

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas
de interesse sintético**

Mônica Franco Zannini Junqueira Toledo

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas
de interesse sintético**

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

Área de Concentração: Produtos Naturais e
Sintéticos

Orientada: Mônica Franco Zannini Junqueira
Toledo

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 30/01/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2015

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.

Toledo, Mônica Franco Zannini Junqueira

Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas de interesse sintético. Ribeirão Preto, 2015.
343 p.; 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. Indolizinas. 2. Metação. 3. Troca halogênio-metal. 4. Organometálicos. 5. Acoplamento cruzado de Negishi

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mônica Franco Zannini Junqueira Toledo

Título do trabalho: Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas de interesse sintético

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do título de Doutor 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: _____

Aos meus avós, por todo apoio concedido e pelo imenso esforço em me proporcionar uma educação de qualidade, sempre estando ao meu lado nos momentos de glória e tristeza, meus eternos agradecimentos.

Aos meus pais, Luís Fernando e Carla, pela compreensão, carinho e, principalmente, pelo apoio incondicional em todos os momentos. Vocês são a minha maior inspiração e o incentivo para sempre continuar lutando.

Esta conquista é de vocês, a quem dedico esta tese.

*Ao Fabiano, meu esposo, companheiro, amigo, minha luz!
Meu porto seguro onde encontro a paz, o apoio e o aconchego necessários
para seguir sempre adiante. Obrigada por encher minha vida de alegria,
amor, felicidade e ternura, ampliando meus horizontes.
Esta conquista, com certeza, também é sua.*

*"As pessoas não se precisam, elas se completam... Não por serem metades,
mas por serem inteiras, dispostas a dividir objetos comuns, alegrias e vida."*

(QUINTANA, Mário)

Agradecimentos

A Deus por iluminar o meu caminho.

Ao Prof. Giuliano pela orientação e dedicação. Fica aqui anotada a minha gratidão pelos conhecimentos transmitidos, pela liberdade para a execução dos trabalhos e, acima de tudo, pela grande amizade que se fortaleceu ao longo desses anos.

À Fapesp pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro ao projeto.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vessecchi pela inestimada colaboração, pelo incentivo e pelo ensinamento nos estudos teóricos.

Ao Prof. Dr. Zeki Naal, à Profa. Dra. Rose M. Z. G. Naal e à técnica Laila A. Deliberto do INCT-Bioanalítica pela colaboração nos estudos de fluorescência.

A todos os funcionários e técnicos que, de forma direta ou indireta, são corresponsáveis pela realização deste trabalho e minha formação. Em especial, aos queridos Izabel Cristina Casanova Turatti e José Carlos Tomaz, dois exemplos de dedicação e amor ao trabalho, pela colaboração e disposição em ajudar sempre.

Ao Rafael (Janjão) pelos conhecimentos concedidos por todo apoio tanto dentro como fora do laboratório e pela amizade sincera.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo laboratório durante estes anos: Rodolfo (Risadinha), Arturzinho, Valter, Leandro (Ceará), João Henrique, Rafaela, Jesus, Simone, Samuel, Fernandinha, Evelyn e Shirley pela amizade, excelente convivência e troca de aprendizado constante. Em especial à Paulinha pela amizade sincera, apoio incondicional, dedicação, conselhos e paciência durante todo o doutorado. Fica aqui o meu eterno reconhecimento por tudo que ela fez e faz por mim.

As alunas Amanda (Rosca), Bárbara Oliveira (Didi), Bárbara Rossato e Camila que trabalharam diretamente comigo como alunas de iniciação científica. Por tudo que me

ensinaram em Química e especialmente no que diz respeito ao relacionamento interpessoal. Me considero privilegiada pela oportunidade de trabalhar com vocês e assim, poder crescer como pessoa e como pseudo-orientadora também.

Aos colegas e amigos do laboratório do NPPNS.

Aos meus irmãos, Marília, João Henrique, Fernanda e Mariany, pelo carinho e por acreditarem e torcerem por mim.

Aos meus amigos Mara, Maisa, Raquel e Leonardo pela amizade e pelos momentos de conforto que vocês, às vezes sem ao menos saber, me proporcionaram.

