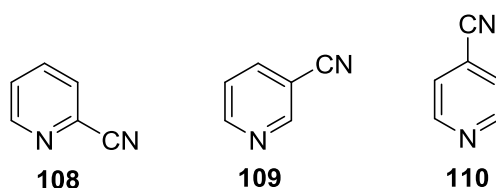
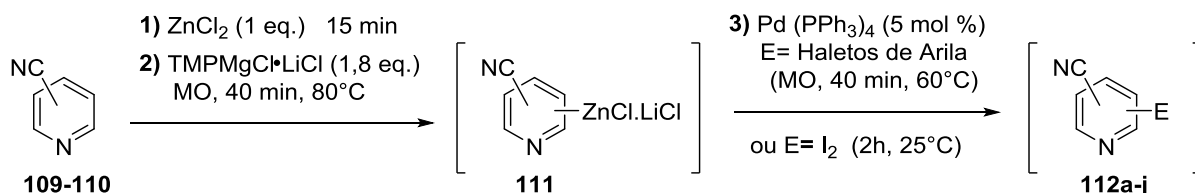


Figura 14: Estruturas químicas de piridinacarbonitrilas **108**, **109** e **110**.

Visto que estes compostos já foram metalados utilizando a base TMPMgCl•LiCl à -78°C durante 1 hora, decidiu-se investigar o comportamento destes substratos em reações mediadas por micro-ondas, a fim de investigar a reatividade dos mesmos frente a base organometálica TMPMgCl•LiCl na presença de ZnCl₂.

Vários testes com diferentes condições reacionais foram realizados, alterando-se os parâmetros de temperatura, tempo e equivalentes de base. As reações foram monitoradas por técnicas cromatográficas, porém, a reação de 2-piridinacarbonitrila (**108**) com a base mista de magnésio e lítio na presença de cloreto de zinco não foi eficiente e o material de partida não foi consumido na reação. Em contrapartida, os substratos **109** e **110** apresentaram resultados satisfatórios. A melhor condição encontrada foi 1,8 equivalentes de base, durante 40 minutos na temperatura de 80°C, de acordo com o Esquema 44.

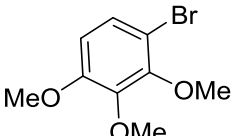
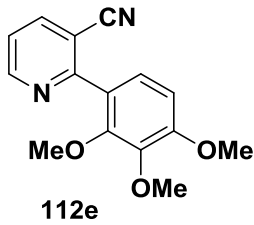
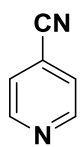

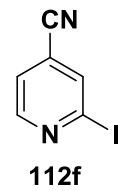
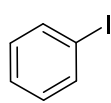
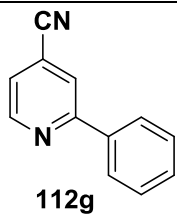
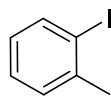
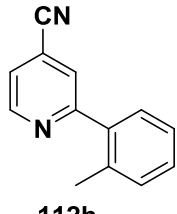
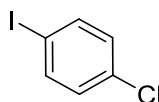
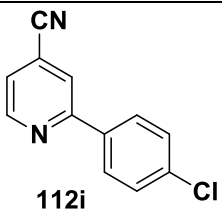
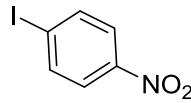
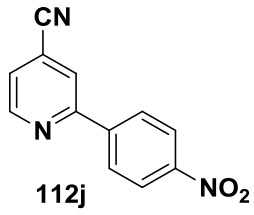


Esquema 44: Reações de arilação dos substratos **109-110** usando o sistema $\text{ZnCl}_2/\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em micro-ondas.

Após a etapa de transmetalização e subsequente reação de acoplamento cruzado de Negishi com diferentes halletos de arila utilizando irradiação de micro-ondas a 60°C por 40 min, piridinas funcionalizadas foram sintetizadas em altos rendimentos conforme demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9: Produtos obtidos através da metalação de 3-piridinacarbonitrila (**109**) e 4-piridinacarbonitrila (**110**) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com eletrófilos.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a
1		I_2		85
2 ^b	109			60
3 ^b	109			65
4 ^b	109			54

5 ^b	109			45	
6					72
7 ^b	110			70	
8 ^b	110			66	
9 ^b	110			44	
10 ^b	110			80	

^aRendimento isolado/ ^bProdutos obtidos via acoplamento de Negishi utilizando 5 mol% Pd(PPh₃)₄.

A fim de complementar o estudo de metalação dirigida regioseletiva mediada pela base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, realizou-se um estudo de termoquímica computacional para obter os valores teóricos de pK_a de cada hidrogênio do anel piridínico e pirazínico. O uso de química computacional para obter valores de pK_a é uma importante ferramenta na orientação do planejamento experimental que vem sendo largamente utilizada como apoio em estudos de metalação dirigida envolvendo anéis heterocíclicos.^{1,2} Por exemplo, Frischmuth e colaboradores, com o auxílio da termoquímica computacional, estudaram a metalação regioseletiva de derivados tiofênicos, demonstrando que condições termodinâmicas e cinéticas afetam a posição a ser desprotonada no anel, onde nem sempre o hidrogênio mais ácido sofrerá o ataque, e sim o hidrogênio próximo ao melhor grupo dirigente.³

Desta forma, os valores dos pK_a em THF das piridinas **8-10** e da pirazina **11** foram obtidos utilizando o método B3LYP/6-31+G(d,p) e calculados como sugerido por Shen *et al.*, empregando uma reação do tipo isodésmica entre uma molécula de furano e cada ânion formado pela desprotonação de um dos possíveis hidrogênios ácidos.⁴ Os valores de pK_a estão apresentados na Figura 15.

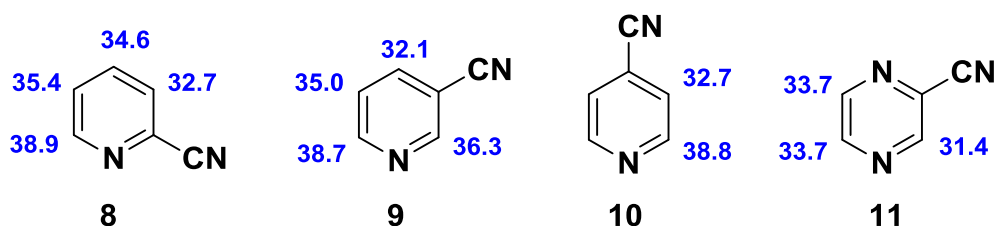


Figura 15: Valores de pK_a (em unidades de pK_a) para cada átomo de hidrogênio calculado no modelo PCM/B3LYP/6-31+G(d,p).

O estudo computacional demonstrou que os hidrogênios mais ácidos, em THF, são os da posição *orto* ao grupo nitrila com valores de pK_a que variaram de 31,4 a 32,7. Após as análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e DEPT das moléculas funcionalizadas, verificou-se que para os substratos **9** e **10** as metalações não estavam ocorrendo na posição do hidrogênio

¹ Chevallier, F.; Halauko, Y. S.; Pecceu, C.; Nassar, I. F.; Dam, T. U.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 9, n. 12, p. 4671–84, **2011**.

² Halauko, Y. S. Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Grigoriev, Y. V.; Gaponik, P. N. *Tetrahedron*, v. 66, n. 19, p. 3415–3420, **2010**.

³ Frischmuth, A., Fernández, M., Barl, N. M., Achraimer, F., Zipse, H., Berionni, G.. *Angew. Chem. Int.Ed.*, 53, 7928-32, **2014**.

⁴ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, p. 785–789, **1988**.

mais ácido do anel aromático. Estes resultados indicam que a base mista de lítio e magnésio (TMPMgCl•LiCl) utilizada, não promove uma reação cinética removendo o hidrogênio mais ácido, uma vez que a presença de ZnCl₂ promoveu uma possível complexação inicial com o nitrogênio da piridina levando a uma regioseletividade diferente. Para o composto pirazinacarbonitrila (**11**) a metalação ocorreu na posição do hidrogênio mais ácido da molécula.

É interessante ressaltar que a metalação de 4-piridinacarbonitrila com bases de Lítio (TMPLi), magnésio (TMPMgCl•LiCl), zinco (TMP₂.Zn•2LiCl) e cádmio [(TMP)₃CdLi], já foram realizadas em diferentes condições reacionais. Porém, a posição de metalação observada ocorre na posição *orto* ao grupo nitrila, em contrapartida, a utilização de ácido de Lewis como ZnCl₂, promove uma diferente regioseletividade da reação, direcionando a metalação para a posição *orto* do nitrogênio piridínico. Isso ocorre provavelmente, devido a complexação do ZnCl₂ com o nitrogênio do anel que torna esse hidrogênio mais susceptível ao ataque da base TMPMgCl•LiCl. No caso da 3-piridinacarbonitrila, a posição de metalação no anel aromático ocorreu similarmente as outras bases, porém em maior rendimento (**85%**).

3.2.1. Estudo sobre a funcionalização de nitrilas aromáticas

Dados na literatura relatam a eficiente desprotonação de compostos aromáticos e heteroaromáticos utilizando amidetos de lítio, como LDA e TMPLi, dentre eles benzonitrila (**40**) e dinitrilas aromáticas (**47**, **37** e **45**), conforme a Figura 16.^{91,92,93} Entretanto, há poucos relatos na literatura sobre a metalação destes compostos utilizando bases organometálicas de outros metais, como magnésio e zinco.

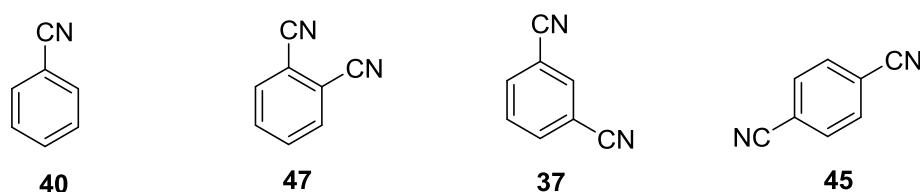
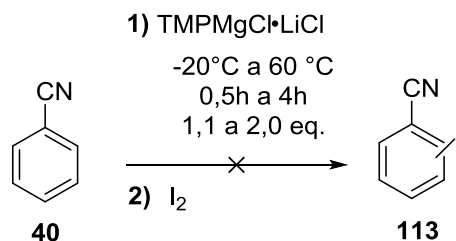


Figura 16: Estruturas químicas da benzonitrila (**40**) e dicianobenzeno (**47**, **37** e **45**).

Inicialmente, os estudos foram realizados utilizando benzonitrila como substrato, pois este composto apresenta uma estrutura simples e de baixo custo. A

tentativa de metalação direta da benzonitrila foi realizada utilizando a base mista $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 45) seguido da reação com excesso de iodo.

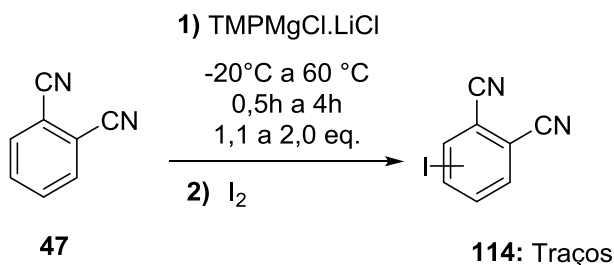


Esquema 45: Tentativa de metalação de benzonitrila utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Foram testadas diferentes condições reacionais variando-se o tempo reacional de 0,5 - 4h, bem como o uso de diferentes equivalentes de base (1,1 - 2,0 equiv.) em temperaturas que variaram de -20°C à 60°C . As reações foram monitoradas via CG-FID e CG-EM, entretanto, não foi possível observar a formação do iodeto esperado.

Devido aos resultados insatisfatórios obtidos iniciais, decidiu-se estudar a reatividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ com substratos mais reativos, como as dicianonitrilas **47**, **37** e **45**.

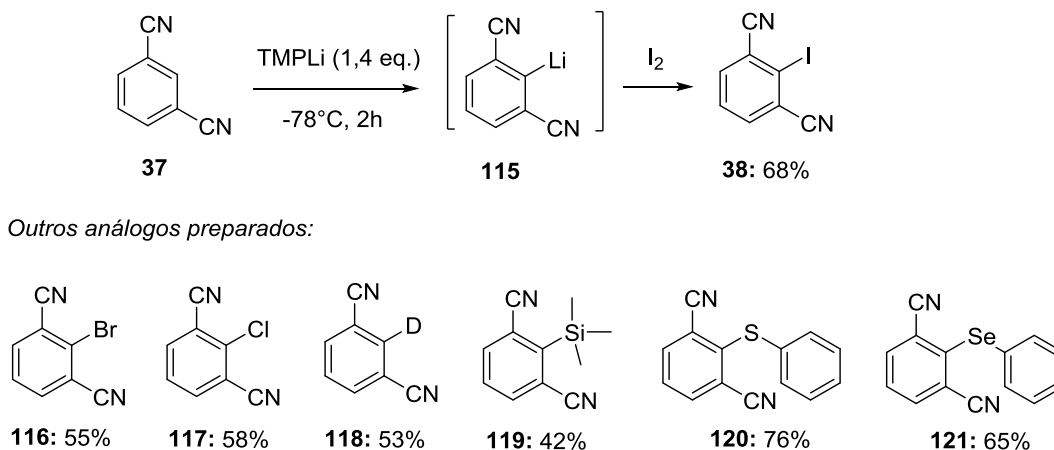
O estudo de funcionalização do substrato 1,2-dicianobenzeno (**47**) foi também realizado utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em várias condições reacionais. Diferentes equivalentes da base (1,1 - 2,0 equiv.) e tempos reacionais de 0,5 a 4h foram testados utilizando o iodo como eletrófilo conforme demonstrado no Esquema 46, porém, através da análise de cromatogramas e espectrometria de massas foi observado apenas traços do produto.



Esquema 46: Tentativa de metalação de 1,2-dicianobenzeno utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Como visto, os resultados iniciais utilizando tanto benzonitrila quanto 1,2-dicianobenzeno como substratos para a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ não foram os esperados. Por outro lado, como apresentado na introdução desta tese, bases de lítio como LDA e TMPLi já foram usados com sucesso na metalação de cianobenzenos e dicianobenzenos. Assim, com o objetivo de melhor compreender a reatividade dos substratos em estudo, tanto nas reações de metalação quanto na reação dos intermediários organometálicos com eletrófilos, 1,3-dicianobenzeno foi usado como substrato modelo em reações com TMPLi .

Para tanto, o substrato foi reagido com 1,4 equivalentes da base, à -78°C durante 2 horas. Após a litiação do substrato, este foi submetido a reação com diferentes eletrófilos como halogênios (C_2Cl_6 , $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{Br}_2$ e I_2), água deuterada (D_2O), clorotrimetilsilano, difenildissulfeto e difenildisseleneto, de acordo com o esquema abaixo (Esquema 47):



Esquema 47: Funcionalização de 1,3-dicianobenzeno utilizando a base TMPLi .

Foram obtidos 7 compostos, com rendimentos que variaram de 42-76% (Esquema 47), sendo que os eletrófilos iodo, difenildissulfeto e difenildisseleneto foram os que levaram a produtos de maiores rendimentos. Estes resultados estão de acordo com o encontrado na literatura, e demonstram que bases de lítio são bons reagentes para funcionalização destes compostos.

As di-nitrilas **38** e **116-121** tiveram suas estruturas elucidadas através de análises de RMN de ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, abaixo é apresentado uma ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **38** (Figura 17).

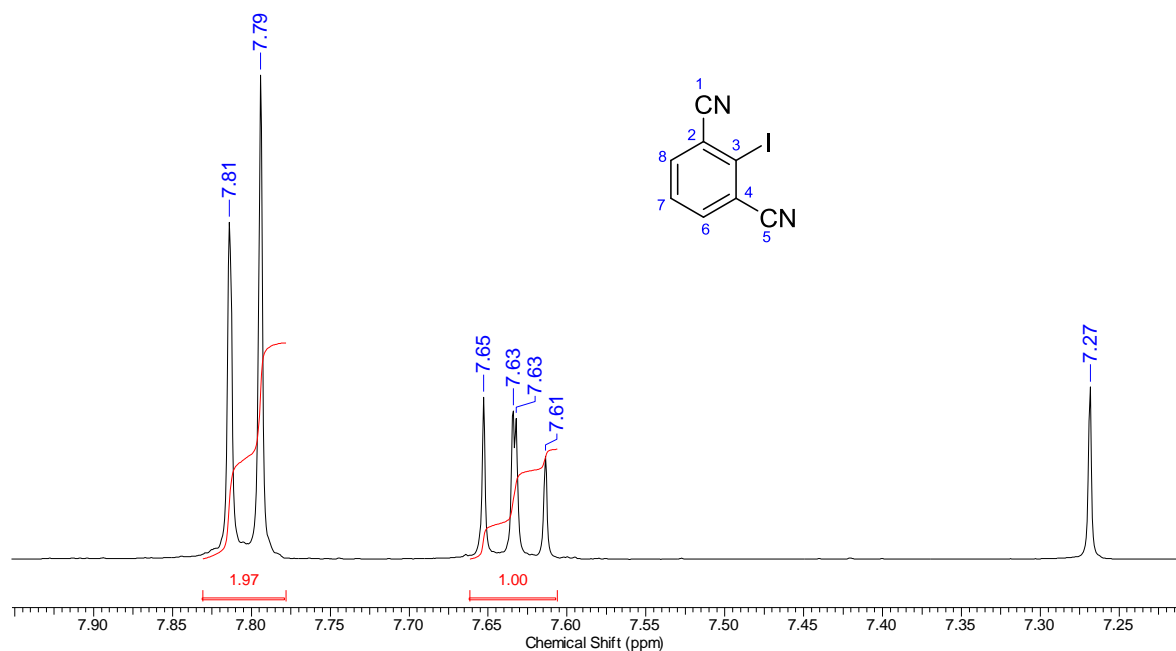
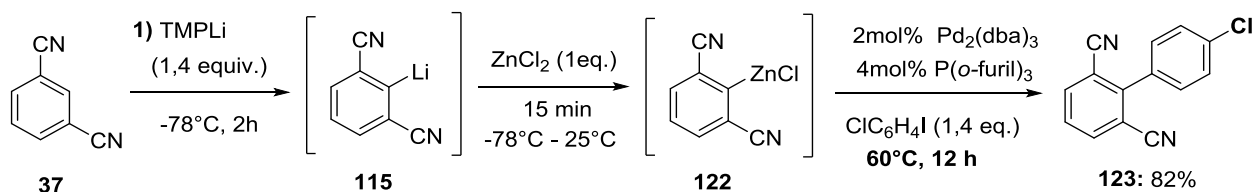


Figura 17: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **38** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H do composto **38** (Figura 17), é possível observar um duplete em δ 7,80 ($J = 8$ Hz) com integral 2 correspondente aos hidrogênios H-6 e H-8 e um multiplete em δ 7,63 ($J = 8$ Hz) com integral 1 correspondente ao hidrogênio H-7.

Reações de arilação do reagente organozinco derivado da 1,3-dicianobenzeno (**37**) foram também avaliadas. Assim, após a litiação seguida da etapa de transmetalização com ZnCl_2 , a espécie organometálica **115** foi tratada com 2,0 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4,0 mol%, $\text{P}(o\text{-furil})_3$ e 1,4 equivalentes de 1-cloro-4-iodobenzeno, no qual a obtenção do produto biarilado **123** com 82% de rendimento (Esquema 48).



Esquema 48: Metalização da 1,3-dicianobenzeno com TMPLi seguido da reação de acoplamento cruzado de Negishi.

Além do eletrófilo 1-cloro-4-iodobenzeno, outros haletos de arilas tais como 1-iodo-4-nitrobenzeno e iodometano foram testados nas mesmas condições reacionais descritas no Esquema 48. Entretanto, através da análise por espectrometria de massas, foi possível observar que o material de partida não foi totalmente consumido na reação e os produtos apresentaram baixa conversão cromatográfica, com 36% e 23%, respectivamente.

A posição de funcionalização de 1,3-dicianobenzeno (**37**) foi confirmada através das análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H expandido (Figura 18) do composto **123**, é possível observar a presença de um duplete δ 7,99 ppm ($J = 7,8$ Hz) integrando para 2 hidrogênios, um tripleto em δ 7,62 ppm ($J = 7,8$ Hz) com integral 1 e um multipletto em δ 7,51 integrando para 4 hidrogênios.

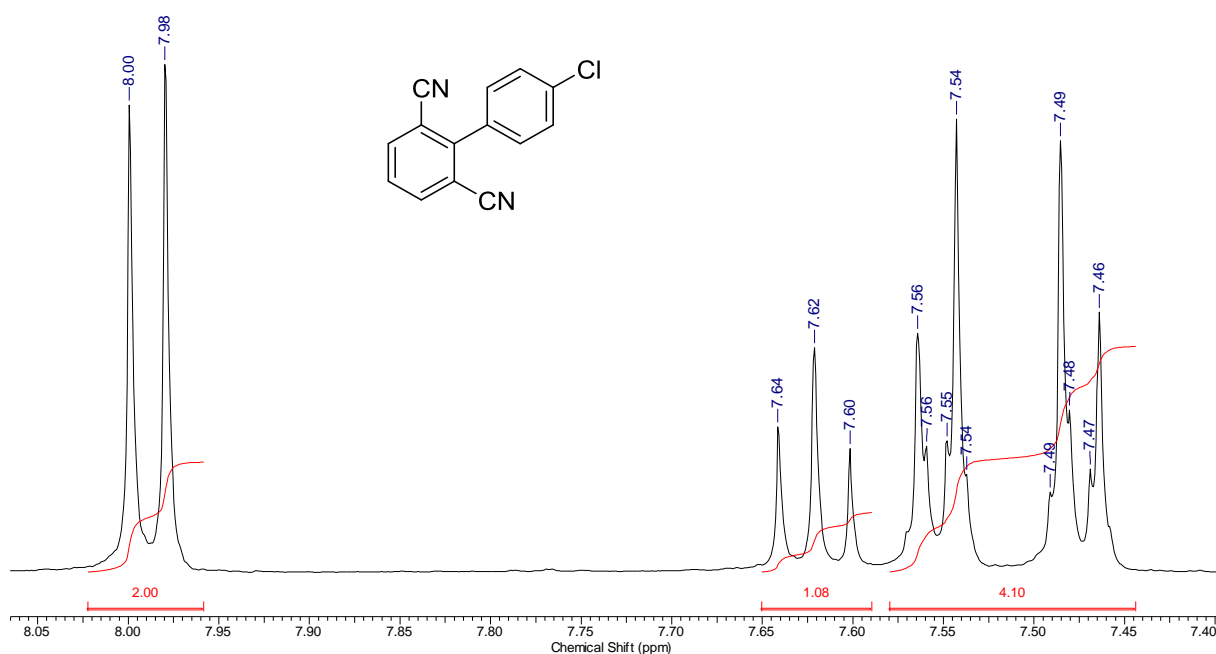
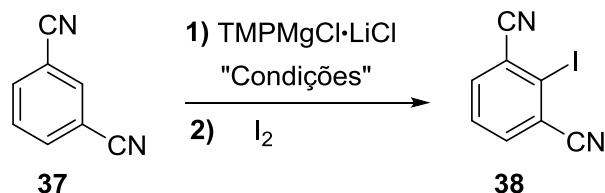


Figura 18: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **123** (400 MHz, CDCl_3).

Após as reações com TMPLi terem demonstrado a viabilidade de utilizar reagentes organometálicos na funcionalização da 1,3-dicianobenzeno (**37**), as reações foram testadas com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 49). No caso, havia a expectativa que as reações com esta base poderiam ser realizadas em condições

mais brandas, trazendo benefícios para, por exemplo, o escalonamento destas reações.

Assim, diferentes equivalentes da base (1,1 - 2,0 equiv.) e tempos reacionais de 0,5 a 4 h foram testados utilizando o iodo como eletrófilo conforme demonstrado na Tabela 10.



Esquema 49: Metalação do compostos 1,3-dicianobenzeno (**37**) com TMPMgCl·LiCl.

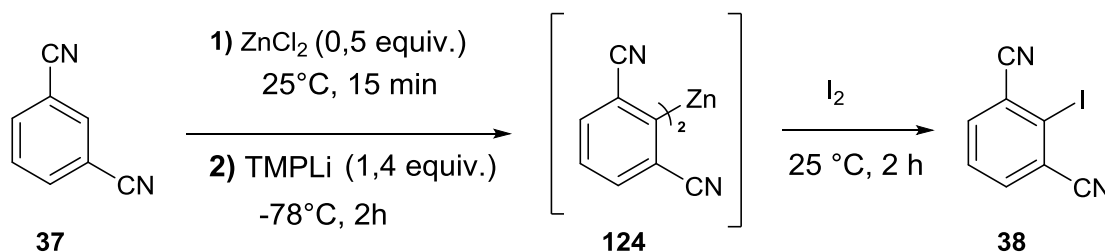
Tabela 10: Reações da 1,3-dicianobenzeno (**37**) com a base TMPMgCl·LiCl.

Entrada	Tempo reacional (h)	Temperatura (°C)	Equivalentes da base	Análise CG
1	1	25	1,1	NR
2	2	25	1,1	NR
3	4	25	1,1	NR
4	1	25	1,8	NR
5	2	25	1,8	NR
6	1	0	1,6	NR
7	2	0	1,6	NR
8	3	0	1,6	NR
9	4	0	1,6	NR
10	3	-20	1,6	NR

* NR= não reage

Visto que as condições testadas acima não promoveram a metalação da 1,3-benzonitrila (**37**), decidiu-se testar uma metodologia de metalação recentemente desenvolvida por Dong e colaboradores, utilizada na funcionalização de compostos heterocíclicos sensíveis.⁹⁴ Então, o uso de uma solução de cloreto de zinco,

adicionada previamente à adição da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, foi testada com o substrato **37**, com o intuito de avaliar a capacidade de complexação do ZnCl_2 com 1,3-dicianobenzeno e a posterior metalação pela base TMPLi , a fim de se obter um intermediário mais estável do tipo **124** (Esquema 50).

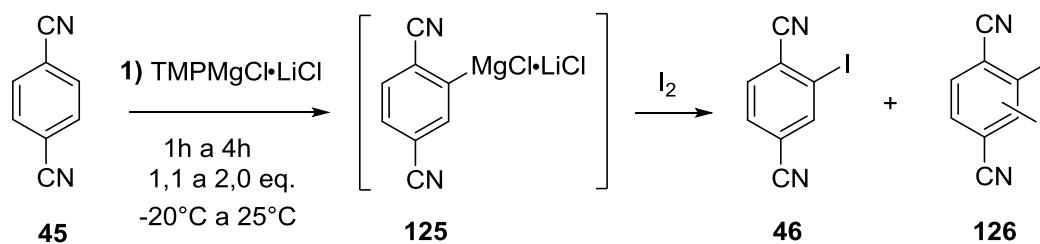


Esquema 50: Reação de metalação do composto 1,3-dicianobenzeno (**37**) utilizando a base TMPLi na presença de ZnCl_2 .

Os primeiros testes utilizando este protocolo foram realizados a temperatura ambiente por 1 hora, porém não foi observado a formação do produto. Por outro lado, quando a reação foi conduzida em um maior tempo reacional (3 horas) à temperatura de 25°C , foi observado 30 % de conversão do produto **38**. Devido a baixa reatividade do substrato frente a estas condições, decidiu-se então aquecer por 2 horas à 60°C , porém esta condição não favoreceu a formação do produto, e uma conversão cromatográfica 20% do produto foi observada, além de vários sinais correspondentes a subprodutos da reação.

Inicialmente, as reações foram realizadas à temperatura ambiente por 2 horas, porém, não foi observada a formação do produto desejado. Outras condições foram testadas, por exemplo, deixou-se a reação por 3 horas à temperatura ambiente levando a uma baixa conversão (30%) do produto. Devido à baixa reatividade do substrato frente a estas condições, decidiu-se então aquecer por 2 horas à 60°C , fato o que levou a formação do produto em 20% de conversão e vários sinais correspondente a subprodutos da reação.

Dando continuidade aos estudos com as dinitrilas aromáticas foram realizadas várias tentativas de metalação do substrato 1,4-dicianobenzeno (**45**) frente a base mista de magnésio e lítio, a fim de verificar a reatividade do mesmo (Esquema 51).



Esquema 51: Metalação de 1,4-dicianobenzeno utilizando a base TMPMgCl·LiCl.

Inicialmente as reações foram realizadas à temperatura ambiente, utilizando 1,2 equivalentes da base TMPMgCl·LiCl durante 1 - 4 horas de reação e monitoradas via CG-FID e CG-EM. Nestas condições, foi possível observar apenas traços do produto **46**. Por outro lado, quando utilizado 2 equivalentes da base durante 2 horas de reação, foi possível observar a formação do produto **46** em 50%. Visto que o material de partida não foi totalmente consumido, outros testes foram realizados variando-se o tempo de 2 – 4 h à temperatura de 0°C, no entanto, estas condições levaram a formação de dois produtos: um composto monoiodado (**46**) e um diiodado (**126**). Embora as reações a baixa temperatura tenham levado a formação de um segundo produto, a condição que melhor favorece a formação do produto **24** envolve a adição gota a gota da base (1,8 equivalentes) ao substrato à 0°C, seguidas por 4 horas de agitação à mesma temperatura, resultando em uma conversão de 70%. Alguns testes foram também realizados com temperaturas amenas, como -20°C, porém não foi observada a formação do produto para esta condição.

Como apresentado acima, vários esforços foram realizados no sentido de viabilizar a metalação de cianobenzenos e dicianobenzenos utilizando a base TMPMgCl·LiCl. Contudo, quando comparados com resultados apresentados na literatura, confirmados em nosso laboratório para o caso do 1,3-dicianobenzeno, constata-se que as bases de lítio convencionais, como TMPLi e LDA, são mais eficientes que a TMPMgCl·LiCl na funcionalização desta classe de compostos.

Considerações finais

4. Considerações Finais

Considerando os objetivos iniciais propostos e analisando os resultados apresentados e discutidos no decorrer desta tese, é possível concluir que o desenvolvimento do projeto de pesquisa contribuiu bastante para o conhecimento da reatividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ frente a substratos aromáticos e heterocíclicos contendo o grupo nitrila.

Inicialmente, foi realizado um estudo de funcionalização com nitrilas heterocíclicas que continham em suas estruturas o anel furano e tiofeno, utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalção com cloreto de zinco, os intermediários foram arilados através de reações de acoplamento cruzado de Negishi. Os estudos computacionais para determinação dos pKa foram interessantes para a discussão e comparação dos valores teóricos obtidos com os sítios de desprotonação dos hidrogênios do anel heterocíclico (furano e tiofeno), assim como a regioseletividade da reação mediada pela base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Na sequência do trabalho, compostos heterocíclicos nitrogenados como piridinacarbonitrila e pirazinacarbonitrila foram também estudados. Nestes estudos, uma nova metodologia de funcionalização foi desenvolvida, empregando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 , em reações mediadas por irradiação de micro-ondas, tanto na etapa de formação do intermediário organometálico quanto em reações de acoplamento cruzado de Negishi. Esta metodologia permitiu a síntese de várias piridinas e pirazinas funcionalizadas, de grande interesse sintético para preparação de produtos naturais e de moléculas bioativas, em rendimentos moderados.

O uso de irradiação de micro-ondas em reações de metalação dirigida demonstrou ser uma estratégia sintética interessante, uma vez que, a reatividade do composto pirazinacarbonitrila frente a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ é extremamente baixa, e esta reatividade foi alterada quando a mesma base foi utilizada na presença de cloreto de zinco. Quando o reator de micro-ondas foi utilizado na etapa de metalação, o tempo reacional foi otimizado de 3 horas para 10 min de reação. Assim

como nas reações de metalização dirigida do composto 3-tiofenocarbonitrila (**91**), a reação mediada por irradiação de micro-ondas se mostrou mais eficiente, pois o tempo reacional foi otimizado para 20 min.

Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização dos compostos benzonitrila e dicianobenzeno com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Os substratos foram submetidos a uma série de testes metodológicos, porém os resultados obtidos para os compostos benzonitrila e 1,2-dicianobenzeno não foram satisfatórios. No caso dos substratos 1,3-dicianobenzeno e 1,4-dicianobenzeno, foi possível observar a formação dos produtos iodados em baixas conversões e os produtos foram identificados apenas por CG-EM. Quando comparados com resultados apresentados na literatura, confirmados em nosso laboratório para o caso do 1,3-dicianobenzeno, constata-se que as bases de lítio convencionais, como TMPLi e LDA , são mais eficientes que a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na funcionalização desta classe de compostos.

Parte Experimental

5. Materiais e Métodos

5.1. Reagente e solventes

Os reagentes e solventes empregados nas reações foram purificados e tratados quando necessários de acordo com técnicas presentes na literatura (PERRIN; ARMAREGO; PERRIN, 1980). Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação. Para o THF, o mesmo foi refluxado em sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

Os reagentes de alquil-lítio foram titulados com isopropanol seco, utilizando fenantrolina como indicador e os reagentes de Grignard foram titulados com solução de iodo.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (0,040 e 0,062 mm - Merck®) e, como eluente, foram utilizados hexano, acetato e diclorometano.

As soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiosulfato de sódio foram utilizadas para a extração dos diversos produtos.

5.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H, 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, q = quadruplete, m = multiplete), a constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios referentes a integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C, 74, 100 ou 125 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-

400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:

BB – Broad Band (^{13}C { ^1H } – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio);
DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

5.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram adquiridos em um aparelho LC-MS - Bruker Daltonics, modelo MicroTOF QII, com detector ESI-TOF, equipado com uma fonte de ionização por *electrospray* e um analisador *time of flight*. Os espectros foram obtidos operando no modo positivo, resultando nos íons $[\text{M}+\text{H}]^+$ e $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (CG/EM) marca Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70 eV), ambos acoplados a um microcomputador. Foi utilizada uma coluna DB-5- MS, marca J&W Scientific, empregando hélio como gás de arraste, o fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 69,3 kPa.

5.5. Cromatografia em fase gasosa

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos e razão regioisomérica foi realizada em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2014 equipado com coluna Rtx-1, utilizando-se N_2 como fase móvel e detectores por ionização de chama. O fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 98,5 kPa.

5.6. Espectrometria de infravermelho

Espectros obtidos na região do infravermelho (IV) foram realizados em um espectrômetro marca Perkin Elmer, modelo 1420, operado em transformada de Fourier, com resolução de 4 cm^{-1} . As amostras sólidas foram analisadas na forma de pastilha de KBr e as amostras líquidas, na forma de filme líquido utilizando celas de KBr.

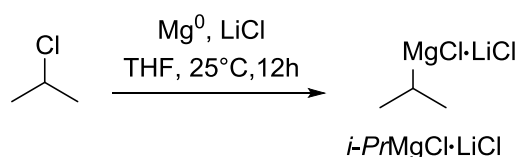
5.7. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho marca Büchi, modelo B-545.

6. Procedimento experimental

6.1. Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio

6.1.2. Preparação do cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio - *i-PrMgCl*·LiCl.

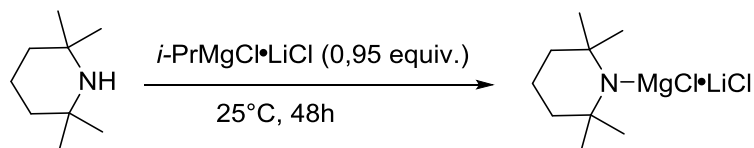


Esquema 4

Em um balão de 250 mL de 3 bocas acoplado a um condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de N_2 , foram adicionados Mg^0 (110 mmol, 2,673 g) e LiCl anidro (100 mmol, 4,230 g) com THF (50 mL). Posteriormente uma solução de *i-PrCl* (100 mmol, 9,8 mL) em THF (50 mL) foi lentamente gotejada na reação sob temperatura ambiente. Após o término da adição a reação permaneceu sob agitação por 12 h à temperatura ambiente. Com o auxílio de uma cânula, a solução recém preparada foi transferida para uma frasco vedado sob atmosfera de N_2 . Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo I_2 (0,5 mmol, 0,129

g) dissolvido em THF (2 mL) sob atmosfera de N₂. Adicionou-se gota a gota a solução de *i*-PrMgCl•LiCl com o auxílio de uma seringa de 1 mL até que a solução contida no balão muda-se de coloração, roxo para transparente. A partir do volume gasto de *i*-PrMgCl•LiCl, a concentração molar da base foi determinada.

6.1.3. Preparação do cloreto de 2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - TMPMgCl•LiCl.



Esquema 5

Em um balão de 250 mL, seco, sob atmosfera de nitrogênio e equipado com agitação magnética, foi adicionado o *i*-PrMgCl•LiCl (100 mL, 1,2 M em THF, 120 mmol) previamente titulado. Sobre este, adicionou-se gota a gota a TMPH (19,8 g, 126 mmol, 1,05 equiv) à temperatura ambiente, e a mistura reacional permaneceu por 48 h. Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo ácido benzóico (0,3 mmol, 0,036 g) e uma alíquota 4-(fenilazo)difenilamina dissolvido em THF (2 mL) à 0°C, sob atmosfera de N₂. Adicionou-se gota a gota a solução de TMPMgCl•LiCl com o auxílio de uma seringa de 1 mL até a mudança de coloração da solução contida no balão, de amarelo para vermelho. A partir do volume gasto de TMPMgCl•LiCl, a concentração molar da base foi determinada.

6.2. Síntese de catalisadores

6.2.1. Preparação do tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) - Pd(PPh₃)₄.

Em um balão de 200 mL, isento de umidade sob atmosfera de N₂, foram adicionados PdCl₂ (0,89 g; 5 mmol), trifenilfosfina (6,56 g; 25 mmol) e DMSO anidro (60 mL) (degaseificado por borbulhamento de gás nitrogênio por 30 minutos). Em seguida, a mistura foi aquecida à 140 °C até total solubilização dos sólidos. Na ausência de fonte de aquecimento, a hidrazina monohidratada (1 g; 20 mmol) foi adicionada

lentamente através de uma pipeta ao meio reacional sob vigorosa agitação. Após o resfriamento da mistura reacional a temperatura ambiente, o sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com etanol e então com éter etílico, e posteriormente seco sob vácuo, resultando em um sólido cristalino amarelo com rendimento de 92% (5,3 g). Como o produto obtido decompõe lentamente na presença de ar, o mesmo foi estocado em frasco âmbar, sob atmosfera inerte em refrigerador.

6.3. Procedimentos gerais utilizados

6.3.1. Procedimento geral para metalação com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguido da reação com eletrófilos (I_2 , PhSeSePh e PhSSPh) (PG1).

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N_2 , adicionou-se a nitrila (1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida, a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,2 – 1,8 mmol, $M = 1 \text{ mol/L}$) foi adicionada gota a gota a mistura reacional e a reação permaneceu sob agitação por 2 horas à 25 °C (exceto para o composto **88**, cuja reação procedeu-se durante 1 hora à 25 °C). A completa metalação foi verificada por análises de CG-Fid e CG-EM. Em seguida foi adicionado o eletrófilo (1,4 mmol) em THF (1 mL) variando-se o tempo reacional de 2 a 12 horas de acordo com eletrófilo utilizado na reação. Em seguida o *quench* da reação foi realizado com adição de uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ou NH_4Cl e a extração realizada com acetato de etila ou diclorometano (100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo “*flash*”.

6.3.2. Procedimento geral para metalação com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguido da reação de benzoilação catalisada por paládio (PG2).

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N_2 , adicionou-se a nitrila (1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida, a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,2 – 1,8 mmol, $M = 1 \text{ mol/L}$) foi então adicionada gota a gota a mistura reacional e a reação permaneceu sob agitação por 2 horas à 25 °C (exceto para o composto **88**, cuja reação procedeu-se durante 1 hora à 25 °C). Em seguida, adicionou-se 1 mmol de uma solução de ZnCl_2 ($M = 1 \text{ mol/L}$) ao substrato e deixou-se reagir por 15 minutos. Após

esta etapa, foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) em THF (1 mL) e o cloreto ácido (2 mmol) em THF (0,5 mL) a mistura reacional e agitação por 12 horas à 25 °C. A formação do produto foi verificada por análises de CG-Fid e CG-EM. O *quench* da reação foi realizado pela adição de uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ ou NH₄Cl e a extração realizada com acetato de etila ou diclorometano (100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo “flash”.

6.3.3. Procedimento geral para metalação de 3-tiofenocarbonitrila com a base TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl₂ seguido da reação de benzoilação catalisada por paládio (PG3).

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N₂, adicionou-se o substrato (109 mg, 1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida, adicionou-se 1 mmol de uma solução de ZnCl₂ (M=1 mol/L) ao substrato e deixou-se reagir por 15 minutos. A base TMPMgCl·LiCl (1,2 mmol, M = 1 mol/L) foi então adicionada gota a gota e a mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas à 60 °C por 20 minutos. Após esta etapa, adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) em THF (1 mL) e o cloreto ácido (2 mmol) em THF (0,5 mL), e a mistura reacional foi agitada por 12 horas à 25 °C. A formação do produto foi verificada por análises de CG-Fid e CG-EM. O *quench* da reação foi realizado com adição de uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ ou NH₄Cl e a extração realizada com acetato de etila ou diclorometano (100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo “flash”.

6.3.4. Procedimento geral para metalação com a base TMPMgCl·LiCl seguido da reação de acoplamento cruzado de Negishi (PG4).

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N₂, adicionou-se a nitrila (1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida, a base TMPMgCl·LiCl (1,2 – 1,8 mmol, M= 1 mol/L) foi então adicionada gota a gota a mistura reacional e a reação permaneceu sob agitação por 2 horas à 25 °C (exceto para o composto **88**, cuja reação procedeu-se durante 1 hora à 25 °C). Em seguida, adicionou-se 1 mmol de uma solução de ZnCl₂ (M = 1 mol/L) ao substrato e deixou-se reagir por 15 minutos. Após

esta etapa, adicionou-se Pd(dba)₂ (18 mg, 2 mol%) and P(*o*-furyl)₃ (9 mg, 4 mol%) ou Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) em THF (1 mL) e o haleto de arila (1,4 mmol) em THF (1 mL). A mistura reacional foi agitada por 12 horas à 25 °C. A formação do produto foi verificada por análises de CG-Fid e CG-EM. O *quench* da reação foi realizado com adição de uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ ou NH₄Cl e a extração realizada com acetato de etila ou diclorometano (100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo “*flash*”.

6.3.5. Procedimento geral para as reações de metalação com TMPMgCl•LiCl na presença de ZnCl₂ (PG5).

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N₂, adicionou-se a nitrila (1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida, adicionou-se 1 mmol de uma solução de ZnCl₂ (M = 1 mol/L) ao substrato e deixado reagir por 15 minutos. A base TMPMgCl•LiCl (1,2 - 1,8 mmol, M = 1 mol/L) foi então adicionada gota a gota a mistura reacional e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente.

6.3.6. Procedimento geral para as reações de metalação com TMPMgCl•LiCl na presença de ZnCl₂ mediadas por irradiação de micro-ondas (PG6).

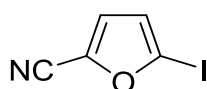
Em um vial de micro-ondas com capacidade para 30 mL, sob agitação e atmosfera de N₂, adicionou-se a nitrila (1 mmol) em THF (1,5 mL). Em seguida foi adicionado 1 mmol de ZnCl₂ (M = 1 mol/L em THF) ao substrato e deixado reagir por 15 minutos. Após este tempo a base TMPMgCl•LiCl (1,2 - 1,8 mmol, M = 1 mol/L em THF) foi adicionada gota a gota. O vial contendo a mistura reacional foi então colocado no micro-ondas, com agitação de 1100 rpm, variando-se a temperatura (60°C - 140°C) e tempo reacional (10-40 min). Após o término da reação o vial foi resfriado à 55 °C ainda no micro-ondas e em seguida retirado do aparelho para adição do eletrófilo.

6.3.7. Procedimento geral para reações de acoplamento de Negishi em micro-ondas (PG7).

Em um balão contendo o intermediário organometálico **95**, preparado a partir dos protocolos de metalação com a base **PG5**, adicionou-se 5 mol% do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e 1,4 mmol do haleto de arila. Após a adição do eletrófilo e do catalisador a reação foi aquecida a 60°C no micro-ondas por 40 min. Após o resfriamento da mistura reacional, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase orgânica resultante foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo “*flash*” utilizando como solvente um sistema de hexanos e acetato de etila.

6.4. Compostos obtidos

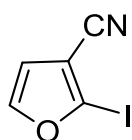
6.4.1. Síntese do composto 91a



Após a metalação da 2-furanocarbonitrila **88** utilizando o protocolo **PG1**, o intermediário organometálico **90** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g). O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando como fase móvel hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (131 mg, 0,60 mmol, 60%) após a evaporação dos solventes.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 6,98 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H); 6,69 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 131,17; 124,06; 122,00; 110,32; 95,36. CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 219 (12, M^+), 125 (17), 64 (100), 40 (7); p.f.: $33\text{-}35^\circ\text{C}$.

6.4.2. Síntese do composto 91b

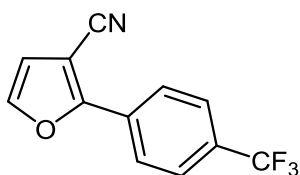


Após a metalação da 3-furanocarbonitrila **89** utilizando o protocolo **PG1**, o intermediário organometálico **90** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g). O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando como fase móvel

hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (197 mg, 0,90 mmol, 90%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,61 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2 Hz, 1H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148,95; 113,75; 113,18; 108,30; 100,25. IV(KBr): 3425, 3143, 2233, 1485, 1344, 1160, 1018, 877, 747, 629 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 219 (43, M⁺), 190 (7), 127 (29), 64 (100); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₅H₃INO [M+H]⁺: 219,9259; encontrado: 219,9258; p.f.: 67-69 °C.

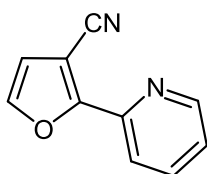
6.4.3. Síntese do composto 91c



Após a metalação da 3-furanocarbonitrila **89**, o intermediário organometálico **92** foi reagido com 1-bromo-4-trifluorbenzeno (1,4 mmol; 0,20 mL), de acordo com o **PG4**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (90:10), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (218 mg, 0,92 mmol, 92%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,11 (m, 2H); 7,75 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 1,9, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,0; 143,2; 131,4 (d, *J*_{C-F} = 33 Hz); 131,0; 125,6; 125,6; 122,6 (d, *J*_{C-F} = 272 Hz); 114,3; 113,7; 93,5.; IV (KBr): 3436, 3132, 2222, 1626, 1495, 1419, 1333, 1171, 1117, 1062, 1008 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 237 (100, M⁺), 218 (11), 208 (32), 189 (11), 168 (5), 158 (23), 140 (72), 113 (14), 87 (11), 75 (20), 63 (20), 50 (17); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₇F₃NONa [M+Na]⁺: 260,0299, encontrado: 260,0297; p.f.: 47-49 °C.

6.4.4. Síntese do composto 91d

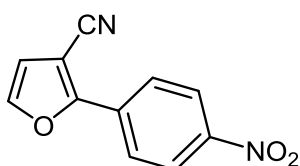


Após a metalação da 3-furanocarbonitrila **89**, o intermediário organometálico **92** foi reagido com 2-bromo-piridina (2 mmol; 0,19 mL), de acordo com o **PG4**. O material

bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (90:10), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (127 mg, 0,75 mmol, 75%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,75 (m, 1 H); 7,90 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,76 (d, *J* = 1,9, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 158,4; 150,1; 146,8; 143,2; 136,9; 124,1; 120,1; 114,2; 113,9; 94,7; IV (KBr): 3447, 3132, 2233, 1572, 1506, 1419, 1171, 888, 780, 683 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 170 (100, M⁺), 142 (21), 115 (22), 88 (12), 78 (18), 63 (13), 51 (20); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₂O [M+H]⁺: 171,0558, encontrado: 171,0562; p.f.: 78-81°C.

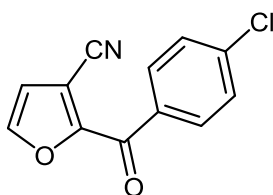
6.4.5. Síntese do composto 91e



Após a metalação da 3-furanocarbonitrila **89**, o intermediário organometálico **92** foi reagido com 1-iodo-4-nitrobenzeno (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG4**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (127 mg, 0,48 mmol, 48%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,35 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 7,62 (d, 1H); 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 156,9; 148,1; 144,0; 133,3; 126,0; 124,5; 114,1; 114,0; 94,9.; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 214 (100, M⁺), 184 (48), 168 (22), 156 (65), 140 (86), 113 (55), 101 (16), 88 (16), 75 (15), 63 (36), 50 (20); p.f: 136-138°C.

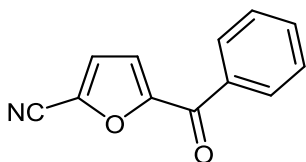
6.4.6. Síntese do composto 91f



Após a metalação da 3-furanocarbonitrila **89**, o intermediário organometálico **92** foi reagido com 4-cloro-cloreto de benzoila (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG2**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (95:5), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (196 mg, 0,85 mmol, 85%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,08 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,52 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 178,77; 156,06; 1145,88; 140,6; 133,2; 131,3; 129,09; 114,9; 112,3; 104,4.; CG-EM (70 eV; *m/z*: abundância relativa %): 231 (29, M⁺), 141 (32), 139 (100), 113 (15), 111 (44), 75 (40), 64 (14), 50 (16); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₇CINOSNa [M+H]⁺: 232,0087 encontrado: 232,0085; p.f.: 115-117 °C.

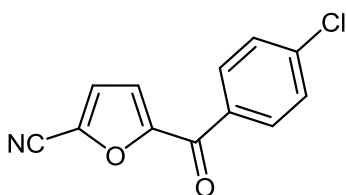
6.4.7. Síntese do composto 91g



Após a metalação da 2-furanocarbonitrila **88**, o intermediário organometálico **92** foi reagido com cloreto de benzoila (2 mmol; 0,23 mL), de acordo com o **PG2**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (95:5), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (106 mg, 0,54 mmol, 54%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,02 (m, 2H); 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,8, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 181,3; 155,0; 135,7; 133,7; 129,6; 128,8; 128,5; 122,8; 119,0; 110,5. CG-EM (70 eV; *m/z*: abundância relativa %): 197 (8, M⁺), 120 (6), 105 (66), 77 (100), 64 (41), 51 (95).

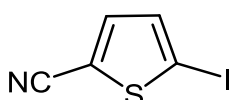
6.4.8. Síntese do composto 91h



Após a metalação da 2-furanocarbonitrila **88** utilizando, o intermediário organometálico **92** foi reagido com cloreto de 4-cloro-cloreto de benzoila (2 mmol; 0,26 mL), de acordo com o **PG2**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (95:5), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (145 mg, 0,63 mmol, 63%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,00 (m, 2 H); 7,53 (m, 2H); 7,31 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,8, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 179,9; 154,8; 140,4; 133,8; 131,0; 129,2; 128,6; 122,8; 119,1; 110,4. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 231 (10, M⁺), 141 (18), 139 (54), 111 (55), 113 (22), 85 (54), 75 (100), 64 (72), 50 (60).

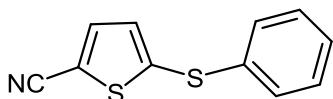
6.4.9. Síntese do composto 94a



Após a metalação da 2-tiofenocarbonitrila **90**, o intermediário organometálico **93** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG1**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (207 mg, 0,88 mmol, 88%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,26-7,29 (m, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 138,6; 137,5; 115,7; 112,9; 82,2. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 235 (100, M⁺), 127 (3), 108 (73), 64 (100), 57 (57); p.f.: 43-46 °C.

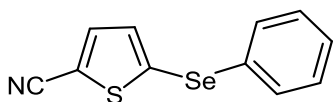
6.4.10. Síntese do composto 94b



Após a metalação da 2-tiofenocarbonitrila **90**, o intermediário organometálico **93** foi reagido com difenildissulfeto (1,4 mmol; 0,31 g), de acordo com o **PG1**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um óleo amarelo (147 mg, 0,68 mmol, 68%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,49 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 4 Hz, 1H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 144,2; 137,8; 134,6; 131,7; 130,6; 129,6; 128,3; 113,5; 111,9. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 217 (6, M⁺), 190 (25), 166 (9), 147 (17), 96 (7), 77 (42), 69 (19), 51 (49).

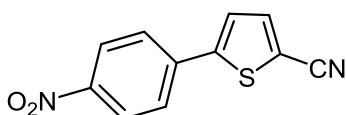
6.4.11. Síntese do composto 94c



Após a metalação da 2-tiofenocarbonitrila **90**, o intermediário organometálico **93** foi reagido com difenildisseleneto (1,4 mmol; 0,44 g), de acordo com o **PG1**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um óleo amarelo (201 mg, 0,76 mmol, 76%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 4 Hz, 1H); 7,32 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 4 Hz, 1H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 138,1; 134,9; 134,0; 132,6; 130,2; 129,7; 128,5; 113,8; 113,5. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 265 (23, M⁺), 185 (100), 153 (6), 115 (9), 77 (40), 51 (39); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₁H₈NSSe [M+H]⁺: 265,9543, encontrado: 265,9543.

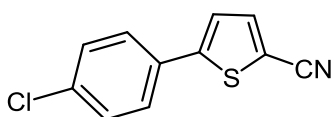
6.4.12. Síntese do composto 94d



Após a metalação da 2-tiofenocarbonitrila **90**, o intermediário organometálico **95** foi reagido com 1-iodo-4-nitrobenzeno (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG4**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um óleo amarelo (201 mg, 0,76 mmol, 76%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,30 (m, 2 H); 7,77 (m, 2H); 7,66 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148,3; 147,9; 138,5; 138,1; 127,0; 125,5; 124,7; 113,6; 110,9. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 230 (35, M⁺), 200 (46), 183 (15), 172 (73), 140 (100), 113 (35), 87 (33), 75 (53), 63 (82), 50 (82); p.f.: 177-180°C.

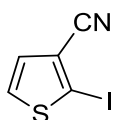
6.4.13. Síntese do composto 94e



Após a metalação da 2-furanocarbonitrila **90**, o intermediário organometálico **95** foi reagido com 1-cloro-4-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,33 g), de acordo com o **PG4**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (142 mg, 0,65 mmol, 65%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,59 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H); 7,25 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 150,3; 138,4; 135,5; 130,7; 129,5; 127,6; 123,6; 114,1; 108,6. IV (KBr): 3403, 3078, 2211, 1441, 1094, 813, 499 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 221 (36), 219 (100, M⁺), 184 (6), 149 (20), 140 (26), 109 (6), 75 (12), 63 (12); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₁H₇CINS [M+H]⁺: 219,9988, encontrado: 219,9988.

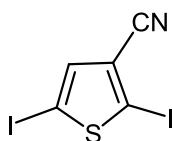
6.4.14. Síntese do composto 96



Após a metalação da 3-tiofenocarbonitrila **91** de acordo com o **PG5**, o intermediário organometálico **95** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g). O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (160 mg, 0,68 mmol, 68%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 132,8; 130,2; 120,4; 115,3; 86,7; p.f.: 54-56°C. CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 235 (20, M⁺), 127 (38), 108 (49), 82 (47), 64 (100), 45 (43), 44 (13).

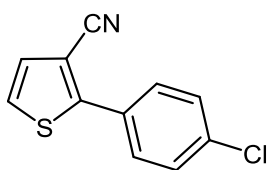
6.4.15. Síntese do composto 98



Após a metalação da 3-tiofenocarbonitrila **91** utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, o intermediário organometálico formado foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g) em THF. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (9:1), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (209 mg, 0,58 mmol, 58%) após a evaporação do solventes.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,22 (s, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 138,9; 122,2; 113,7; 89,5; 78,0. CG-EM (70 eV; m/z ; abundância relativa %): 361 (11, M^+), 127 (53), 107 (100), 80 (25), 63 (55), 45 (20); p.f.: 121-123 °C.

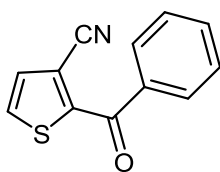
6.4.16. Síntese do composto 101



Após a metalação da 3-tiofenocarbonitrila **91** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico formado foi reagido com 1-cloro-4-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,33 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (186 mg, 0,85 mmol, 85%) após a evaporação do solventes.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69 (m, 2 H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 5,3$, 1H), 7,29 (d, $J = 5,3$, 1H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 152,4; 135,9; 130,5; 129,8, 129,5; 129,0; 125,8; 115,6; 106,5. CG-EM (70 eV; m/z ; abundância relativa %): 219 (100, M^+), 184 (43), 140 (41), 113 (7), 92 (6), 75 (8), 58 (12), 45 (12); EMAR (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClNSNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241,9807, encontrado: 241,9800.

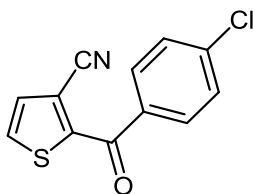
6.4.17. Síntese do composto 102



Após a metalação da 3-tiofenocarbonitrila **91**, o intermediário organometálico formado foi reagido com cloreto de benzoíla (1,4 mmol; 0,23 mL), de acordo com o **PG3**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (128 mg, 0,60 mmol, 60%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,90 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 5 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 185,8; 147,8; 136,8; 133,7; 132,1; 131,5; 129,5; 128,7; 114,1; 113,9. IV (KBr): 3122, 2233, 1636, 1506, 1376, 1268, 1073, 975, 900, 759, 693, 629 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 247 (26, M⁺), 213 (28), 141 (34), 139 (100), 113 (19), 111 (57), 75 (57), 64 (34), 50 (35); EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₈NOS [M+H]⁺: 214,0327, encontrado: 214,0324.

6.4.18. Síntese do composto 103

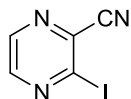


Após a metalação da 3-tiofenocarbonitrila **91**, o intermediário organometálico formado foi reagido com cloreto de 4-cloro-cloreto de benzoíla (1,4 mmol; 0,26 mL), de acordo com o **PG3**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando hexanos:acetato de etila (7:3), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (128 mg, 0,52 mmol, 52%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,85 (dt, *J* = 2 Hz e *J* = 8 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 2 Hz e *J* = 8 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 5 Hz, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 184,5; 147,4; 140,4; 135,0; 132,3; 131,5; 130,9; 129,1; 114,1; 113,8. IV (KBr): 3436, 3078, 2233, 1648, 1582, 1409, 1268, 1084, 888, 823, 759 cm⁻¹; CG-EM (70 eV; *m/z*; abundância relativa %): 247 (45, M⁺), 185 (22), 136 (26), 105

(100), 77 (78), 64 (22), 51 (45); EMAR (ESI) m/z calculado para $C_{12}H_7CINOS$ $[M+H]^+$: 247,9937, encontrado: 247,9932; p.f.: 88-91°C.

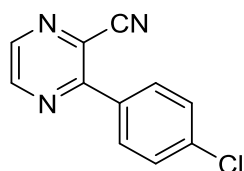
6.4.19. Síntese do composto 106a



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG5** ou **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g), em THF. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* (acetato:hexano 8:2), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo após a evaporação do solventes. Quando utilizado o protocolo **PG5**, o produto foi obtido em 65% de rendimento (139 mg; 0,65 mmol), e quando utilizado o protocolo **PG6** o produto foi obtido em 80% de rendimento (185 mg; 0,80 mmol).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H); 8,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 147,0; 143,0; 138,2; 120,6; 116,1. CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 231 (67, M^+); 127 (22); 104 (100); 77 (40); 52 (54). EMAR (ESI) m/z calculado para $C_5H_2IN_3$ $[M+H]^+$: 231,9366; encontrado: 231,9366; p.f.: 105-107°C.

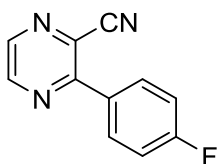
6.4.20. Síntese do composto 106b



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG5** ou **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 1-cloro-4-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,33 g), de acordo com o **PG4** ou **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco após a evaporação do solventes. Quando utilizado o protocolo **PG4**, o produto foi obtido em 52% de rendimento (112 mg; 0,52 mmol), e quando utilizado o protocolo **PG7** o produto foi obtido em 72 % de rendimento (155 mg; 0,72 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,54 (dt, *J* = 2Hz, 2H), 7, 95 (dt, *J* = 2 Hz, 2H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 155,8; 146,5; 143,2; 137,7; 132,6; 130,3; 129,3; 127,7; 116,2. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 215 (100, M⁺); 188 (12); 180 (24); 162 (23); 137 (57); 102 (28); 75 (22).; EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₁H₆CIN₃ [M+H]⁺: 216,0323; encontrado: 216,0325; p.f.: 143-145°C.

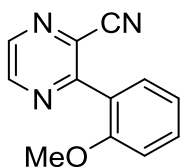
6.4.21. Síntese do composto 106c



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG2** ou **PG5**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 4-flúor-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,31 g, de acordo com o **PG4**). O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (109 mg, 0,55 mmol, 55%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7, 25 (m, 2H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 165,8; 163,3; 155,9; 146,4; 143,0; 131,3; 131,2; 130,4; 127,6, 116,3; 116,1. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 199 (93,M⁺); 172 (18); 146 (29); 121 (100); 94 (27); 75 (1); 53 (1). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₁H₆FN₃ [M+H]⁺: 200,0618; encontrado: 200,0619; p.f.: 90-92°C.

6.4.22. Síntese do composto 106d



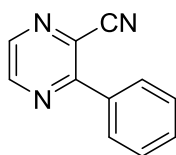
Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG5** ou **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 1-iodo-2-metoxibenzeno (1,4 mmol; 0,18 mL), de acordo com o **PG4** ou **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de

etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo após a evaporação do solventes.

Quando utilizado o protocolo **PG4**, o produto foi obtido em 65% de rendimento (137 mg; 0,65 mmol), e quando utilizado o protocolo **PG7** o produto foi obtido em 20% de rendimento (42 mg; 0,72 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,91 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 156,8; 155,9; 146,4; 142,5; 132,4; 131,2; 121,2; 115,9; 111,5; 55,3. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 211 (100, M⁺); 196 (5); 182 (36); 169 (7); 156 (27); 128 (24); 118 (37); 103 (27); 90 (38); 76 (15); 63 (28). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₉N₃O [M+H]⁺: 212,0824; encontrado: 212,0823.

6.4.23. Síntese do composto 106e



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com iodobenzeno (1,4 mmol; 0,16 mL), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (92 mg, 0,51 mmol, 51%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,58 (m, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 157,1; 146,4; 142,9; 134,3; 131,1; 129,0; 127,9; 116,3. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 181 (100, M⁺); 154 (20); 128 (26); 103 (69); 76 (29); 63 (6); 50 (16). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₁H₇N₃ [M+H]⁺: 182,0712; encontrado: 182,0713; p.f.: 75-77°C.

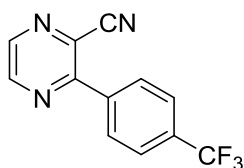
6.4.24. Síntese do composto 106f



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 4-iodotolueno (1,4 mmol; 0,30 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (30 mg, 0,15 mmol, 15%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 2,46 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 157,1; 146,4; 142,6; 141,6; 131,5; 129,7; 128,9; 127,7; 116,5; 21,5. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 195 (100, M⁺); 194 (38); 168 (10); 143 (15); 142 (24); 117 (29); 116 (20); 90 (16); 89 (15); 63 (8). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₉N₃ [M+H]⁺: 196,0875; encontrado: 196,0874; p.f.: 129-131°C.

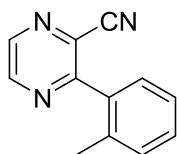
6.4..25. Síntese do composto 106g



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 1-bromo-4-trifluorbenzeno (1,4 mmol; 0,20 mL), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (83 mg, 0,40 mmol, 40%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 8,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,84 (m, 2H). RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ: 155,6; 146,6; 143,7; 137,6; 132,9 (d, *J*_{C-F} = 33 Hz); 129,5; 128,2; 126,0; 126,0; 123,7 (d, *J*_{C-F} = 272 Hz); 115,9. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 249 (100, M⁺); 222 (13); 196 (19); 171 (40); 152 (13); 121 (23); 53 (19). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₆F₃N₃ [M+H]⁺: 250,0586; encontrado: 250,0589.; p.f.: 68-71°C.

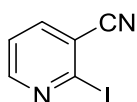
6.4.26. Síntese do composto 106h



Após a metalação da cianopirazina **104** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **107** foi reagido com 2-iodotolueno (1,4 mmol; 0,18 mL), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual que levou ao isolamento de um sólido amarelo (96 mg, 0,50 mmol, 50%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,4 (m, 4H), 2,3 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 159,3; 146,0; 143,2; 136,5; 134,2; 131,1; 130,8; 130,5; 130,3; 129,6; 126,2; 115,5; 19,7. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 195 (29, M⁺); 194 (57); 168 (100); 169 (29); 140 (16); 116 (17); 89 (19); 63 (12). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₉N₃ [M+H]⁺: 196,0869; encontrado: 196,0869; p.f.: 89-91°C.

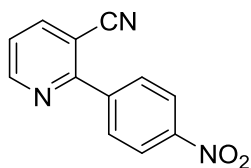
6.4.27. Síntese do composto 112a



Após a metalação da 3-cianopiridina (**109**) utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g), em THF. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido bege (128 mg, 0,85 mmol, 85%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,43 (dd, *J* = 7,8 Hz e 4,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,8 Hz e 2 Hz, 1H), 8,55 (dd, 4,8 Hz e 2 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 152,9; 141,2; 122,5; 121,0; 120,0; 117,7. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 230 (52, M⁺); 127 (17); 103 (100); 76 (48); 51 (12). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₆H₃IN₂ [M+H]⁺: 230,9413; encontrado: 230,9413; p.f.: 128-130°C.

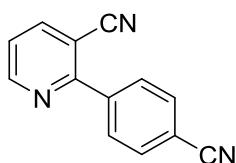
6.4.28. Síntese do composto 112b



Após a metalação da 3-cianopiridina **109** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 1-iodo-4-nitrobenzeno (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo (117 mg, 0,52 mmol, 52%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,51 (dd, *J* = 7,8 Hz e 4,8 Hz, 1H), 8,14 (m, 3H), 8,40 (dt, *J* = 9,09 Hz e 2,3 Hz, 2H), 8,95 (dd, 4,8 Hz e 2 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,5; 152,9; 148,8; 142,8; 141,9; 130,1; 123,8; 122,8; 116,9; 108,1. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 225 (9, M⁺); 223 (64); 222 (100); 186 (7); 152 (74); 111 (9); 93 (16); 75 (27); 63 (7). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₇N₃O₂ [M+H]⁺: 226,0611; encontrado: 226,0611; p.f.: 158-162°C.

6.4.29. Síntese do composto 112c

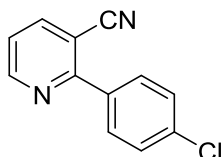


Após a metalação da 3-cianopiridina **109** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 4-bromo-benzonitrila (1,4 mmol; 0,26 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (69 mg, 0,26 mmol, 26%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,49 (dd, *J* = 7,8 Hz e 4,9 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,34 Hz e 1,8 Hz, 2H), 8,07 (dt, *J* = 8,34 Hz e 1,8 Hz, 2H), 8,14 (dd, *J* = 7,8 Hz e 1,8 Hz, 1H), 8,93 (dd, *J* = 4,9 Hz e 1,8 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,8; 152,9;

141,9; 132,4; 129,6; 122,6; 118,2; 116,9; 113,9; 107,9. CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 205 (100, M^+); 204 (45); 178 (16); 151 (9); 102 (5); 76 (13); 50 (14). EMAR (ESI) m/z calculado para $C_{13}H_7N_3$ $[M+H]^+$: 206,0712; encontrado: 206,0712; p.f.: 189-191°C.

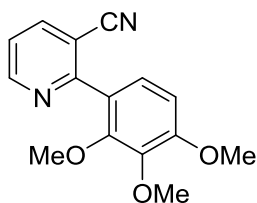
6.4.30. Síntese do composto 112d



Após a metalação da 3-cianopiridina **109** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 1-cloro-4-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,33 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (114 mg, 0,53 mmol, 53%) após a evaporação do solventes.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7,40 (dd, $J = 7,8$ Hz e 4,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 8,6$ Hz e 2,3 Hz, 2H), 7,90 (dt, $J = 8,6$ Hz e 2,3 Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 7,8$ Hz e 2 Hz, 1H), 8,88 (dd, 4,8 Hz e 2 Hz, 1H). RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 159,8; 152,7; 141,9; 136,7; 135,5; 130,2; 129,0; 121,8; 117,4; 107,4. CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 214 (100, M^+); 179 (80); 152 (22); 125 (9); 102 (9); 89 (11); 75 (16); 50 (14). EMAR (ESI) m/z calculado para $C_{12}H_7ClN_2$ $[M+k]^+$: 252,9929; encontrado: 252,9924; p.f.: 135-136°C.

6.4.31. Síntese do composto 112e

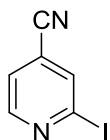


Após a metalação da 3-cianopiridina **9** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **26** foi reagido com 5-iodo-1,2,3-trimetóxi-benzeno (1,4 mmol; 0,41 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente:

100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido bege (69 mg, 0,26 mmol, 26%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,93 (s, 3H); 3,96 (s, 6H); 7,24 (s, 2H); 7,37 (dd, *J* = 7,8 Hz e 4,8 Hz, 1H); 8,08 (dd, *J* = 7,8 Hz e 1,8 Hz, 1H); 8,86 (dd, *J* = 4,8 Hz e 1,8 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 160,4; 153,3; 152,5; 142,0; 140,0; 132,2; 121,4; 117,9; 107,1; 106,3; 61,0; 56,3. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 270 (100, M⁺); 255 (58); 227 (34); 212 (24); 197 (27); 184 (13); 169 (7); 155 (14); 141 (36); 114 (16); 103 (5).; EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₄N₂O₃ [M+H]⁺: 271,1077; encontrado: 71,1076; p.f.: 177-180°C.

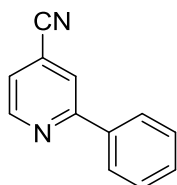
6.4.32. Síntese do composto 112f



Após a metalação da 4-cianopiridina **110** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com iodo molecular (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila (7:3) e trietilamina 1% (v/v), o qual levou ao isolamento de um sólido amarelo claro (165 mg, 0,72 mmol, 72%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,51 (dd, *J* = 1,3 Hz e 5 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,56 (dd, *J* = 0,9 Hz e 5 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 151,3; 136,0; 124,1; 121,5; 117,8; 114,6. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 230 (53, M⁺); 127 (9); 103 (100); 76 (43); 51 (10). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₅H₂IN₃ [M+H]⁺: 231,9366; encontrado: 231,9366; p.f.: 77-80°C.

6.4.33. Síntese do composto 112g

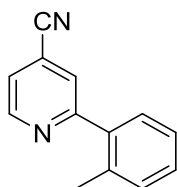


Após a metalação da 4-cianopiridina **110** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com iodobenzeno (1,4 mmol; 0,16 mL), de acordo

com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (124 mg, 0,69 mmol, 69%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,86 (dd, *J* = 1 Hz e *J* = 5 Hz, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 1,5 Hz e *J* = 5 Hz, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,8; 150,6; 137,3; 130,2; 129,0; 127,0; 123,1; 122,0; 121,2; 116,7. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 180 (100, M⁺); 179 (79); 154 (7); 153 (20); 125 (6); 103 (7); 102 (5); 90 (5); 77 (13); 76 (18); 63 (); 51 (15); 50 (12). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₈N₂ [M+H]⁺: 181,0760; encontrado: 181,0760; p.f.: 78-80°C.

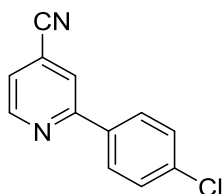
6.4.34. Síntese do composto 112h



Após a metalação da 4-cianopiridina **110** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 2-iodo-tolueno (1,4 mmol; 0,18 mL), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (128 mg, 0,66 mmol, 66%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,88 (dd, *J* = 1 Hz e *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 1,5 Hz e *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 161,5; 150,2; 138,3; 135,9; 131,1; 129,6; 129,3; 126,2; 125,5; 122,8; 120,6; 116,6; 20,2. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 194 (100, M⁺); 192 (21); 166 (9); 139 (5); 115 (4); 96 (5); 76 (3); 63 (6). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₃H₁₀N₂ [M+H]⁺: 195,0916; encontrado: 195,0915; p.f.: 72-75 °C.

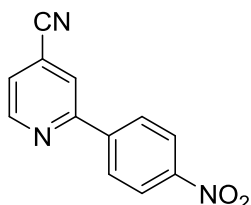
6.4.35. Síntese do composto 112i



Após a metalação da 4-cianopiridina **110** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 1-cloro-4-iodobenzeno (1,4 mmol; 0,33 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (88 mg, 0,41 mmol, 41%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,48 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,95 (dt, *J* = 2 Hz e 9 Hz, 1H), 8,85 (*J* = 1 Hz e *J* = 5,05 Hz). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 157,5; 150,7; 136,6; 135,7; 129,3; 128,2; 123,4; 121,8; 121,4; 116,5. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 214 (100, M⁺); 213 (7); 180 (12); 179 (91); 178 (6); 152 (27); 136 (3); 125 (9); 102 (6); 99 (5); 89 (12); 76 (14); 75 (18). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₇ClN₂ [M+H]⁺: 215,0370; encontrado: 215,0368; p.f.: 100-102°C.

6.4.36. Síntese do composto **112j**



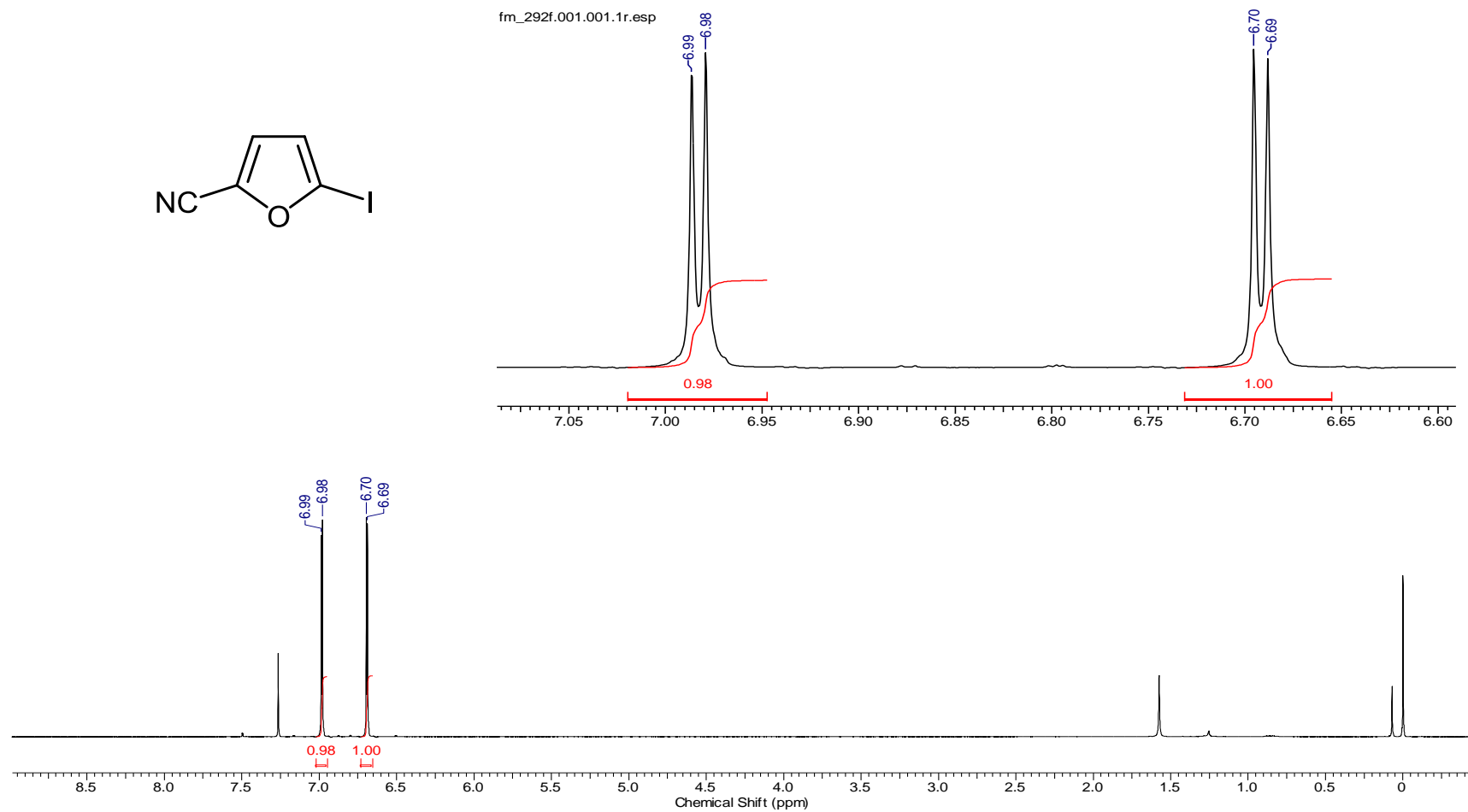
Após a metalação da 4-cianopiridina **110** utilizando o protocolo **PG6**, o intermediário organometálico **111** foi reagido com 1-iodo-4-nitrobenzeno (1,4 mmol; 0,35 g), de acordo com o **PG7**. O material bruto foi então purificado em coluna *flash* na presença de trietilamina (1% v/v) utilizando hexanos:acetato de etila (gradiente: 100:0; 95:5; 90:10; 80:20 e 70:30), o qual levou ao isolamento de um sólido branco (180 mg, 0,80 mmol, 80%) após a evaporação do solventes.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,94 (dd, *J* = 0,76 Hz e *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (dt, *J* = 2 Hz e *J* = 9 Hz, 2H), 8,21 (dt, *J* = 2 Hz e 9 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,58 (*J* = 1,3Hz e *J* = 5,05 Hz). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 156,2; 151,1; 148,9; 142,9; 127,9; 124,6; 124,3; 122,6; 121,8; 116,2. CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 225 (100,

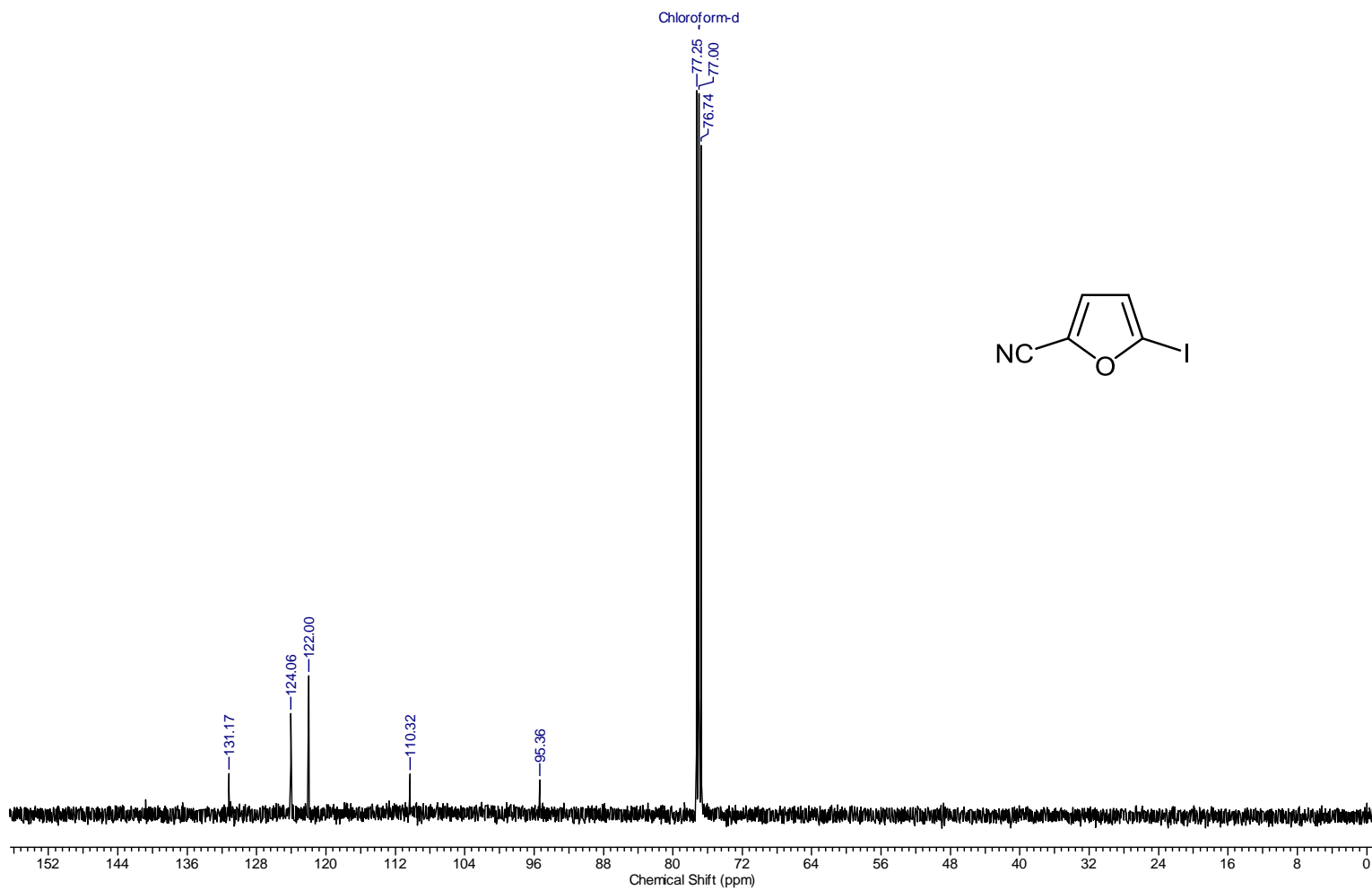
M⁺); 209 (5); 195 (32); 179 (71); 167 (38); 166 (11); 152 (54); 151 (12); 126 (9); 125 (25); 103 (11); 88 (3); 76 (20); 75 (17); 63 (7); 50 (15). EMAR (ESI) *m/z* calculado para C₁₂H₇N₃O₂ [M+H]⁺: 226,0611; encontrado: 226,0611; p.f.: 162-165°C.

Anexos

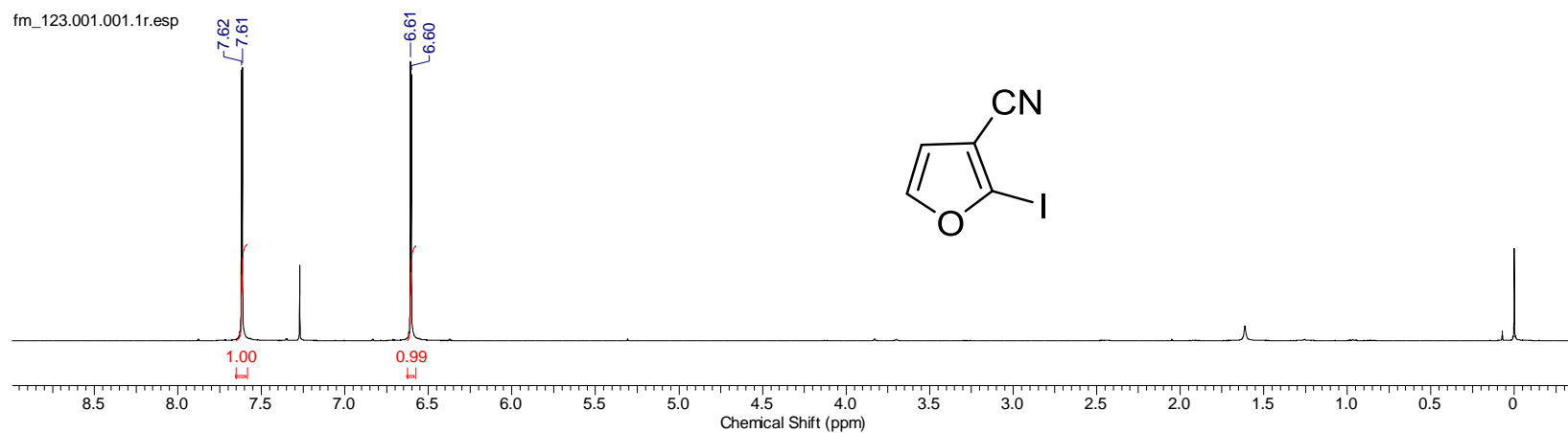
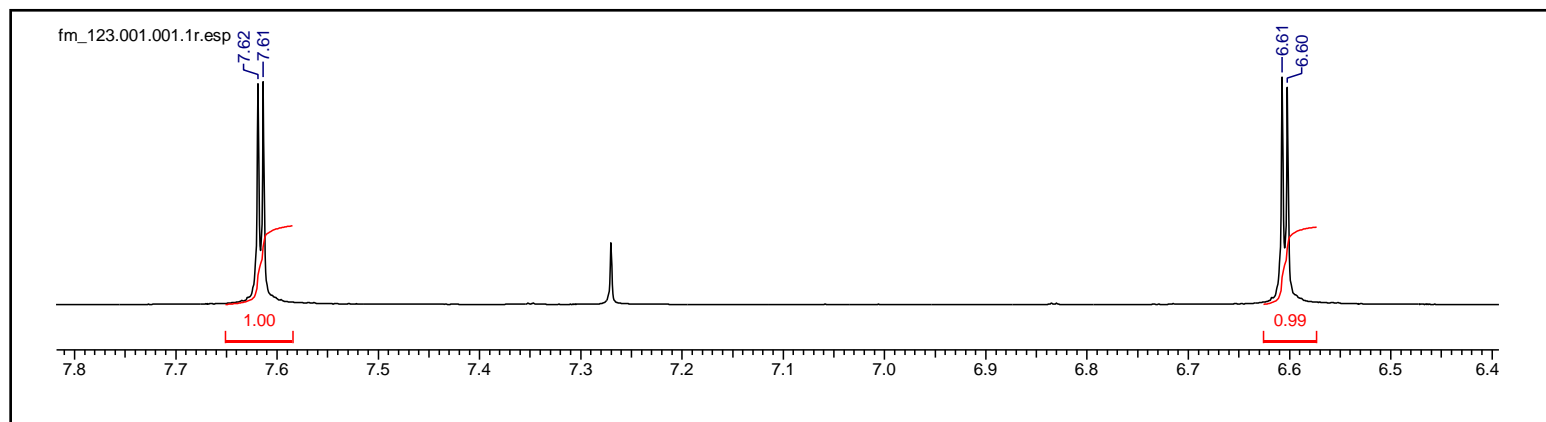
7. Anexos



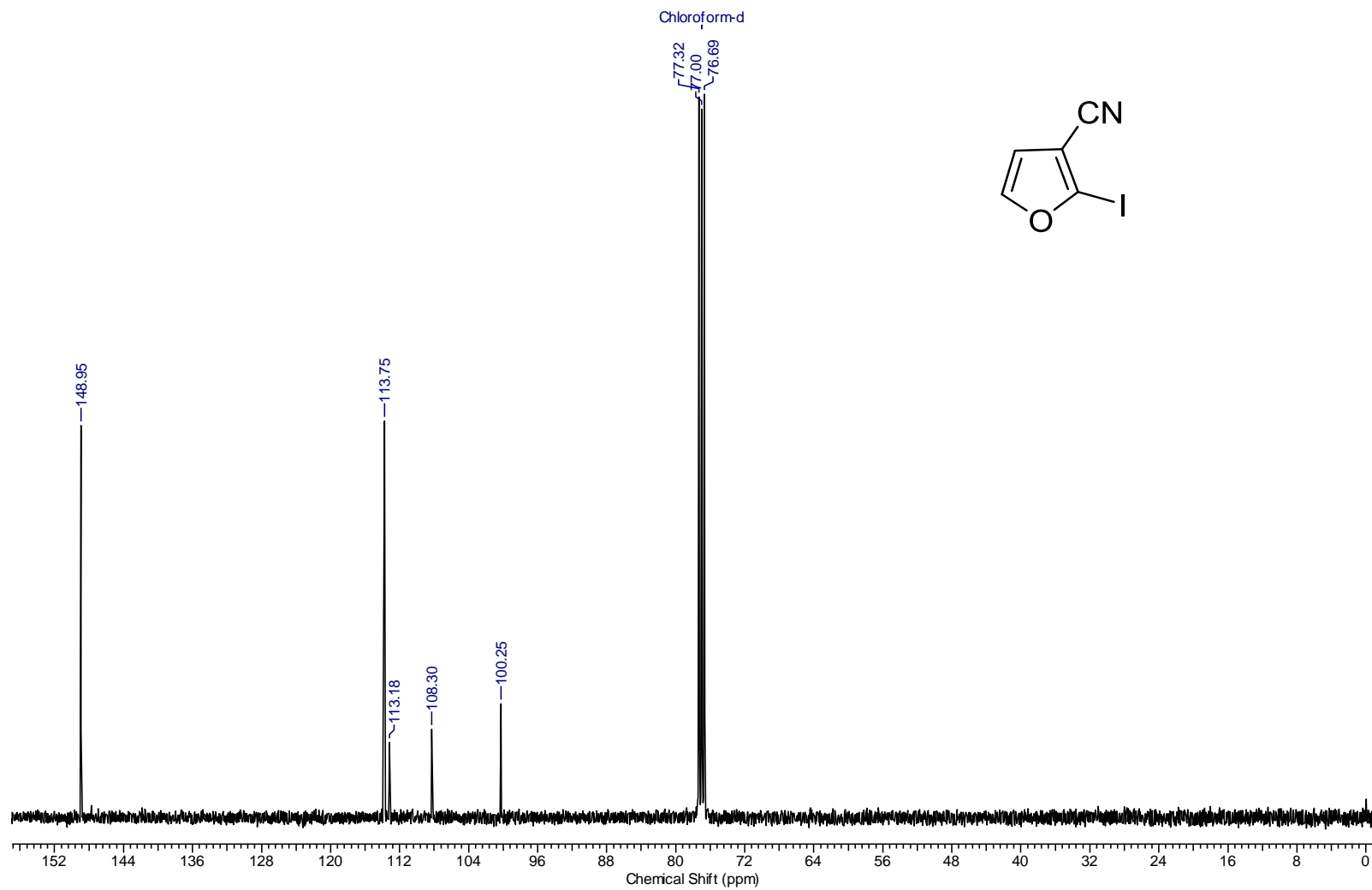
Anexo 1: Espectro de RMN-¹H do composto **91a** (400 MHz, CDCl₃-d).



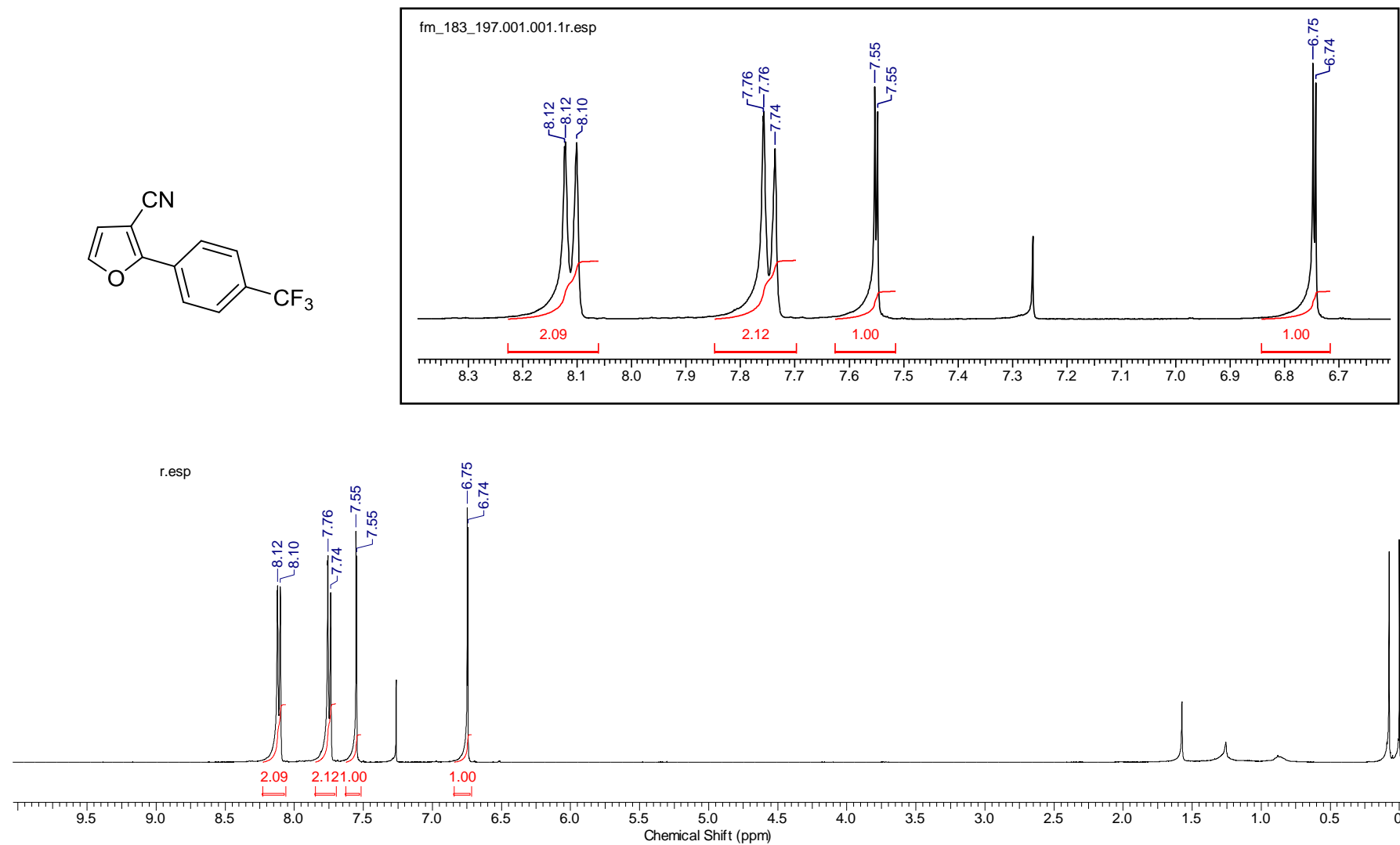
Anexo 2: Espectro de RMN-¹³C do composto **91a** (75 MHz, CDCl₃-d).



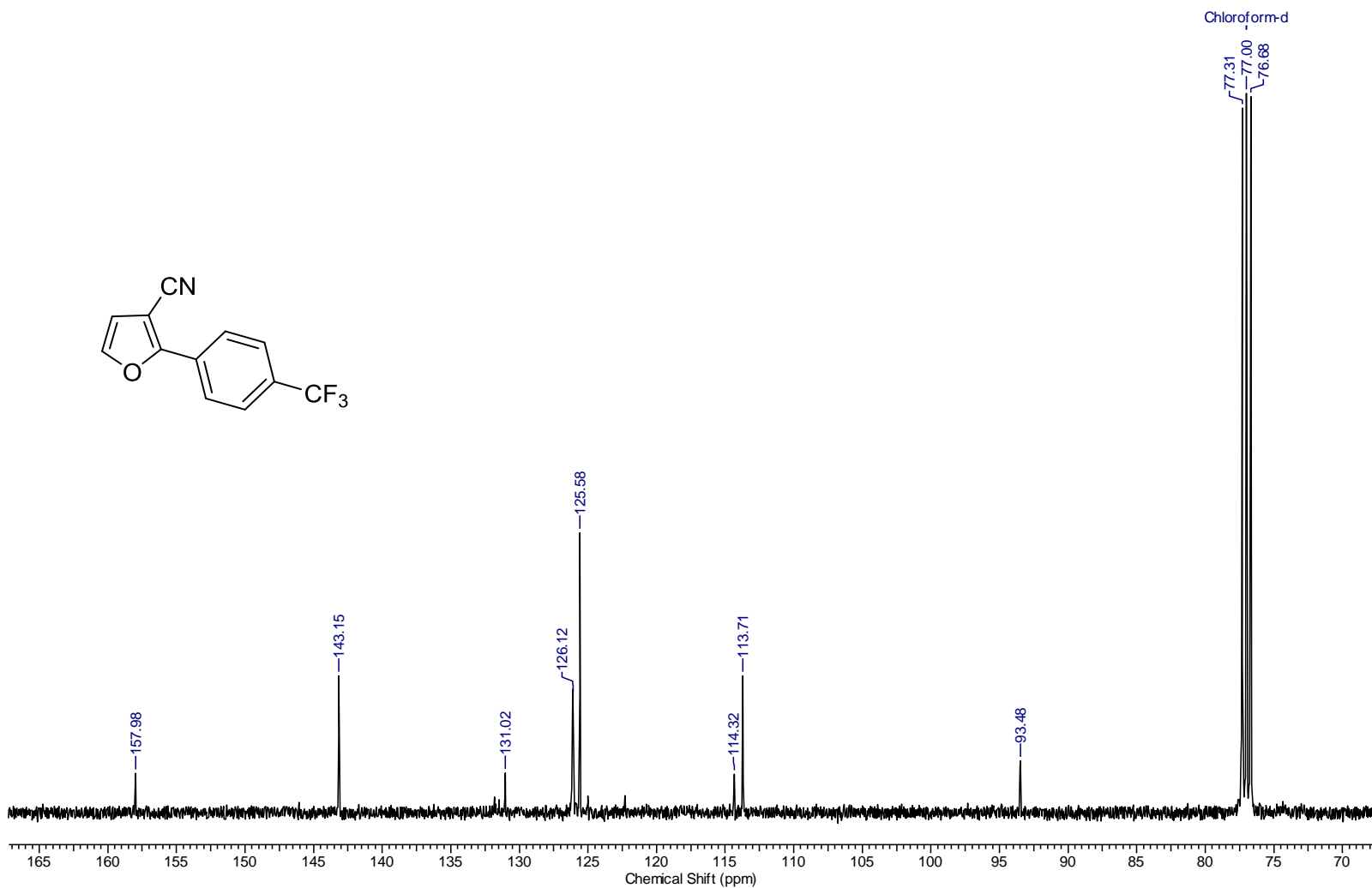
Anexo 3: Espectro de RMN-¹H do composto **91b** (400 MHz, CDCl₃-d).



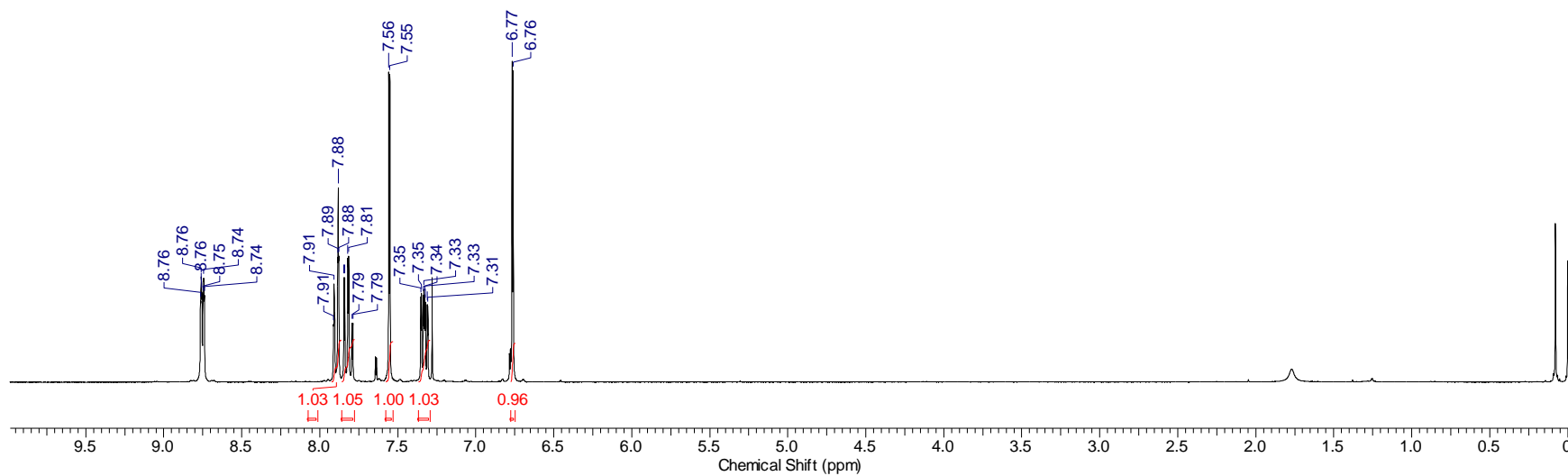
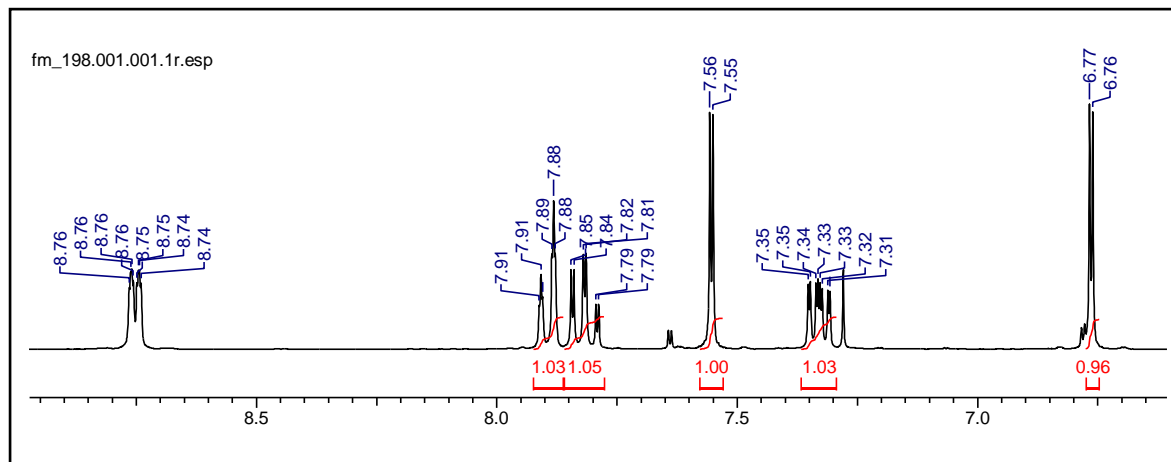
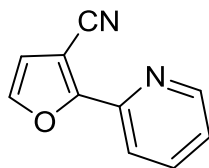
Anexo 4: Espectro de RMN-¹³C do composto **91b** (75 MHz, CDCl₃-d).



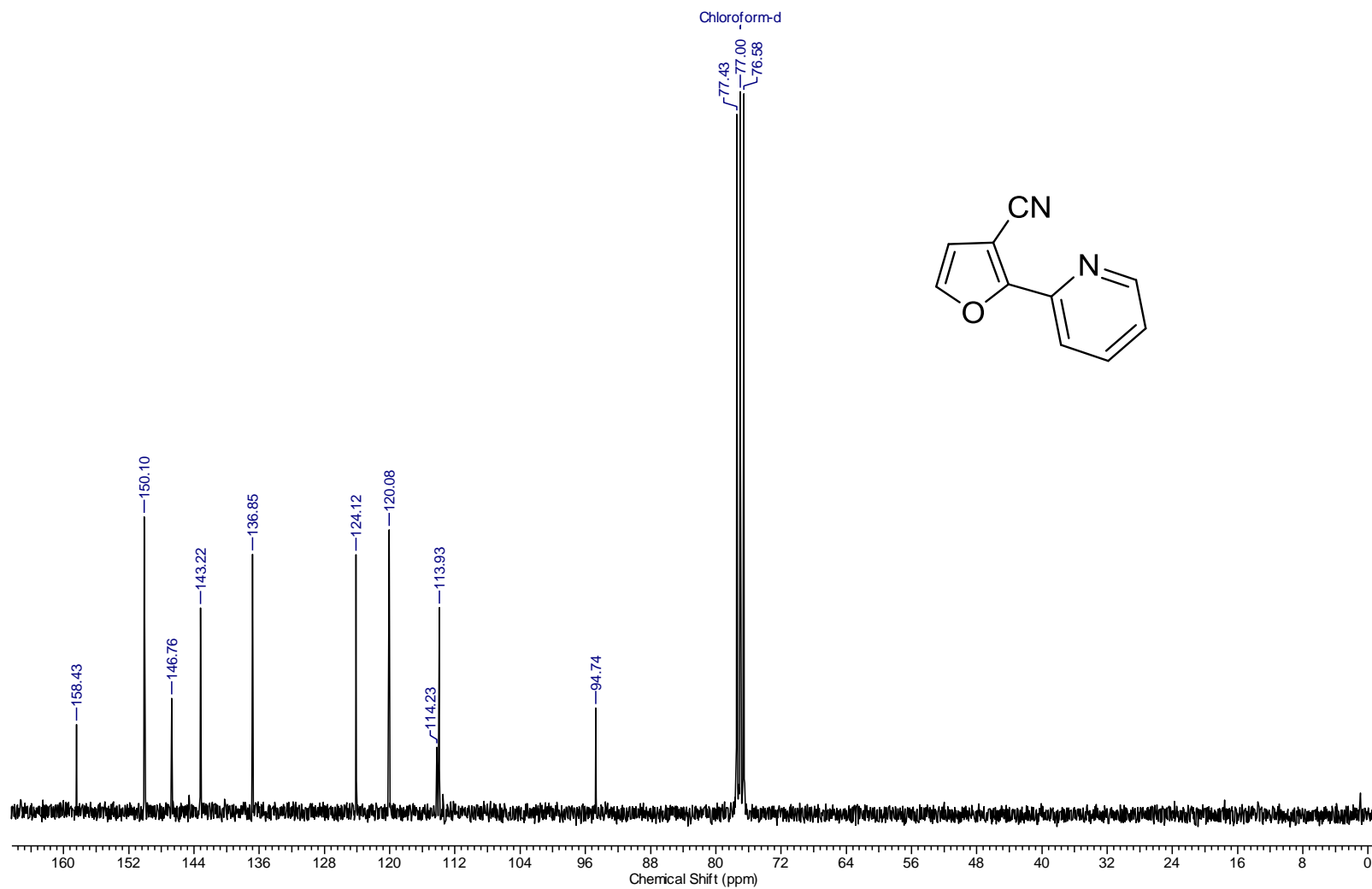
Anexo 5: Espectro de RMN-¹H do composto **91c** (400 MHz, CDCl₃-d).



Anexo 6: Espectro de RMN-¹³C do composto **91c** (75 MHz, CDCl₃-d).