À Denise e ao Adirson pelo carinho e acolhimento em sua casa e em suas vidas. Nunca esquecerei como vocês me ajudaram.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre me incentivaram e me deram força para continuar estudando.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

*"Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!"*

(QUINTANA, Mário)

RESUMO

TOLEDO, M. F. Z. J. **Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas de interesse sintético**. 2015. 343f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Nos últimos anos, houve um aumento considerável dos estudos envolvendo o núcleo indolizínico, um entre os milhares de heterociclos existentes, sendo 2012 o ano de maior destaque, com 102 publicações. Esse crescente interesse é atribuído principalmente à busca por novos substratos funcionalizados que apresentem características medicinais e biológicas. Todavia, as indolizinas ainda são pouco exploradas se comparadas a outros núcleos heterocíclicos, principalmente no que diz respeito a sua funcionalização por emprego de reagentes organometálicos. Desta forma, o objeto deste trabalho foi o estudo da reatividade de diversas indolizinas perante diferentes organometálicos, por meio de reações de metalação dirigida, troca iodo-magnésio e acoplamento cruzado de Negishi com o intuito de construir indolizinas polifuncionalizadas. Assim sendo, inicialmente foi estudada a reatividade de bases organometálicas diante de algumas indolizinas e as reações de seus intermediários organometálicos com uma variedade de eletrófilos. Para tanto, as indolizinas foram divididas por posicionamento das funcionalizações, ou seja, indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel (-CO₂Et, -CO₂tBu e CN), indolizinas funcionalizadas na posição 2 do anel (-CO₂Et, CN) e indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 do anel. Na sequência, foram estudadas as reações de troca iodo-magnésio diante das indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 e, por último, as reações de metalação dirigida com os substratos 2-arilindolizínicos seguidas por reações de acoplamento cruzado de Negishi. As moléculas sintetizadas nesta última etapa, por terem apresentado fortes propriedades fluorescentes, foram submetidas a um estudo minucioso sobre essas características. Essas estratégias sintéticas desenvolvidas no presente trabalho foram altamente eficientes, permitindo o preparo de uma série de compostos com grande diversidade estrutural, sendo sintetizadas 64 indolizinas polifuncionalizadas inéditas e 11 indolizinas polifuncionalizadas já descritas na literatura por meio de outras metodologias, com rendimentos variando de 15% a 87%.

Palavras-chave: Indolizinas; metalação; troca halogênio-metal; organometálicos; acoplamento cruzado de Negishi.

ABSTRACT

TOLEDO, M. F. Z. J. **Application of organometallic reagents in the functionalization of indolizines of synthetic interest.** 2015. 343f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

In recent years, there has been a considerable increase in studies involving the indolizinic core, one of thousands of existing heterocycles, with 2012 being the most outstanding year, with 102 publications. This growing interest is mainly attributed to the search for new functionalized substrates that have medicinal and biological characteristics. However, indolizines are unexplored when compared to other heterocycles, particularly regarding their functionalization with the use of organometallic reagents. Thus, the object of this work was the reactivity study of several indolizines with different organometallics by means of directed metalation reactions, iodine-magnesium exchange and Negishi cross-coupling, in order to build functionalized poly-indolizines. Therefore, initially, it was investigated the reactivity of organometallic bases upon some indolizines and the reactions of their organometallic intermediates with a variety of electrophiles. To achieve this, indolizines were divided according to their function position, i.e. indolizines functionalized at position 1 of the ring (-CO₂Et, CN and -CO₂*t*Bu), indolizines functionalized at position 2 of the ring (-CO₂Et, CN) and functionalized at positions 1 and 3 of the ring. Furthermore, the iodine-magnesium exchange reactions of indolizines functionalized at positions 1 and 3 were studied and, finally, directed metalation reactions with 2-aryl indolizinic substrates followed by Negishi cross-coupling reactions were performed. The ultimate products of such reactions showed strong fluorescent properties and, for this reason, were subject of detailed studies on these characteristics. The synthetic strategies developed in this research were highly efficient, enabling the preparation of a large number of compounds with structural diversity, having been synthesized 64 novel poly-functionalized indolizines and 11 known poly-functionalized indolizines, with yields ranging from 15% to 87%.