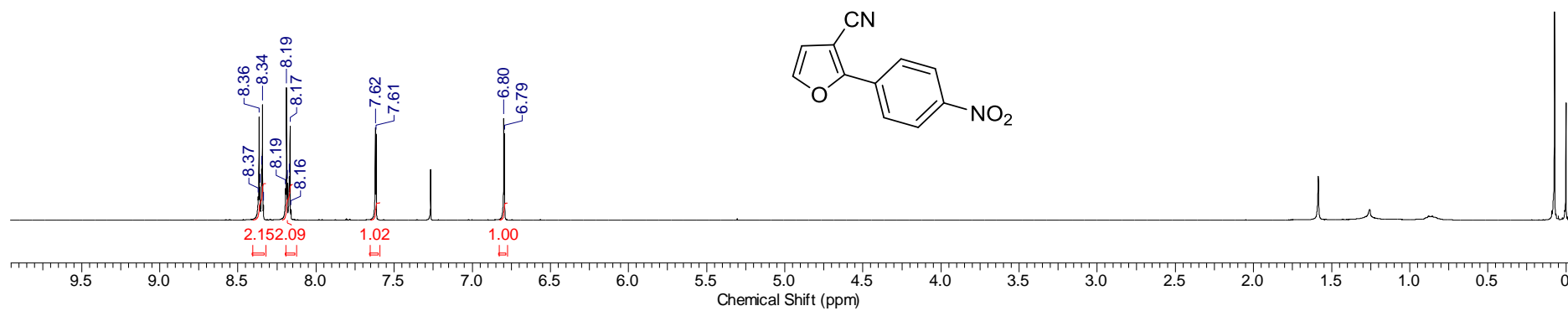
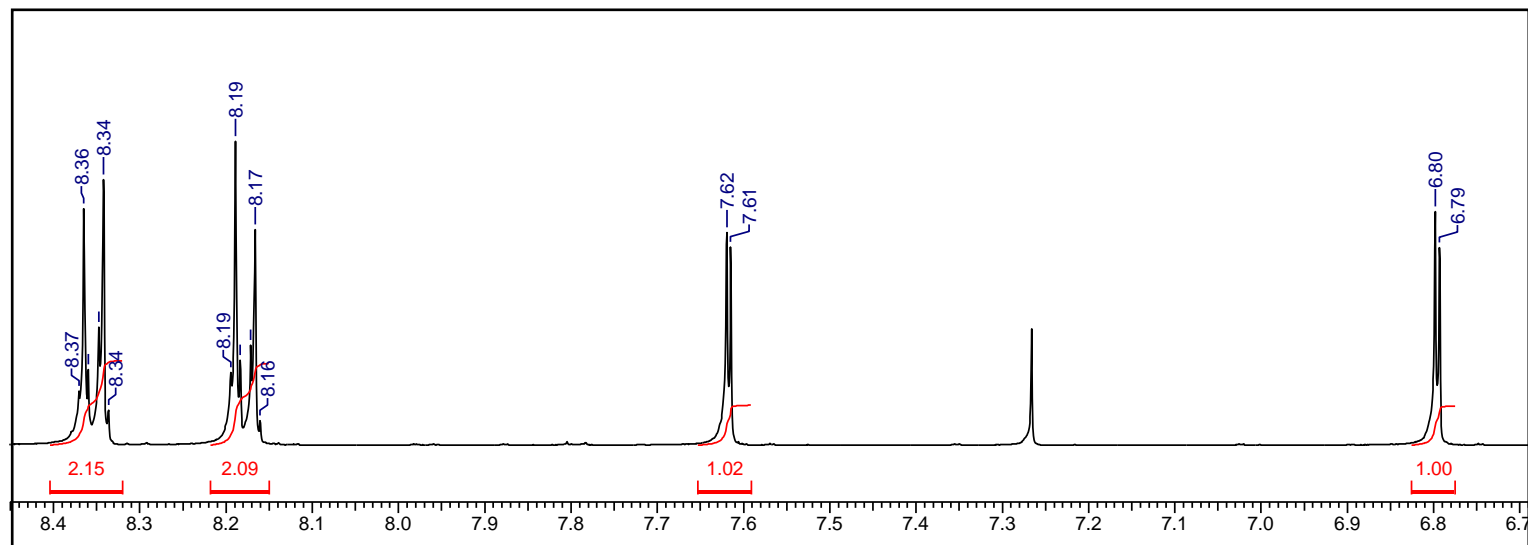


Anexo 7: Espectro de RMN-¹H do composto **91d** (400 MHz, CDCl₃-d).

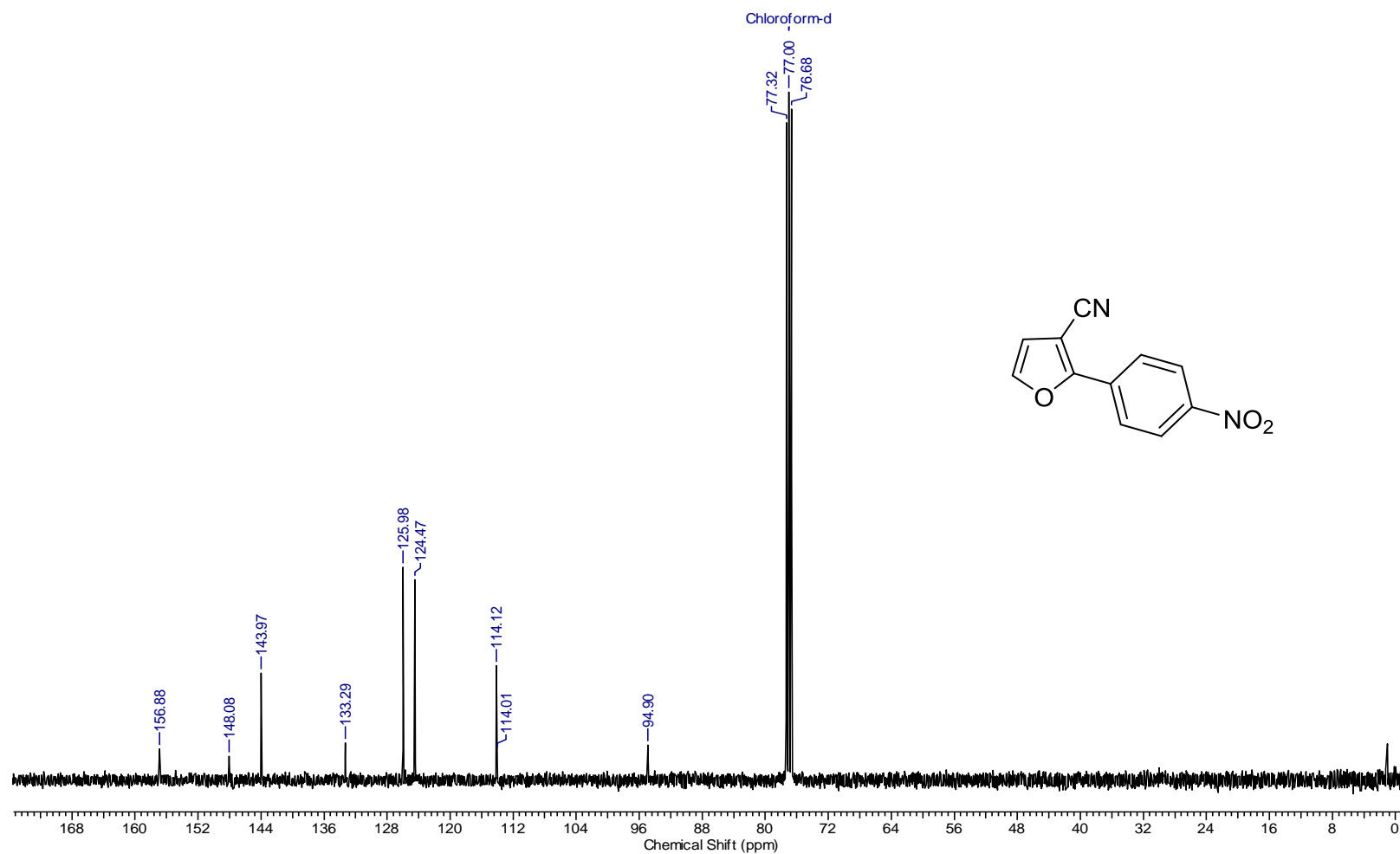


Anexo 8: Espectro de RMN-¹³C do composto 91d (75 MHz, CDCl₃-d).

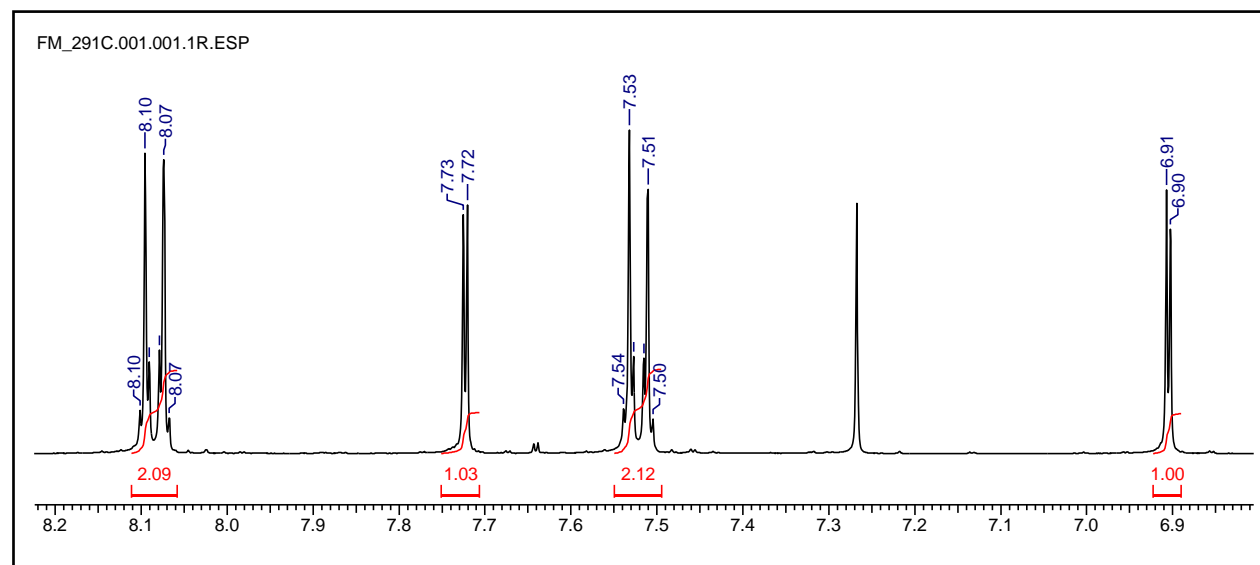
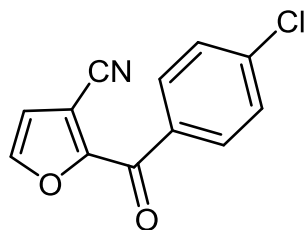
FM_257.001.001.1R.ESP



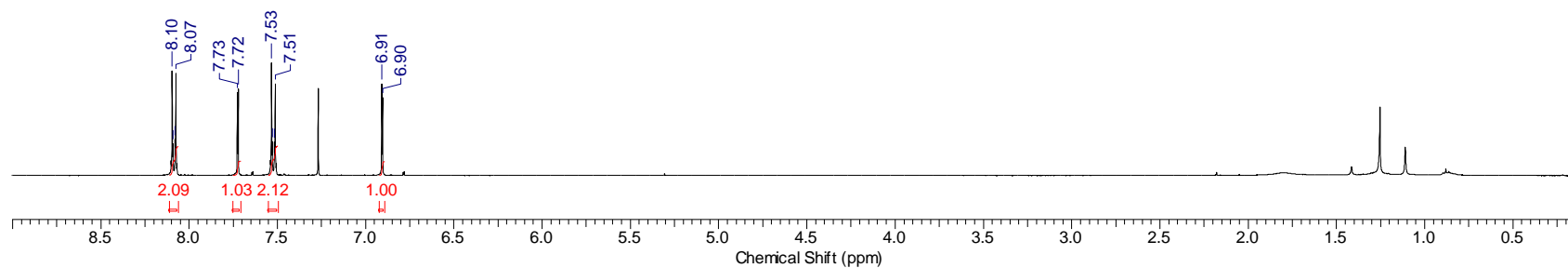
Anexo 9: Espectro de RMN-¹H do composto **91e** (400 MHz, CDCl₃-d).



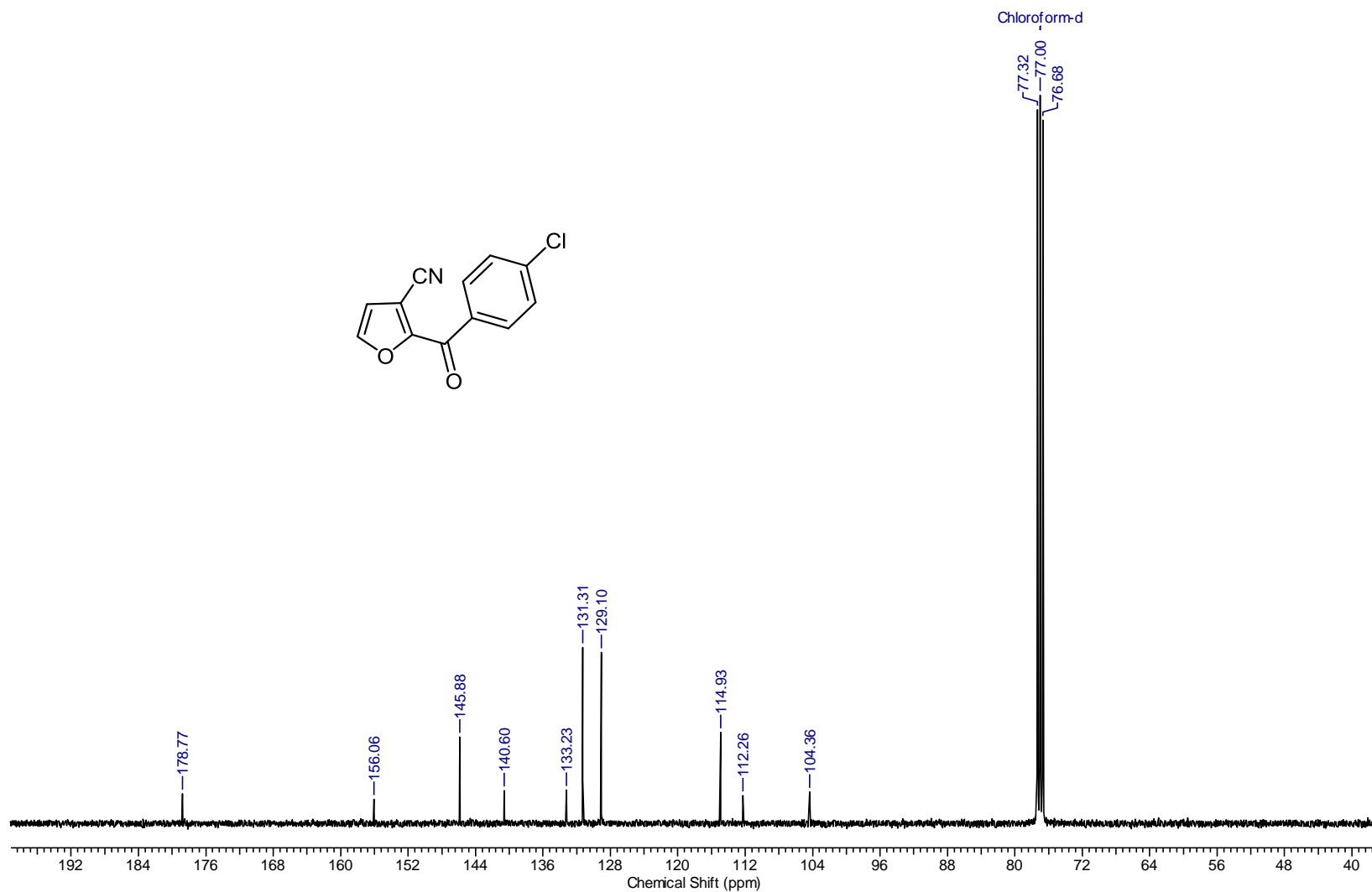
Anexo 10: Espectro de RMN-¹³C do composto **91e** (75 MHz, CDCl₃-d).



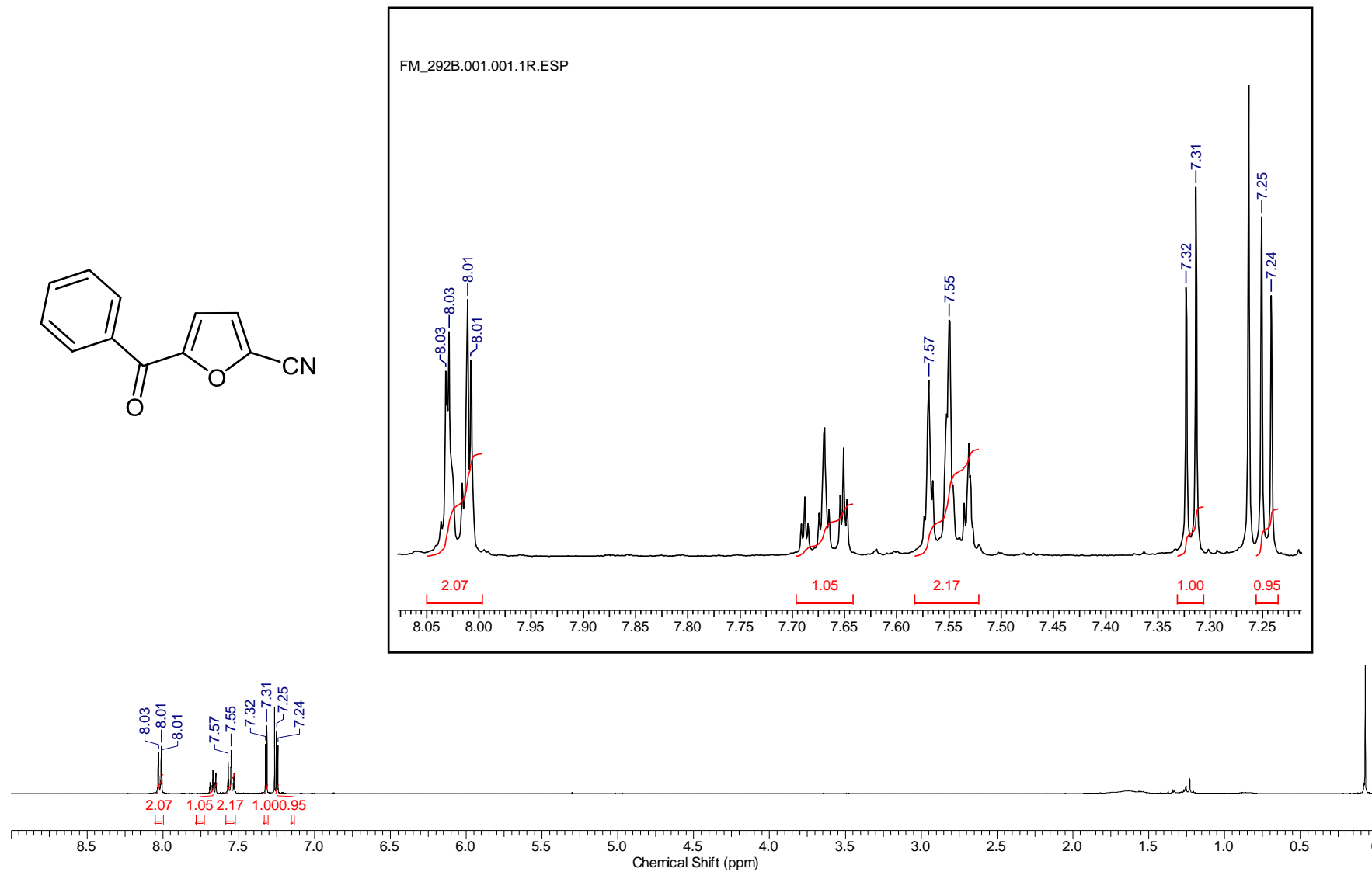
FM_291C.001.001.1R.ESP



Anexo 11: Espectro de RMN-¹H do composto **91f** (400 MHz, CDCl₃-d).

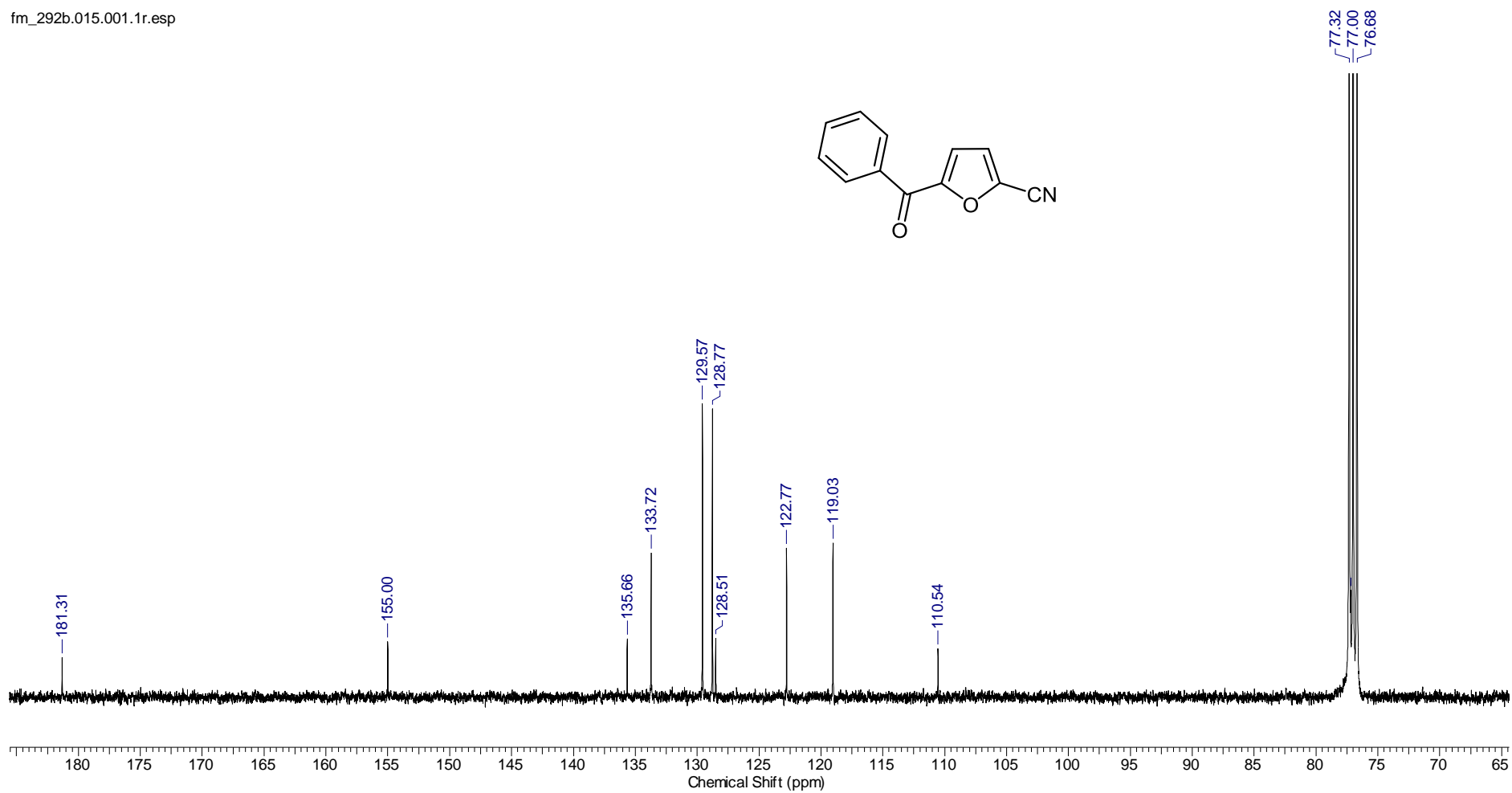


Anexo 12: Espectro de RMN-¹³C do composto **91f** (100 MHz, CDCl₃-d).

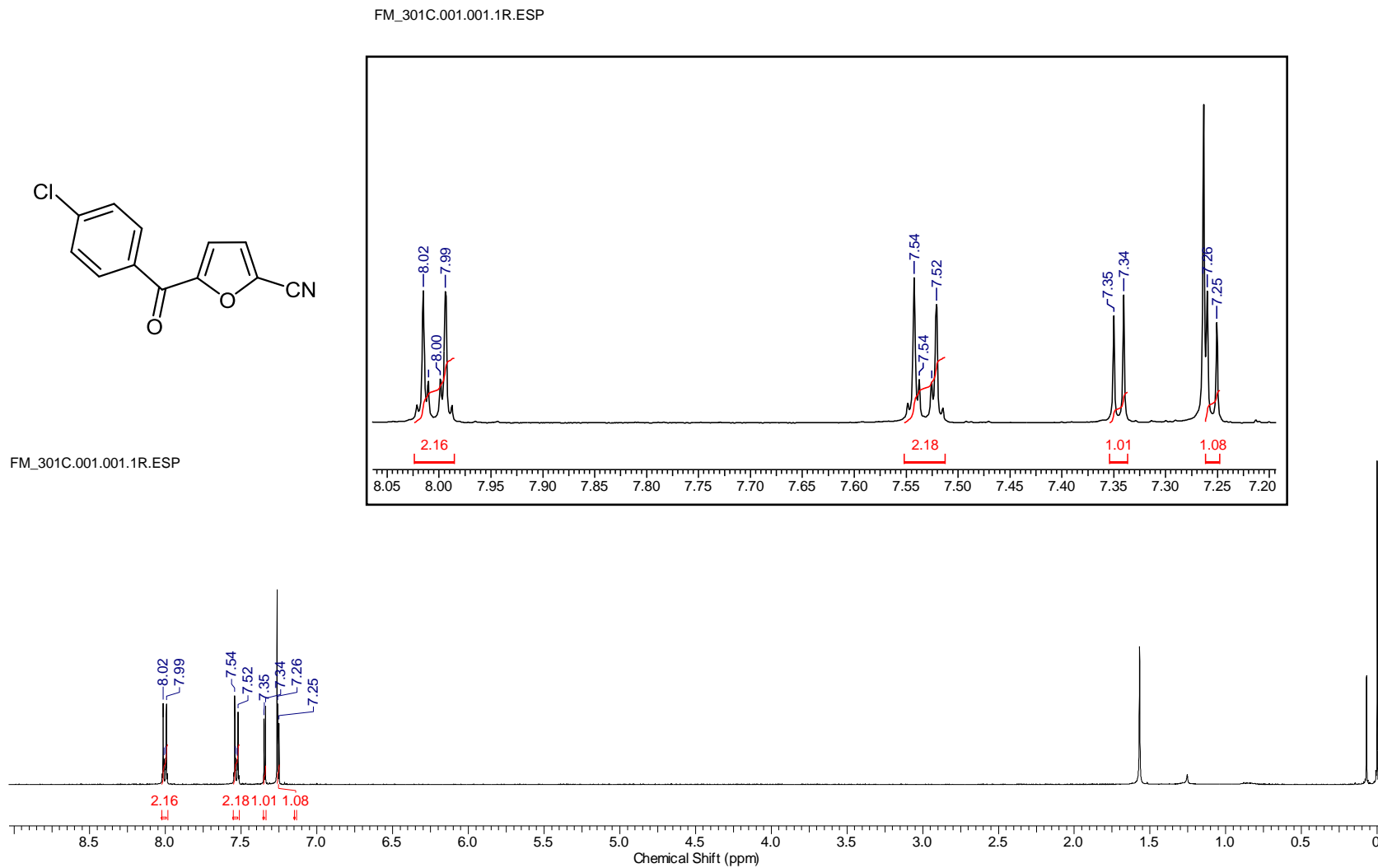


Anexo 13: Espectro de RMN-¹H do composto **91g** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_292b.015.001.1r.esp

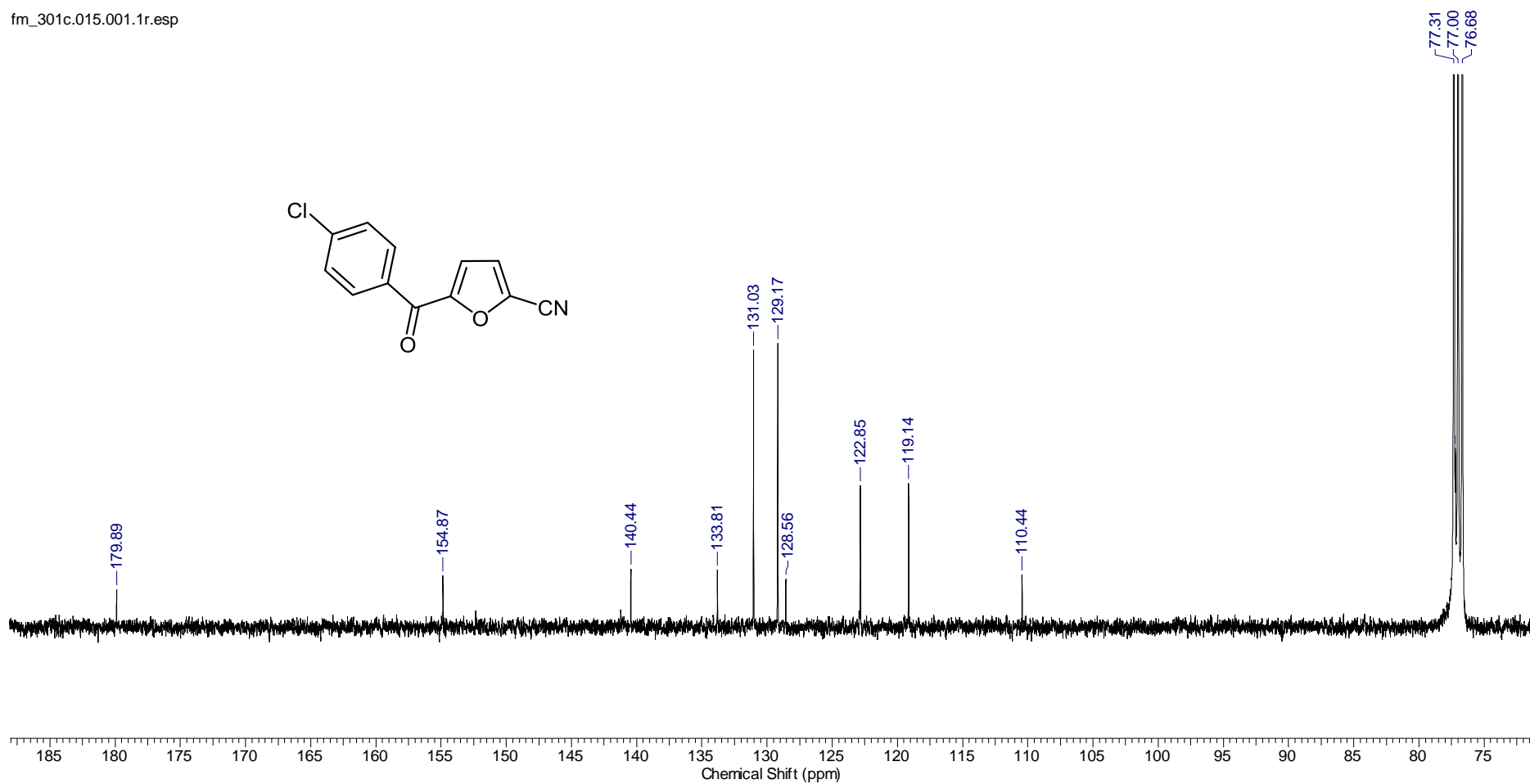


Anexo 14: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **91g** (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

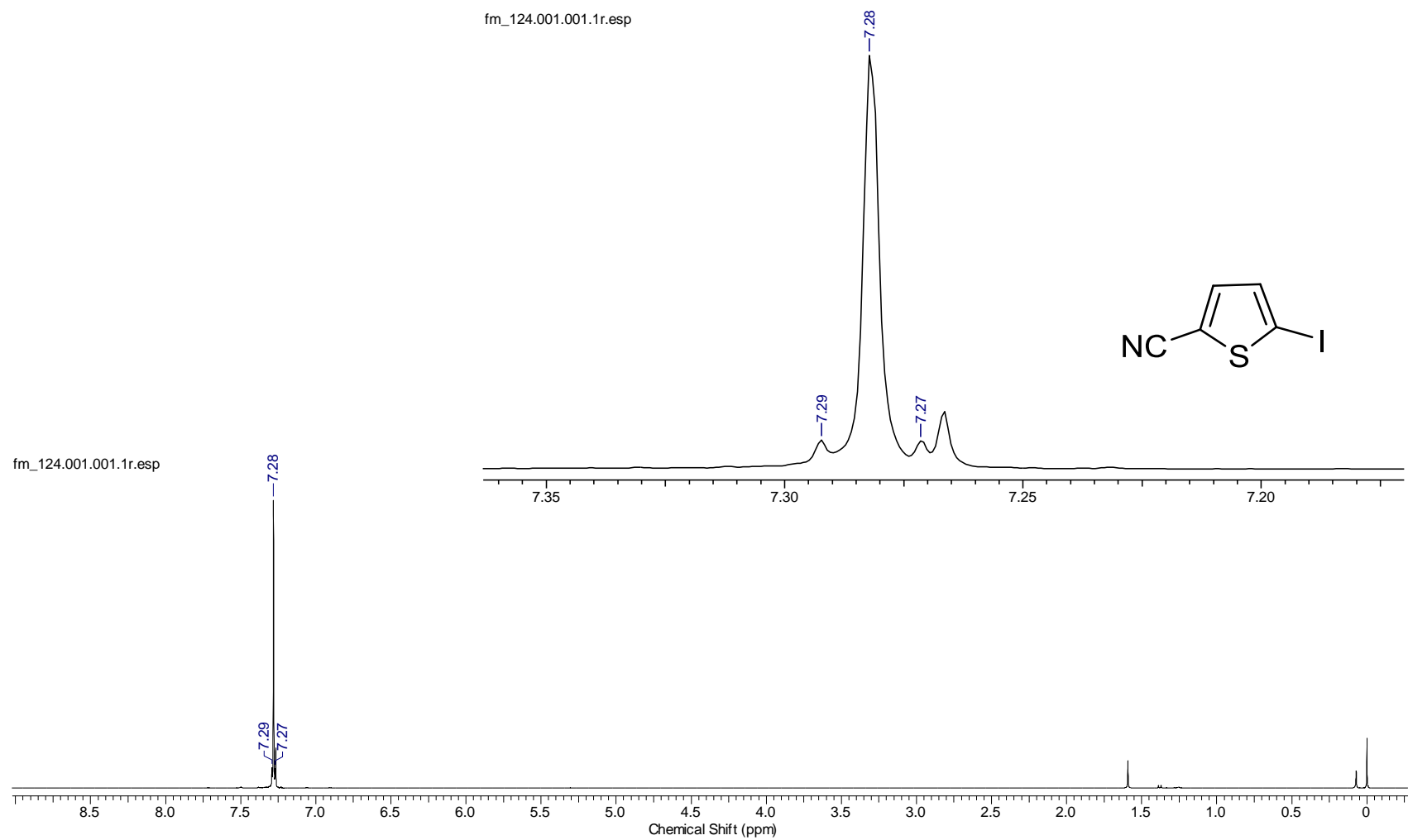


Anexo 15: Espectro de RMN-¹H do composto **91h** (400 MHz, CDCl₃-d).

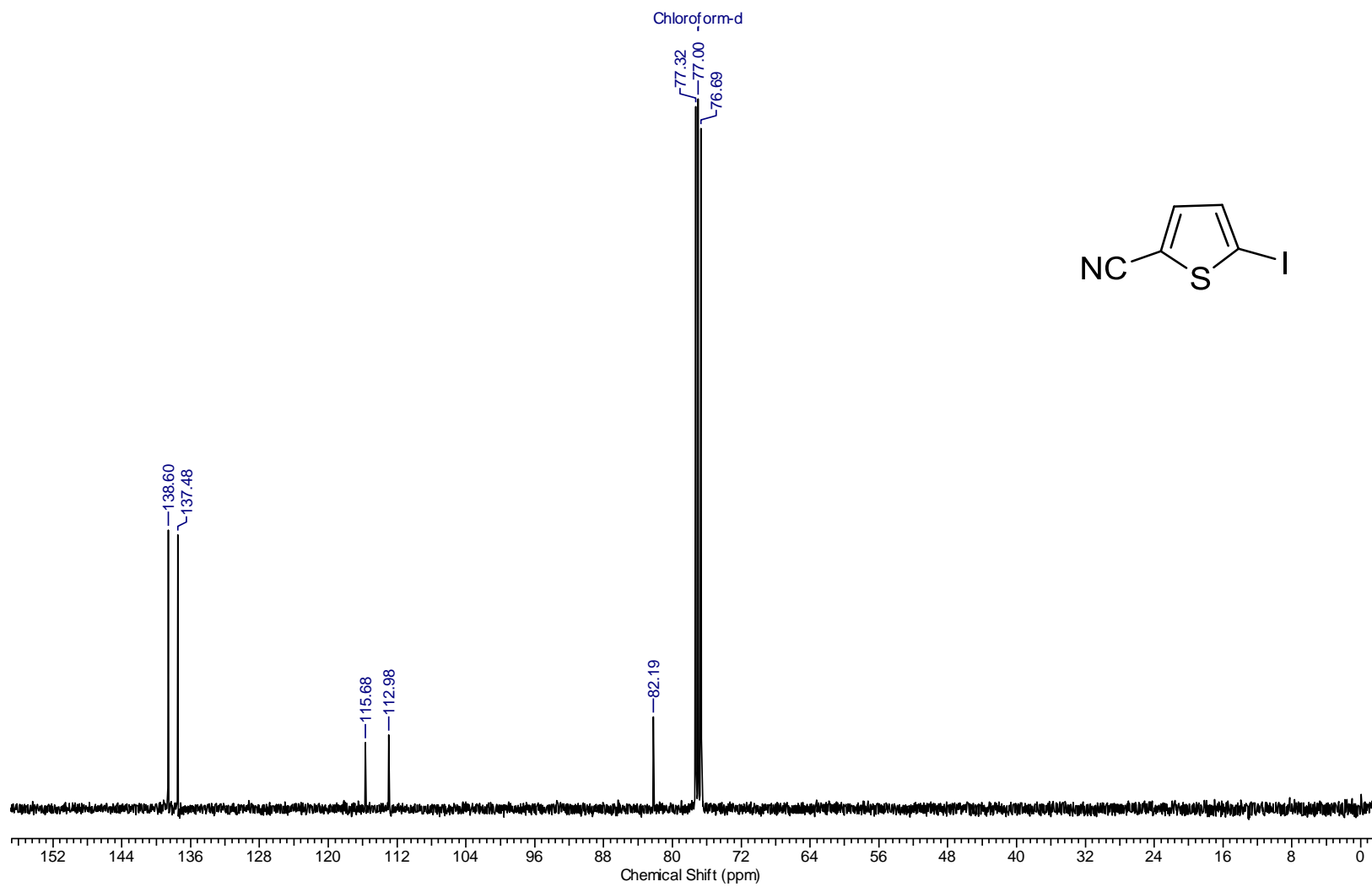
fm_301c.015.001.1r.esp



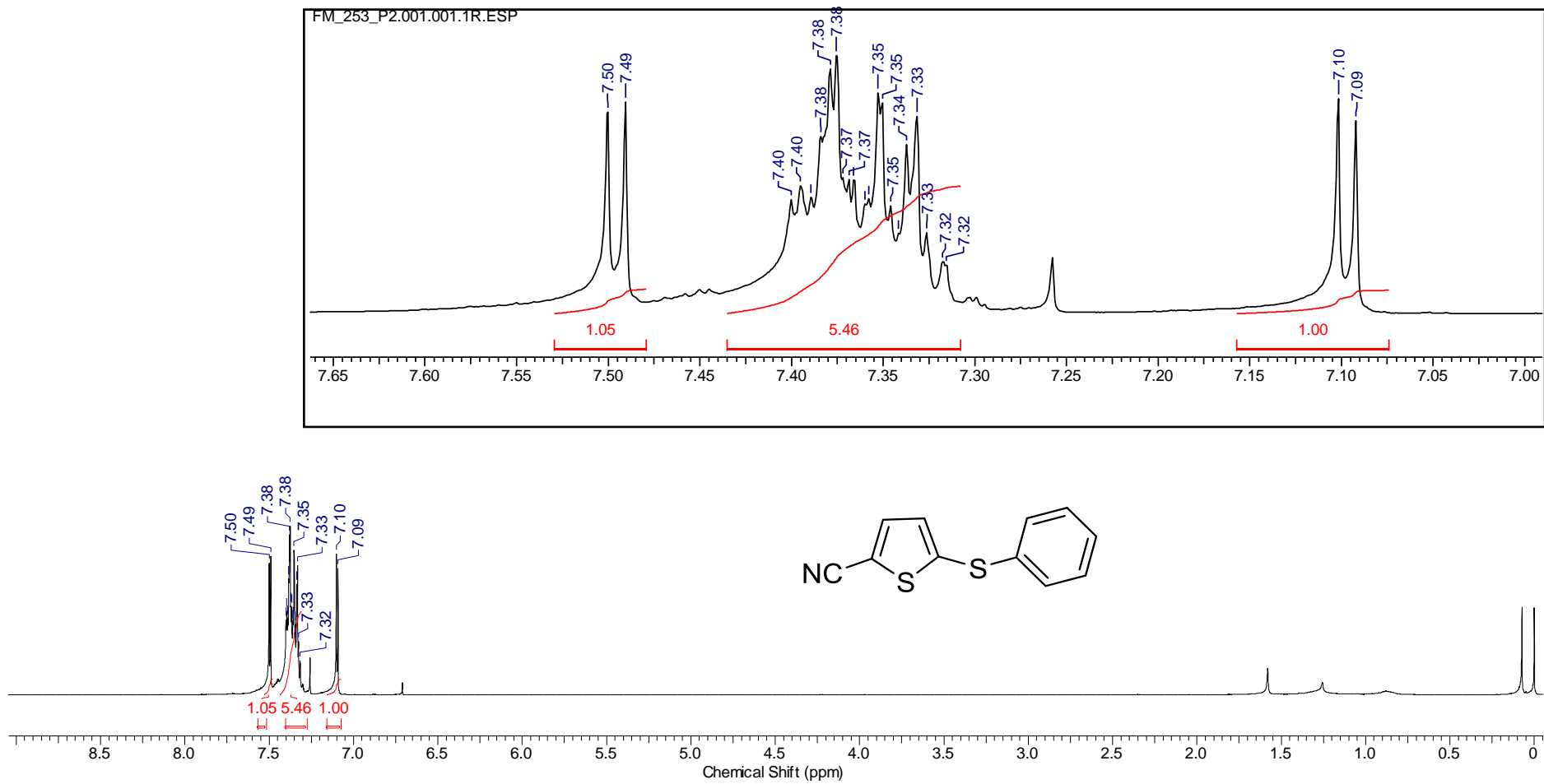
Anexo 16: Espectro de RMN-¹³C do composto 91h (100 MHz, CDCl₃-d).



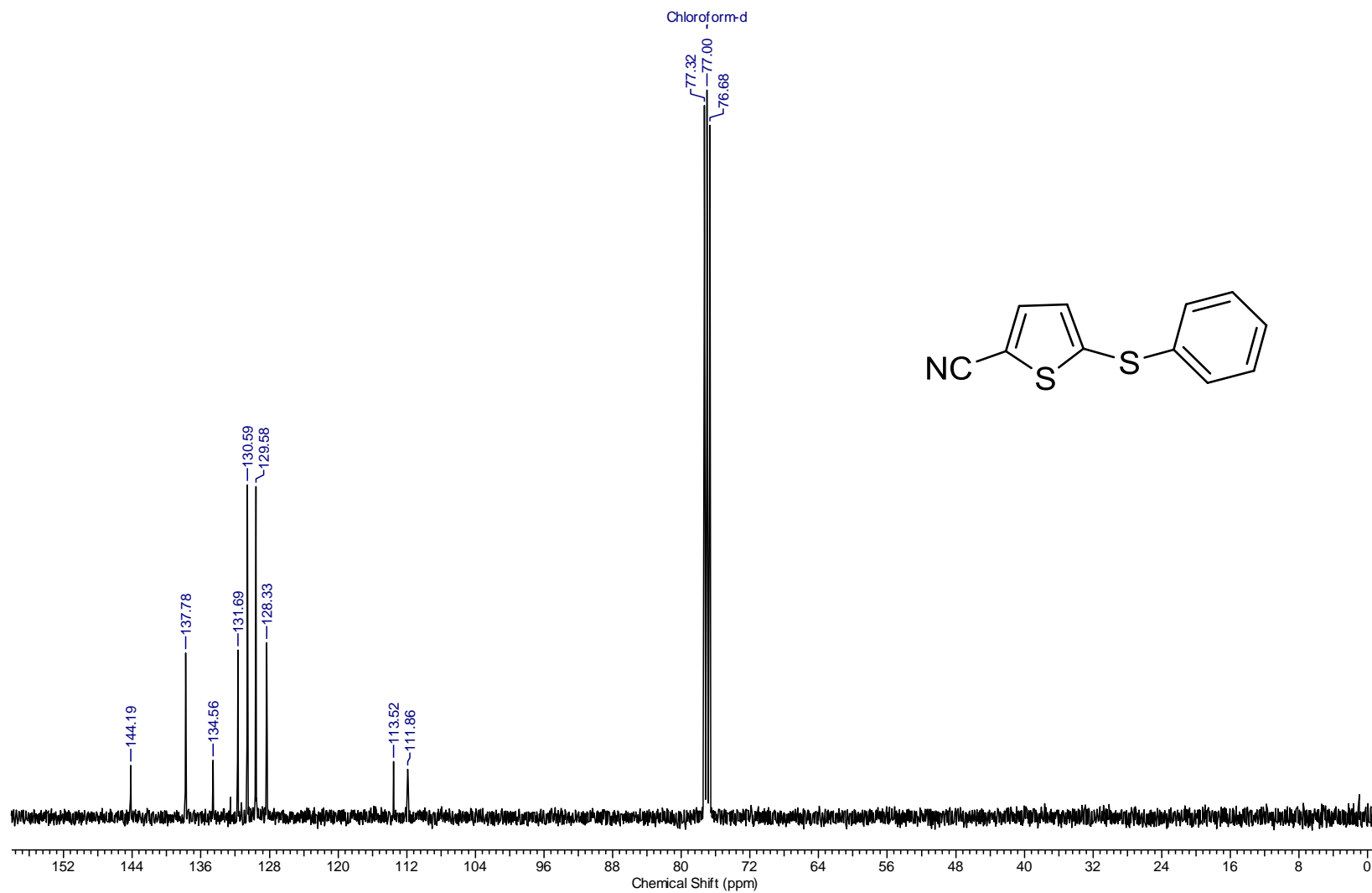
Anexo 17: Espectro de RMN-¹H do composto **94a** (400 MHz, CDCl₃-d).



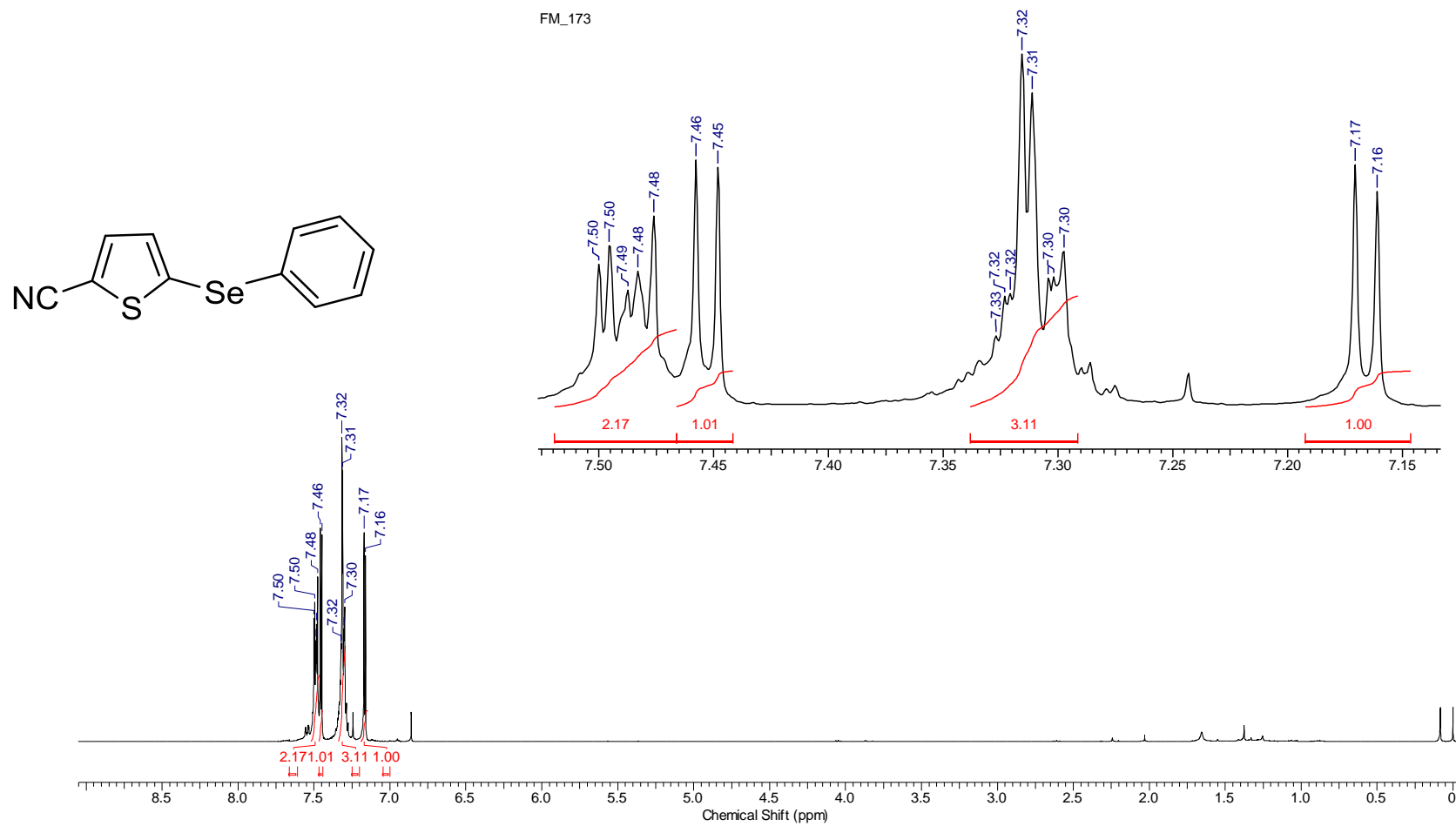
Anexo 18: Espectro de RMN-¹³C do composto **94a** (75 MHz, CDCl₃-d).



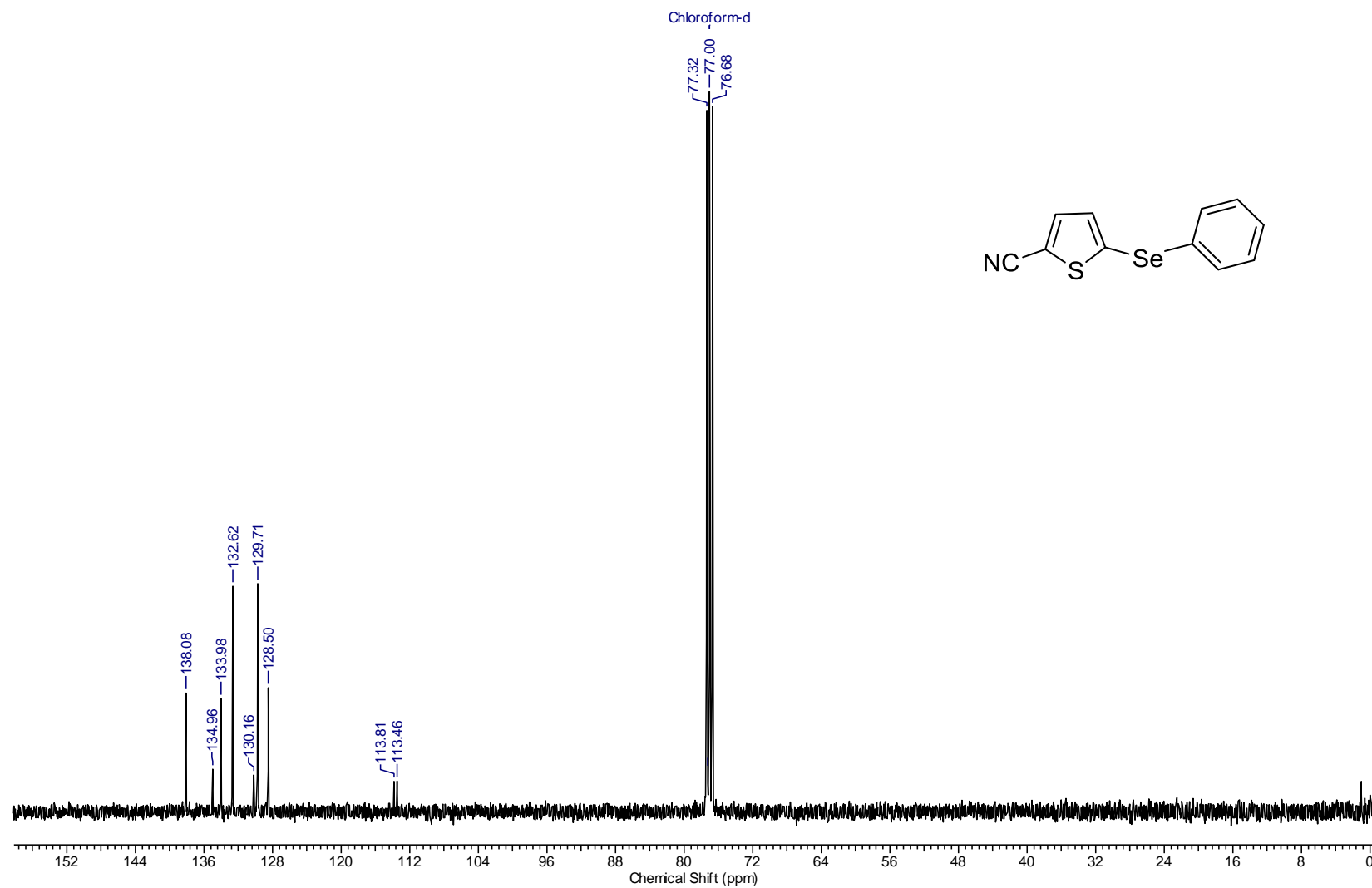
Anexo 19: Espectro de RMN-¹H do composto **94b** (400 MHz, CDCl₃-d).



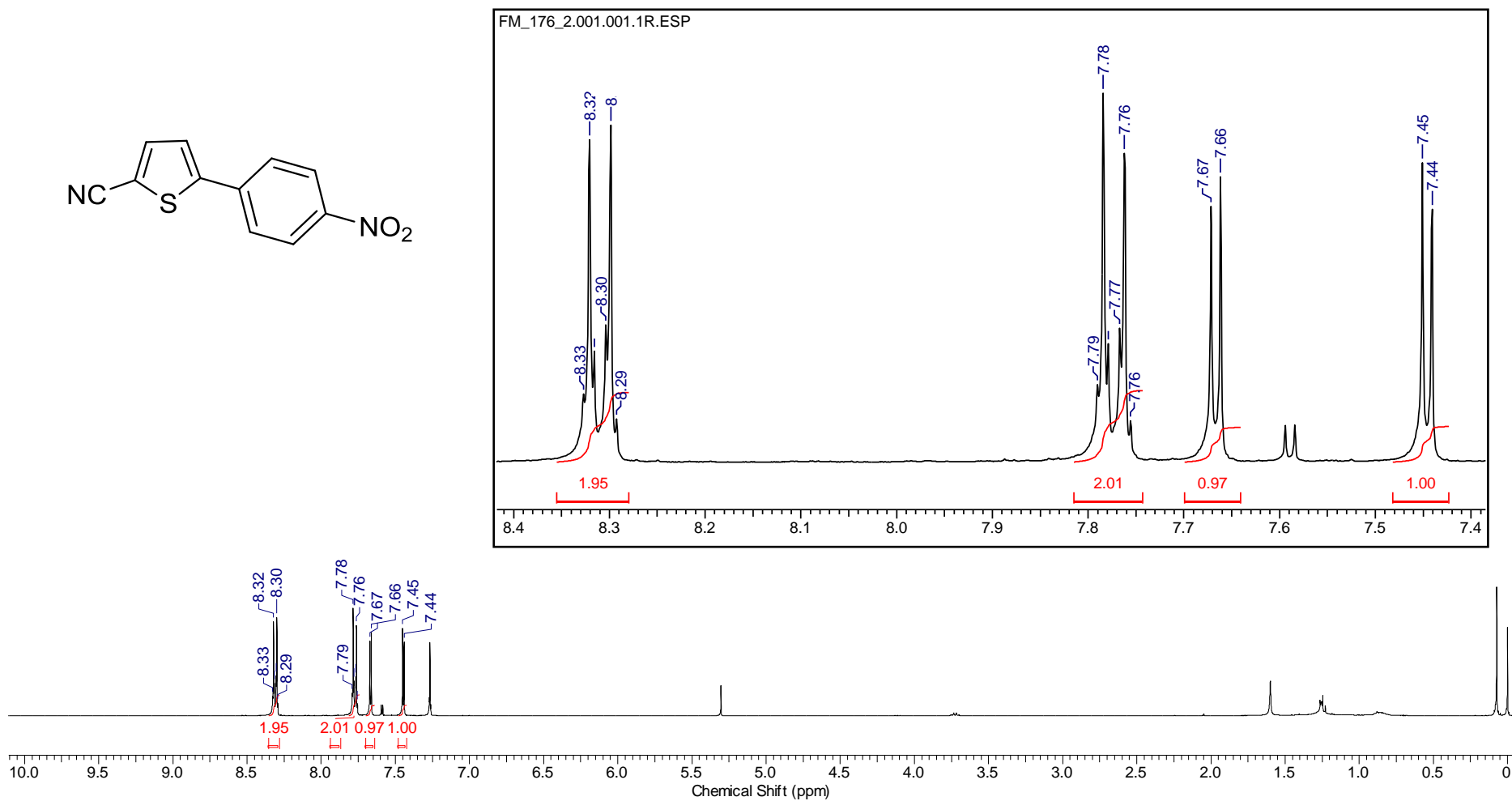
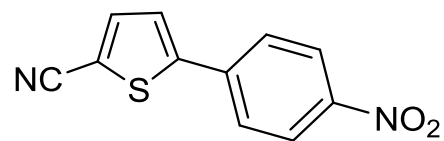
Anexo 20: Espectro de RMN-¹³C do composto **94b** (75 MHz, CDCl₃-d).



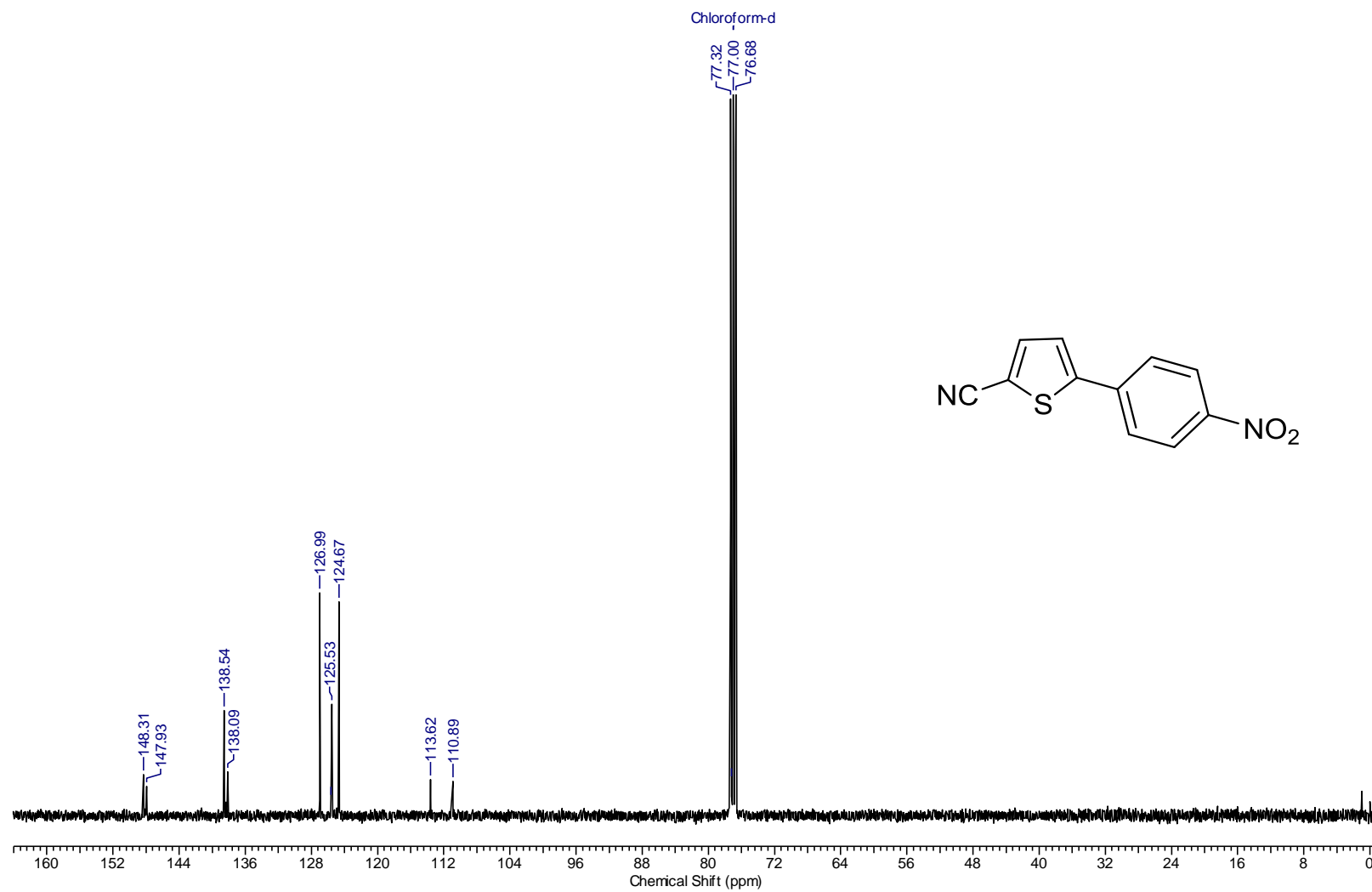
Anexo 21: Espectro de RMN-¹H do composto **94c** (400 MHz, CDCl₃-d).



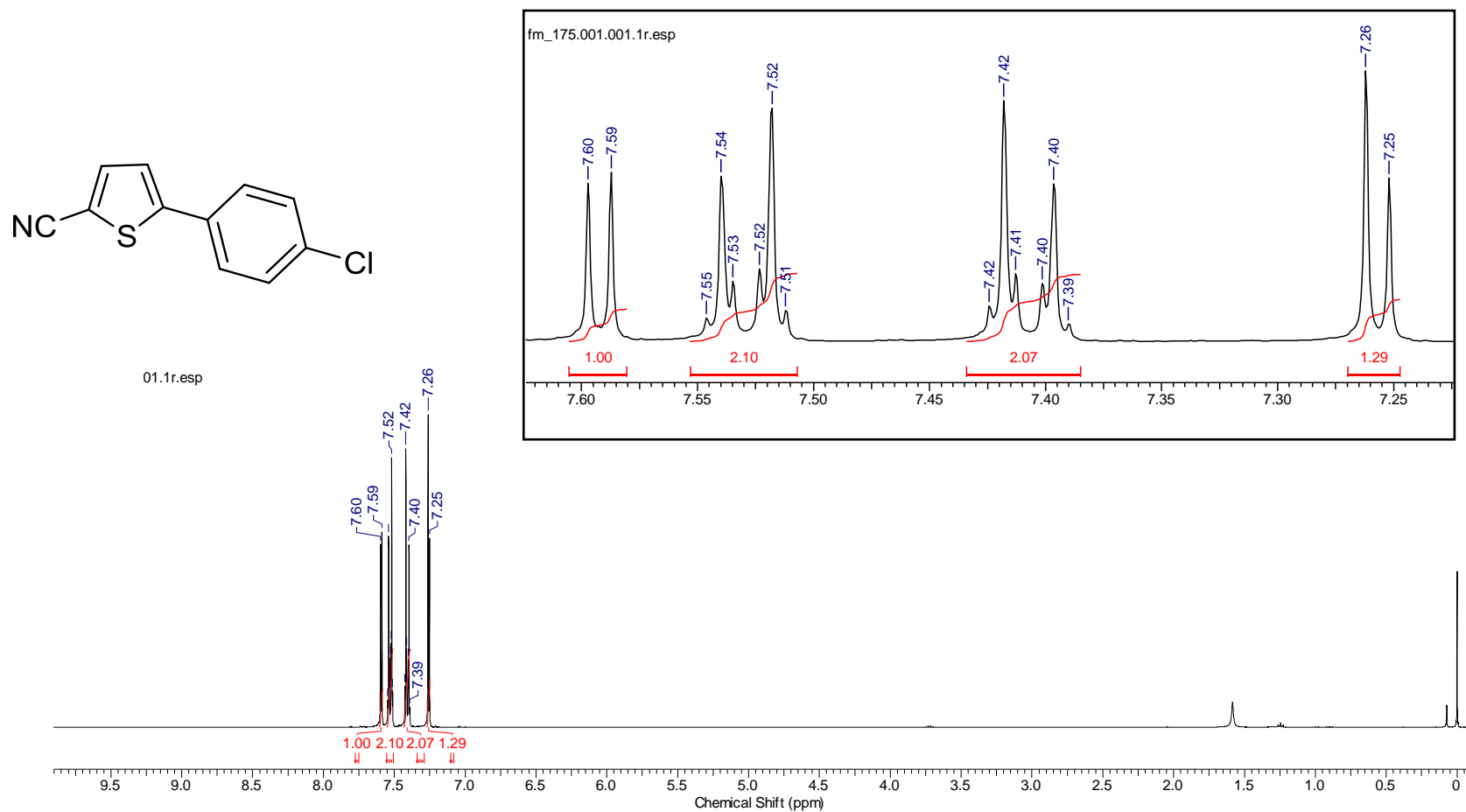
Anexo 22: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **94c** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).



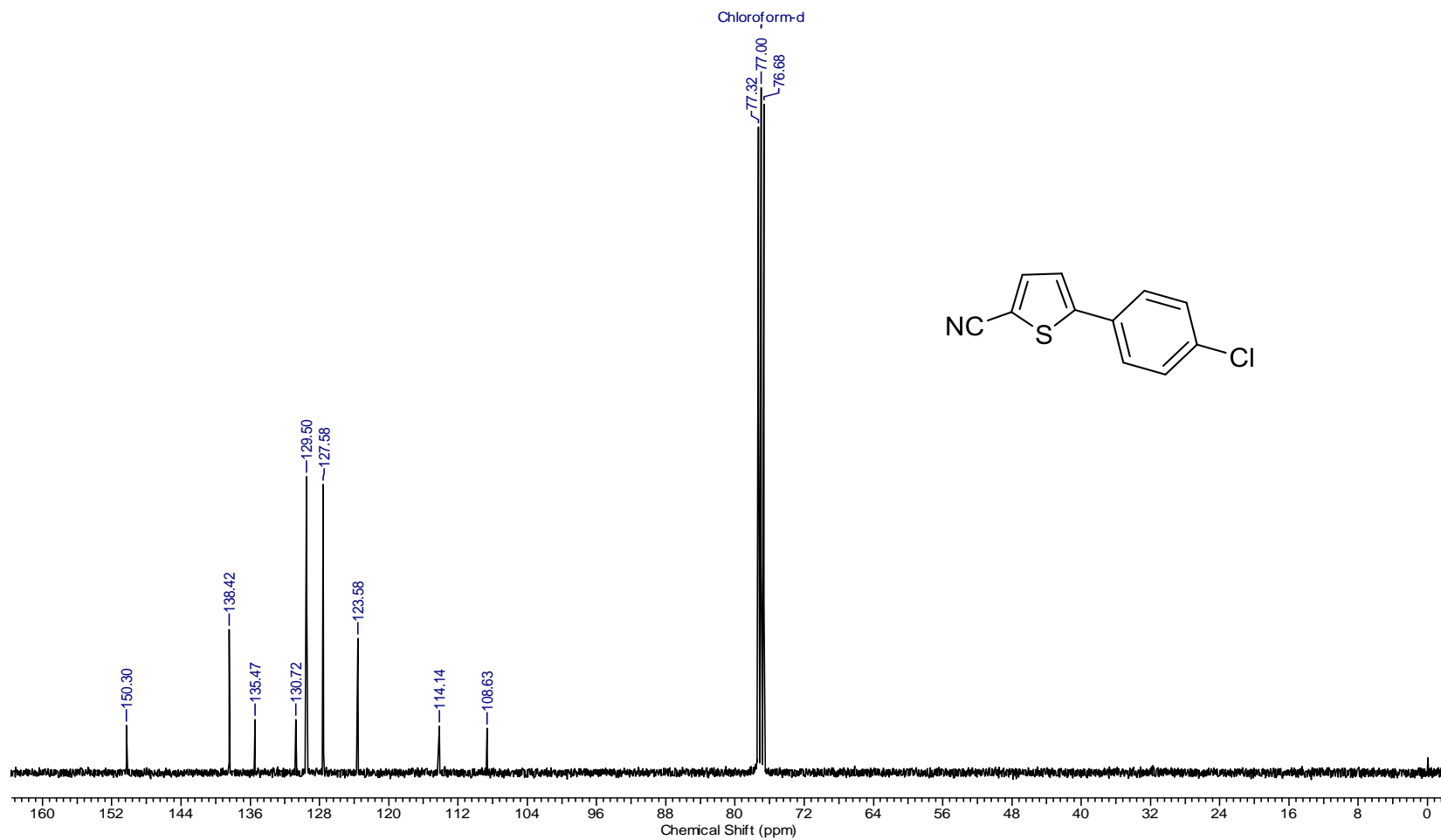
Anexo 23: Espectro de RMN-¹H do composto **94d** (400 MHz, CDCl₃-d).



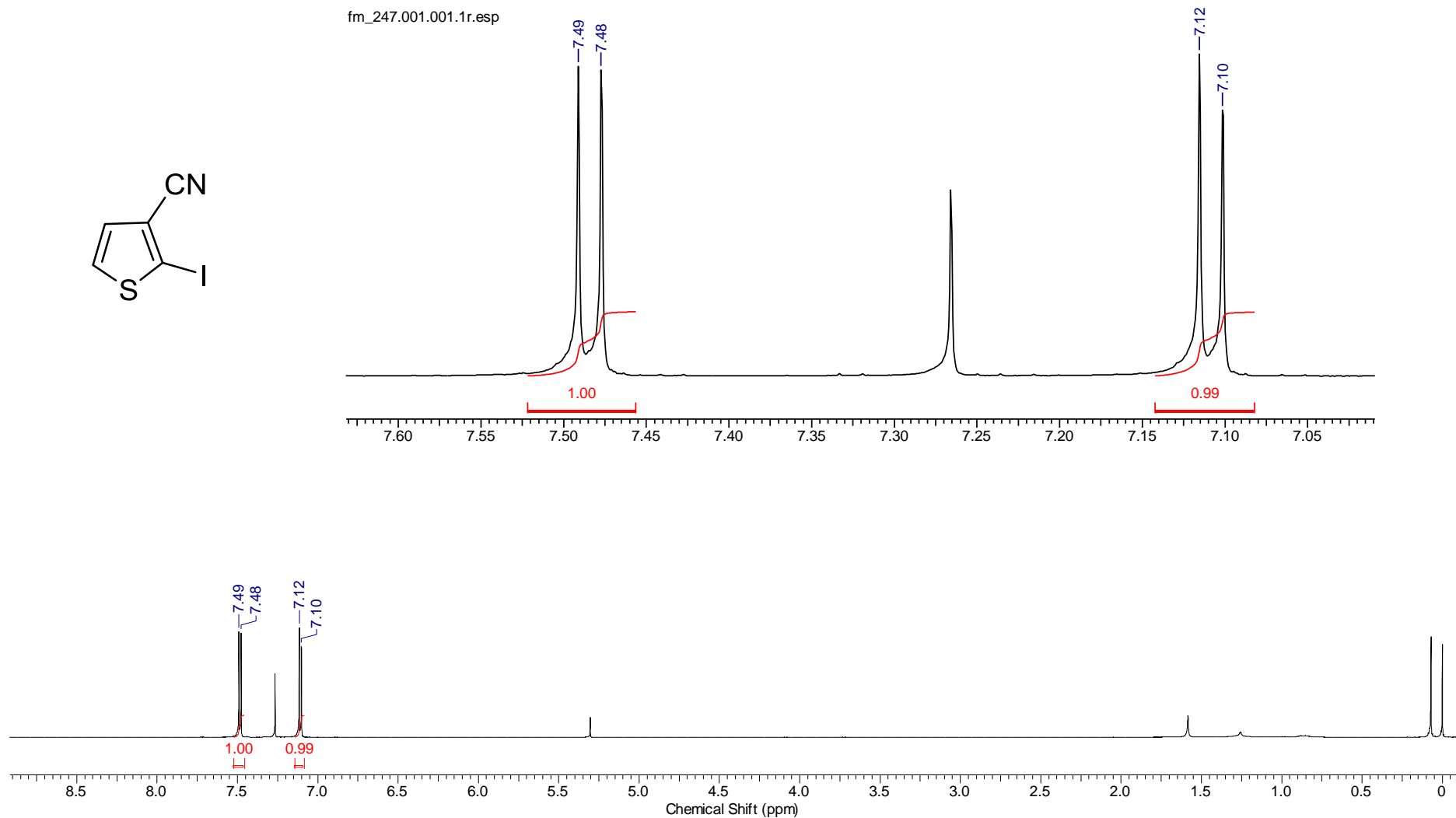
Anexo 24: Espectro de RMN-¹³C do composto **94d** (75 MHz, CDCl₃-d).



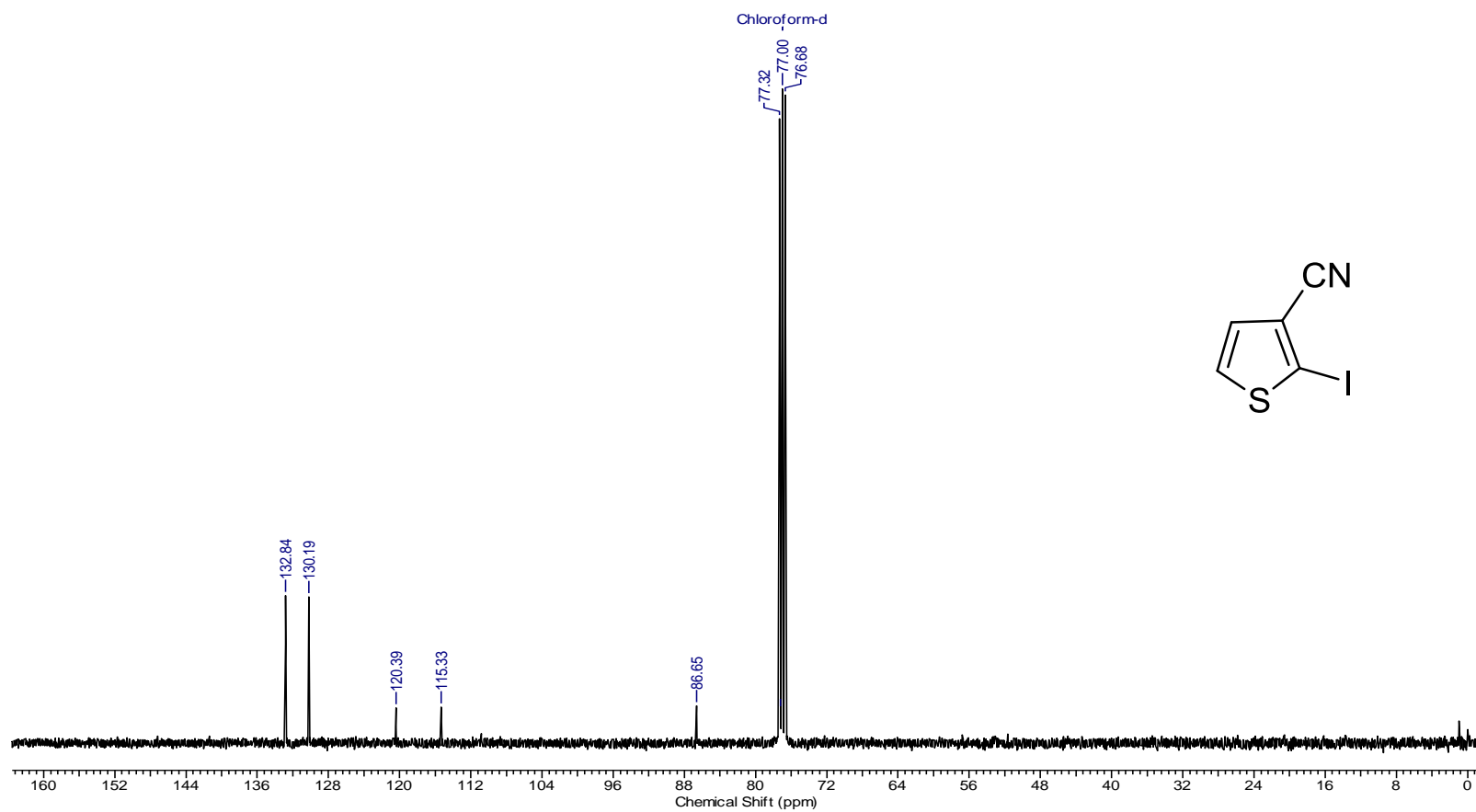
Anexo 25: Espectro de RMN-¹H do composto **94e** (400 MHz, CDCl₃-d).



Anexo 26: Espectro de RMN-¹³C do composto **94e** (75 MHz, CDCl₃-d).

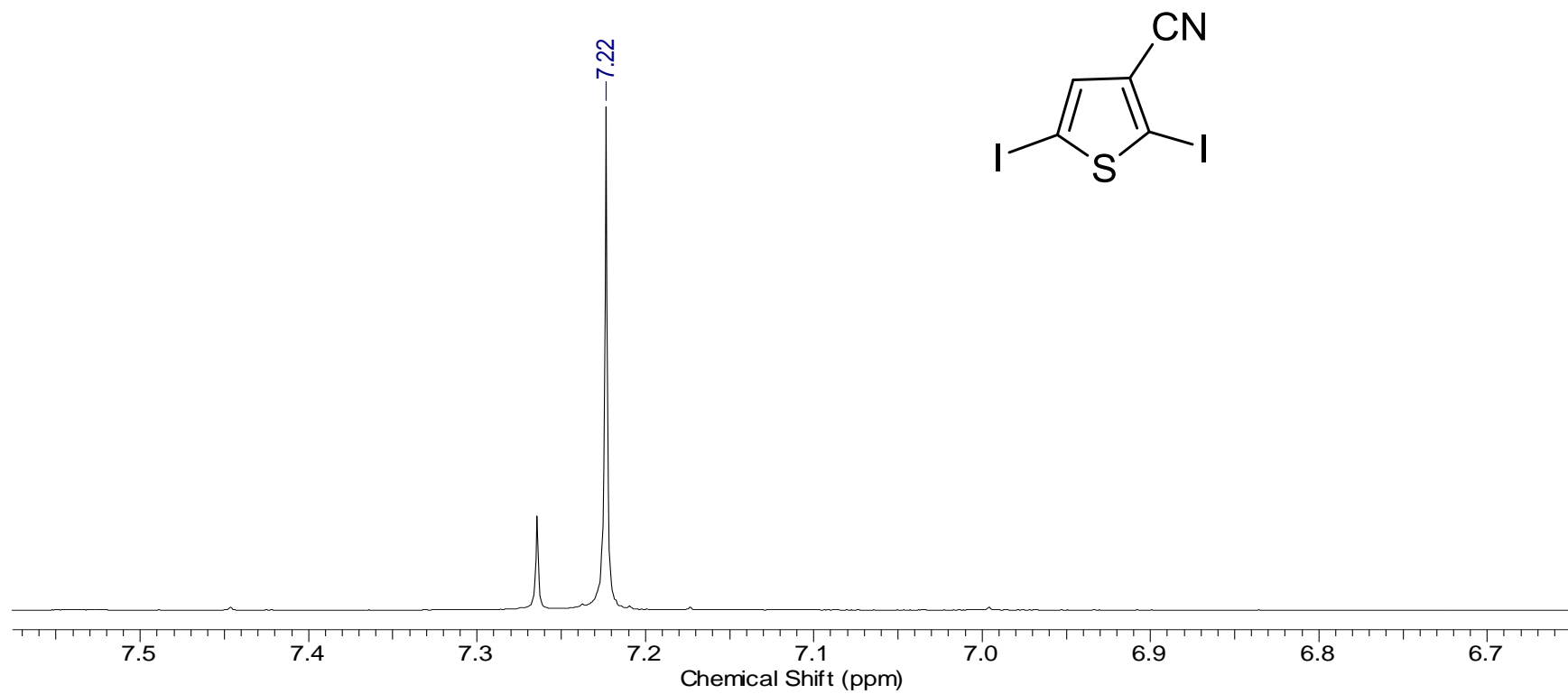


Anexo 27: Espectro de RMN-¹H do composto **96** (400 MHz, CDCl₃-d).

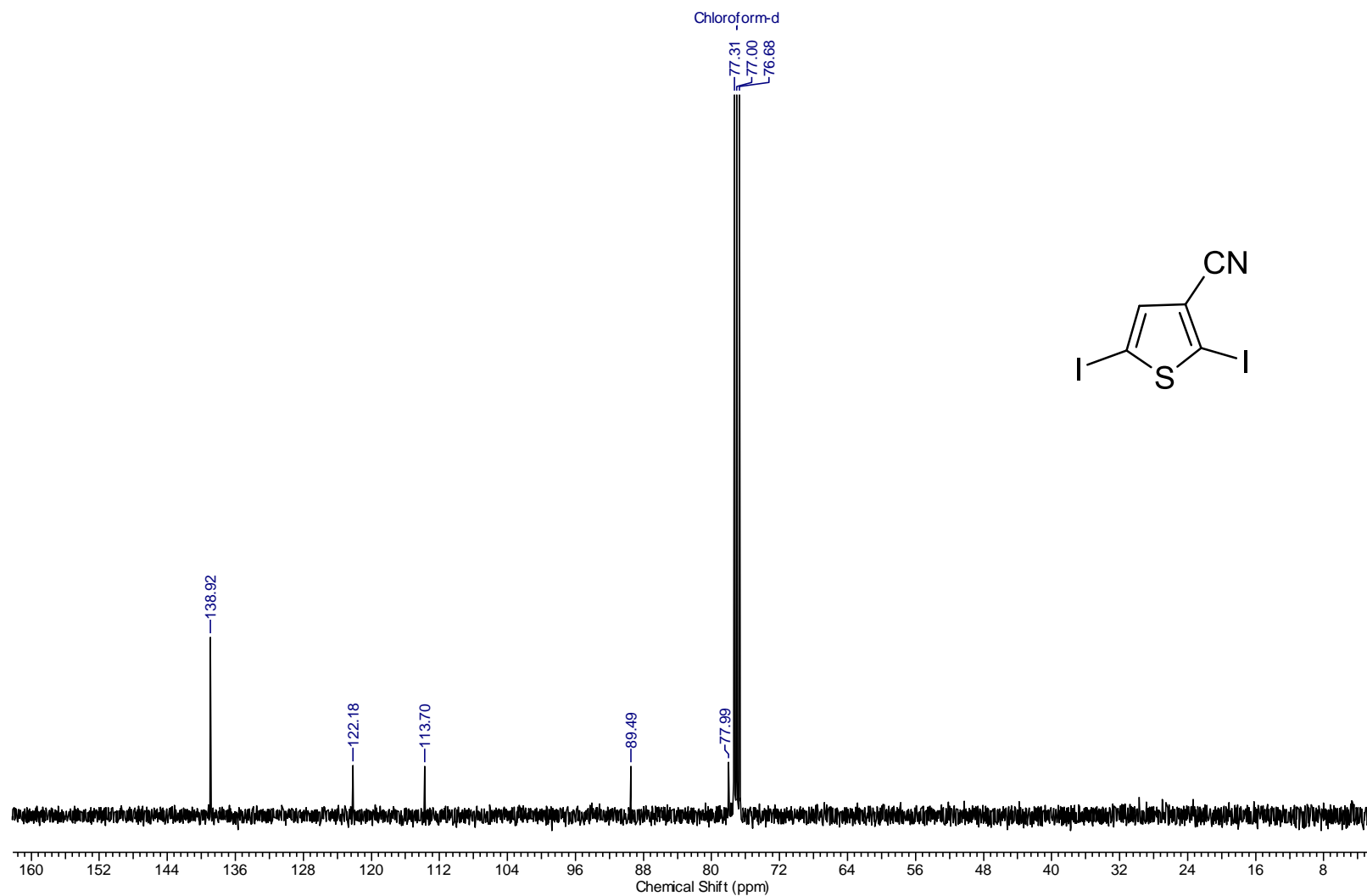


Anexo 28: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **96** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

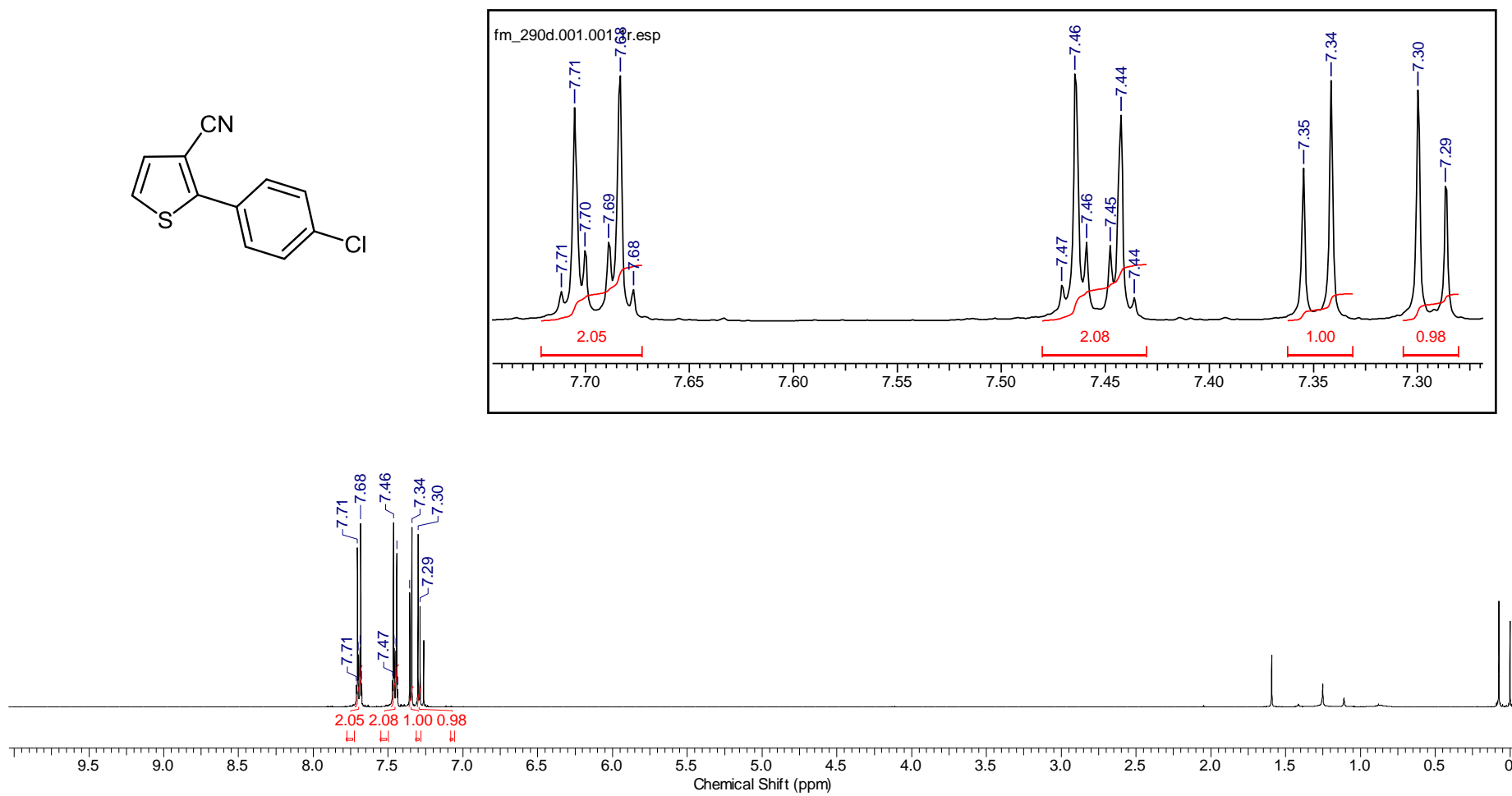
fm_240.002.001.1r.esp



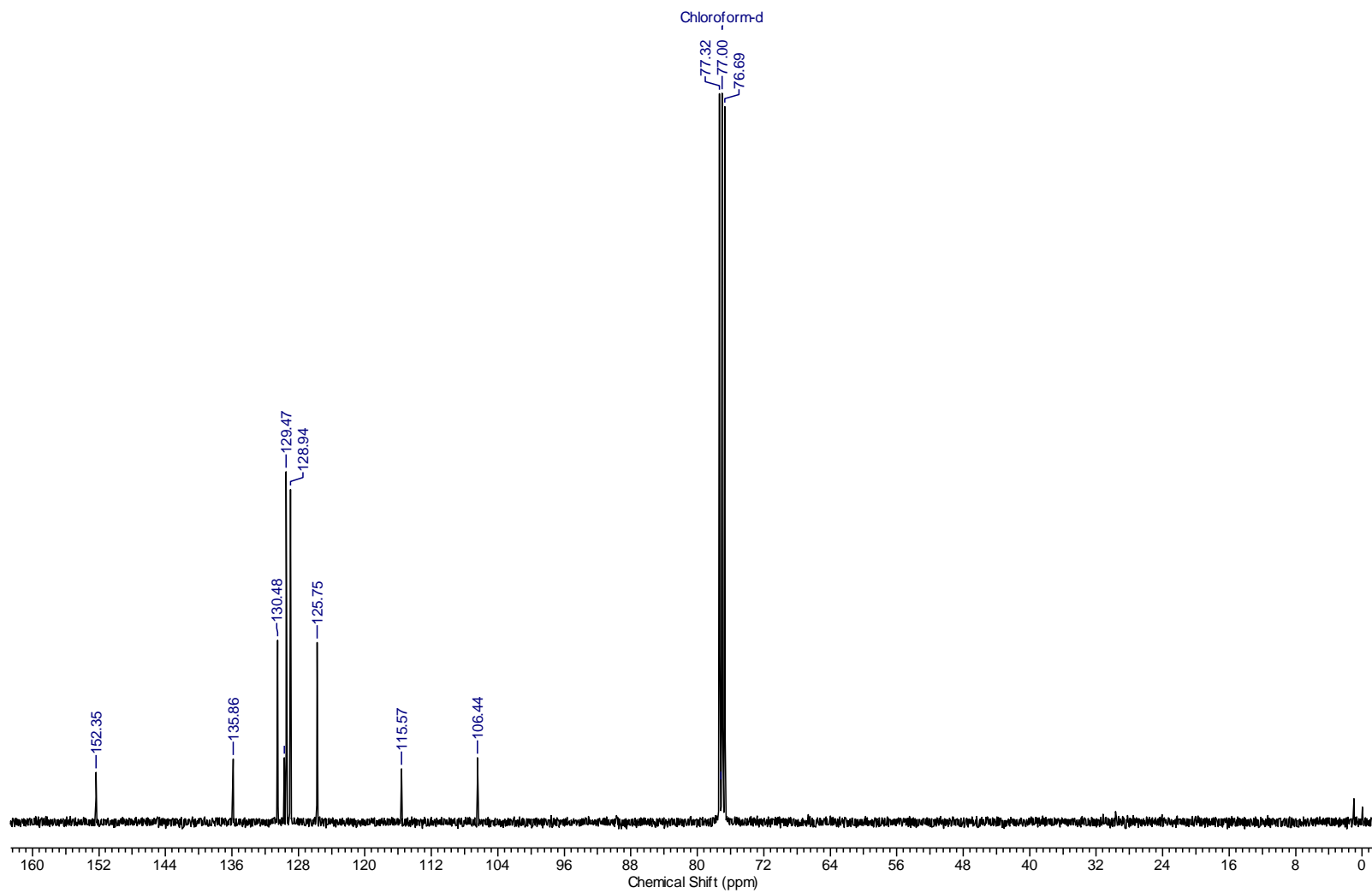
Anexo 29: Espectro de RMN-¹H do composto **98** (400 MHz, CDCl₃-d).



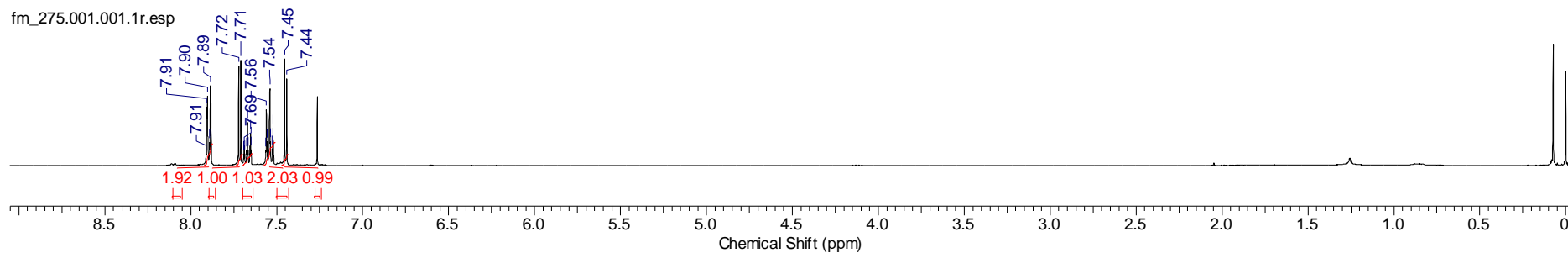
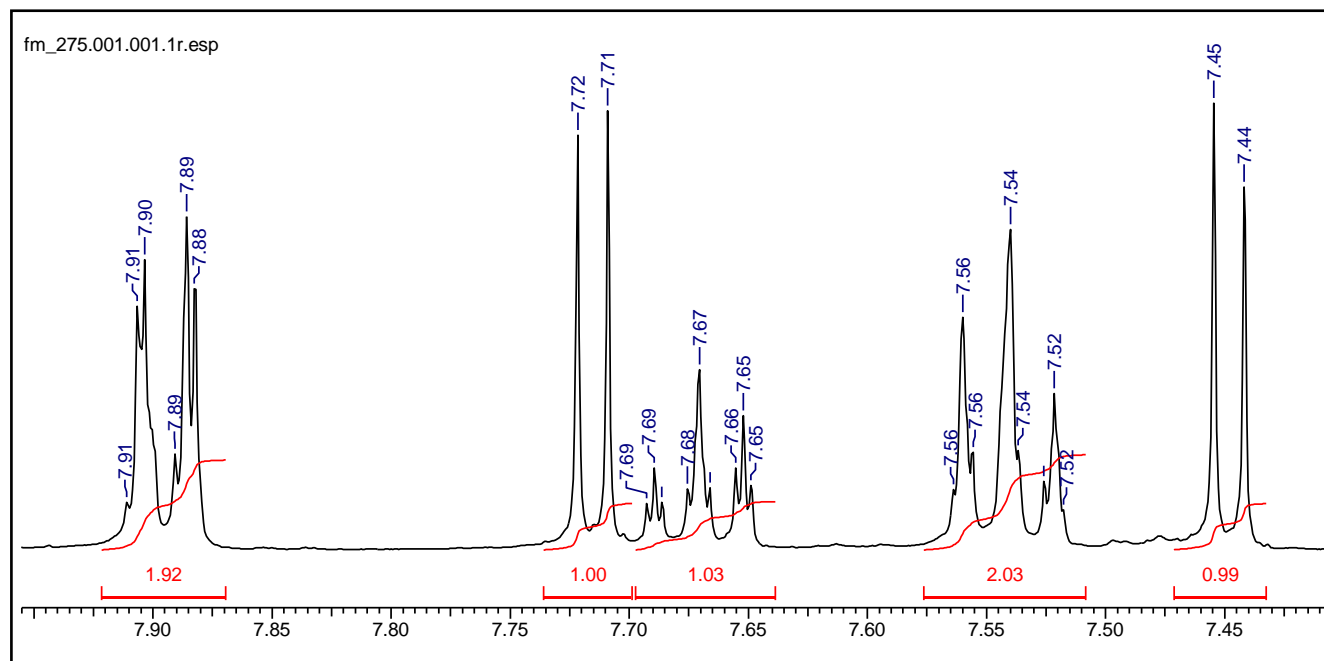
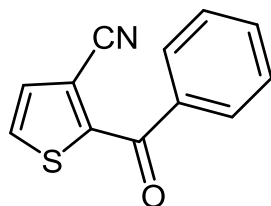
Anexo 30: Espectro de RMN-¹³C do composto **98** (75 MHz, CDCl₃-d).



Anexo 31: Espectro de RMN-¹H do composto **101** (400 MHz, CDCl₃-d).

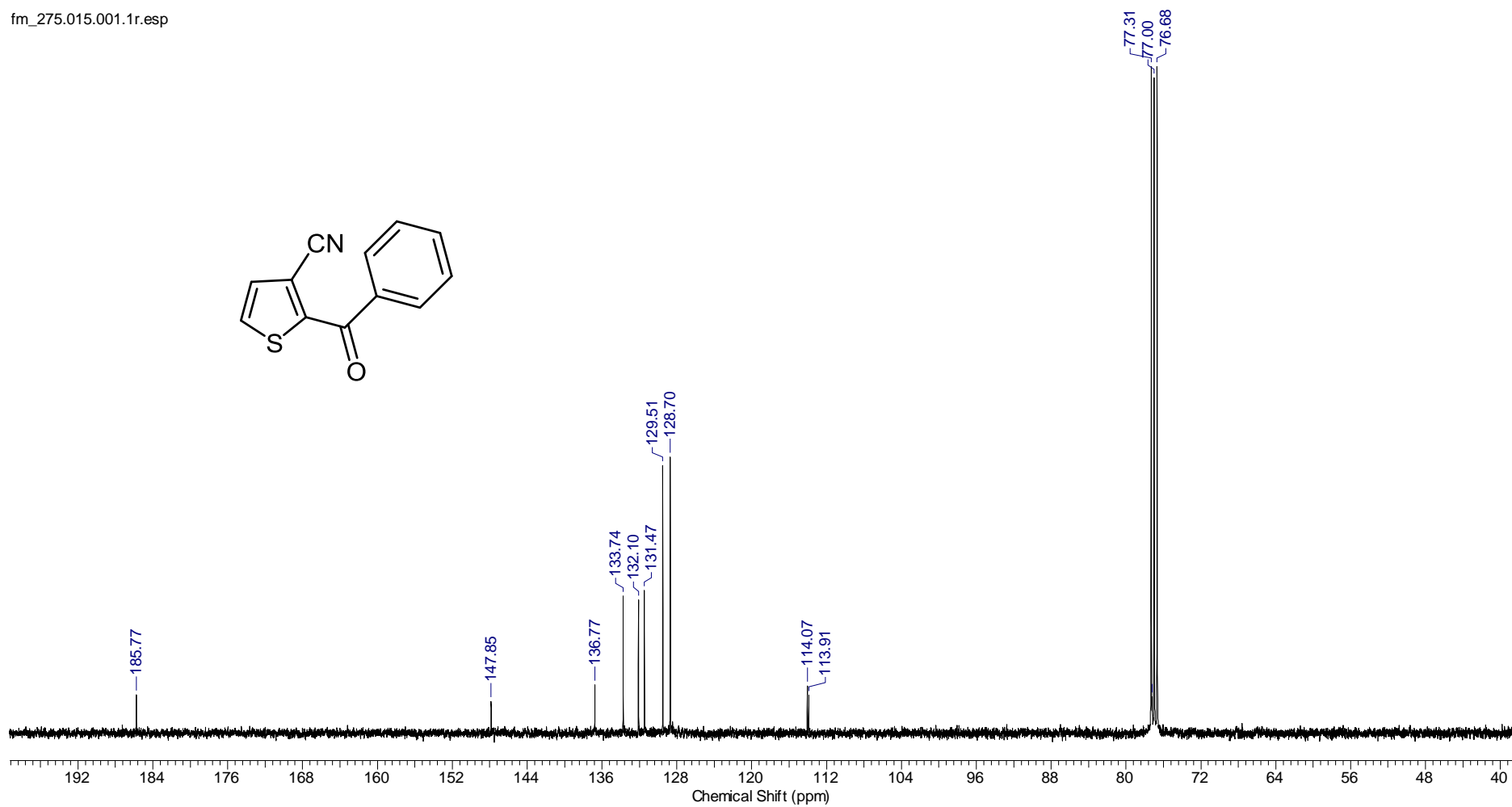


Anexo 32: Espectro de RMN-¹³C do composto **101** (75 MHz, CDCl₃-d).

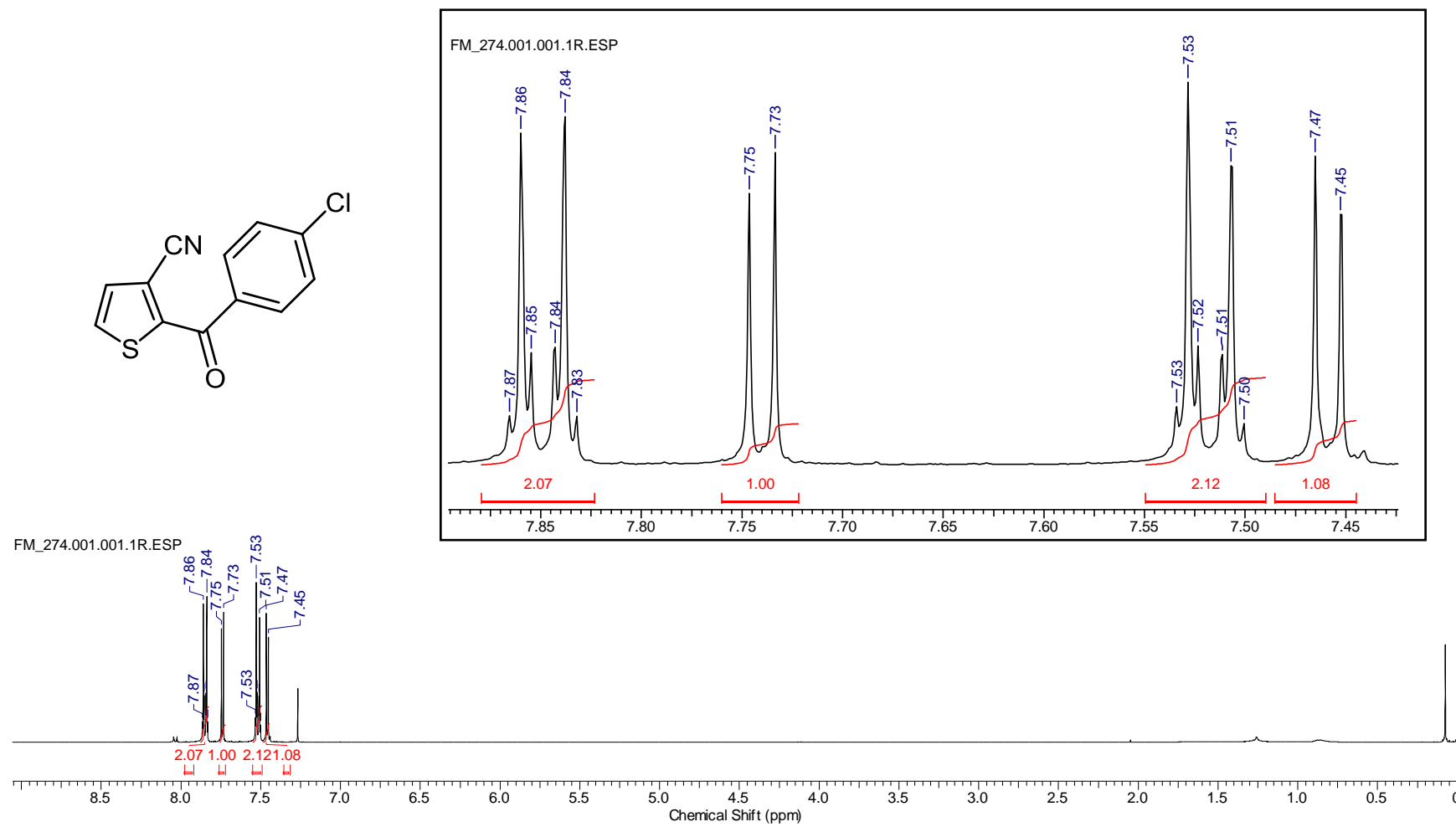


Anexo 33: Espectro de RMN-¹H do composto **102** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_275.015.001.1r.esp

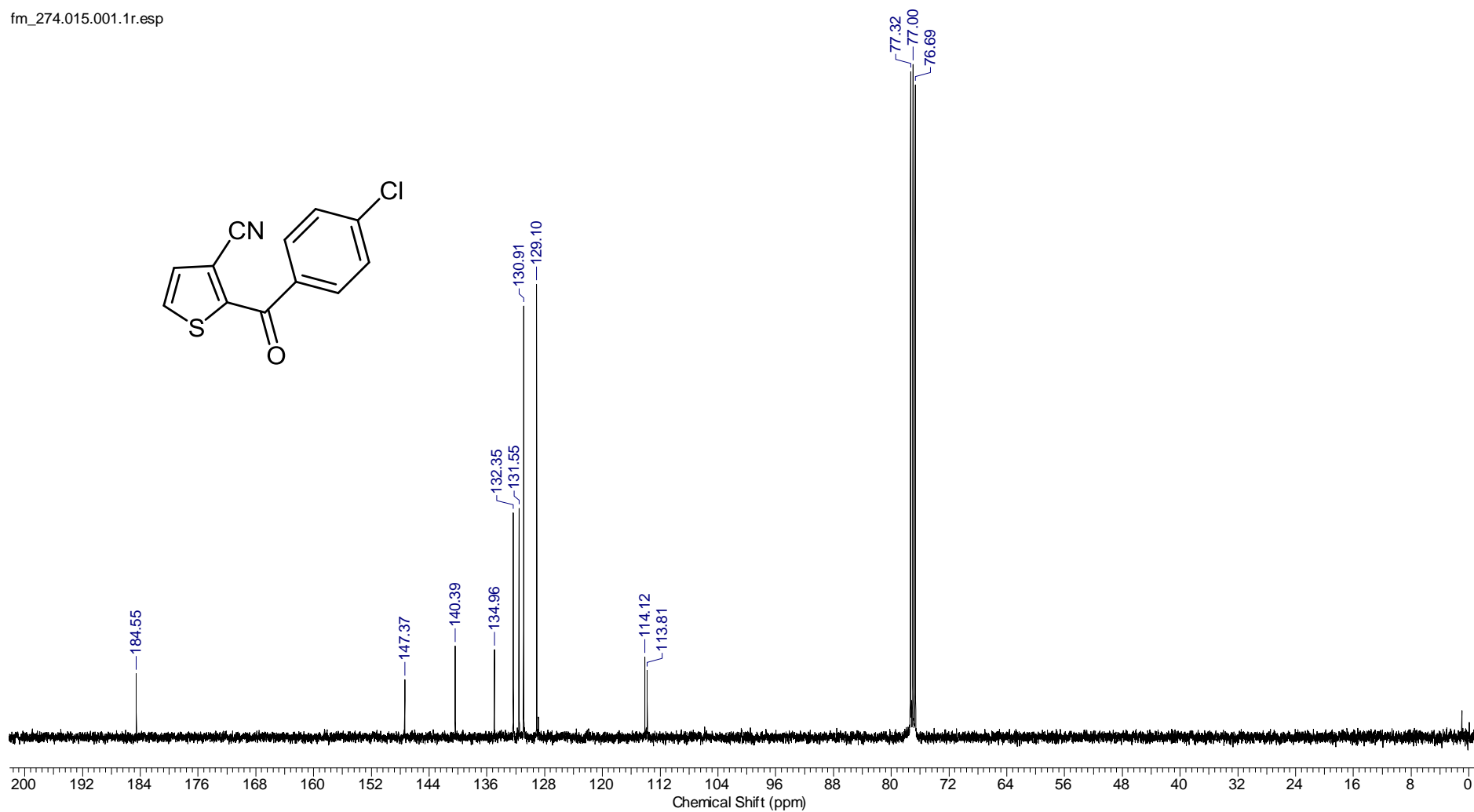


Anexo 34: Espectro de RMN-¹³C do composto **102** (100 MHz, CDCl₃-d).



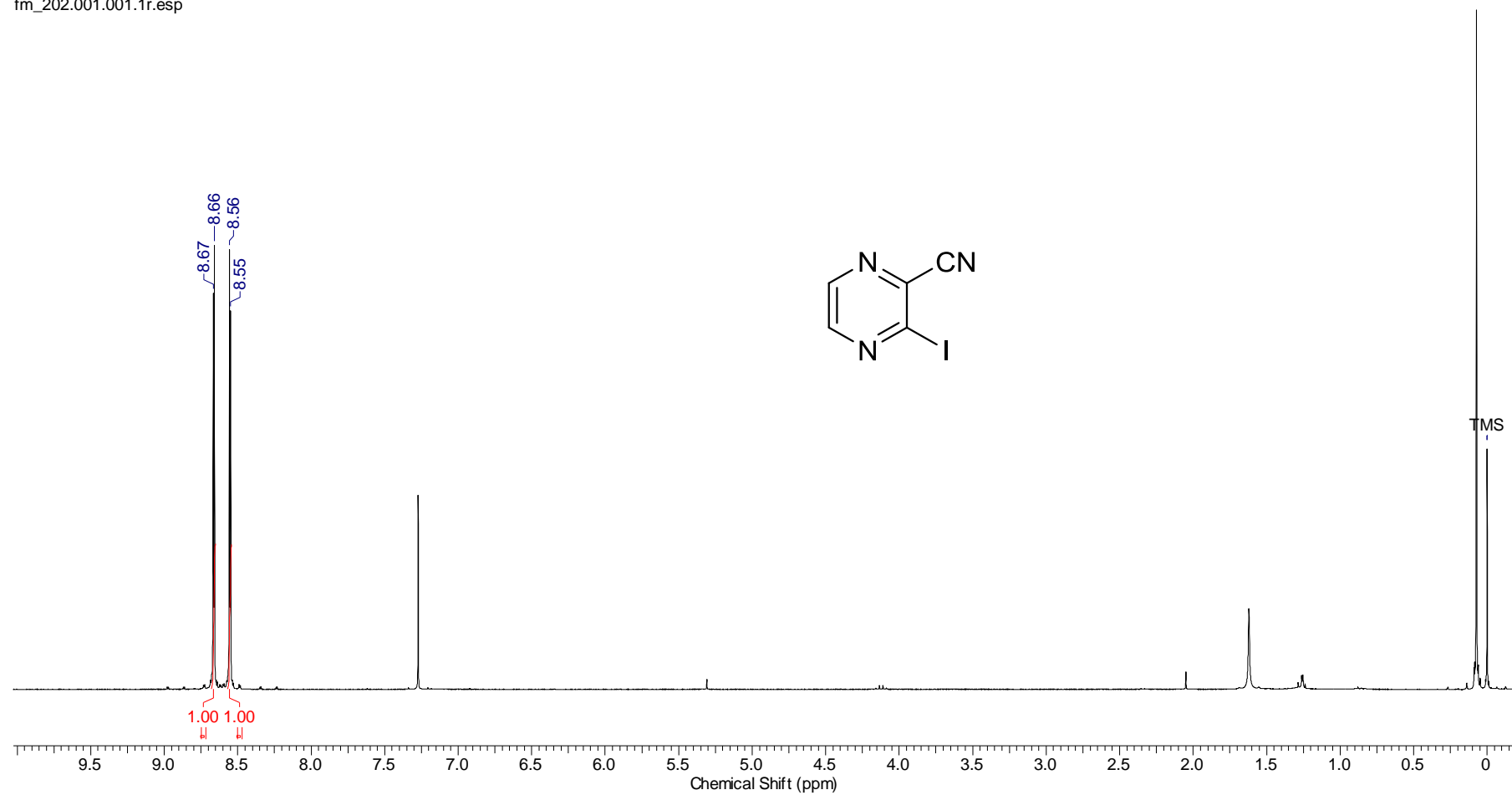
Anexo 35: Espectro de RMN-¹H do composto **103** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_274.015.001.1r.esp



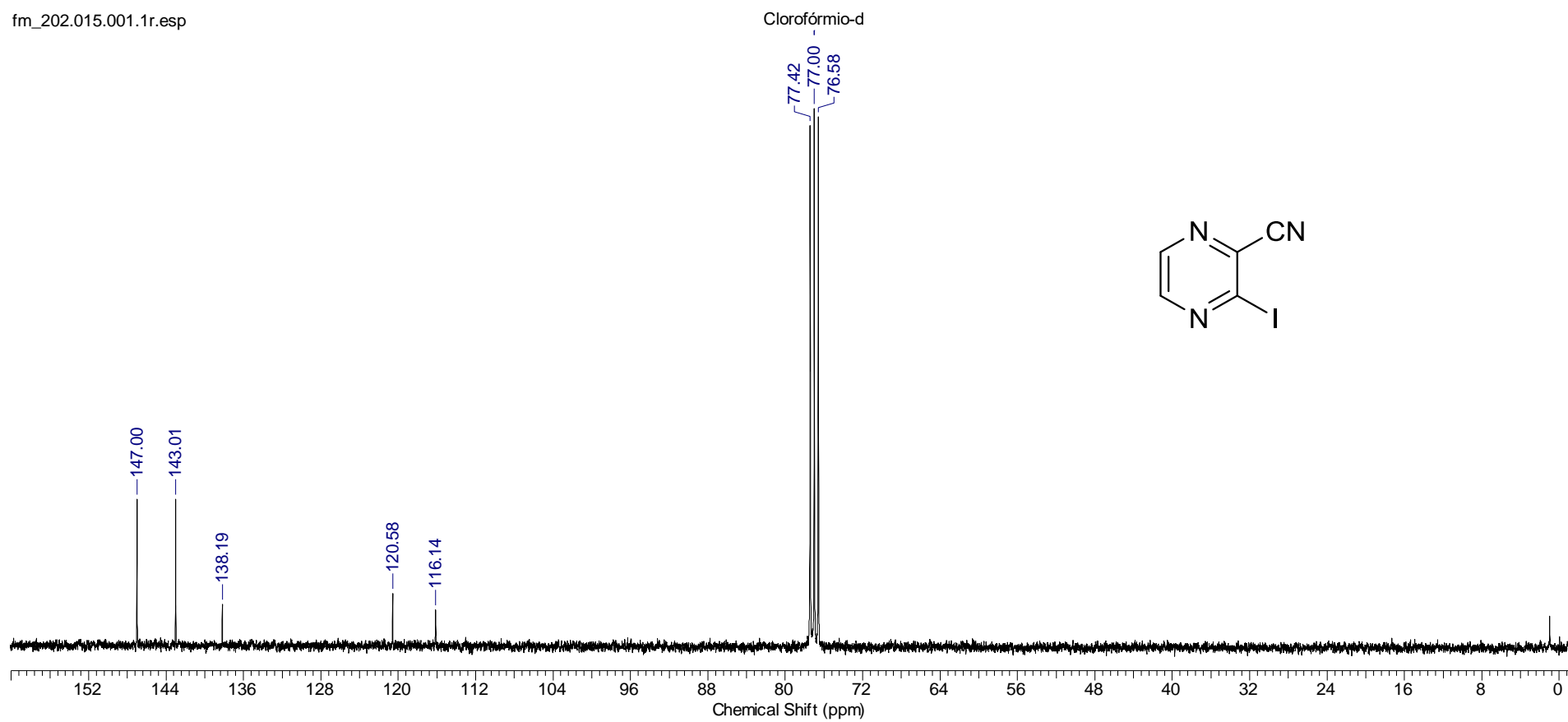
Anexo 36: Espectro de RMN-¹³C do composto **103** (100 MHz, CDCl₃-d).

fm_202.001.001.1r.esp



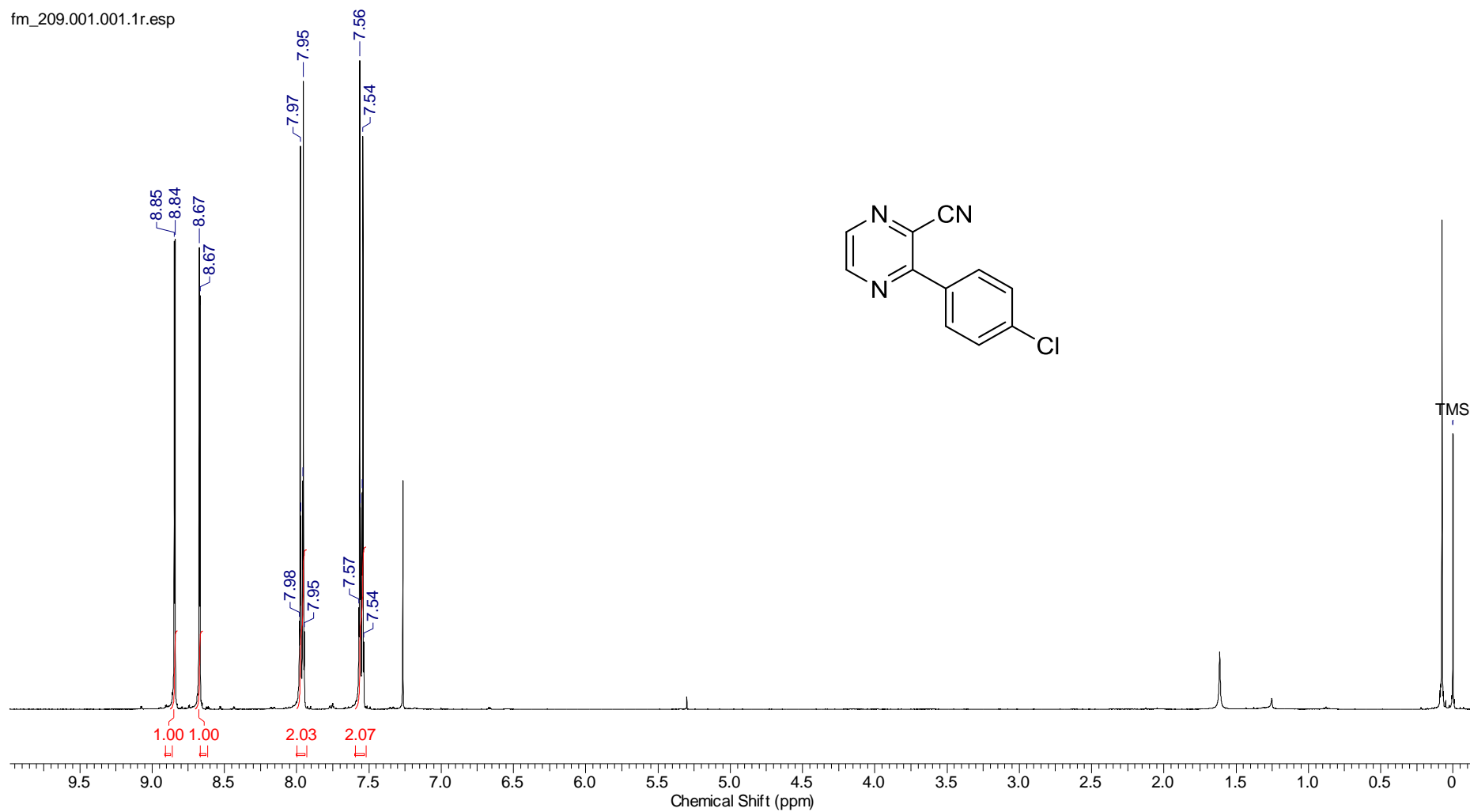
Anexo 37: Espectro de RMN-¹H do composto 106a (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_202.015.001.1r.esp



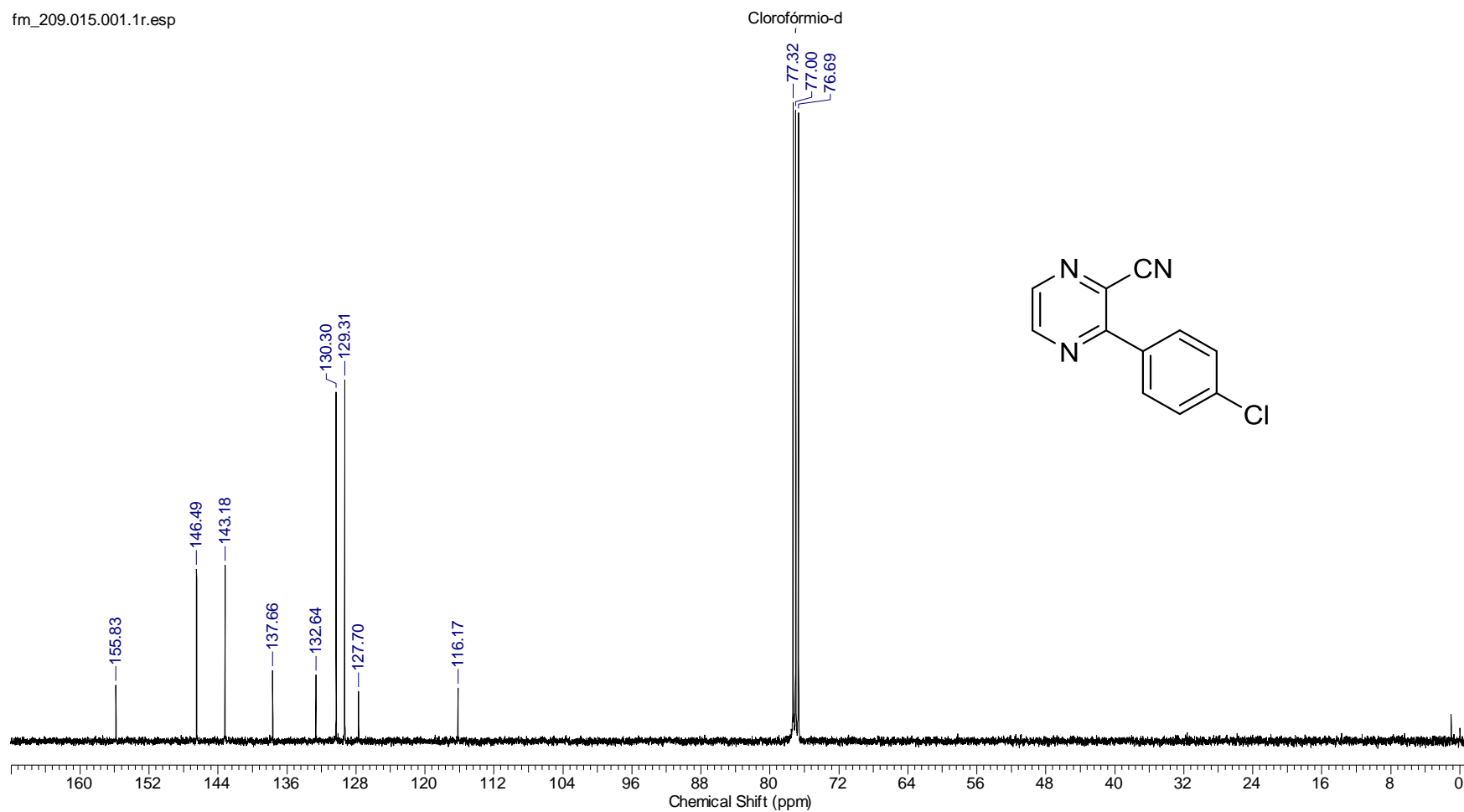
Anexo 38: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **106a** (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_209.001.001.1r.esp

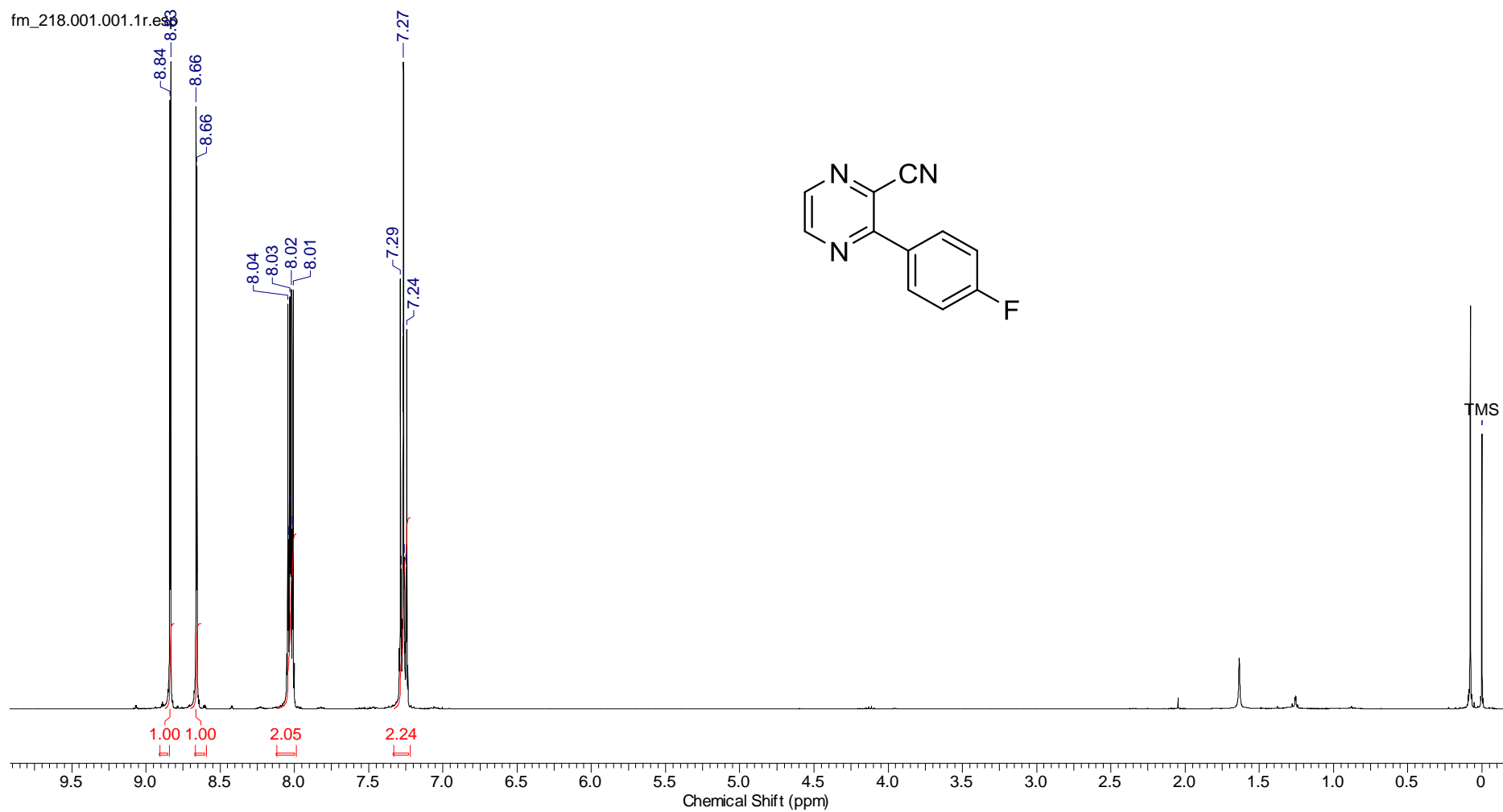


Anexo 39: Espectro de RMN-¹H do composto **106b** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_209.015.001.1r.esp

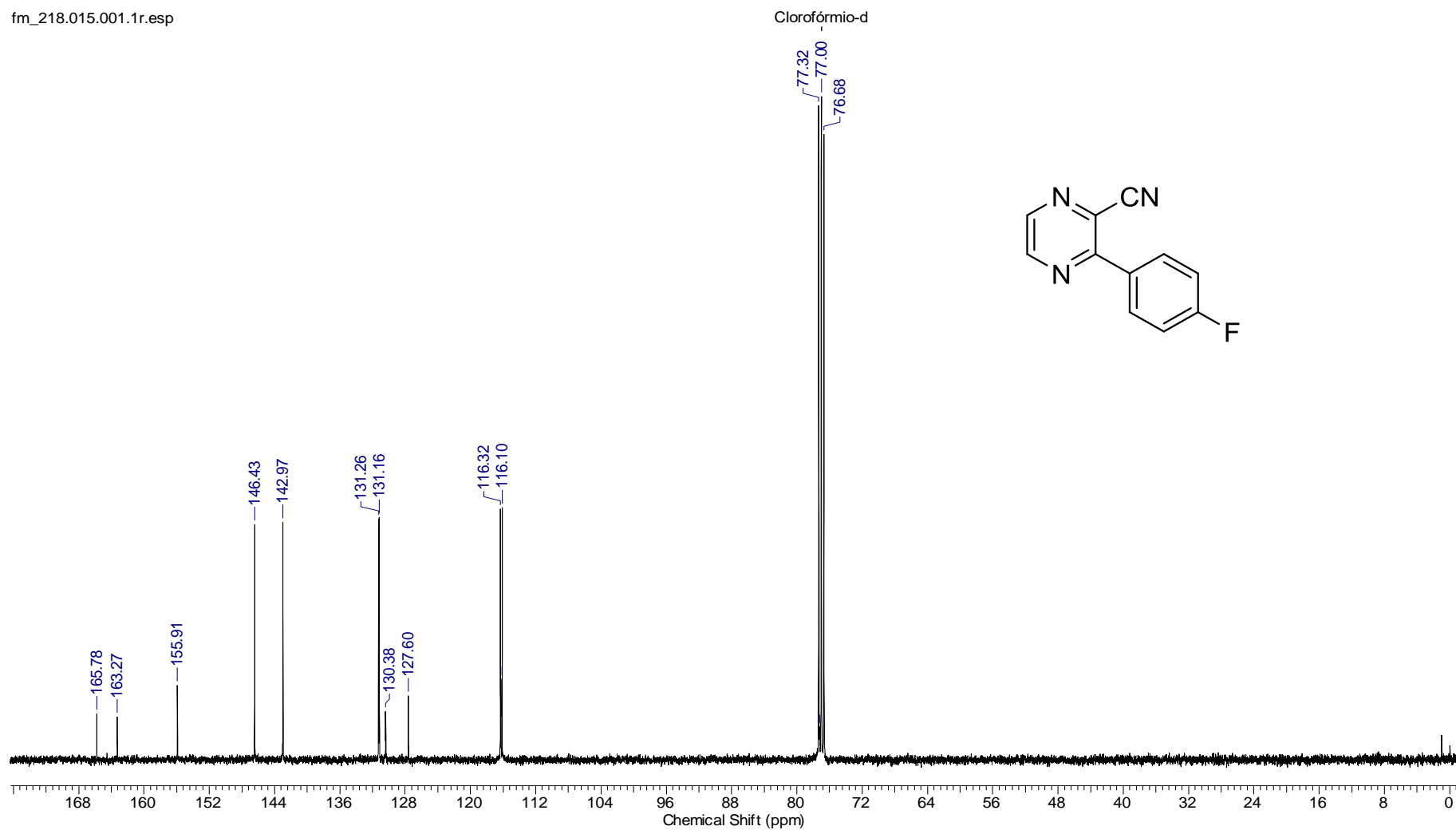


Anexo 40: Espectro de RMN-¹³C do composto **106b** (100 MHz, CDCl₃-d).



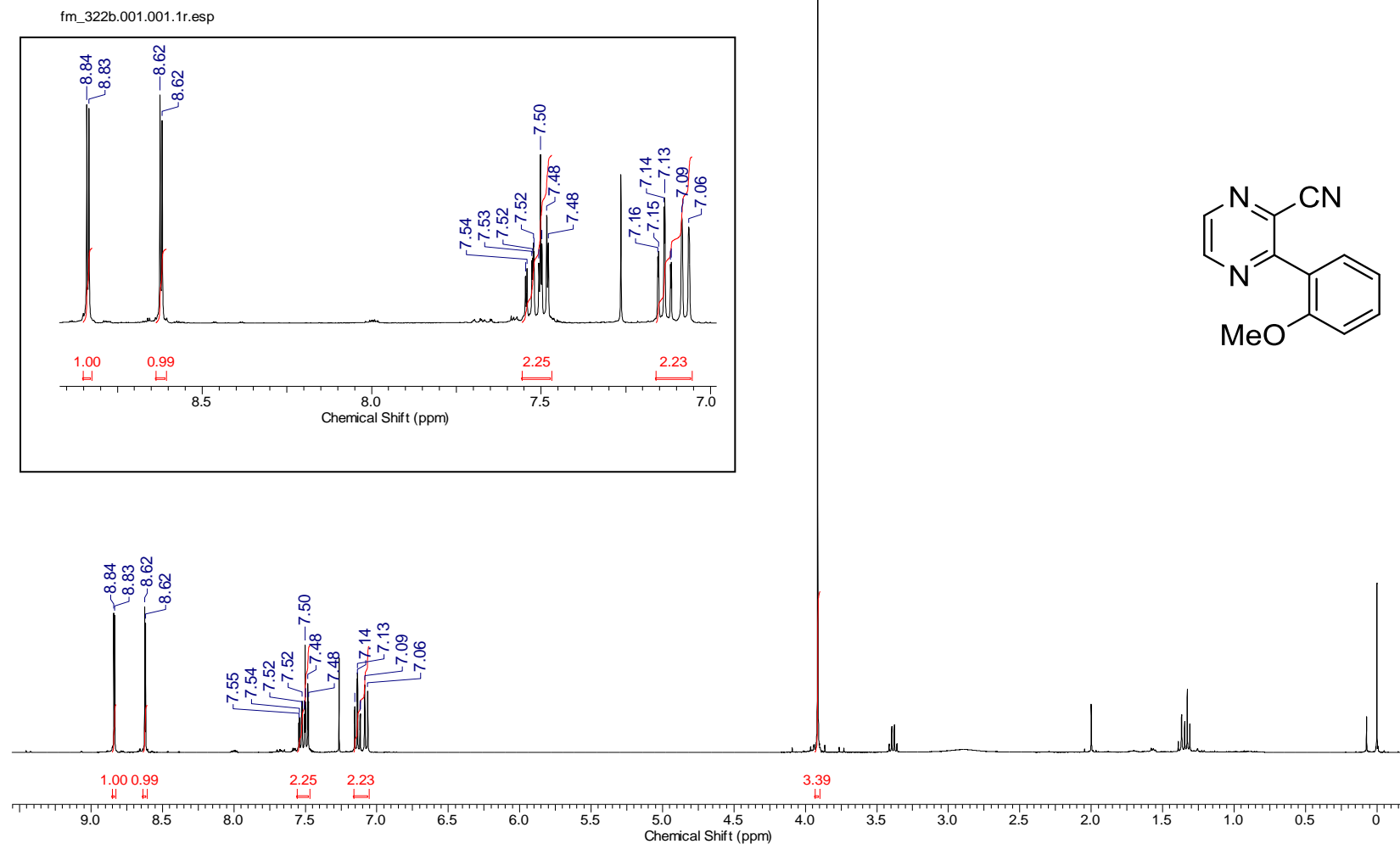
Anexo 41: Espectro de RMN-¹H do composto **106c** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_218.015.001.1r.esp



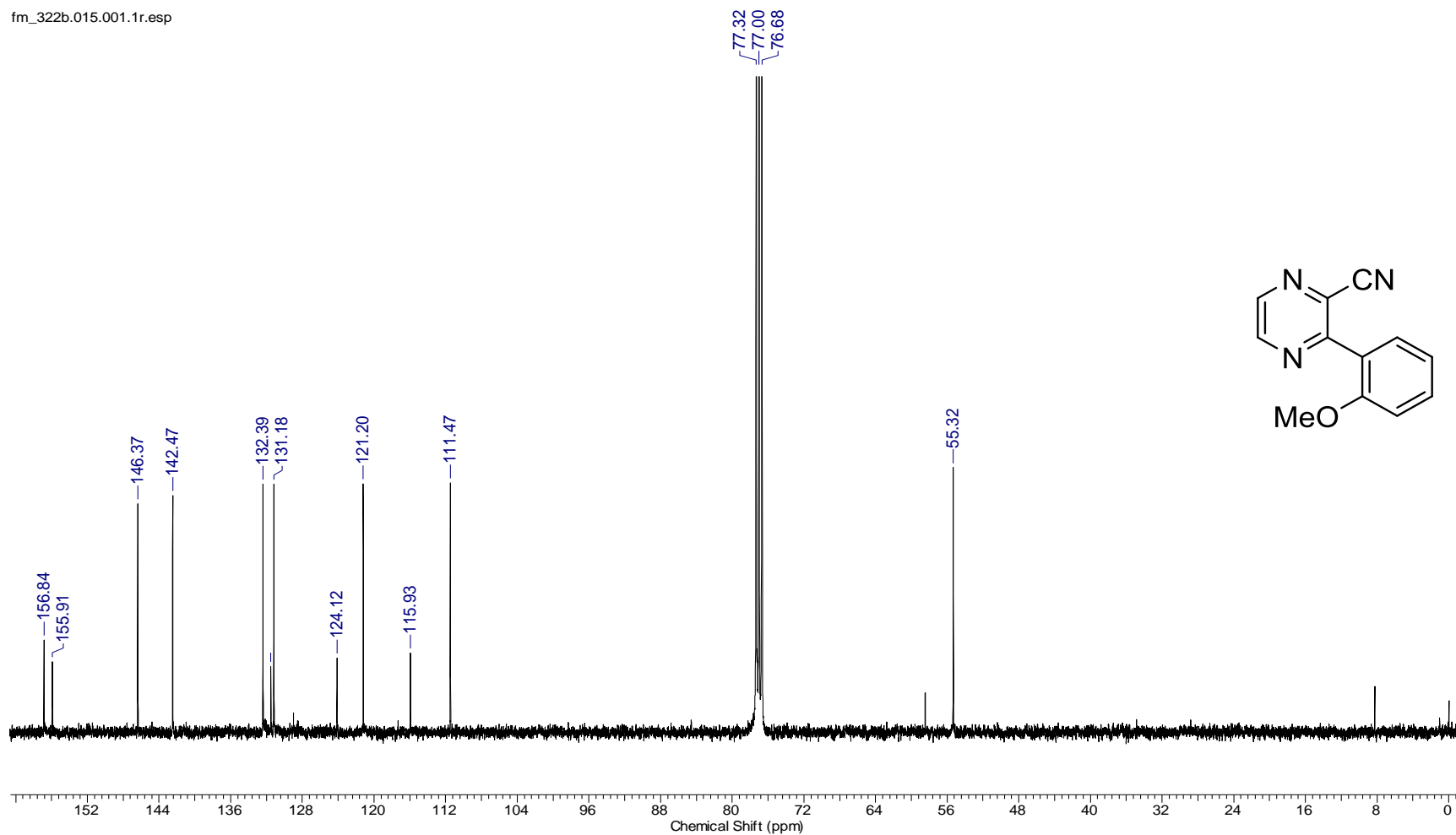
Anexo 42: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **106c** (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_322b.001.001.1r.esp

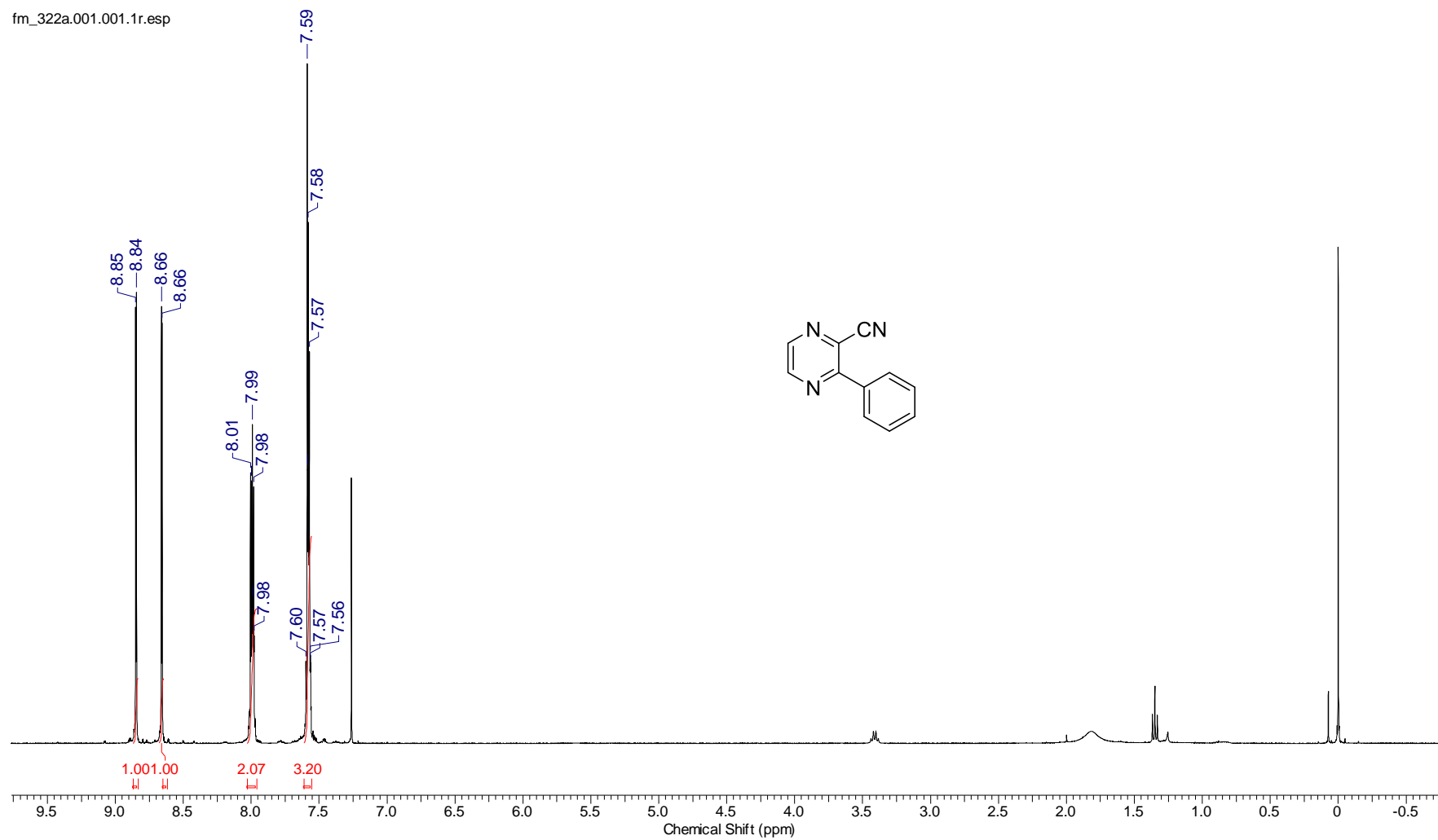


Anexo 43: Espectro de RMN-¹H do composto **106d** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_322b.015.001.1r.esp

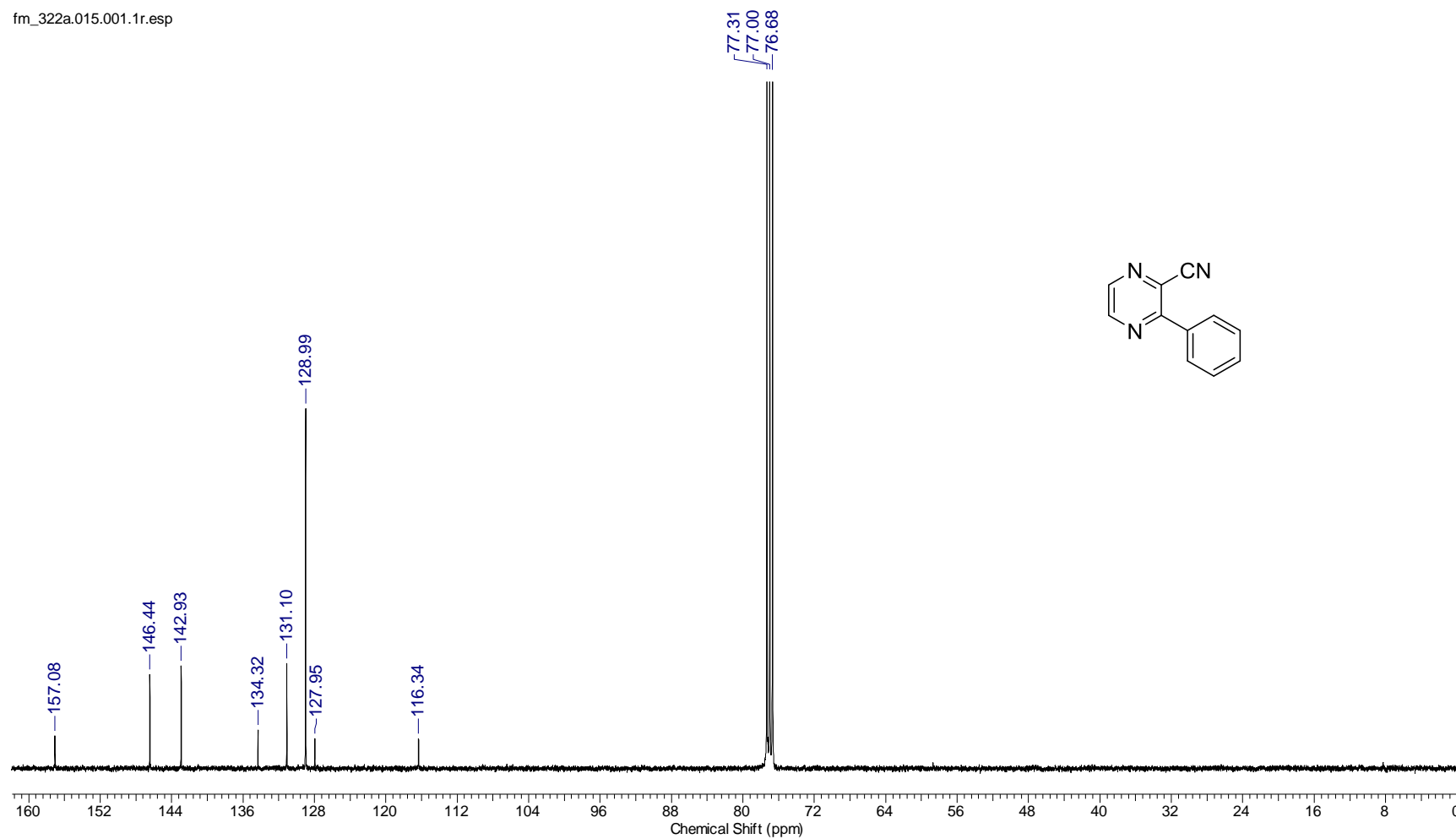


Anexo 44: Espectro de RMN-¹³C do composto **106d** (75 MHz, CDCl₃-d).



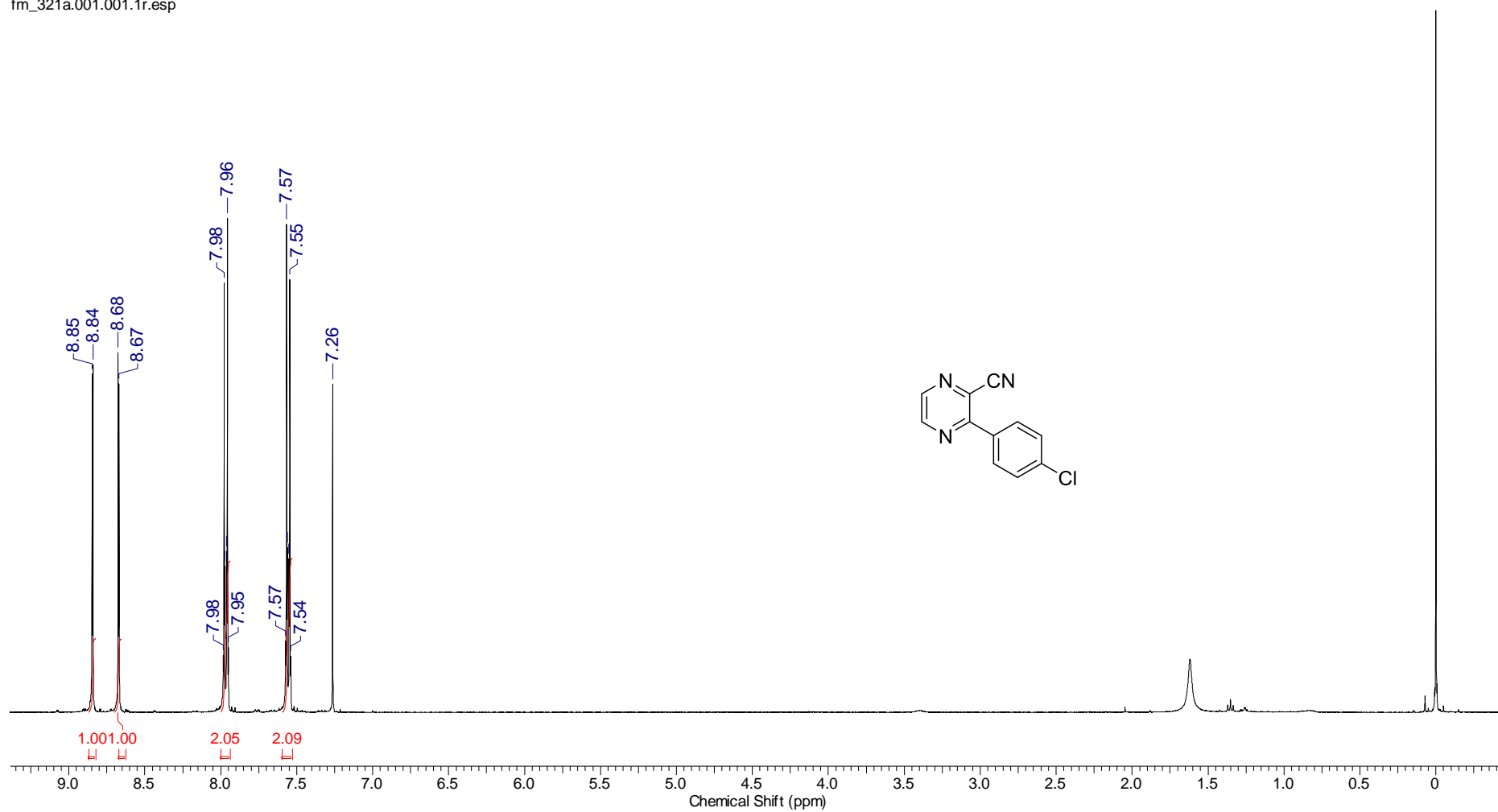
Anexo 45: Espectro de RMN-¹H do composto **106e** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_322a.015.001.1r.esp



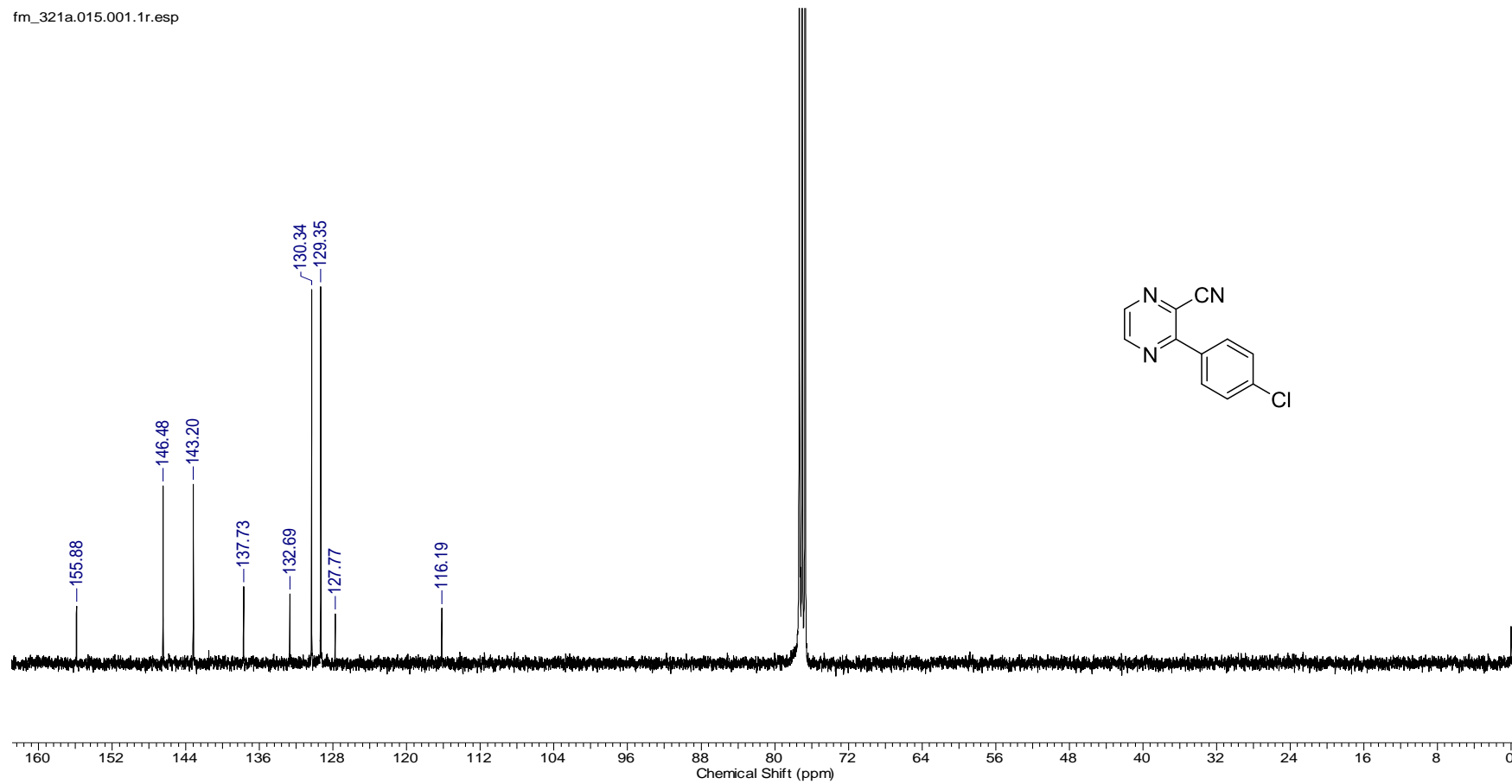
Anexo 46: Espectro de RMN-¹³C do composto **106e** (75 MHz, CDCl₃-d).

fm_321a.001.001.1r.esp

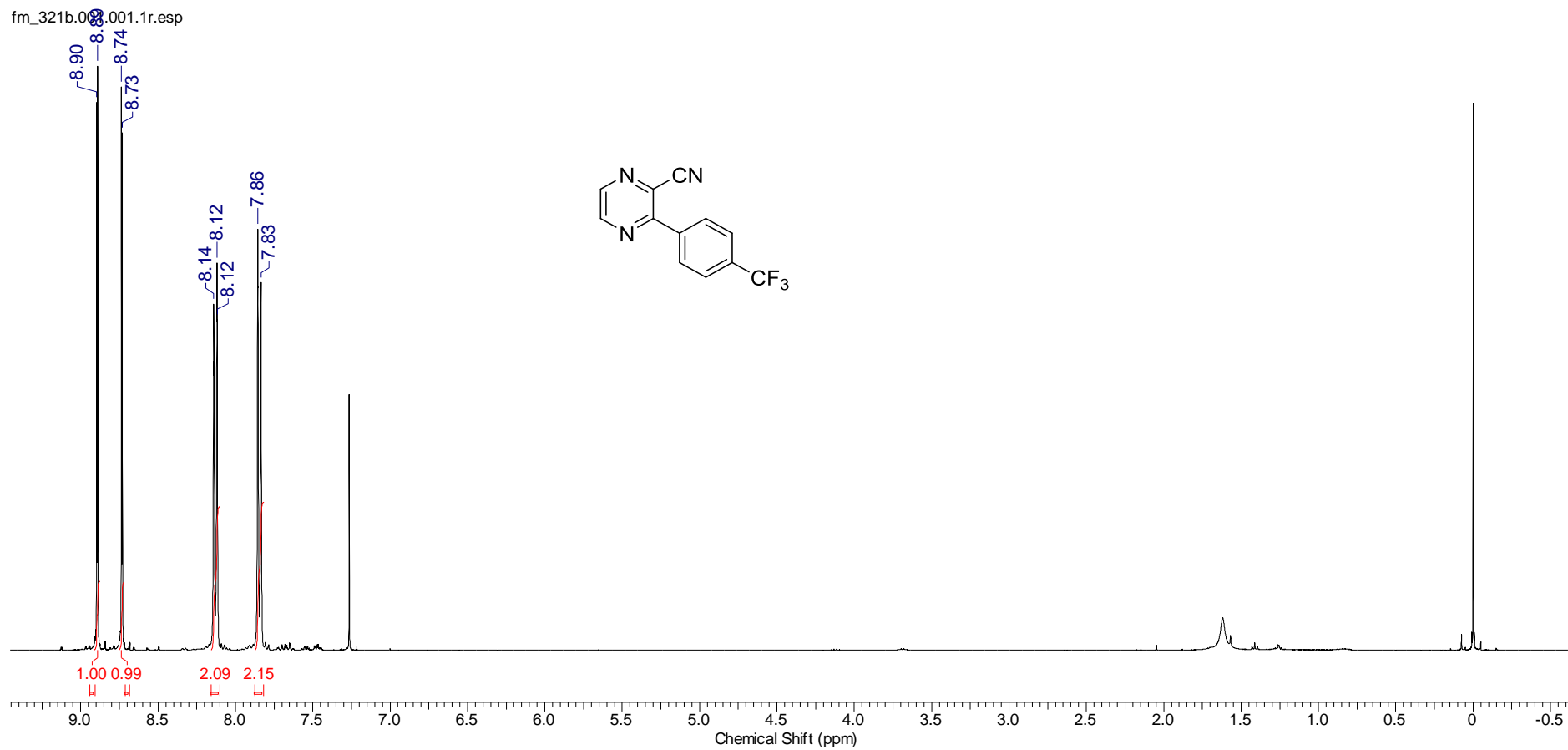


Anexo 47: Espectro de RMN-¹H do composto **106f** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_321a.015.001.1r.esp

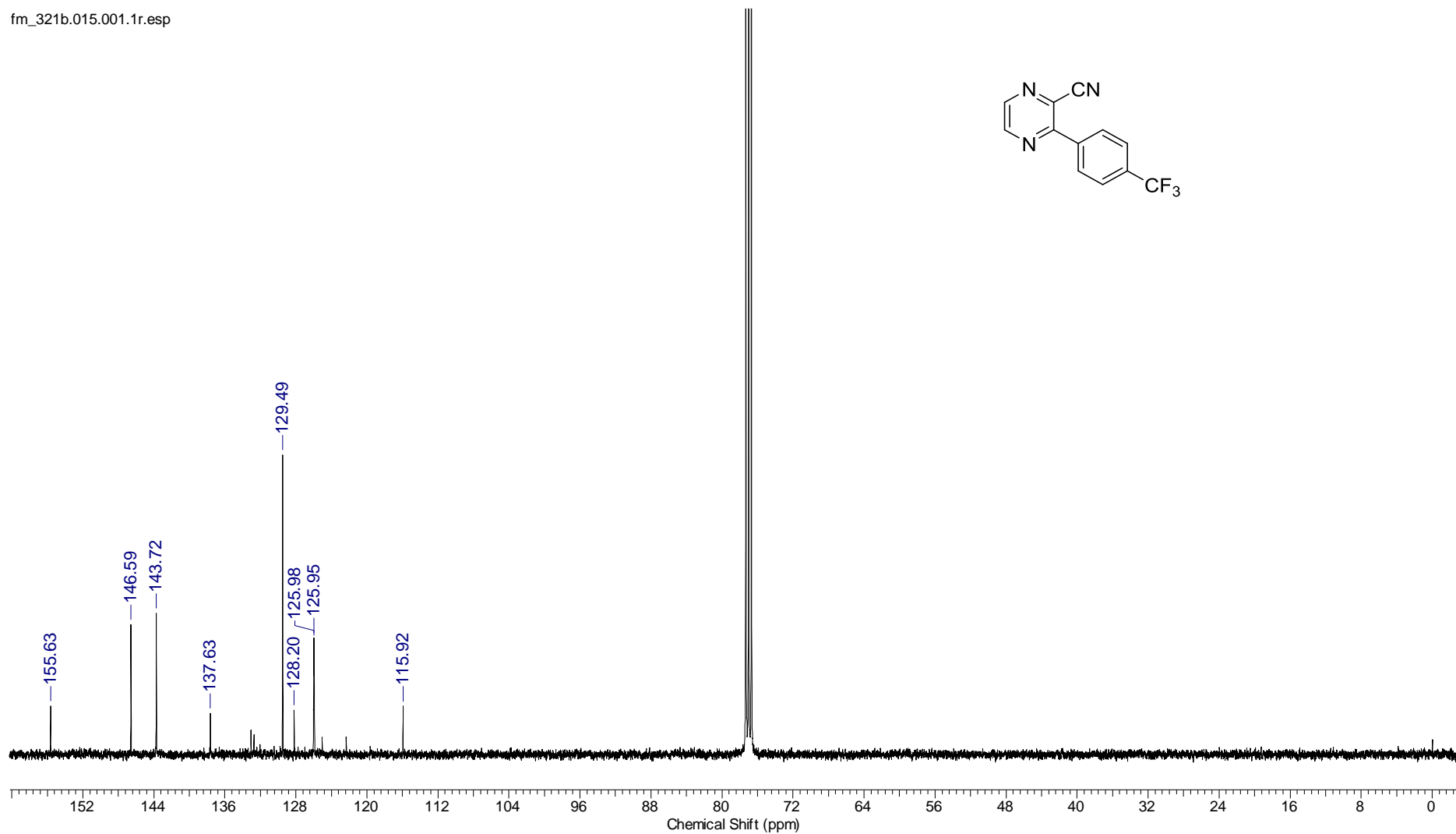


Anexo 48: Espectro de RMN-¹³C do composto **106f** (75 MHz, CDCl₃-d).

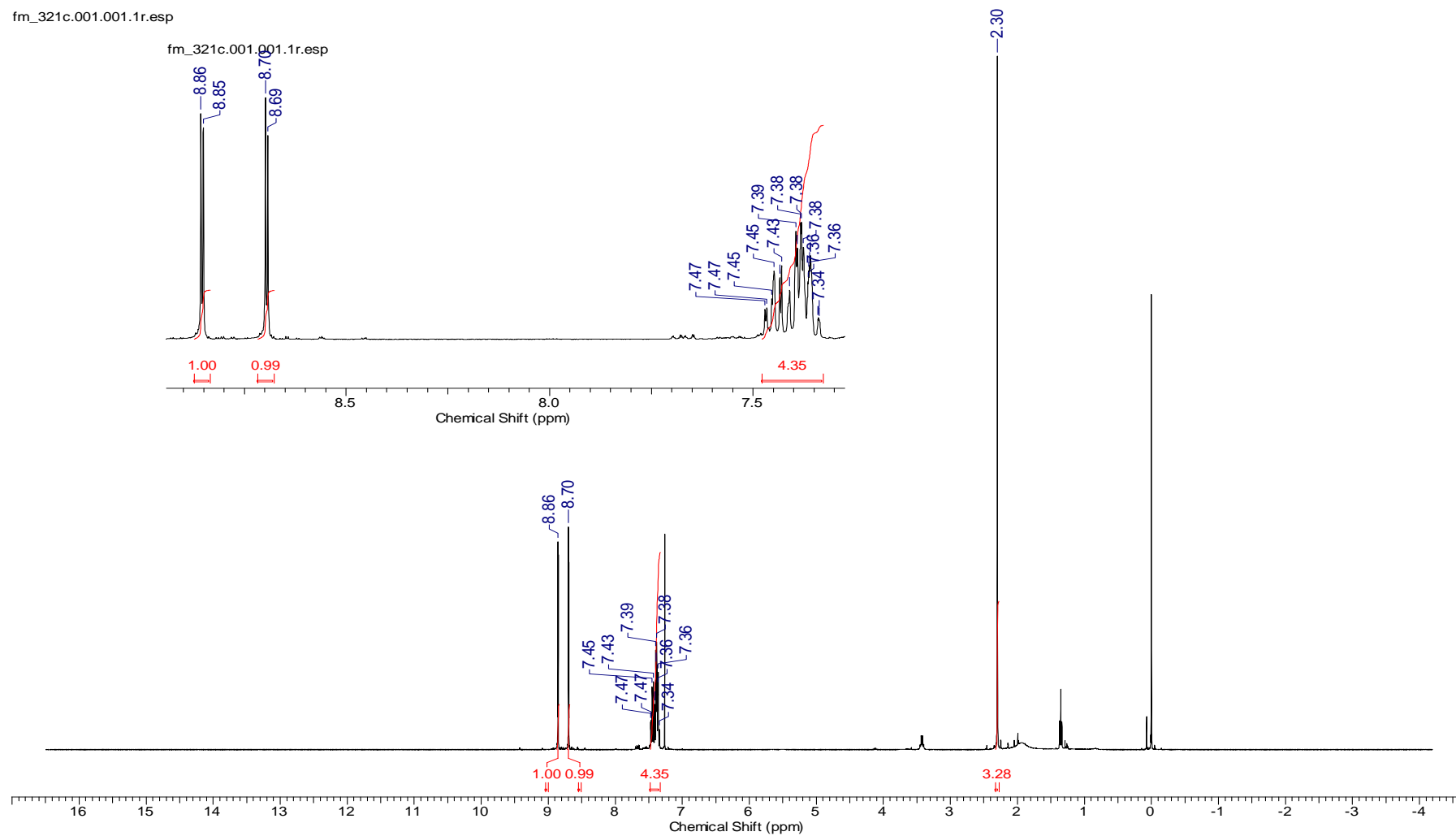


Anexo 49: Espectro de RMN-¹H do composto **106g** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_321b.015.001.1r.esp

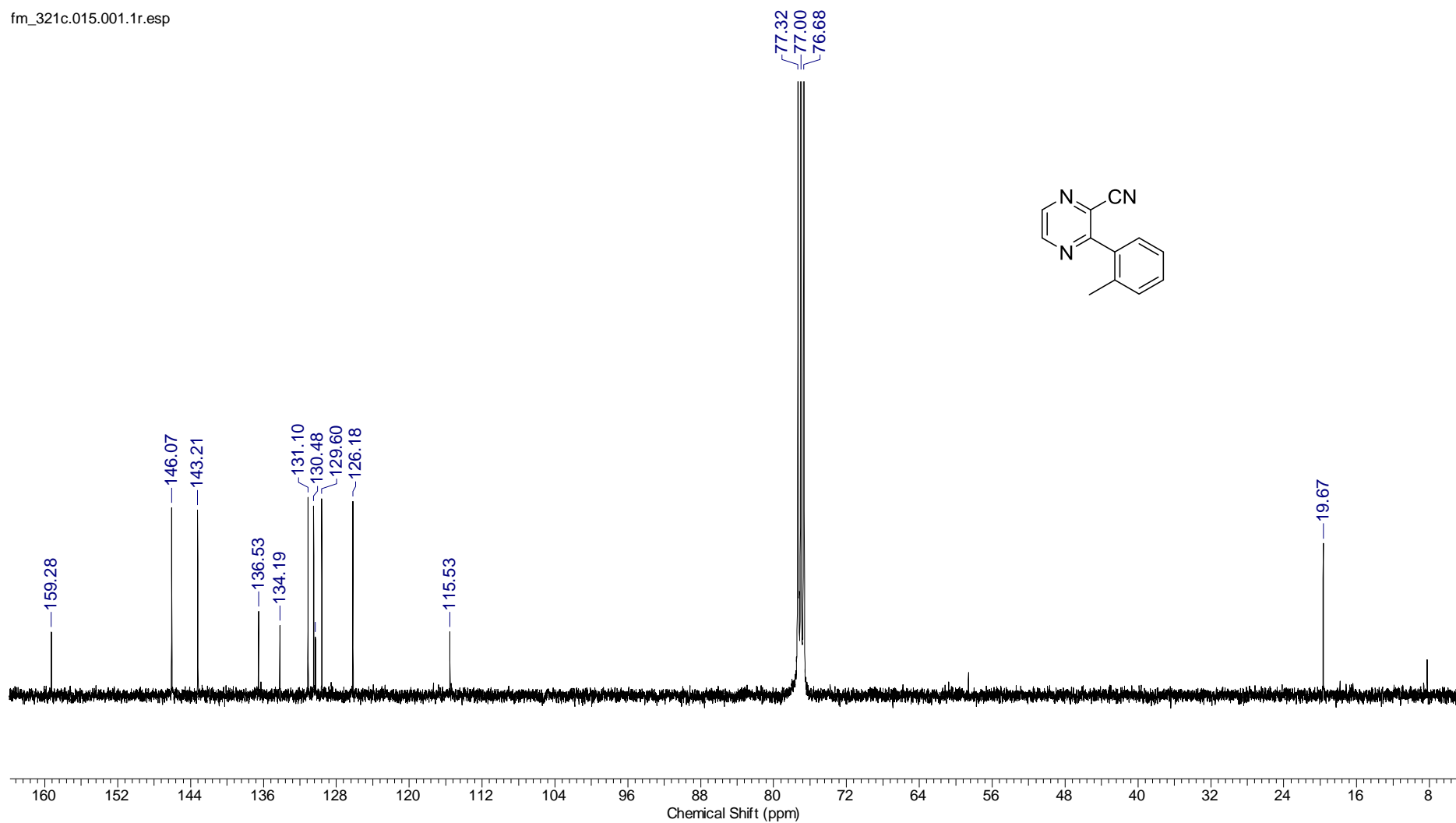


Anexo 50: Espectro de RMN-¹³C do composto **106g** (75 MHz, CDCl₃-d).



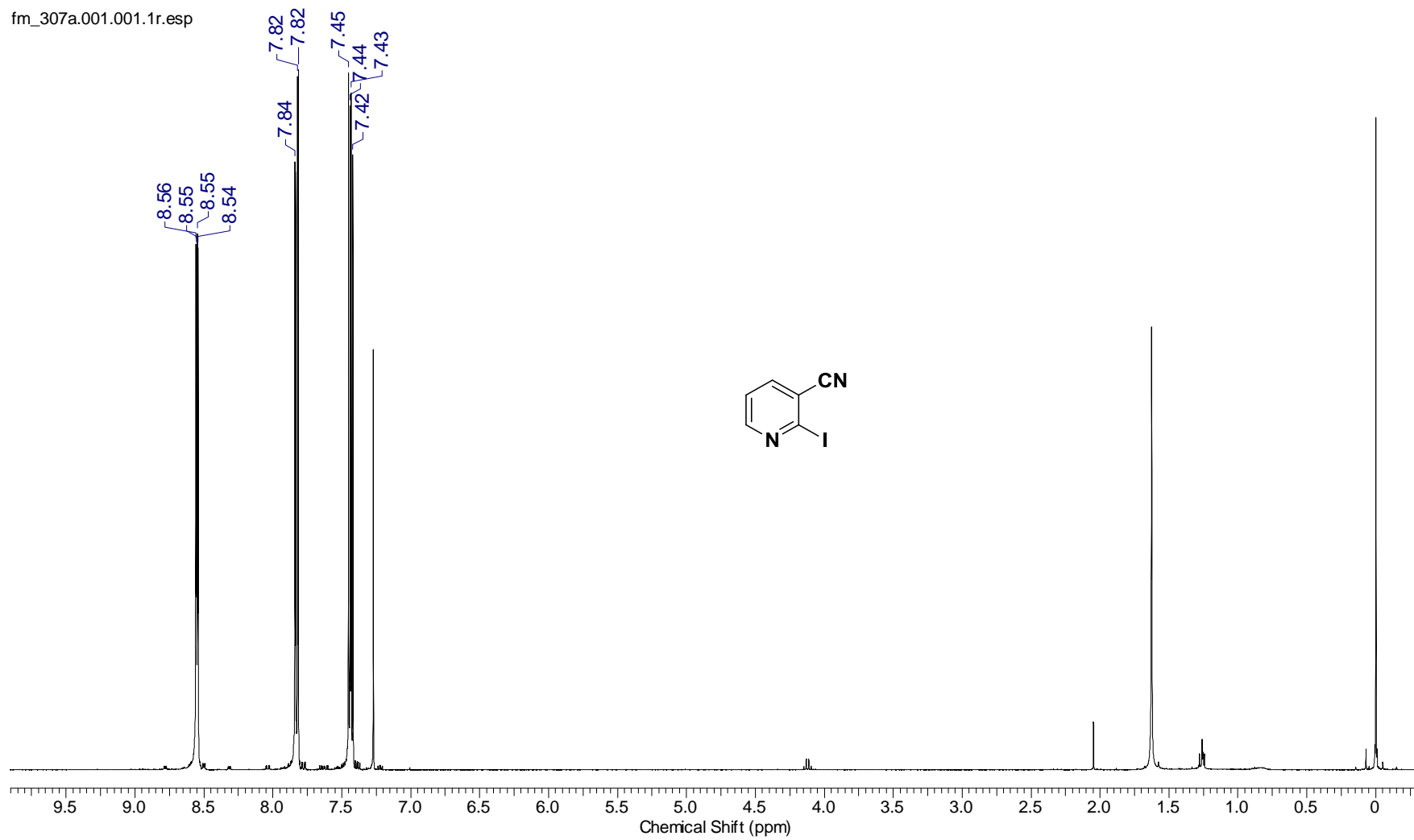
Anexo 51: Espectro de RMN-¹H do composto **106h** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_321c.015.001.1r.esp



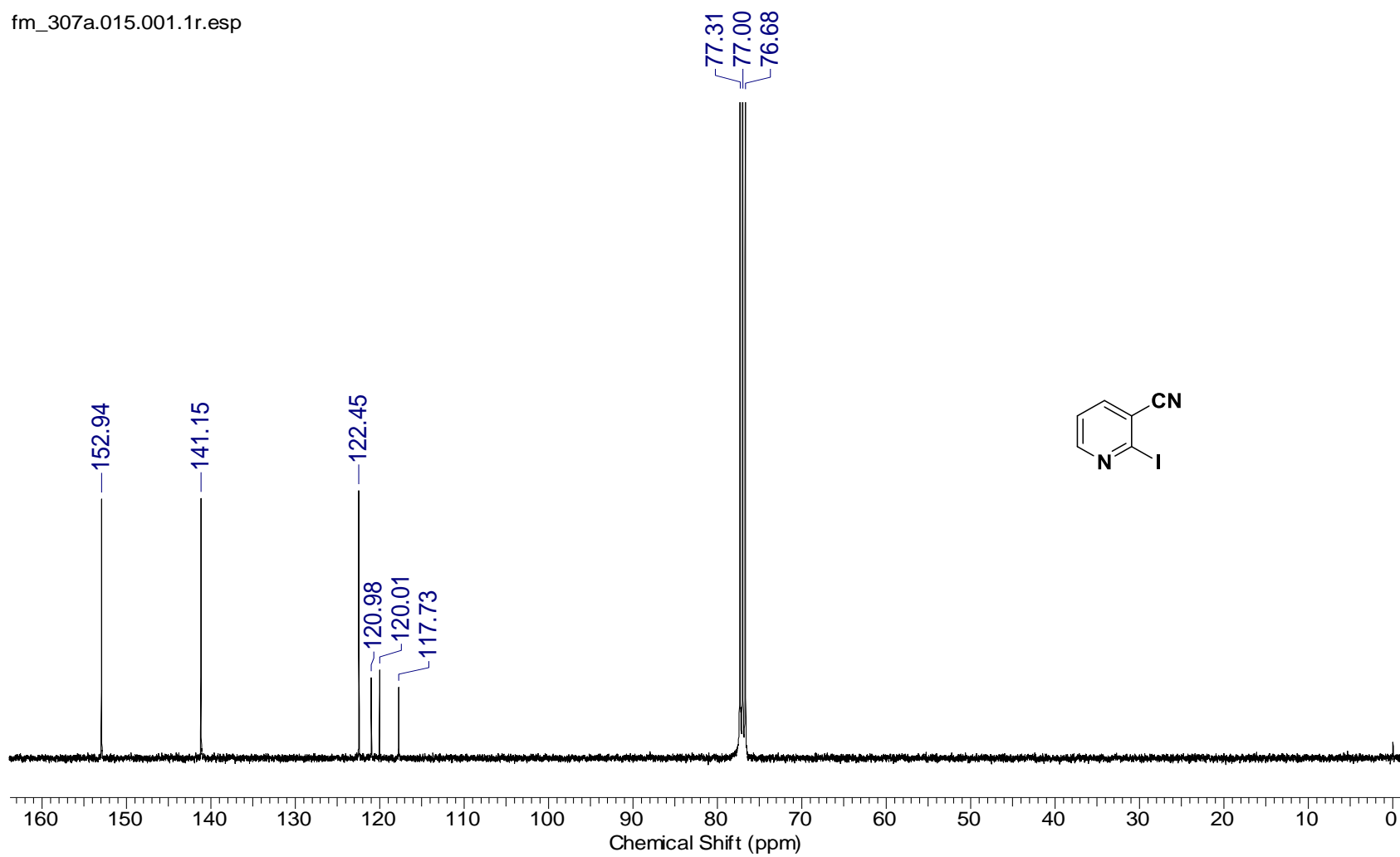
Anexo 52: Espectro de RMN-¹³C do composto **106h** (75 MHz, CDCl₃-d).

fm_307a.001.001.1r.esp

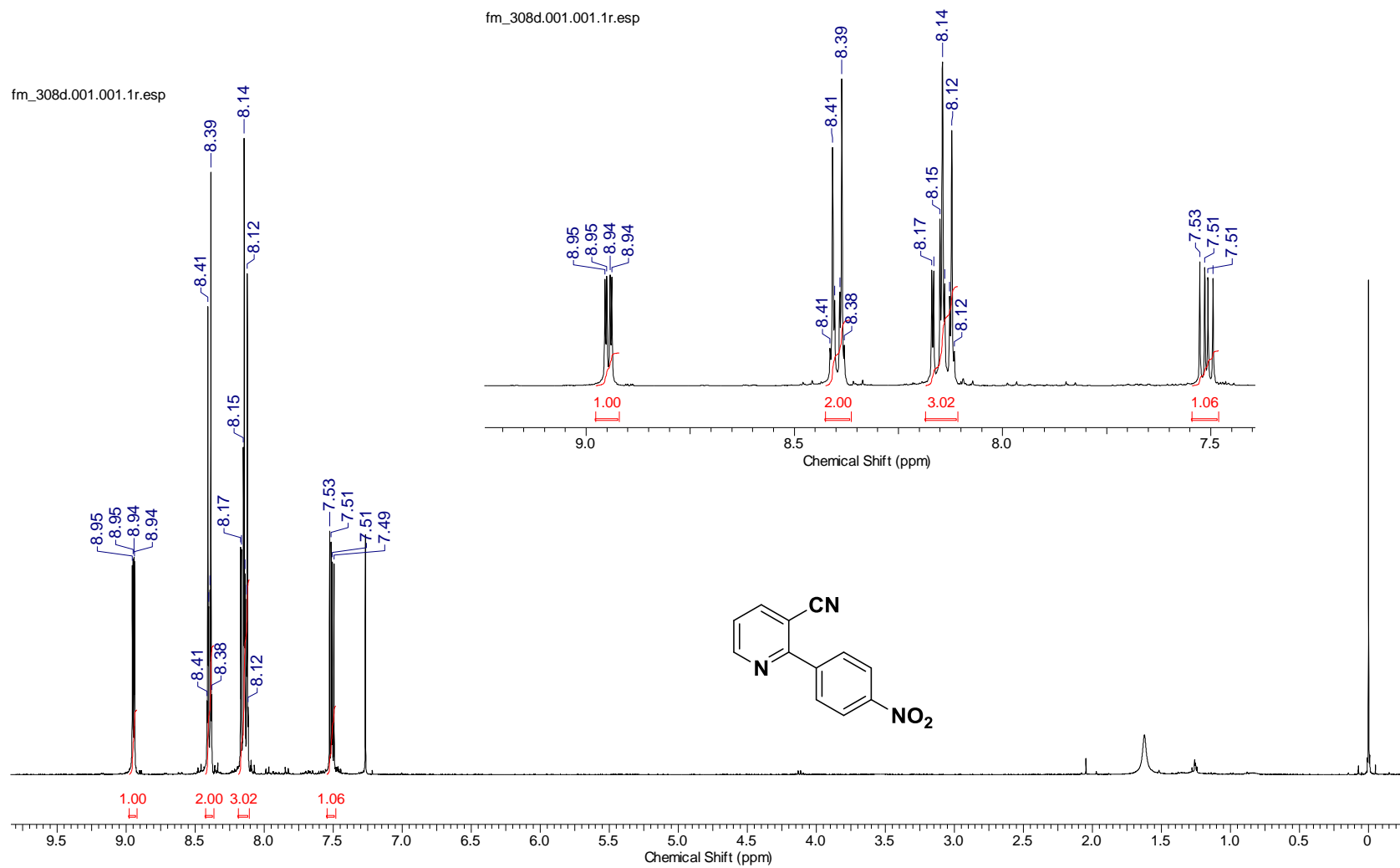


Anexo 53: Espectro de RMN- ^1H do composto **112a** (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_307a.015.001.1r.esp

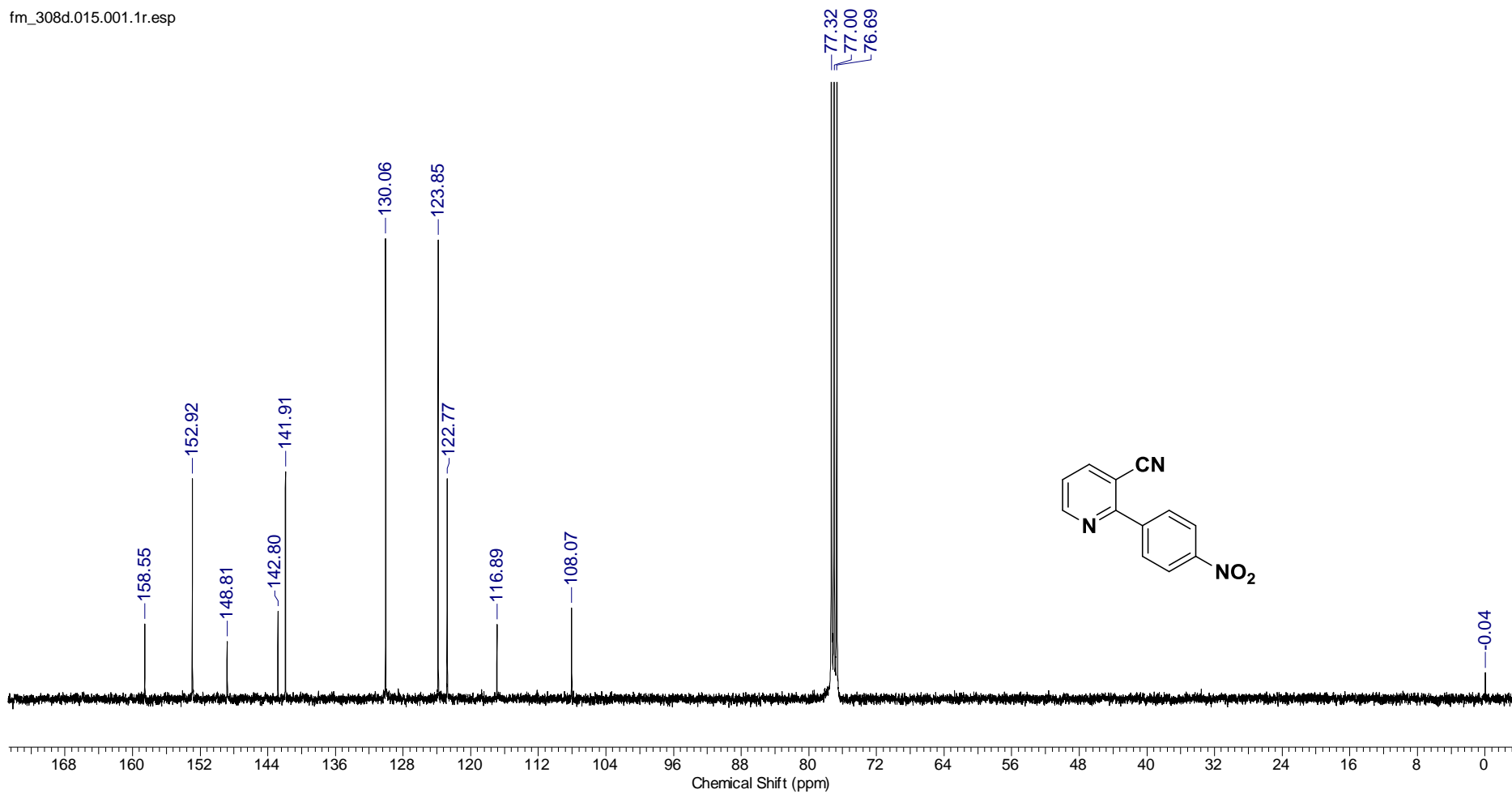


Anexo 54: Espectro de RMN-¹³C do composto 112a (400 MHz, CDCl₃-d).



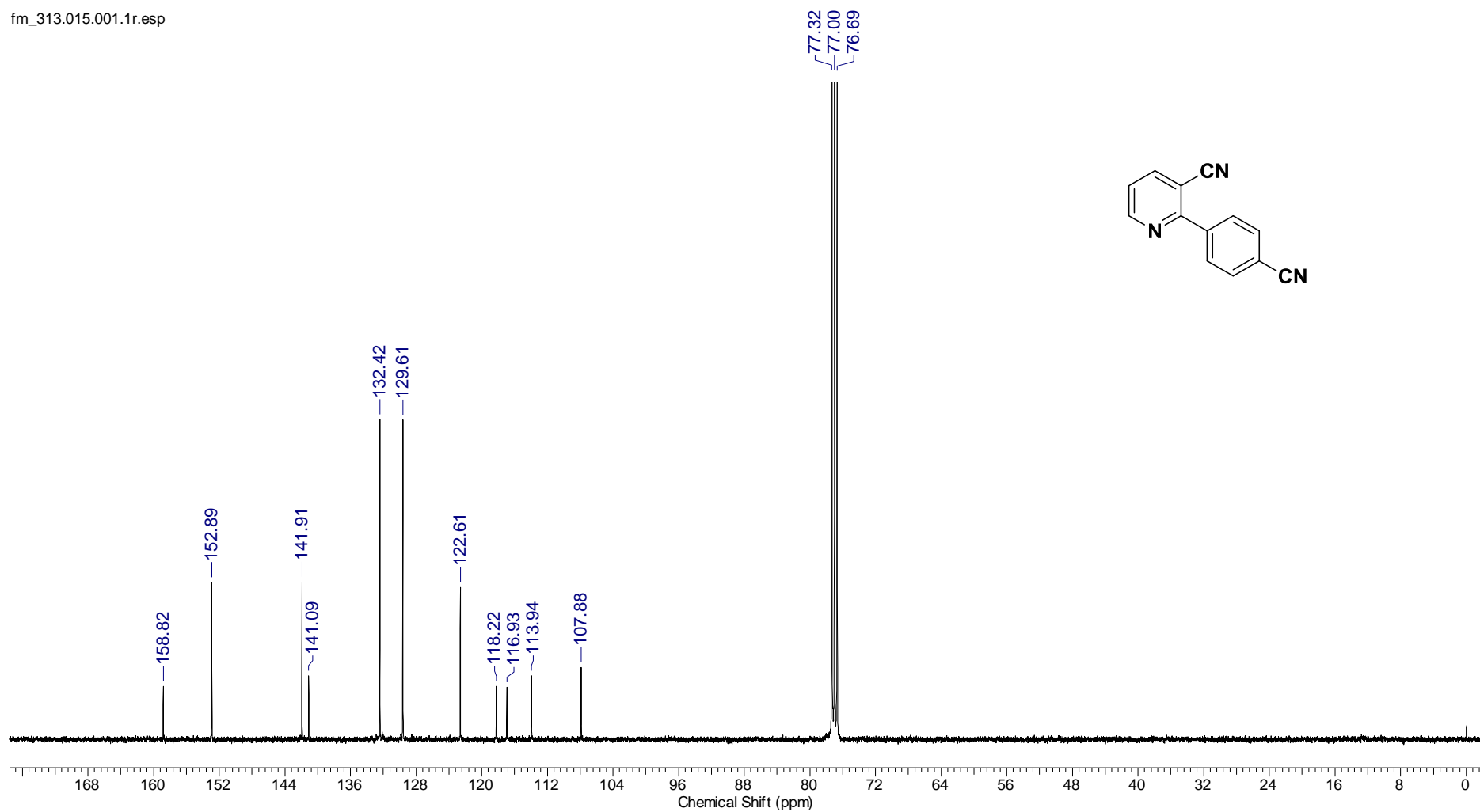
Anexo 55: Espectro de RMN-¹H do composto 112b (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_308d.015.001.1r.esp

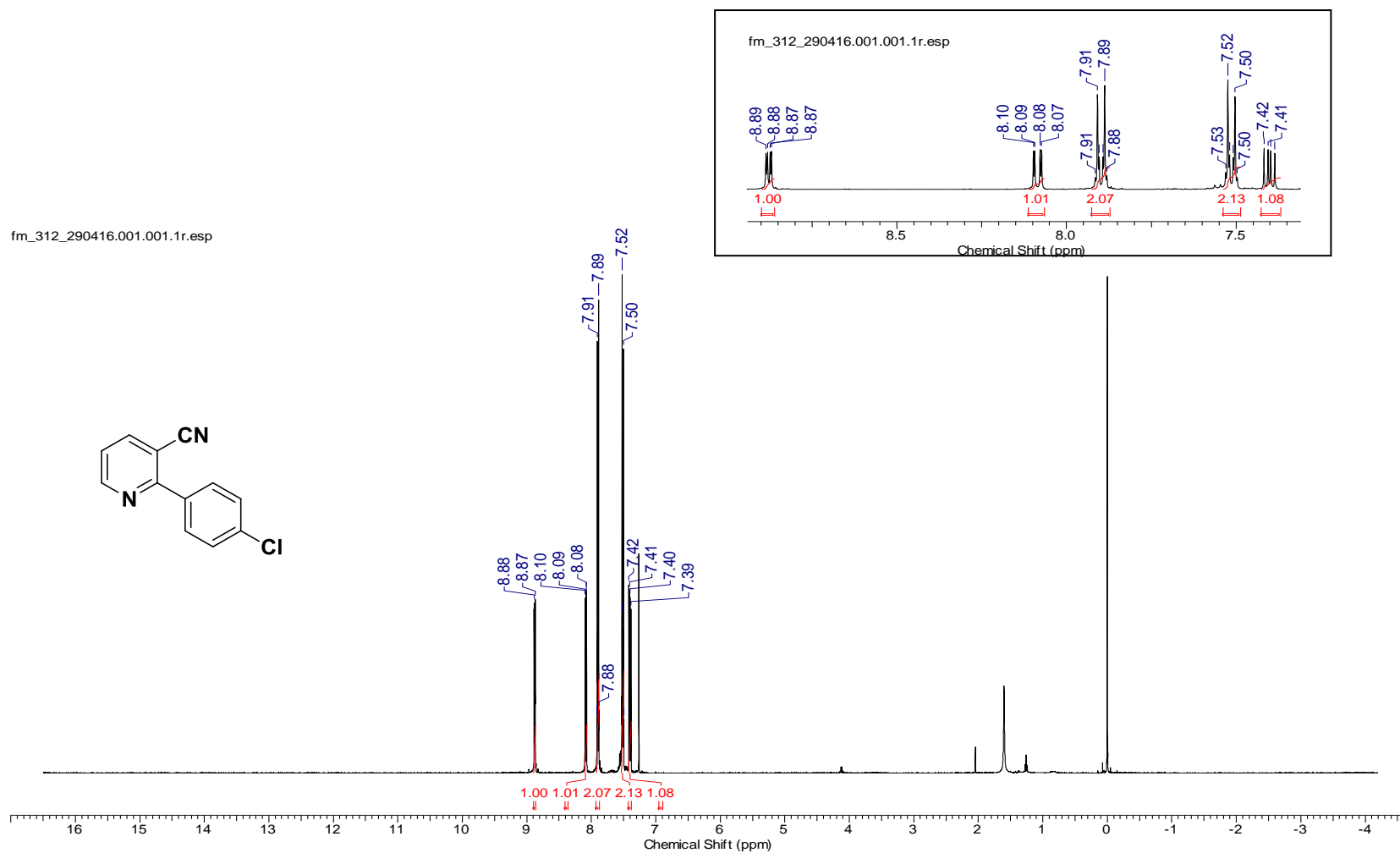


Anexo 56: Espectro de RMN-¹³C do composto 112b (75 MHz, CDCl₃-d).

fm_313.015.001.1r.esp

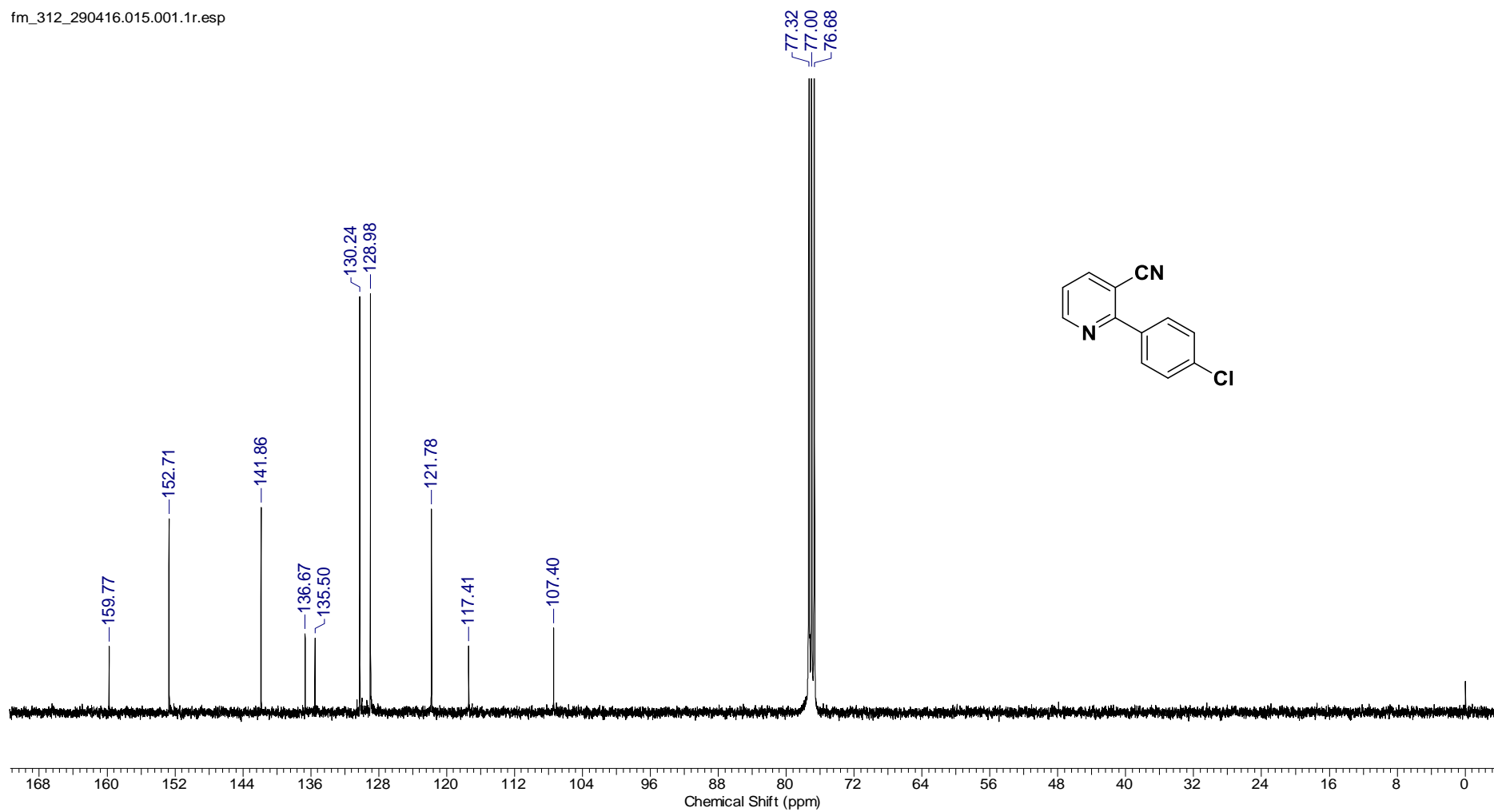


Anexo 58: Espectro de RMN-¹³C do composto 112c (75 MHz, CDCl₃-d).

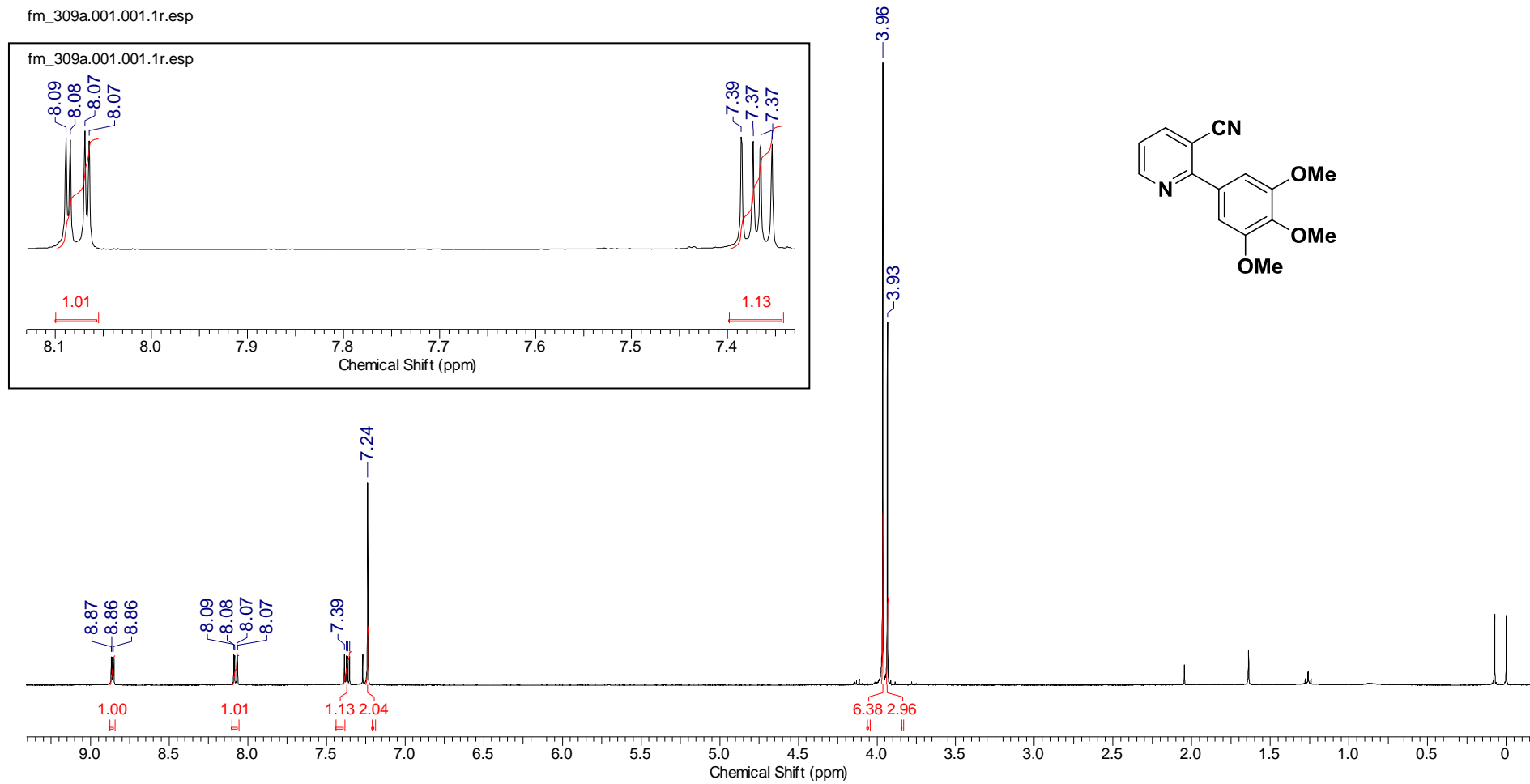


Anexo 59: Espectro de RMN-¹H do composto **112d** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_312_290416.015.001.1r.esp

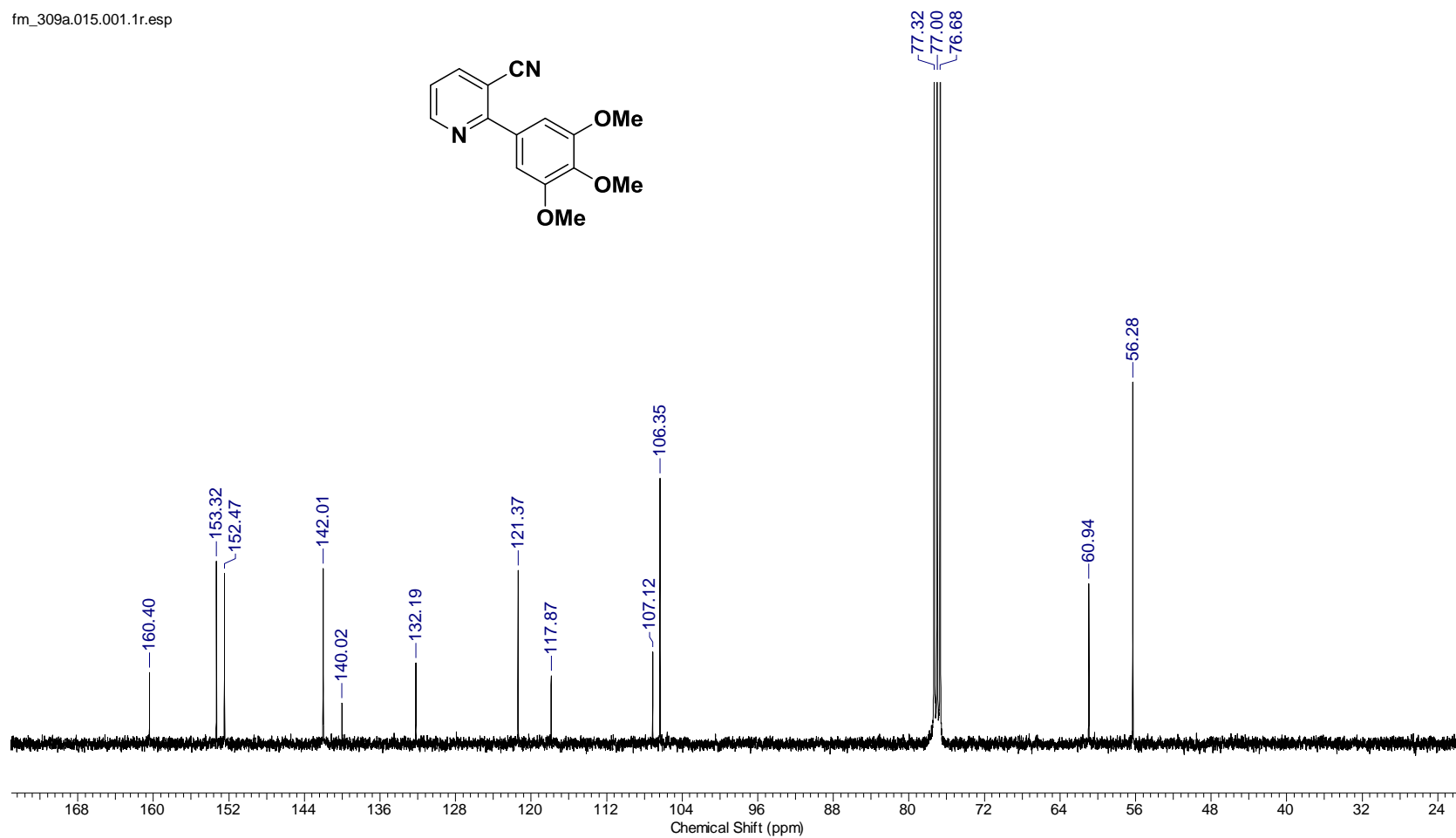


Anexo 60: Espectro de RMN-¹³C do composto **112d** (75 MHz, CDCl₃-d).

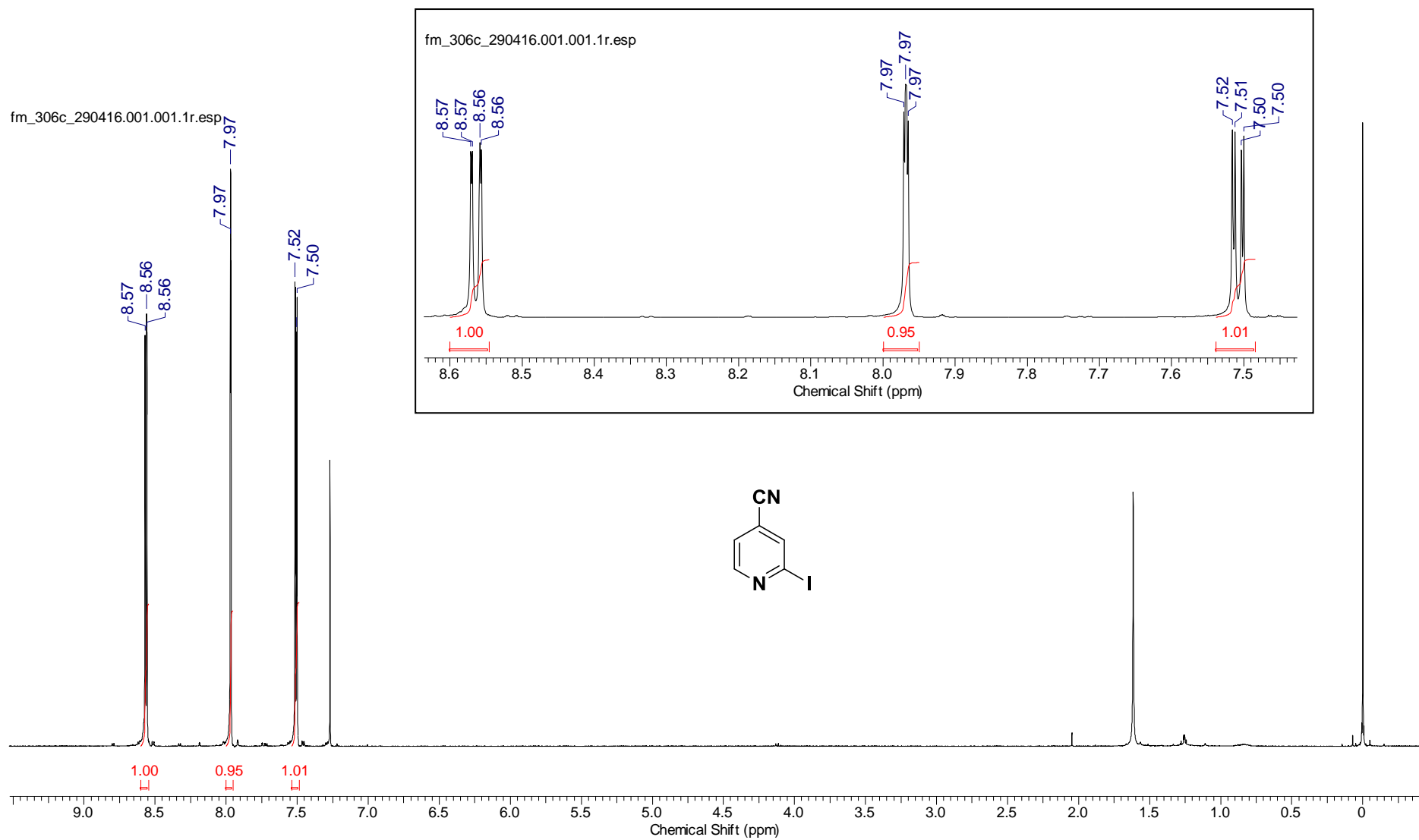


Anexo 61: Espectro de RMN-¹H do composto **112e** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_309a.015.001.1r.esp

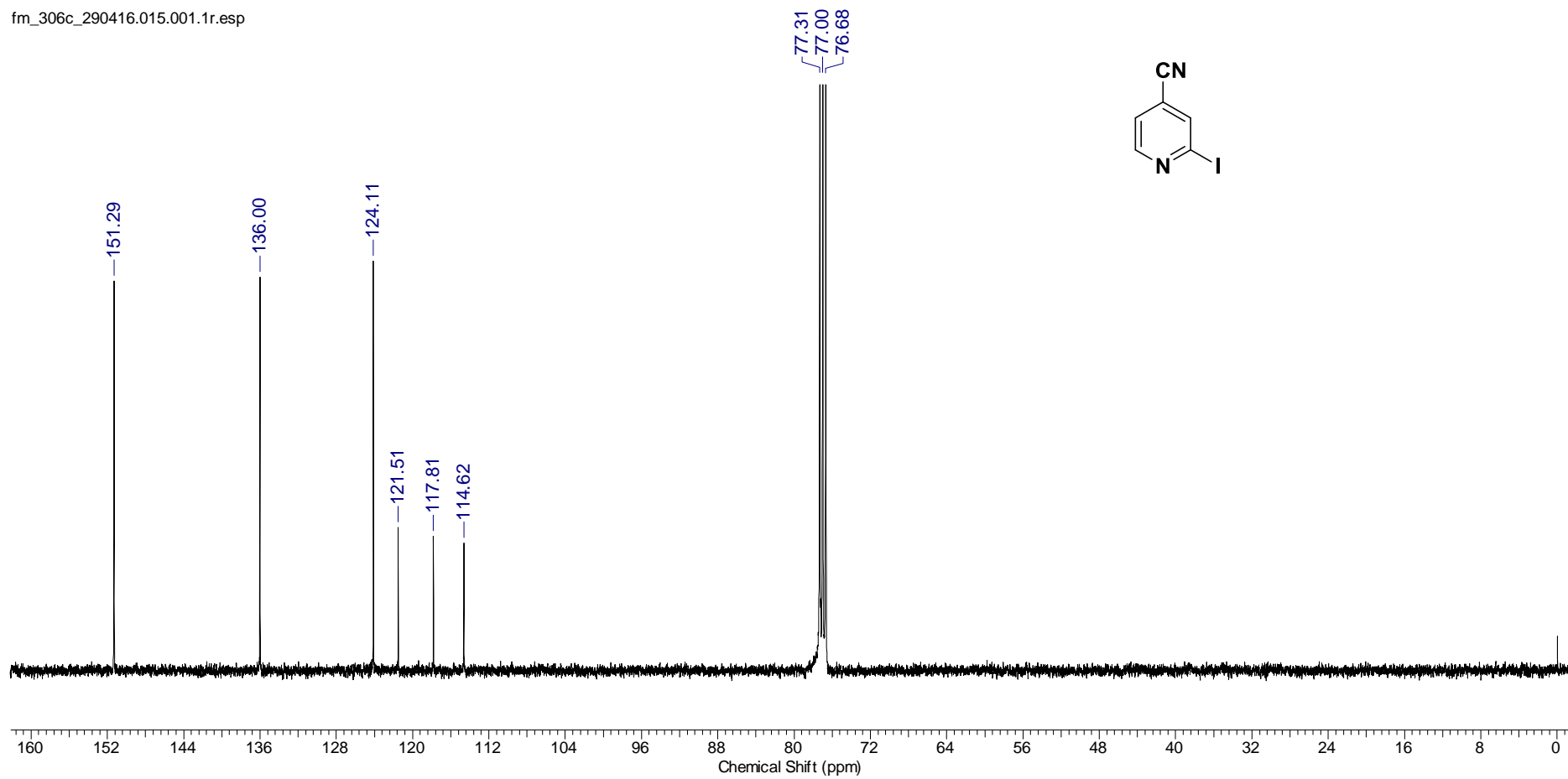


Anexo 62: Espectro de RMN-¹³C do composto **112e** (75 MHz, CDCl₃-d).

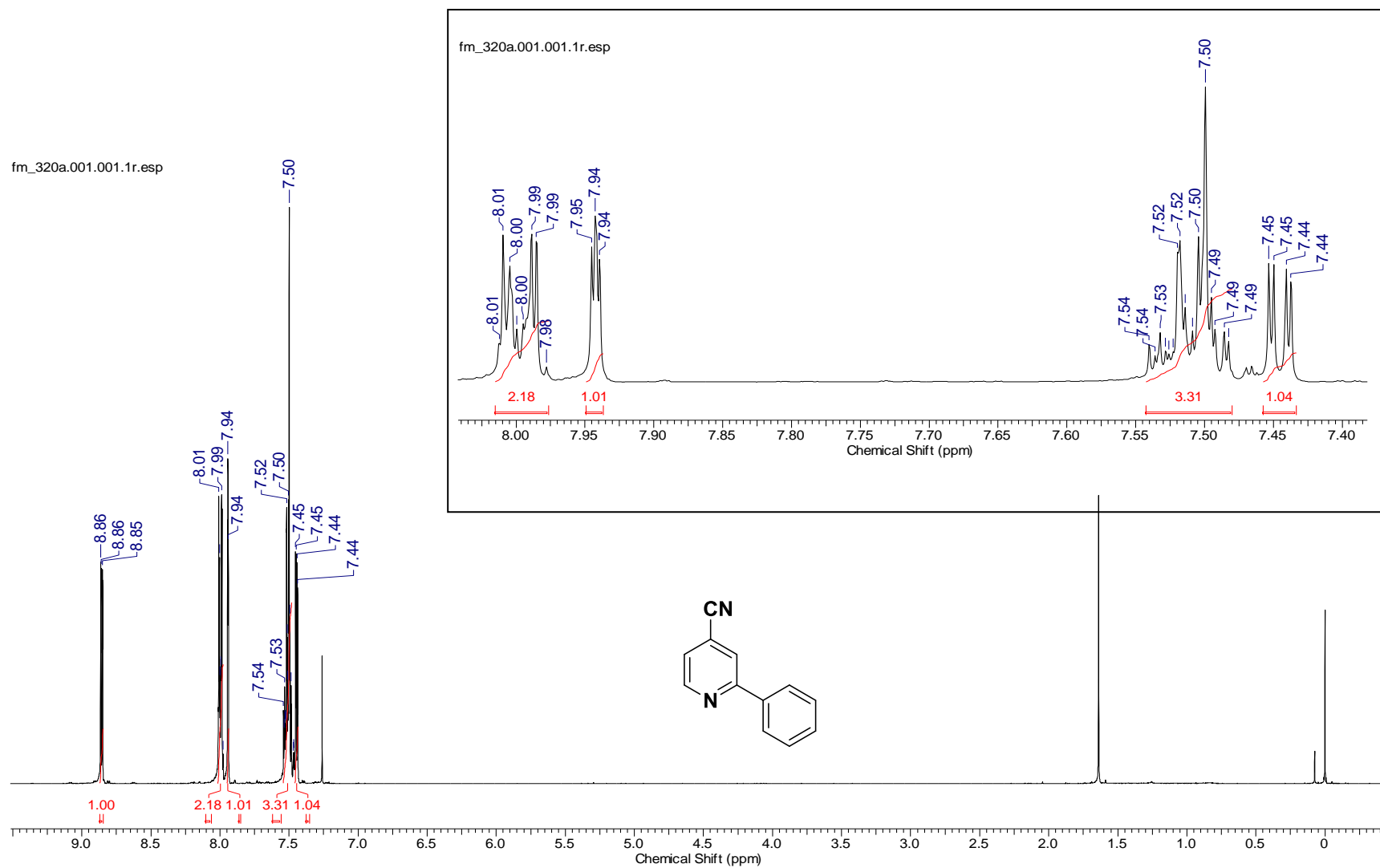


Anexo 63: Espectro de RMN-¹H do composto 112f (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_306c_290416.015.001.1r.esp

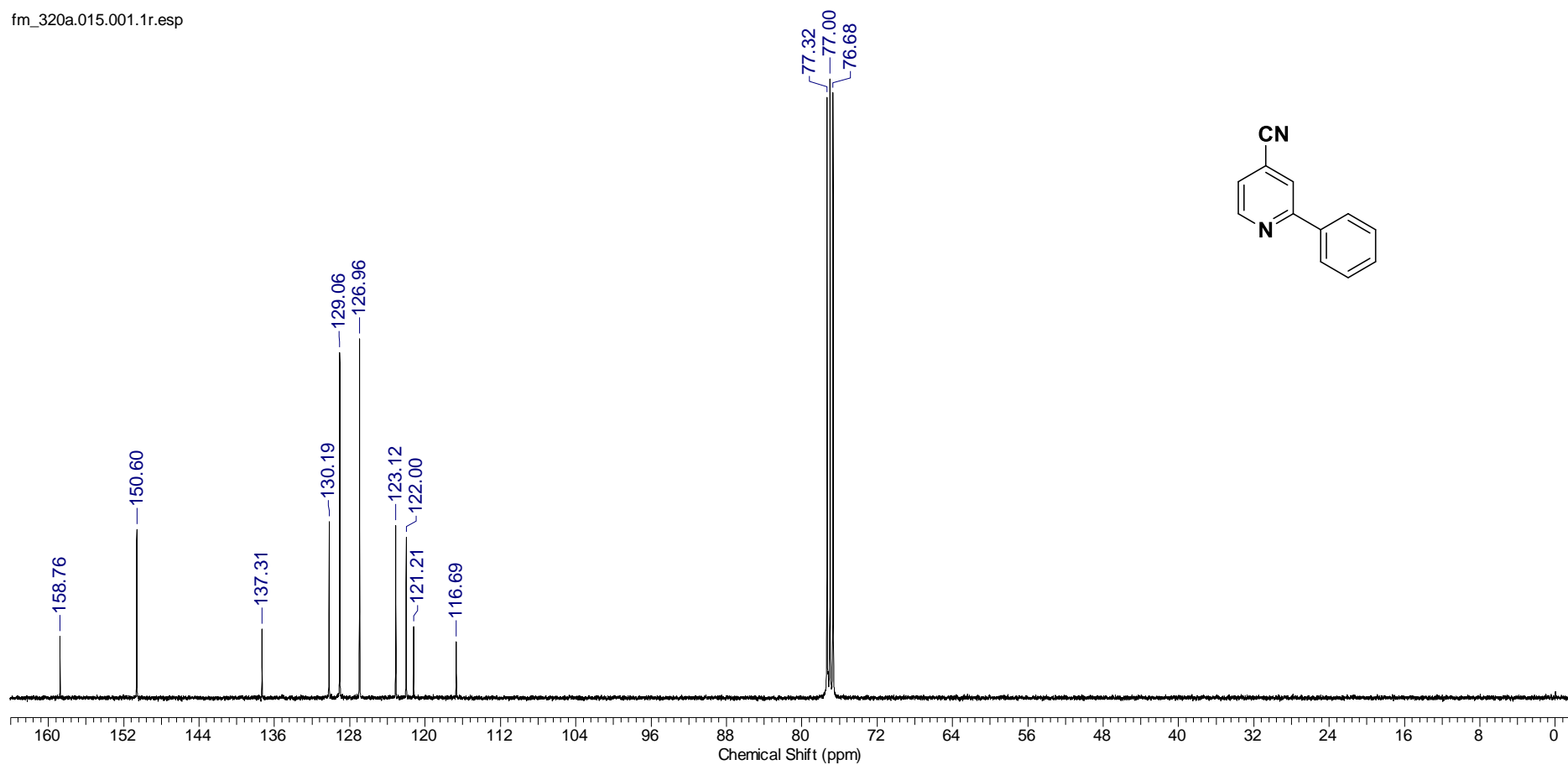


Anexo 64: Espectro de RMN-¹³C do composto 112f (75 MHz, CDCl₃-d).

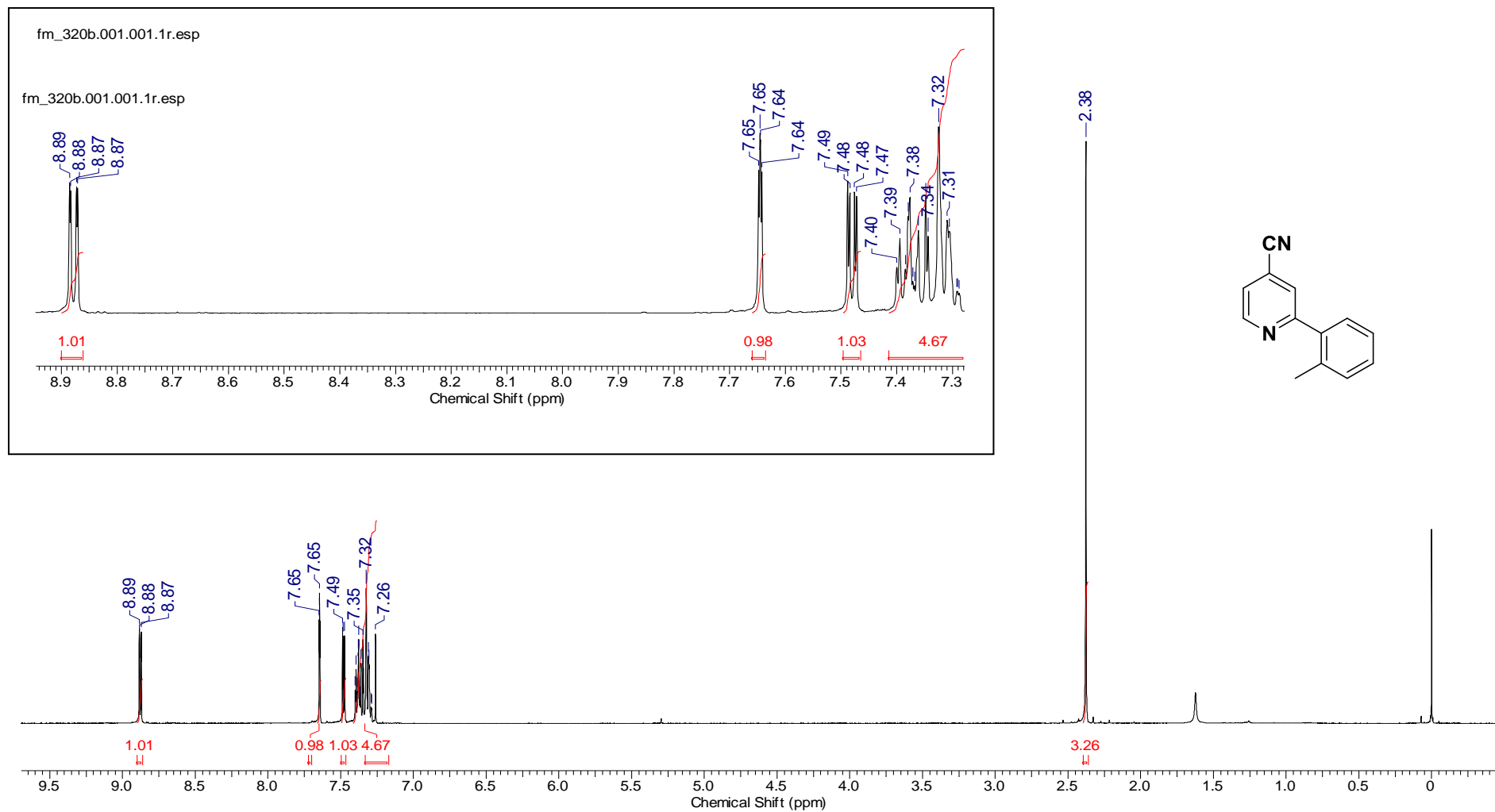


Anexo 65: Espectro de RMN-¹H do composto **112g** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_320a.015.001.1r.esp

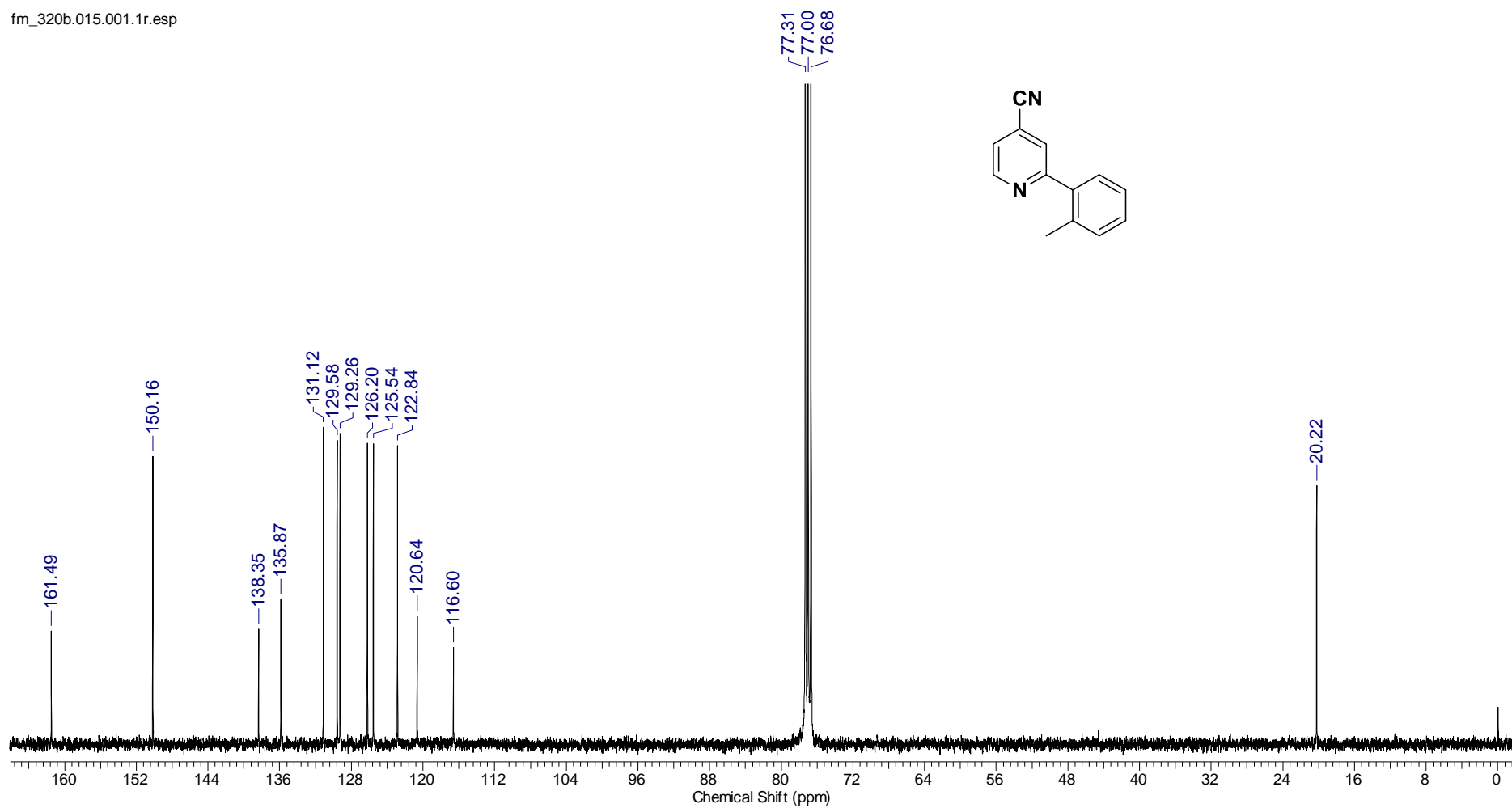


Anexo 66: Espectro de RMN-¹³C do composto **112g** (75 MHz, CDCl₃-d).

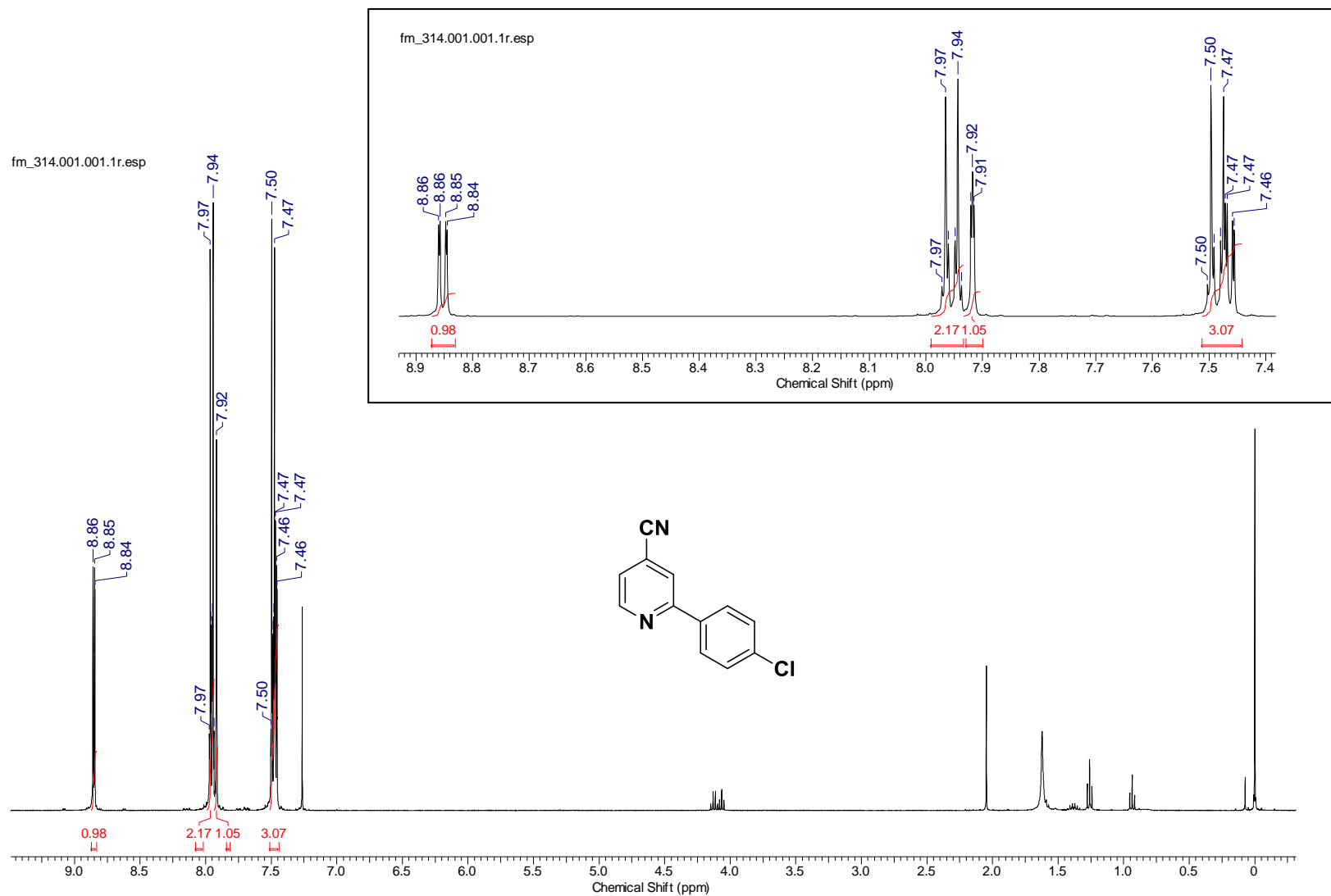


Anexo 67: Espectro de RMN-¹H do composto 112h (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_320b.015.001.1r.esp

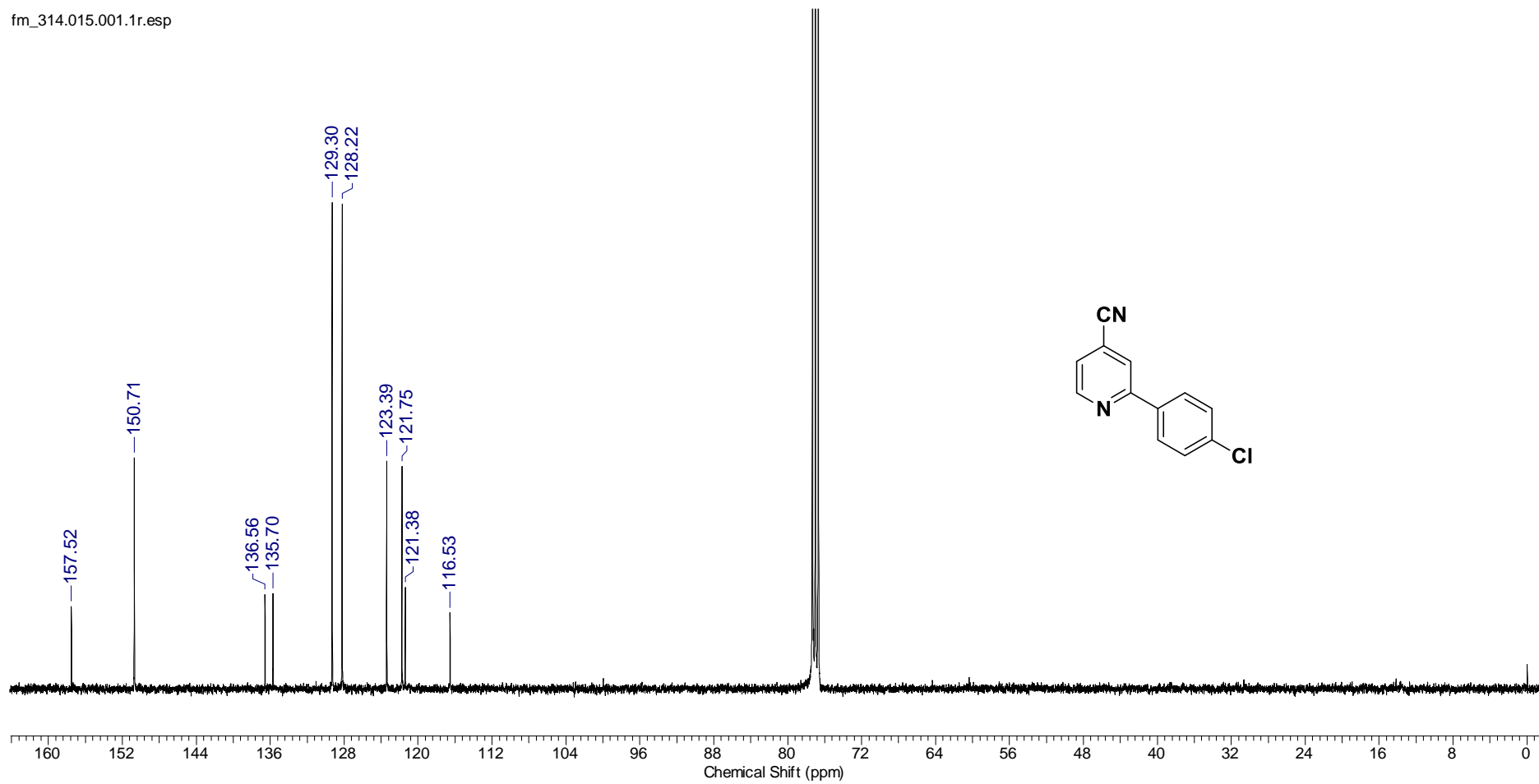


Anexo 68: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **112h** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

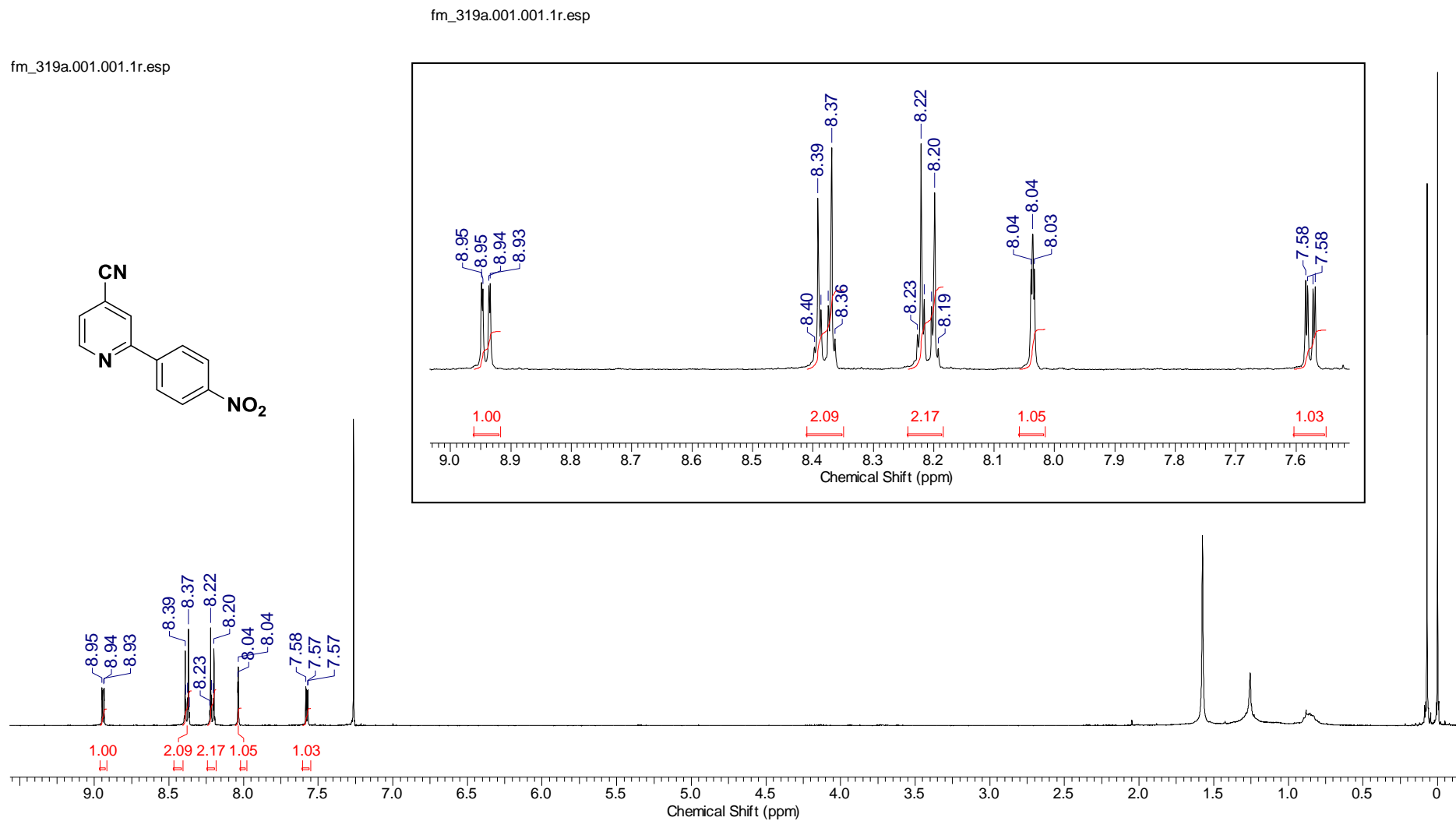


Anexo 69: Espectro de RMN-¹H do composto 112i (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_314.015.001.1r.esp

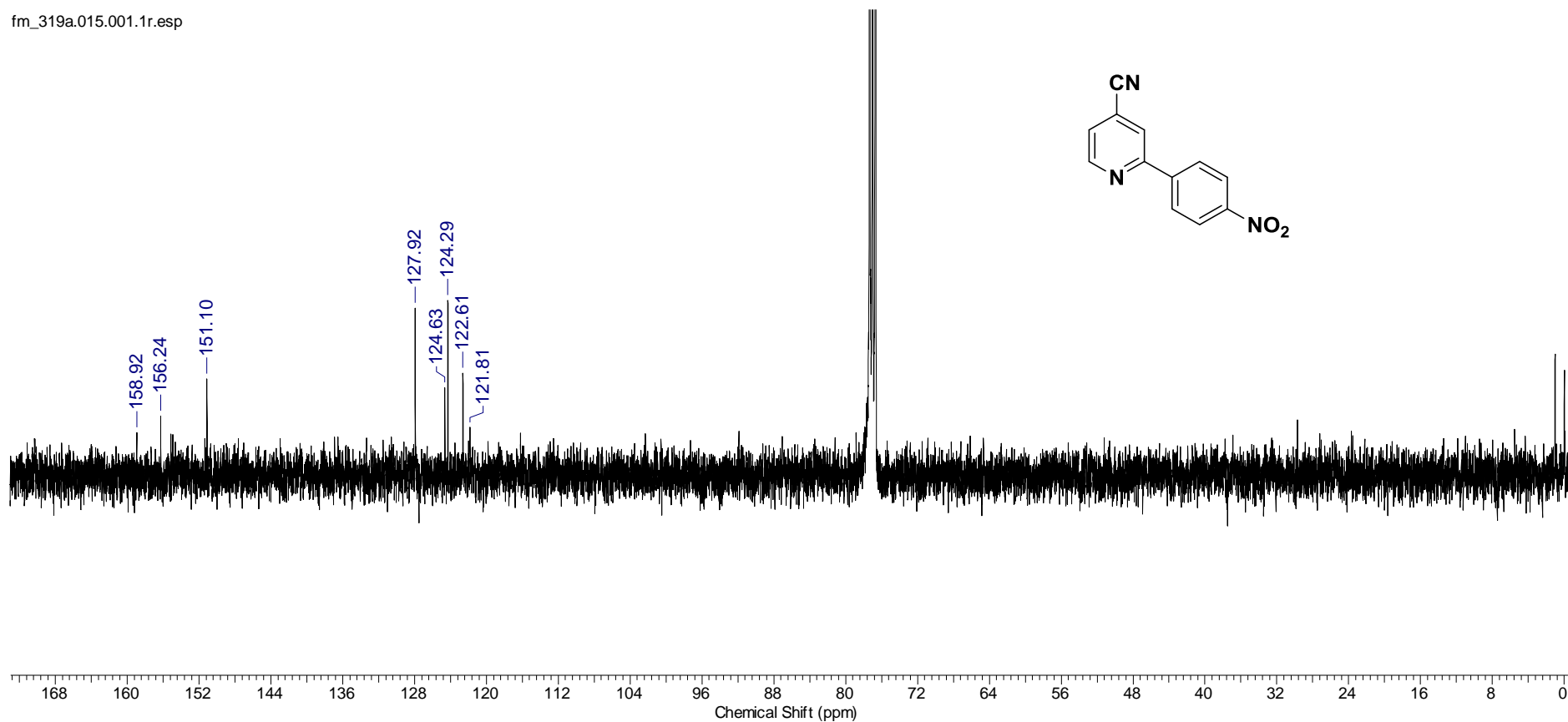


Anexo 70: Espectro de RMN-¹³C do composto **112i** (75 MHz, CDCl₃-d).

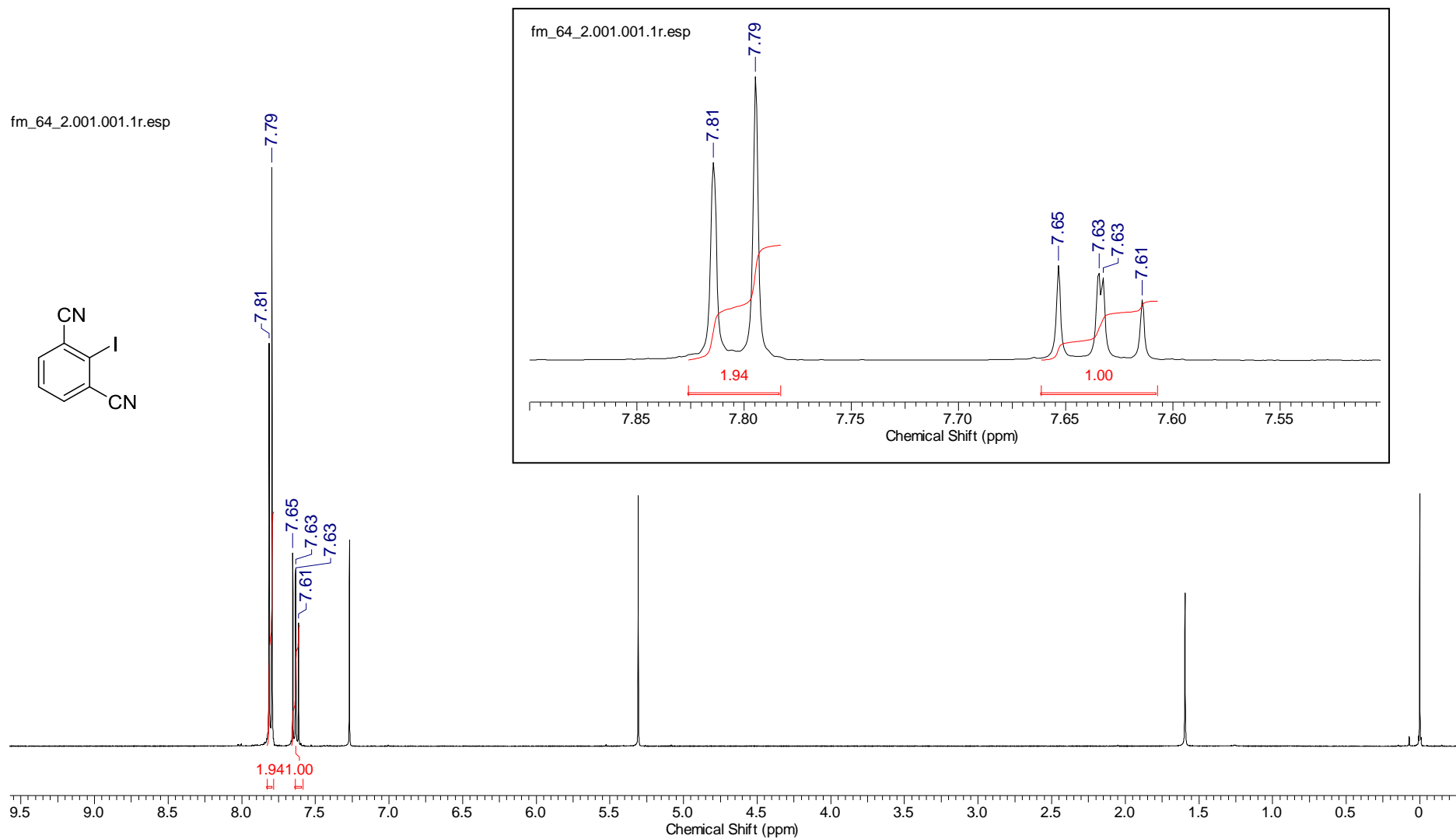


Anexo 71: Espectro de RMN-¹H do composto 112j (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_319a.015.001.1r.esp

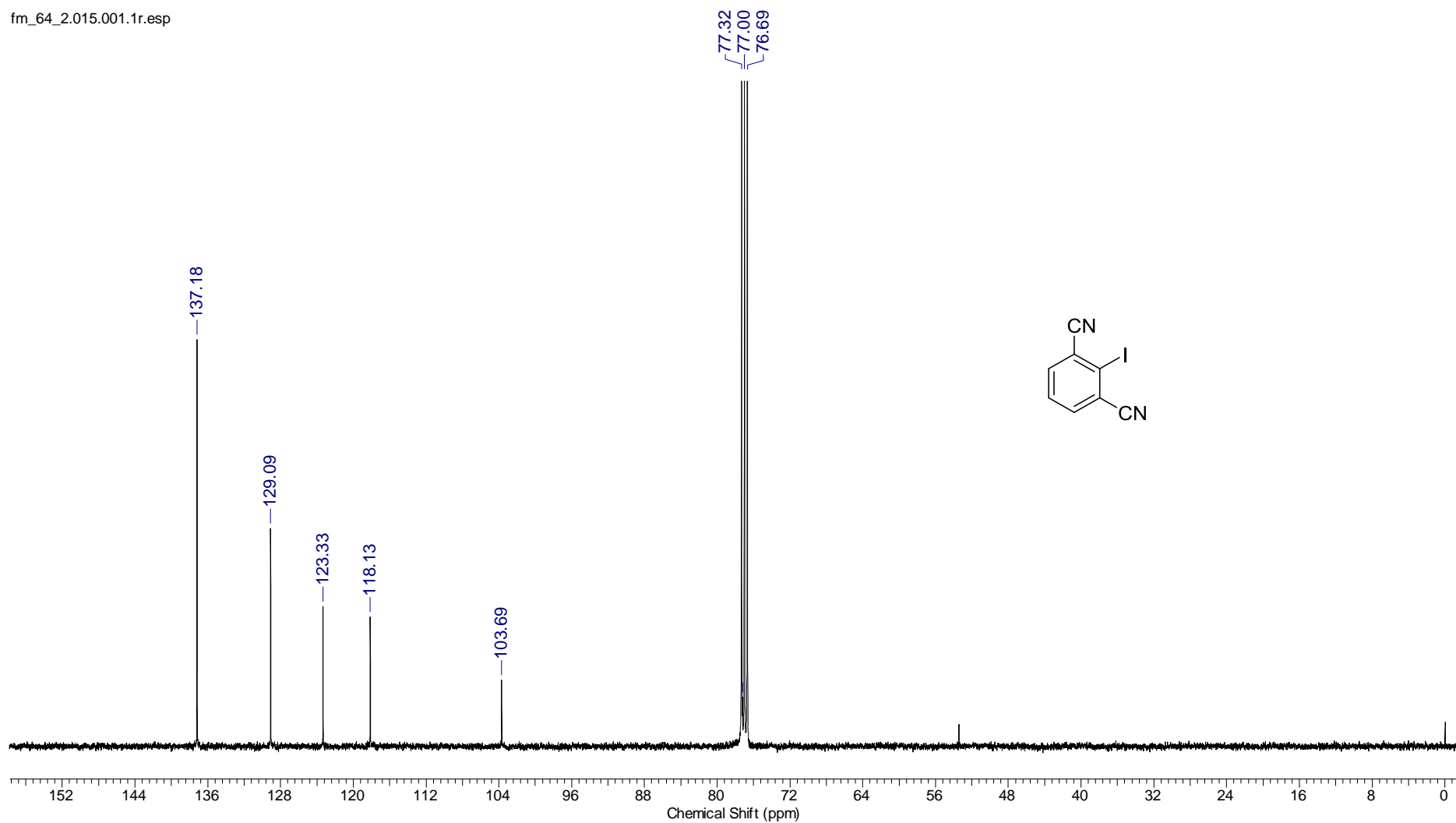


Anexo 72: Espectro de RMN-¹³C do composto **112j** (75 MHz, CDCl₃-d).



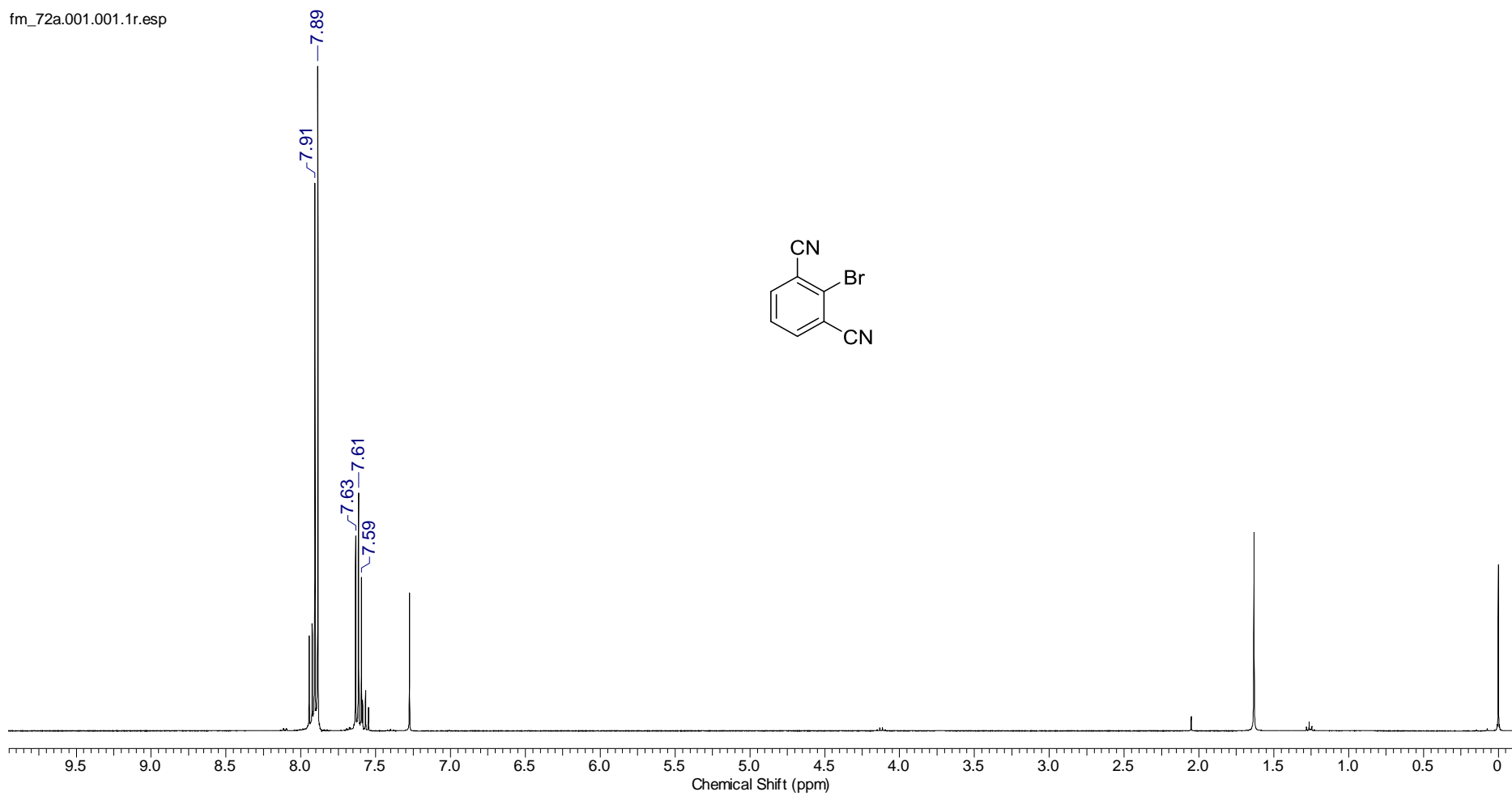
Anexo 73: Espectro de RMN-¹H do composto **38** (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_64_2.015.001.1r.esp



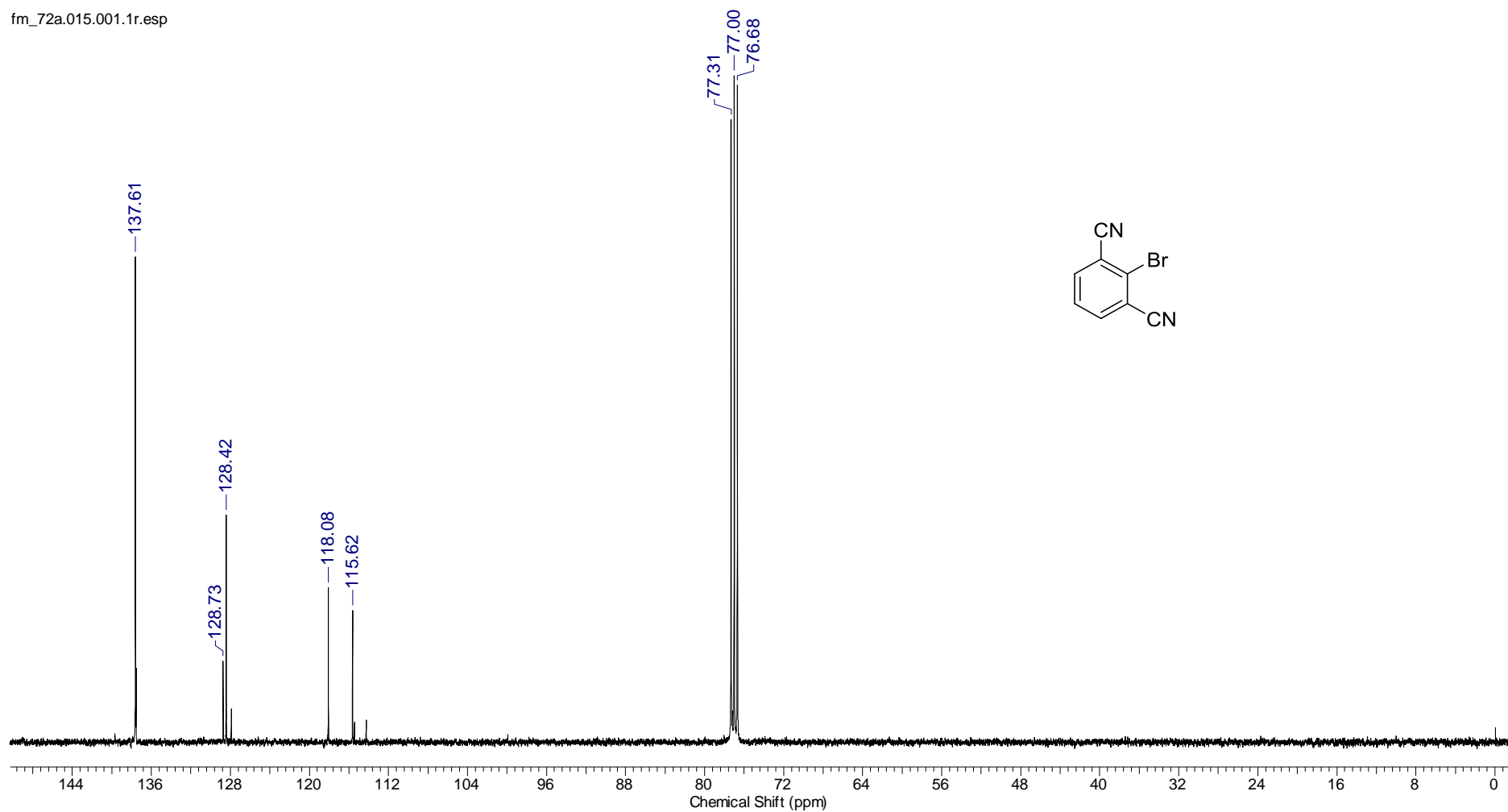
Anexo 74: Espectro de RMN-¹³C do composto **38** (75 MHz, CDCl₃-d).

fm_72a.001.001.1r.esp

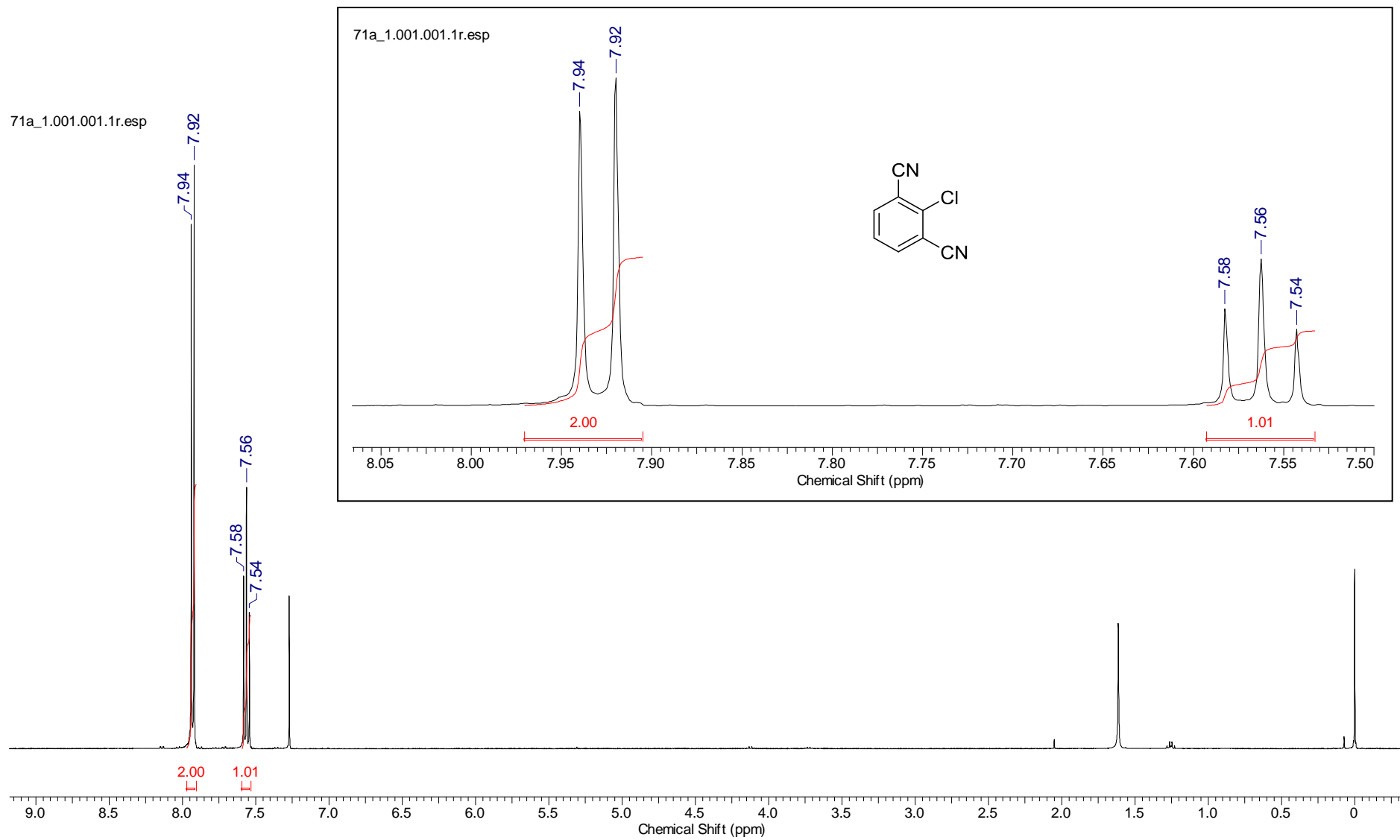


Anexo 75: Espectro de RMN- ^1H do composto **116** (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_72a.015.001.1r.esp

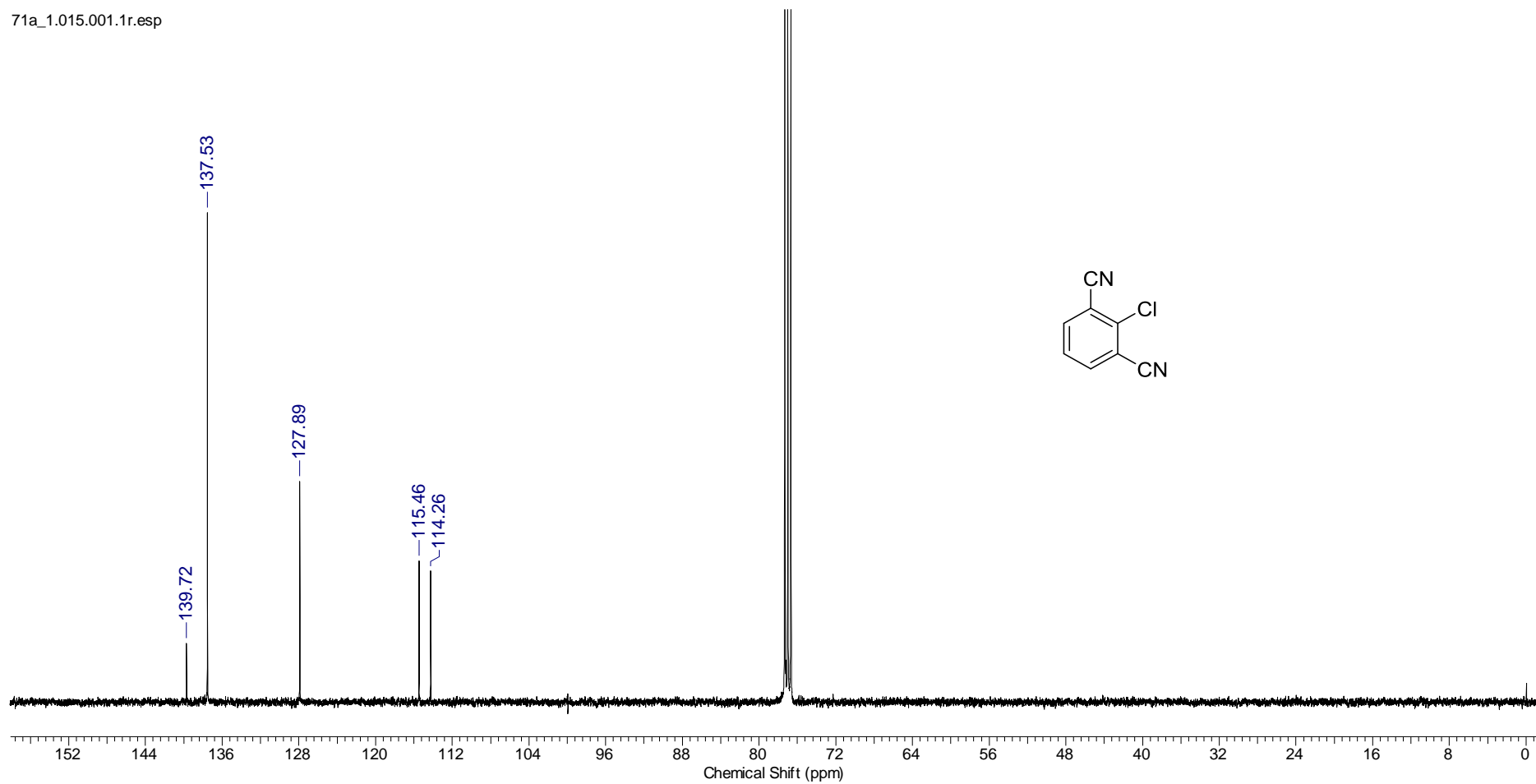


Anexo 76: Espectro de RMN- ^{13}C do composto 116 (75 MHz, CDCl_3 -d).

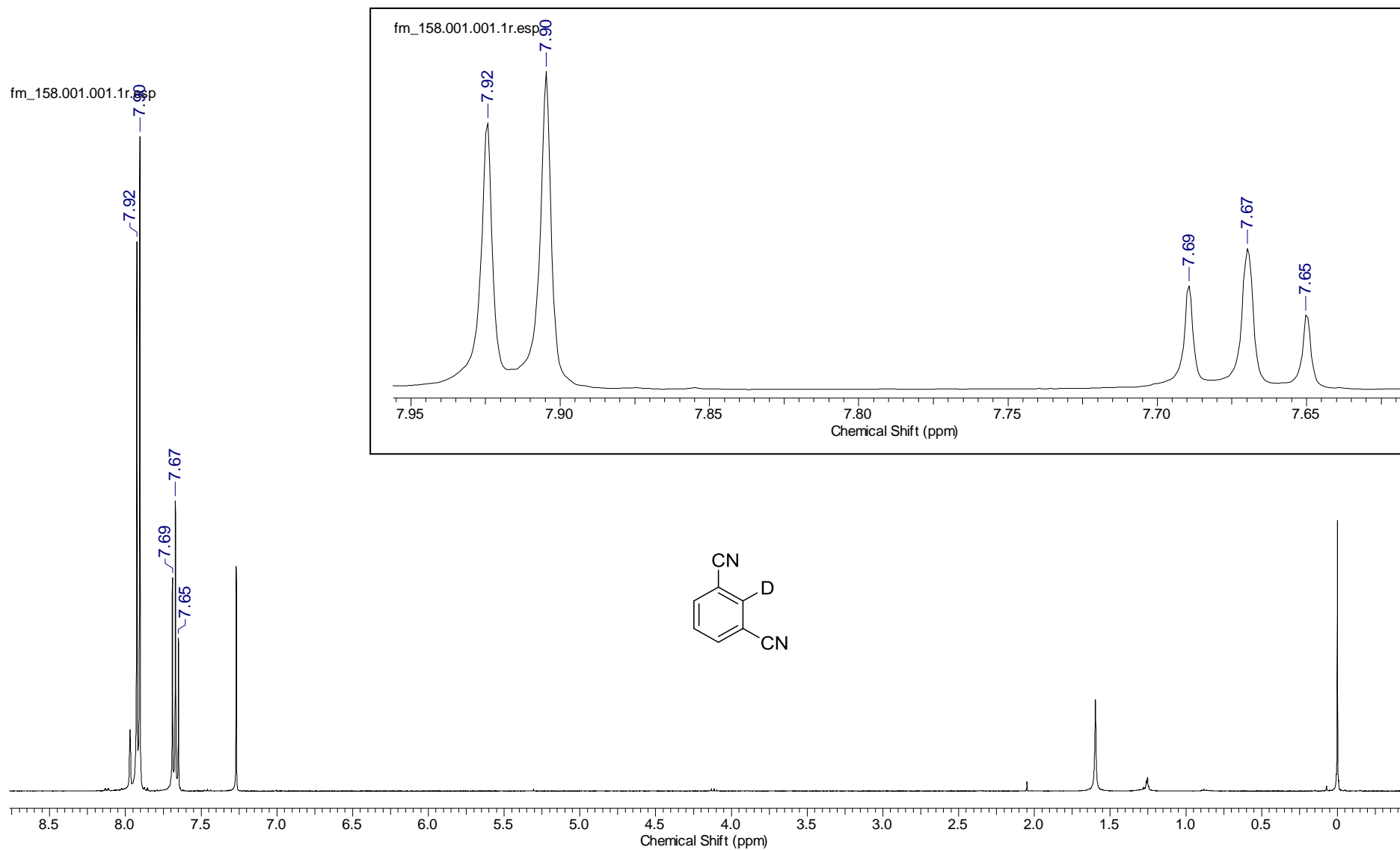


Anexo 77: Espectro de RMN-¹H do composto 117 (400 MHz, CDCl₃-d).

71a_1.015.001.1r.esp

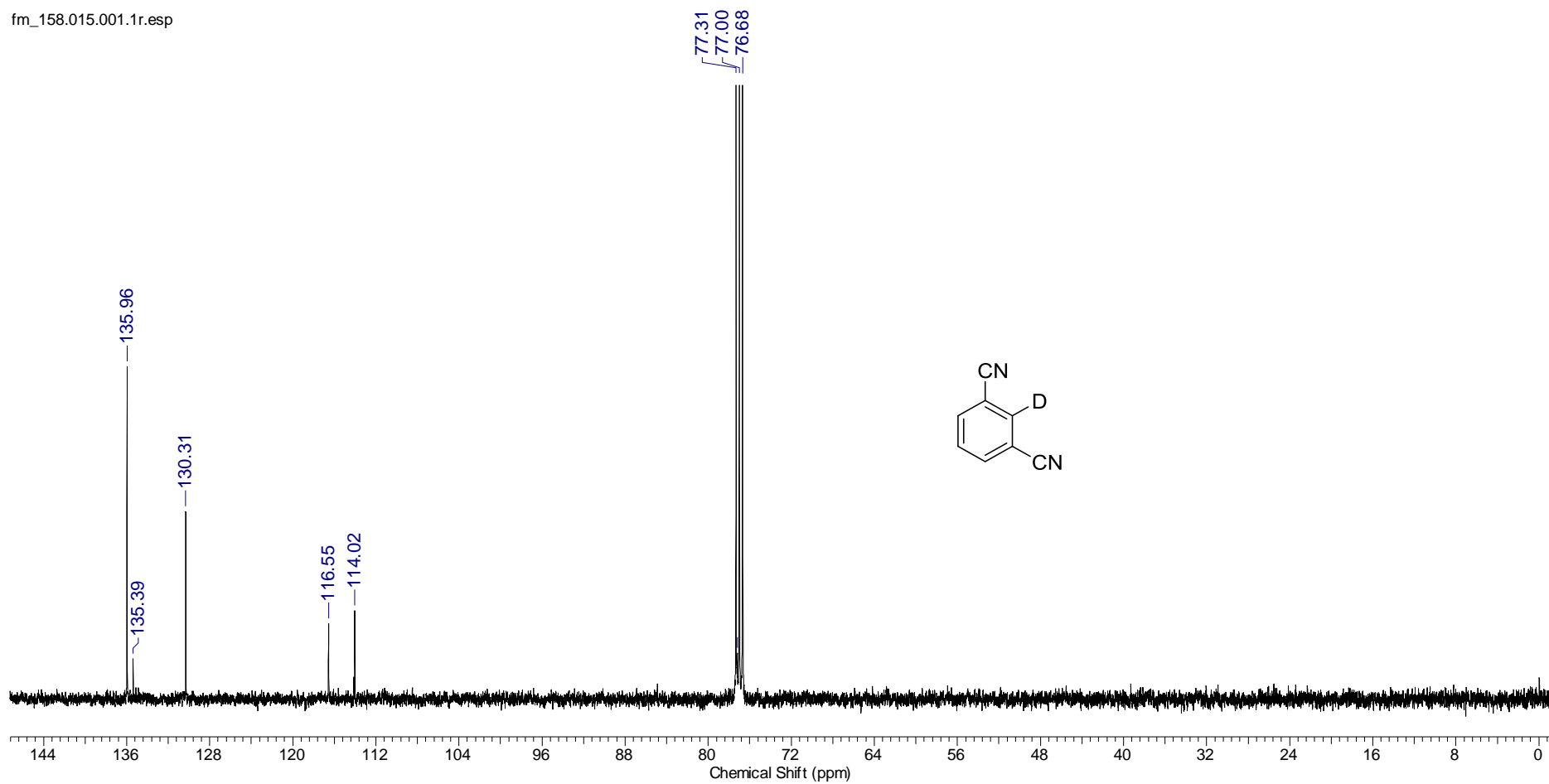


Anexo 78: Espectro de RMN-¹³C do composto 117 (75 MHz, CDCl₃-d).



Anexo 79: Espectro de RMN- ^1H do composto **118** (400 MHz, CDCl_3-d).

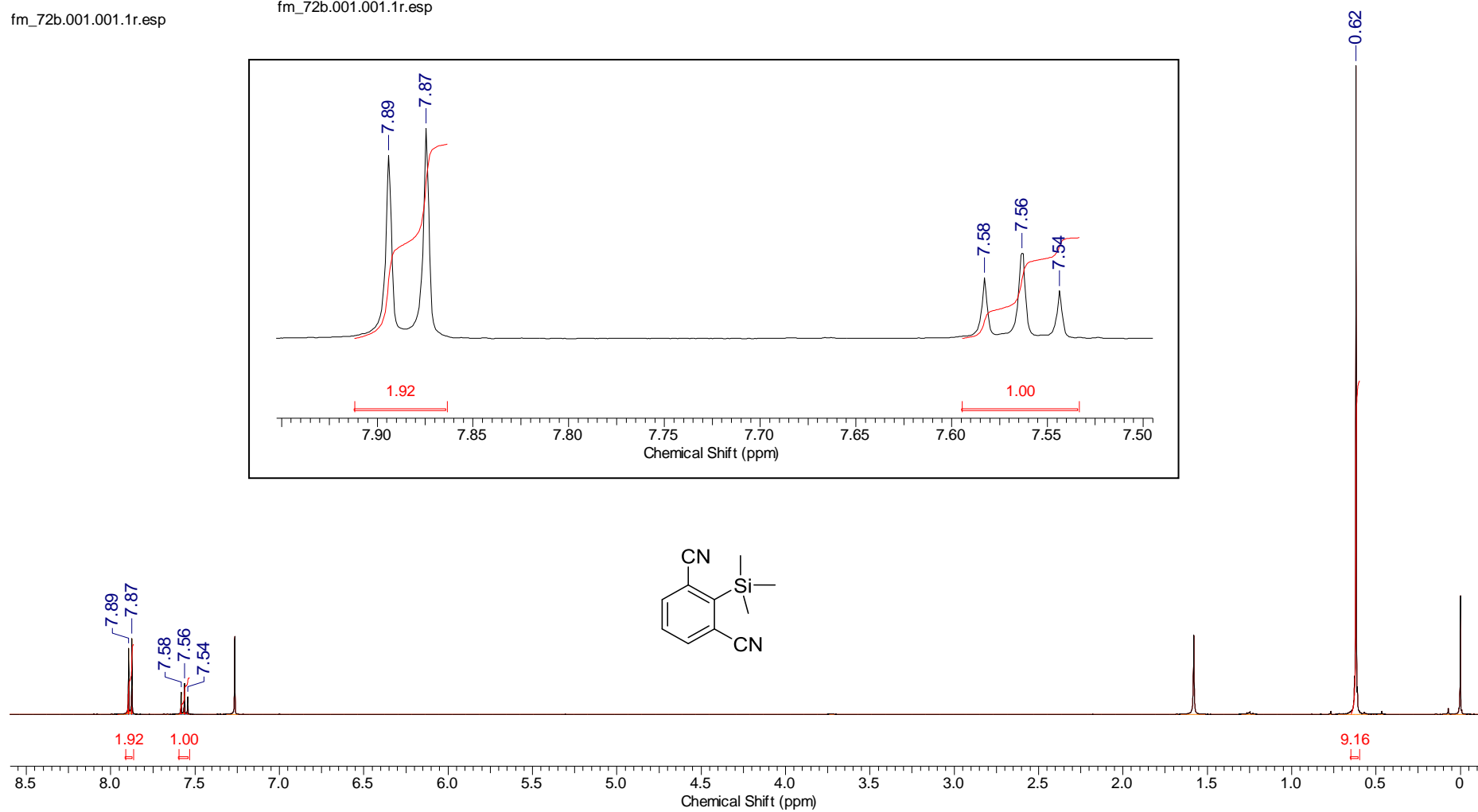
fm_158.015.001.1r.esp



Anexo 80: Espectro de RMN-¹³C do composto **118** (75 MHz, CDCl₃-d).

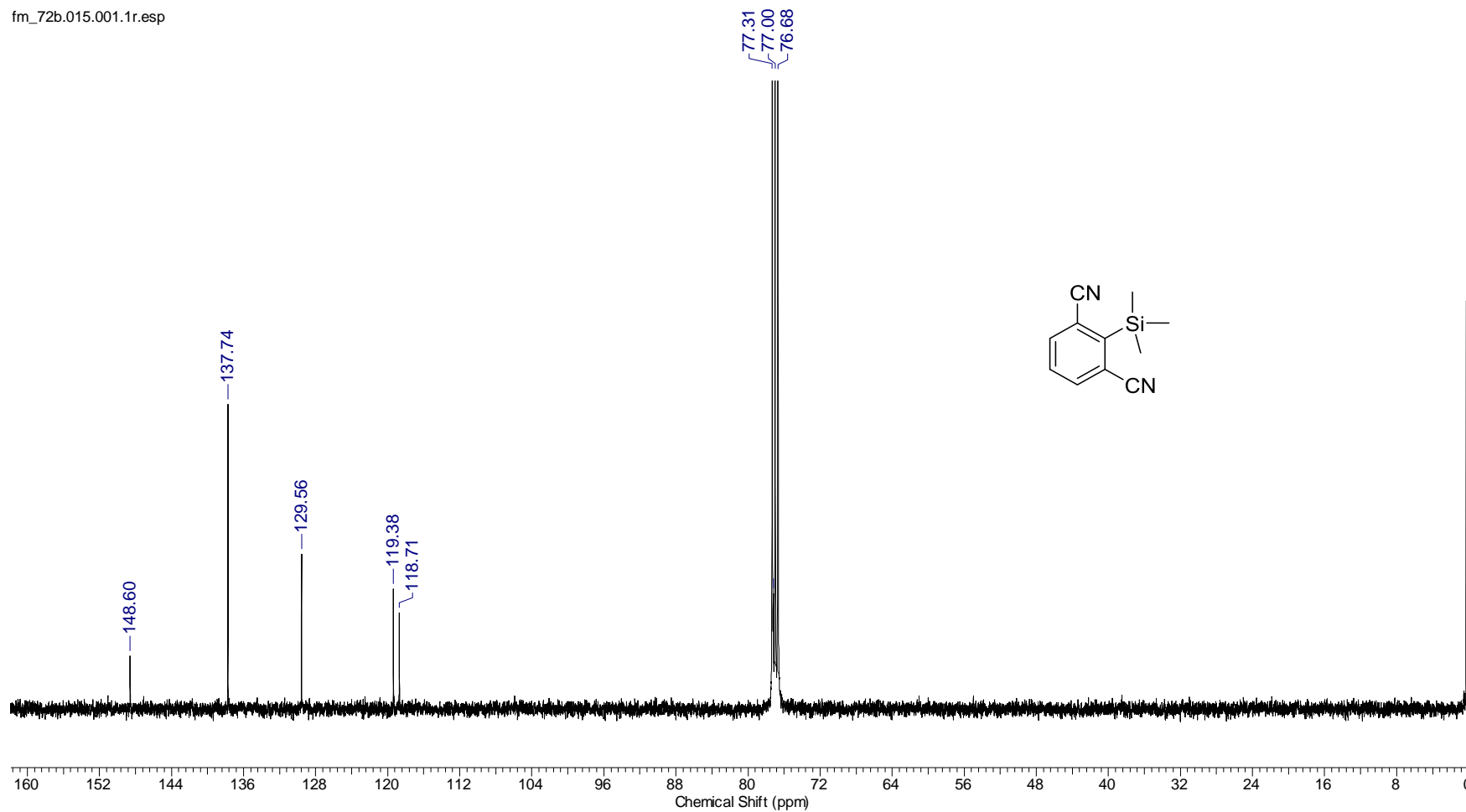
fm_72b.001.001.1r.esp

fm_72b.001.001.1r.esp

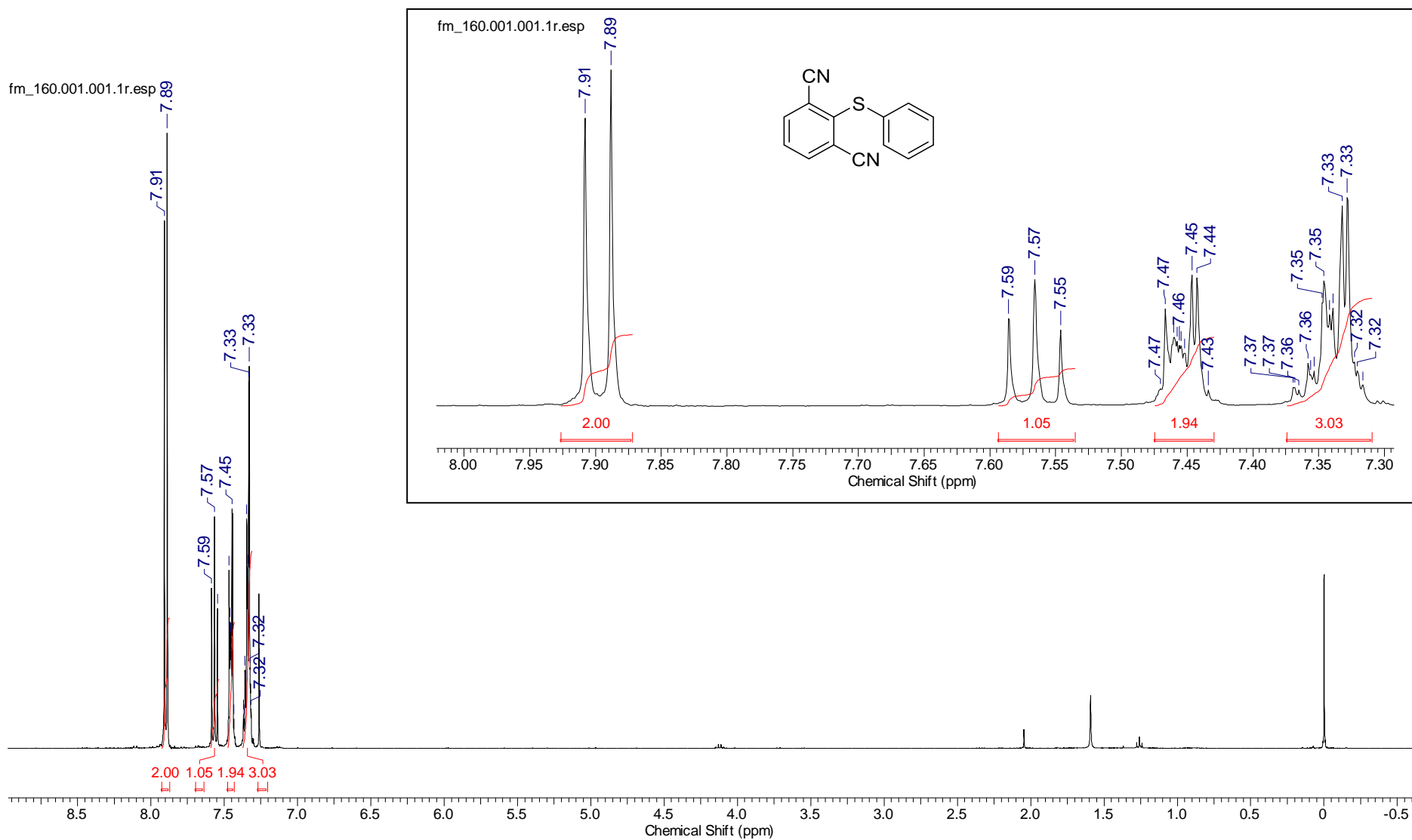


Anexo 81: Espectro de RMN- ^1H do composto 119 (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_72b.015.001.1r.esp

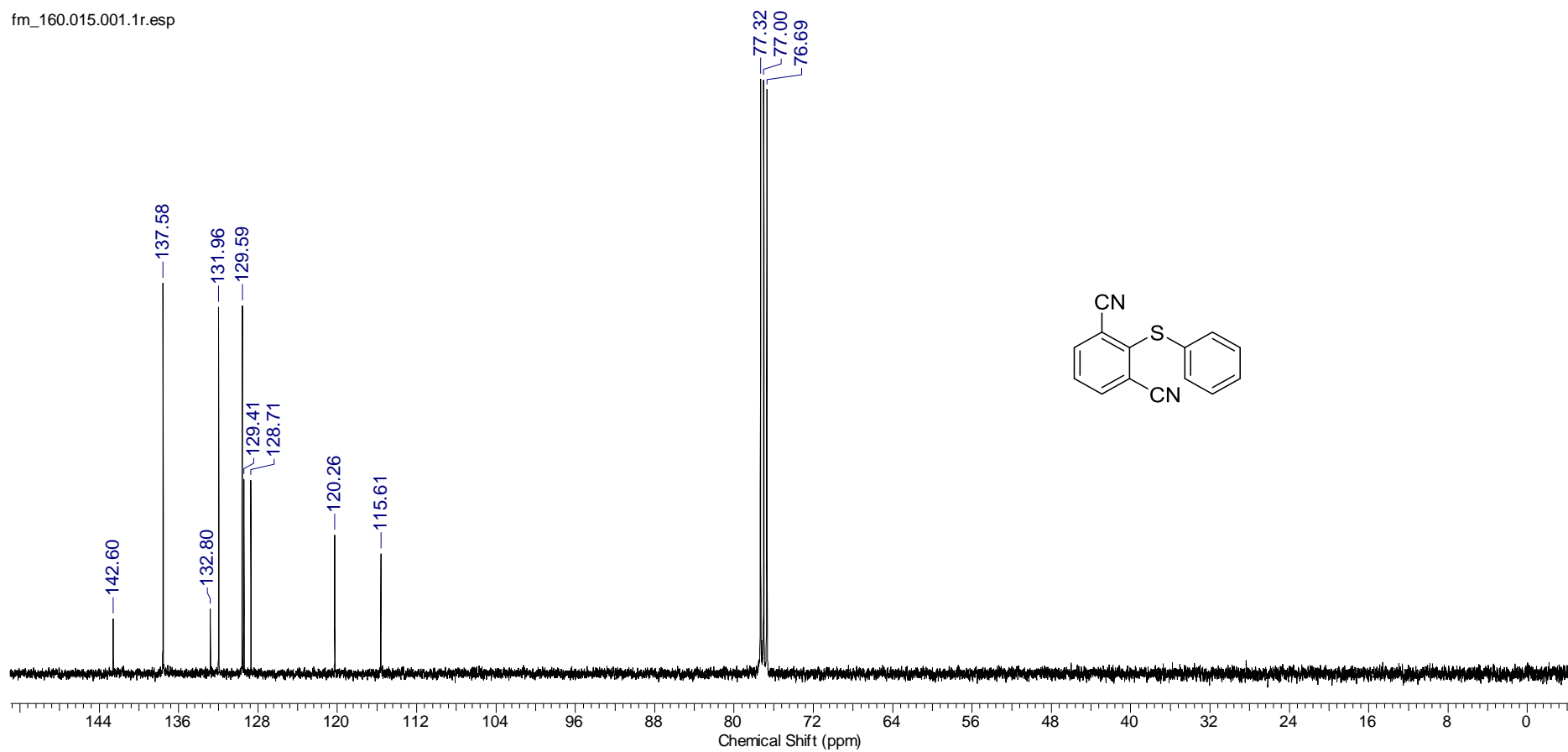


Anexo 82: Espectro de RMN-¹³C do composto 119 (75 MHz, CDCl₃-d).

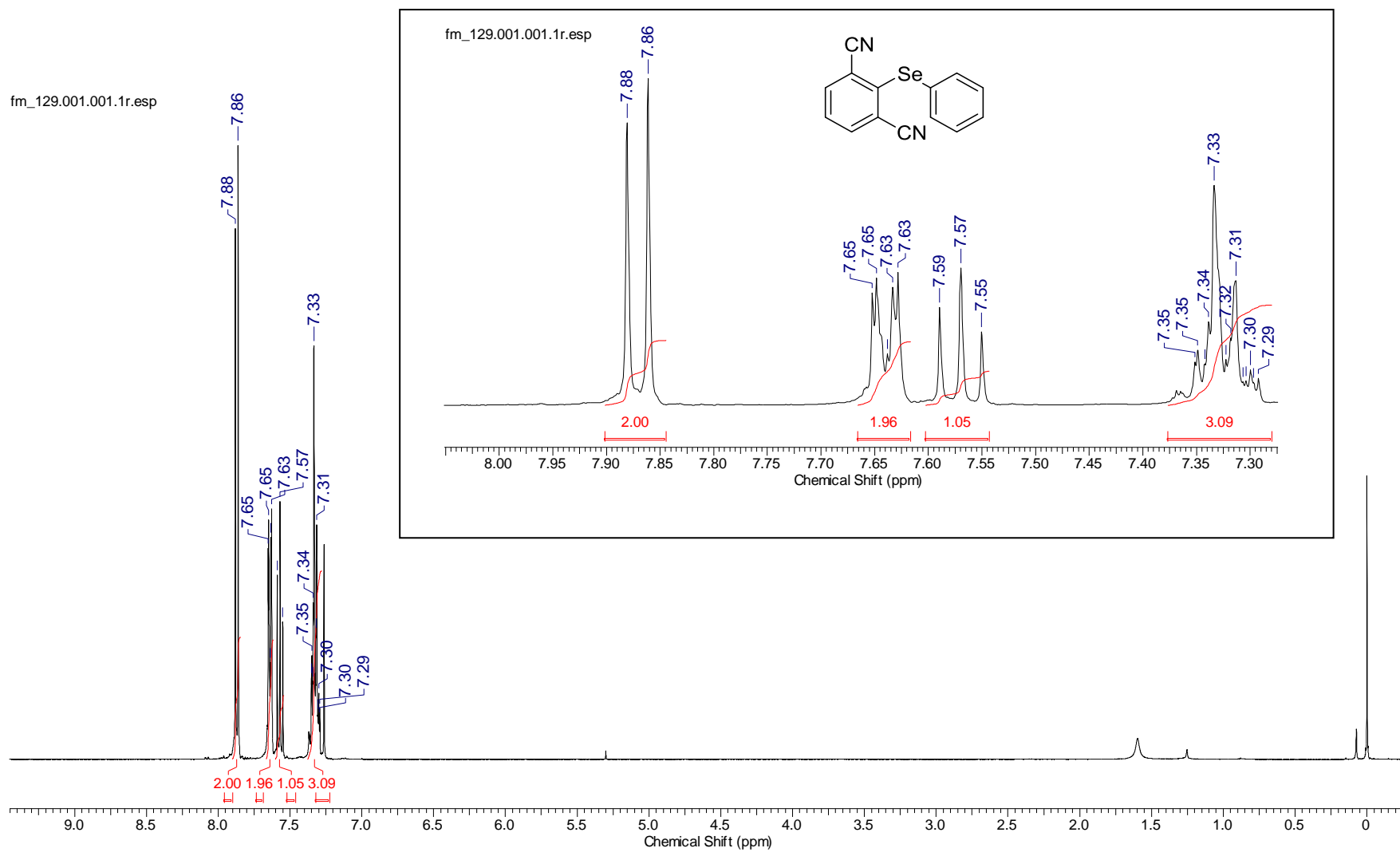


Anexo 83: Espectro de RMN-¹H do composto 120 (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_160.015.001.1r.esp

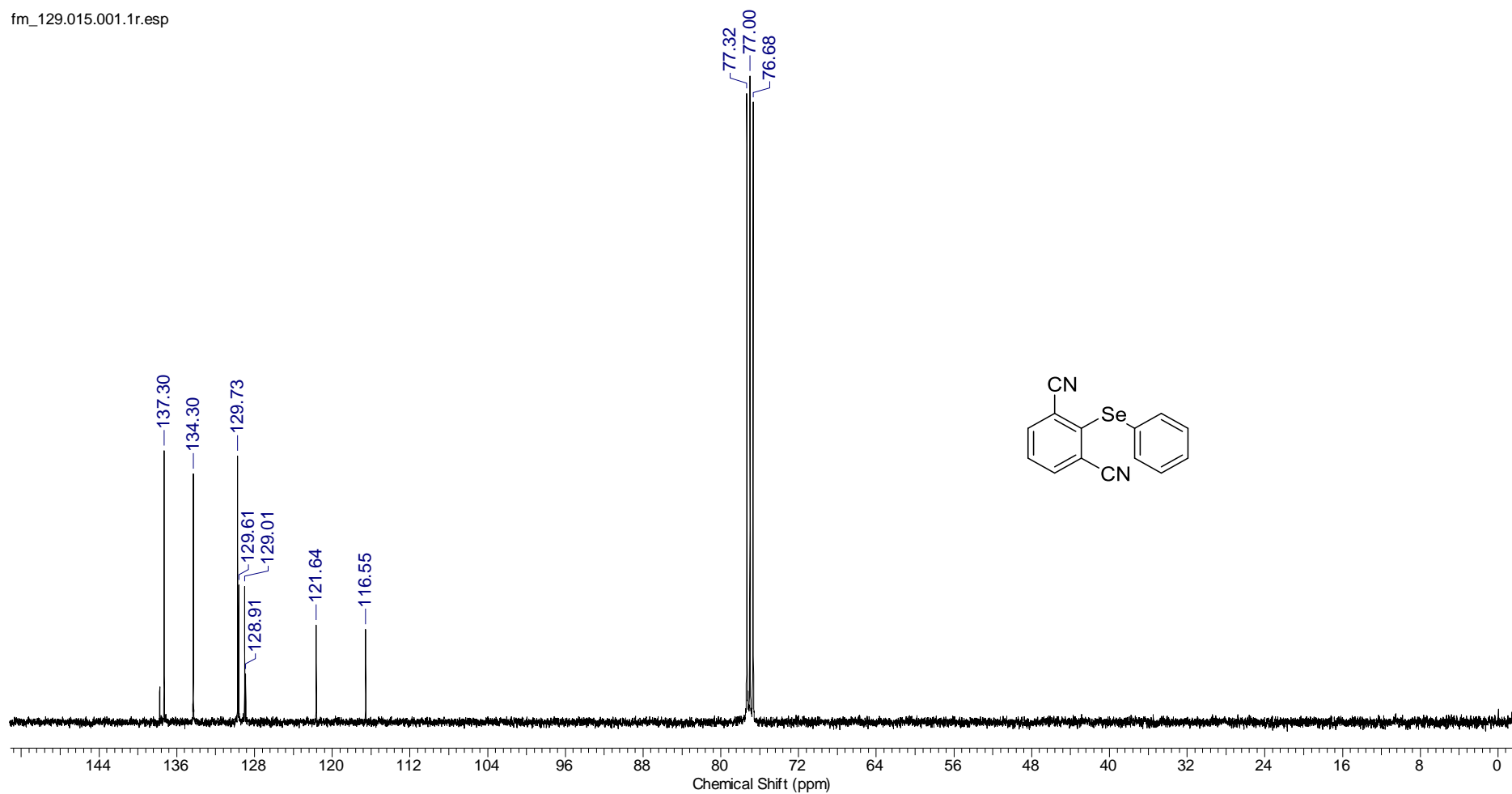


Anexo 84: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **120** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

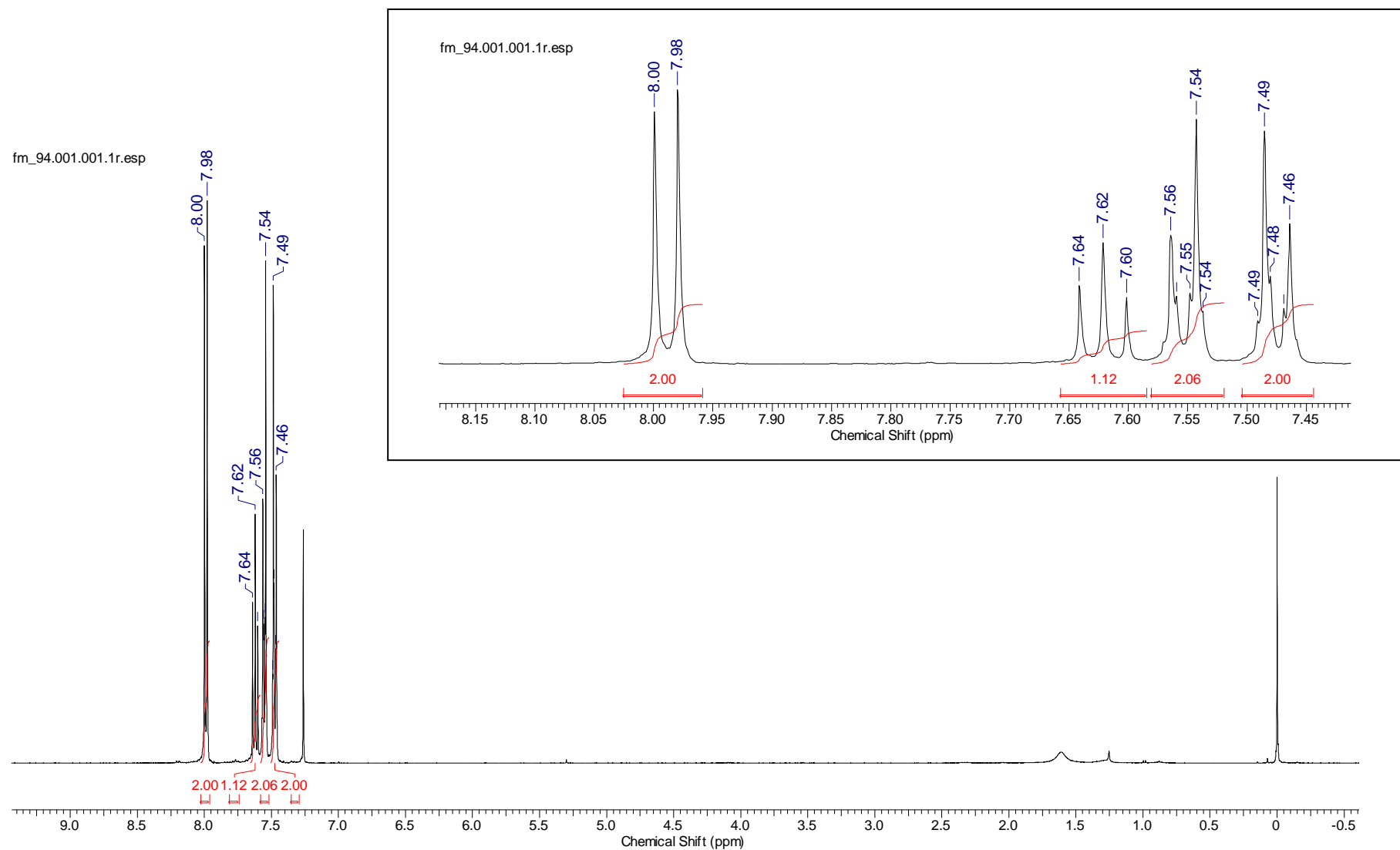


Anexo 85: Espectro de RMN-¹H do composto 121 (400 MHz, CDCl₃-d).

fm_129.015.001.1r.esp

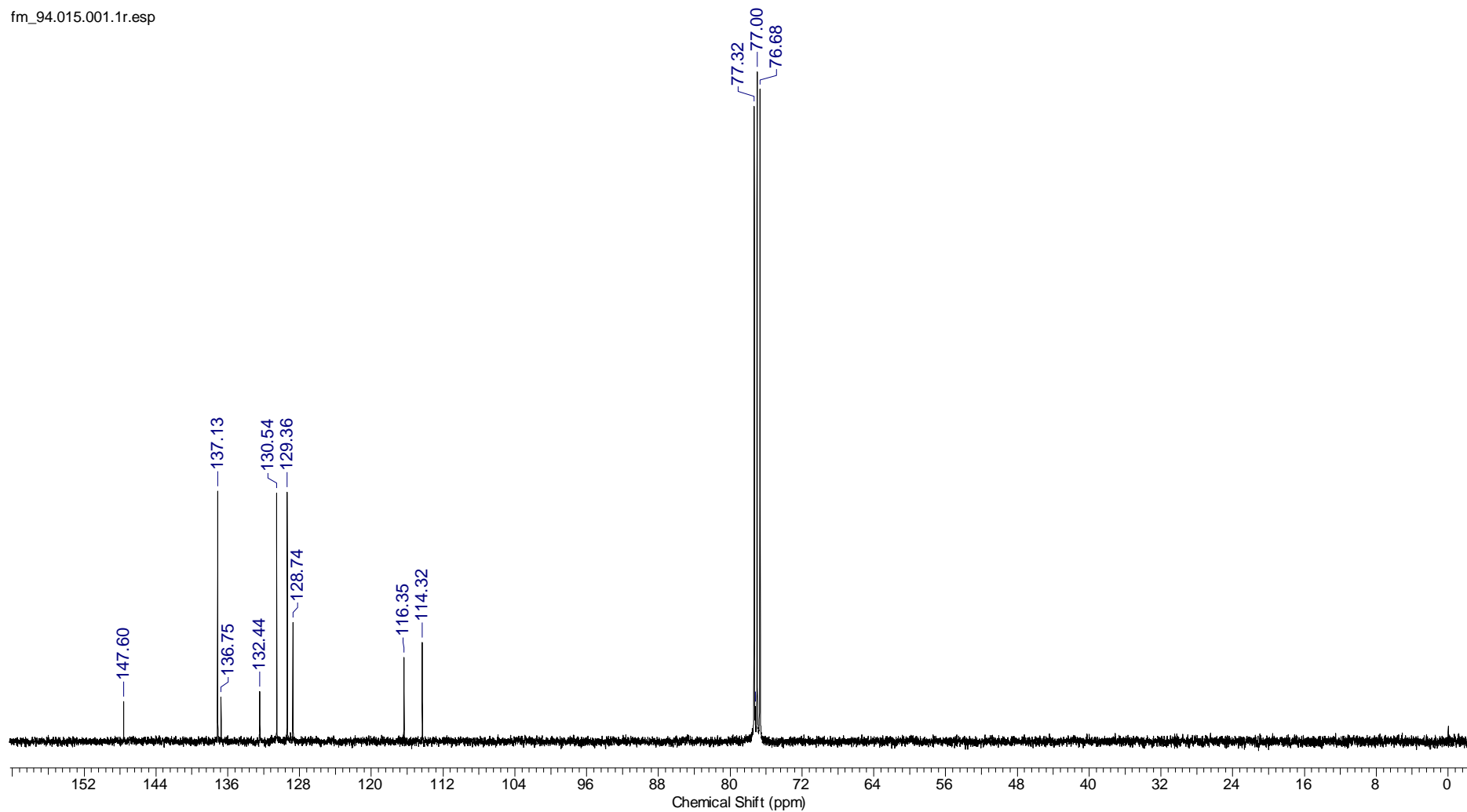


Anexo 86: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **121** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).



Anexo 87: Espectro de RMN- ^1H do composto 123 (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

fm_94.015.001.1r.esp



Anexo 88: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **123** (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Nicolaou, K. C., Chen, J. S., Edmonds, D. J. & Estrada, A. A. Recent advances in the chemistry and biology of naturally occurring antibiotics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 660–719.
- ² Kim, J. Y. *et al.* Efficient Tandem Polymer Solar Cells Fabricated by All-Solution Processing. *Science*, **2007**, 317, 222–225.
- ³ Haag, B., Mosrin, M., Ila, H., Malakhov, V. & Knochel, P. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50, 9794–9824.
- ⁴ Boudier, A., Bromm, L. O., Lotz, M. & Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414–4435.
- ⁵ P. Knochel, F. Kopp, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Vol. 1 (Ed.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, p. 1.
- ⁶ (a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.*, 71, 171, **1848-9**. (b) E. Frankland, *J. Chem. Soc.*, 2, 263, **1848-9**.
- ⁷ Jenkins, P. R. *Organometallic Reagents In Synthesis*, Oxford Chemistry Primers, Oxford, **1991**.
- ⁸ Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879 – 933.
- ⁹ G Wittig, G., Pockels, U. & Dröge, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser)*. 1938, 71, 1903–1912.
- ¹⁰ (a) Parham, W. E.; Jones, L. D., Halogen-metal exchange in esters of haloaryl acids. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (16), 2704-2706. (b) W. E. Parham, L. D.

Jones., Elaboration of bromoarylnitriles. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41* (16), 1187-1191.

¹¹ Garst, J. F. & Soriaga, M. P. Grignard reagent formation. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 623–652.

¹² Tilstam, U. & Weinmann, H. Activation of Mg metal for safe formation of Grignard reagents on plant scale. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 906–910.

¹³ (a) Rieke, R. D.; Hanson, M. V., New organometallic reagents using highly reactive metals. *Tetrahedron* **1997**, *53* (6), 1925-1956. (b) R. D. Rieke, M. S. Sell, W. R. Klein, T.-A. Chen, J. D. Brown and M. U. Hansen, in *Active Metals. Preparation, Characterization, Application* (Ed. A. Fürstner), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, p. 1.

¹⁴ Lee, J. S.; Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Wurst, J. R.; Rieke, R. D., Low-temperature formation of functionalized Grignard reagents from direct oxidative addition of active magnesium to aryl bromides. *Journal of Organic Chemistry*. **2000**, *65* (17), 5428-5430.

¹⁵ C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1931**, 1372.

¹⁶ (a) J. Villi´eras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1520. (b) J. Villi´eras, B. Kirschleger, R. Tarhouni and M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 470.

¹⁷ Tamborski, C. & J. Moore, G. Synthesis of polyfluoroaromatic magnesium compounds through the exchange reaction. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153–156.

¹⁸ Knochel, P., Gavryushin, A. & Brade, K. *Functionalized Organomagnesium Compounds: Synthesis and Reactivity. The Chemistry of Organomagnesium Compounds*. Cap. 12, **2008**.

¹⁹ Knochel, P. *et al.* Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.

²⁰ Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G. & Knochel, P. Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.

-
- ²¹ Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroaryl magnesium compounds from organic bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333-3336.
- ²² Knochel, P.; Schade, M. T.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Metzger, A.; Piller, F. M.; Rohbogner, C. J.; Mosrin, M. Functionalization of heterocyclic compounds using polyfunctional magnesium and zinc reagents. *J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1261-1277.
- ²³ Bao, R. L.-Y., Zhao, R. & Shi, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent *i*-PrMgCl•LiCl: a ten-year journey. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884–6900.
- ²⁴ L. Meunier, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1903**, *136*, 758.
- ²⁵ a) C. R. Hauser, H. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295; b) C. R. Hauser, F. C. Frostick, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1350.
- ²⁶ a) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016; b) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370.
- ²⁷ Schlecker, W., Huth, A. & Ottow, E. Regioselective Metalation of Pyridinylcarbamates and Pyridinecarboxamides with (2,2,6,6-Tetramethylpiperidino)magnesium Chloride. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8414–8416.
- ²⁸ García-Álvarez P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8079-8081.
- ²⁹ Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5525-5528.
- ³⁰ Zheng, S.; Yu, C.; Shen, Z. Ethyl Cyanoacetate: A New Cyanating Agent for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3644-3647.

-
- ³¹ Augustine, J. K., Bombrun, A. & Atta, R. N. A practical and cost-efficient, one-pot conversion of aldehydes into nitriles mediated by 'activated DMSO'. *Synlett*, **2011**, *15*, 2223–2227.
- ³² Oishi, T., Yamaguchi, K. & Mizuno, N. Catalytic oxidative synthesis of nitriles directly from primary alcohols and ammonia. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 6286–6288.
- ³³ Veisi, H. Direct oxidative conversion of alcohols, amines, aldehydes, and benzyl halides into the corresponding nitriles with trichloroisocyanuric acid in aqueous ammonia. *Synthesis (Stuttg)*, **2010**, *15*, 2631–2635.
- ³⁴ Rokade, B. V., Malekar, S. K. & Prabhu, K. R. A novel oxidative transformation of alcohols to nitriles: an efficient utility of azides as a nitrogen source. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5506.
- ³⁵ Anbarasan, P., Schareina, T. & Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049.
- ³⁶ Nakajima, M.; Qiao, K., Bao, Q.; Kobayashi, N.; Bao, Q.; Tomida, D.; Yokoyama, C. Efficient dehydration of aldoximes to nitriles catalyzed by a Lewis acid ionic liquid. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 396–397.
- ³⁷ Movassagh, B. & Fazeli, A. Direct Synthesis of Aromatic Nitriles from Aldehydes Using Hydroxylamine and Oxalyl Chloride. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 623–628.
- ³⁸ Chen, F.-E., Li, Y., Xu, M. & Jia, H. Tetrabutylammonium Peroxydisulfate in Organic Synthesis; XIII . 1 A Simple and Highly Efficient One-Pot Synthesis of Nitriles by Nickel-Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols with Tetrabutylammonium Peroxydisulfate. *Synthesis (Stuttg)*. **2002**, *13*, 1804–1806.
- ³⁹ Anbarasan, P., Schareina, T. & Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049.

-
- ⁴⁰ Ushkov, A. V., Grushin, V. V. Rational Catalysis Design on the Basis of Mechanistic Understanding: Highly Efficient Pd-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides with NaCN in Recyclable Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10999-11005.
- ⁴¹ Chidambaram, R. A robust palladium-catalyzed cyanation procedure: beneficial effect of zinc acetate. *Tetrahedron Letters*. **2004**, 45, 1441-1444.
- ⁴² Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted furans. **2008**, 47, 6802-6806.
- ⁴³ Parham, W. E.; Piccirilli, R. M. Preparation of Arylbenzoic Acid. Reaction of Aryllithium Reagents with Phthalic Anhydride. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 7, 1268-1269.
- ⁴⁴ Nagaki, A.; Kim, H.; Usutani, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J-i. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1212-1217.
- ⁴⁵ Steib, A. K.; Thaler, T.; Komeyama, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 3303-3307, **2011**
- ⁴⁶ Schade, M. A., Yamada, S. & Knochel, P. Synthesis of polyfunctional allenes by successive copper-mediated substitutions. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4232–4237.
- ⁴⁷ Cahiez, G., Duplais, C. & Buendia, J. Manganese-catalyzed oxidative cross-coupling of grignard reagents with oxygen as an oxidant. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 6731–6734.
- ⁴⁸ Kloetzing, R. J., Krasovskiy, A. & Knochel, P. The Mg-oppenauer oxidation as a mild method for the synthesis of aryl and metallocenyl ketones. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, 13, 215–227.

-
- ⁴⁹ Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Directed ortho lithiation of isophthalonitrile. New methodology for the synthesis of 1,2,3-trisubstituted benzenes. *Org. Chem.* **1982**, 47, 2681.*
- ⁵⁰ Fraser, R. R. & Savard, S. Le lithio-2 naphthalène carbonitrile-1 et ses produits de substitutions. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 621–625.
- ⁵¹ Krizan, T. D. & Martin, J. C. In Situ Trapping of Ortho-Lithiated Benzenes Containing Electrophilic Directing Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155–6157.
- ⁵² Eaton Eaton, P. E.; Martin, M. R. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2728-2732.
- ⁵³ Fraser, R. R. & Savard, S. Le lithio-2 naphthalène carbonitrile-1 et ses produits de substitutions. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 621–625.
- ⁵⁴ Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, P.C., Golhen, S., Roisnel, T.. Deprotonative Metalation of Substituted Benzenes and Heteroaromatics Using Amino/Alkyl Mixed Lithium–Zinc Combinations. *Chemistry A European Journal.* **2010**,16, 8191-8201.
- ⁵⁵ Cailly, T., Fabis, F., Lemaître, S., Bouillon, A., Rault. S. Synthesis of ortho-substituted cyanopyridines through lithio intermediate trapping. *Tetrahedron Letters.* **2005**, 46, 135-7.
- ⁵⁶ Lin, W., Baron, O., Knochel, P. Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with TMPMgCl·LiCl. *Organic Letters.* **2006**, 8, 5673-6.
- ⁵⁷ Duez, S., Bernhardt, S., Heppekausen, J.; Fleming, F.F.; Knochel, P. Pd-Catalyzed α -Arylation of Nitriles and Esters and γ -Arylation of Unsaturated Nitriles with TMPZnCl·LiCl. *Organic Letters.* **2011**, 13, 1690-3.
- ⁵⁸ Bresser, T.; Mosrin, M., Monzon, G., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Zincation of Sensitive and Moderately Activated Aromatics and Heteroaromatics Using TMPZnCl·LiCl. *The Journal of Organic Chemistry.* **2010**, 75, 4686-95.

-
- ⁵⁹ Jaric, M., Haag, B. A., Manolikakes, S. M., Knochel, P. Selective and Multiple Functionalization of Pyridines and Alkaloids via Mg- and Zn-Organometallic Intermediates. *Organic Letters*. **2011**, 13, 2306-9.
- ⁶⁰ Uchiyama, M., Naka, H., Matsumoto, Y., Ohwada, T. Regio- and Chemoselective Direct Generation of Functionalized Aromatic Aluminum Compounds Using Aluminum Ate Base. *Journal of the American Chemical Society*. **2004**, 126, 10526-7.
- ⁶¹ Lin, W., Baron, O. E. Knochel, P. Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with TMPMgCl·LiCl. *Organic Letters*. **2006**, 8, 5673-6.
- ⁶² Frischmuth, A., Fernández, M., Barl, N. M., Achraimer, F., Zipse, H., Berionni, G. New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with TMPLi in the Presence of ZnCl₂ and Other Metal Salts. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**, 53, 7928-32.
- ⁶³ (a) Melzig, L., Rauhut, C. B., Naredi-Rainer, N., Knochel, P. Difunctionalisation of Arenes and Heteroarenes by Directed Metallation and Sulfoxide–Magnesium Exchange. *Chemistry a European Journal*. **2011**, 17, 5362-72. (b) Haas, D., Hofmayer, M. S., Bresser, T., Knochel, P. Zincation of 4,4-dimethyloxazoline using TMPZnCl·LiCl. A new preparation of 2-aryloxazolines. *Chemical Communications*. **2015**, 51, 6415-7.
- ⁶⁴ Clososki, G. C., Rohbogner, C. J., Knochel, P. Direct Magnesiumation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (tmp)₂Mg·2 LiCl. *Angewandte Chemie International Edition*. **2007**, 46, 7681-4
- ⁶⁵ Knochel, P., Diène, C. Preparation of functionalized Zn and Mg-organometallics. Application to the performance of diastereoselective cross-couplings. *Comptes Rendus Chimie*. **2011**, 14, 842-50.
- ⁶⁶ Bresser, T., Monzon, G., Mosrin, M., Knochel, P. Scalable Preparation of Sensitive Functionalized Aromatics and Heteroaromatics by Directed Metalation Using tmpZnCl·LiCl. *Organic Process Research & Development*. **2010**, 14, 1299-303.

-
- ⁶⁸ Krasovskiy, A., Krasovskaya, V., Knochel, P. Mixed Mg/Li Amides of the Type $R_2NMgCl \cdot LiCl$ as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*. **2006**,45, 2958-61
- ⁶⁹ García-Álvarez, P., Graham, D. V., Hevia, E., Kennedy, A. R., Klett, J., Mulvey, R. E. Unmasking Representative Structures of TMP-Active Hauser and Turbo-Hauser Bases. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**,47, 8079-81.
- ⁷⁰ Krasovskiy, A., Krasovskaya, V., Knochel, P. Gemischte Mg/Li-Amide des Typs $R_2NMgCl \cdot LiCl$ als hoch effiziente Basen zur regioselektiven Synthese funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesium-Verbindungen. *Angewandte Chemie*. **2006**, 118, 3024-7.
- ⁷¹ Piller, F. M., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Synthesis of Fully Substituted Furans. *Synthesis*. **2011**, 11,1751-8.
- ⁷² Pletnev, A. A., Tian, Q. & Larock, R. C. Carbopalladation of nitriles: Synthesis of 2,3-diaryllindenones and polycyclic aromatic ketones by the Pd-catalyzed annulation of alkynes and bicyclic alkenes by 2-iodoarenenitriles. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9276–9287.
- ⁷³ Chevallier, F., Mongin, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. *Chemical Society Reviews*. **2008**, 37,595-609.
- ⁷⁴ Chevallier, F.; Mongin, F., *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2013**, 31, 93-129.
- ⁷⁵ Frischmuth, A., Fernández, M., Barl, N. M., Achrainer, F., Zipse, H., Berionni, G. New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with $TMPLi$ in the Presence of $ZnCl_2$ and Other Metal Salts. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**, 53, 7928-32.

-
- ⁷⁶ Vessecchi, R., Galembeck, S. E. Evaluation of the Enthalpy of Formation, Proton Affinity, and Gas-Phase Basicity of γ -Butyrolactone and 2-Pyrrolidinone by Isodesmic Reactions. *The Journal of Physical Chemistry*. **2008**, 112, 4060-6.
- ⁷⁷ Vessecchi, R., Naal, Z., Lopes, J. N. C., Galembeck SE, Lopes NP. Generation of Naphthoquinone Radical Anions by Electrospray Ionization: Solution, Gas-Phase, and Computational Chemistry Studies. *The Journal of Physical Chemistry*. **2011**, 115, 5453-60.
- ⁷⁸ Becke, A. D. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*. **1993**, 98, 5648-52.
- ⁷⁹ Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review*. **1988**, 37, 785-9.
- ⁸⁰ Ditchfield, R., Hehre, W. J., Pople, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*. **1971**, 54, 724-8.
- ⁸¹ Negishi, E-i., Bagheri, V., Chatterjee, S., Luo, F. T., Miller, J. A., Stoll, A. T. Palladium-catalyzed acylation of organozincs and other organometallics as a convenient route to ketones. *Tetrahedron Letters*. **1983**, 24, 5181-4.
- ⁸² Mosrin, M., Bresser, T., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Multiple Functionalization of Chloropyrazine Derivatives. Application to the Synthesis of Coelenterazine. *Organic Letters*. **2009**, 11, 3406-9.
- ⁸³ Dong, Z., Clososki, G. C., Wunderlich, S. H., Unsinn, A., Li, J., Knochel, P. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of $ZnCl_2$. *Chemistry A European Journal*. **2009**, 15, 457-68.
- ⁸⁴ Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 2, 279-82.
- ⁸⁵ Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 4945-8.

-
- ⁸⁶ Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**, 43,6250-84.
- ⁸⁷ Rodríguez, H., Suarez, M., Pérez, R., Petit, A., Loupy, A. Solvent-free synthesis of 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44, 3709-12.
- ⁸⁸ Bresser, T., Mosrin, M., Monzon, G., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Zincation of Sensitive and Moderately Activated Aromatics and Heteroaromatics Using TMPZnCl-LiCl. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**,75, 4686-95.
- ⁸⁹ Mosrin, M., Bresser, T., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Multiple Functionalization of Chloropyrazine Derivatives. Application to the Synthesis of Coelenterazine. *Organic Letters*. **2009**,11, 3406-9.
- ⁹⁰ Bentabed-Ababsa, G., Cheikh Sid Ely, S., Hesse, S., Nassar, E., Chevallier, F., Nguyen, T. T. Direct Metalation of Heteroaromatic Esters and Nitriles Using a Mixed Lithium-Cadmium Base. Subsequent Conversion to Dipyridopyrimidinones. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**, 75, 839-47.
- ⁹¹ Piller, F. M., Appukkuttan, P., Gavryushin, A., Helm, M., Knochel, P. Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**, 47, 6802-6.
- ⁹² Parham, W.E, Piccirilli, R. M. Preparation of aroylbenzoic acid. Reaction of aryllithium reagents with phthalic anhydride. *The Journal of Organic Chemistry*. **1976**, 41,1268-9.
- ⁹³ Nagaki, A., Kim, H., Usutani, H., Matsuo, C., Yoshida, J-i. Generation and reaction of cyano-substituted aryllithium compounds using microreactors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2010**, 8,1212-7.
- ⁹⁴ Dong, Z., Clososki, G. C., Wunderlich, S. H., Unsinn, A., Li, J., Knochel, P. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. *Chemistry A European Journal*. **2009**,15, 457-68.