Keywords: Indolizines; metalation; halogen-metal exchange; organometallic; Negishi cross-coupling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Reações organometálicas (parte 1). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992.....	5
Figura 2. Reações organometálicas (parte 2). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992.....	6
Figura 3. Efeito do grupo <i>orto</i> -dirigente	13
Figura 4. Exemplos de grupos <i>orto</i> -dirigentes.....	14
Figura 5. Amidetos de lítio mais populares empregados na síntese orgânica.....	16
Figura 6. Exemplos das novas bases mistas de lítio e magnésio.....	18
Figura 7. Exemplos de intermediários mistos de lítio e magnésio.....	19
Figura 8. Mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.....	26
Figura 9. Exemplos de compostos indolizínicos com propriedades medicinais.....	31
Figura 10. Exemplos de alcaloides indolizínicos.....	31
Figura 11. Estruturas canônicas da indolizina.....	33
Figura 12. Indolizinas empregadas neste projeto (parte 1).....	47
Figura 13. Indolizinas empregadas neste projeto (parte 2).....	47
Figura 14. Ampliação do espectro RMN de ¹ H do composto 159a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	54
Figura 15. Ampliação do espectro RMN de ¹ H do composto 159b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	55
Figura 16. Espectro de NOEDIFF do composto 159b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	56
Figura 17. Estrutura dos confórmeros da indolizina 151b	57
Figura 18. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio das indolizinas 151a-c obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	58
Figura 19. a) Cromatograma obtido por CG da reação de metalação de 151c com 1 equivalente de TMPMgCl·LiCl empregando I ₂ ; b) Cromatograma obtido por CG da reação de metalação da mistura de regioisômeros produzida anteriormente com 1 equivalente de TMPMgCl·LiCl empregando I ₂	60
Figura 20. Estrutura tridimensional da indolizina 151c , do TMSCl e do TBDMSCl..	65
Figura 21. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio da indolizina 152a	

obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	77
Figura 22. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 199b (CDCl_3 , 400 MHz).....	79
Figura 23. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 199b (CDCl_3 , 400 MHz).....	80
Figura 24. Ampliação do mapa de contorno do HMQC do composto 199b (CDCl_3 , 400 e 100 MHz).....	80
Figura 25. Ampliação do mapa de contorno do HMBC do composto 199b (CDCl_3 , 400 e 100 MHz).....	81
Figura 26. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio da indolizina 152b obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	82
Figura 27. Possíveis estruturas visualizadas no CG-EM formadas pela reação de 196 com <i>n</i> -BuLi.....	88
Figura 28. Influência do efeito eletrônico dos grupamentos presentes nas indolizinas 153a-b e 151a na acidez dos hidrogênios H-2 e H-5.....	94
Figura 29. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio das indolizinas 153a-b e 151a obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	95
Figura 30. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento cruzado tipo Negishi.....	107
Figura 31. Espécies organozinco.....	114
Figura 32. Espectros de absorção das 2,5-diarilindolizinas calculado nas concentrações 10^{-5} M, em DMSO.....	122
Figura 33. (A) Espectro de emissão de fluorescência de 17 indolizinas em DMSO; (B) Espectro normalizado de fluorescência e excitação das indolizinas 225a , 225k , 225f e 225n em DMSO. Espectro inserido: Absorção, excitação e fluorescência do composto 225a em DMSO; (C) Fotoluminescência das indolizinas em DMSO. Da esquerda para a direita, 225f , 225g , 225o e 225c	123
Figura 34. Espectro normalizado de absorção, excitação* e emissão de fluorescência dos compostos da série 2,5 diarilindolizinas em solventes apróticos com diferentes polaridades.....	125

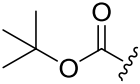
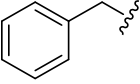
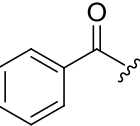
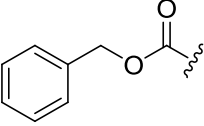

LISTA DE TABELAS

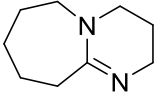
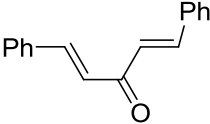
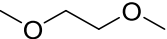
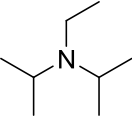
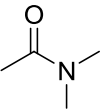
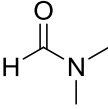
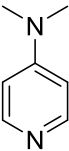

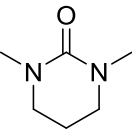
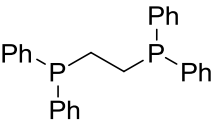
Tabela 1. Efeito do tempo reacional em reações de metalacção dirigida com 3-fluoropiridina.....	23
Tabela 2. Levantamento das condições reacionais para metalacção regiosseletiva de 151a	50
Tabela 3. Metalacção dirigida seletiva de 151a-c com LDA seguida por reações com eletrófilos.....	62
Tabela 4. Metalacção dirigida seletiva de 151a-c com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida por reações com eletrófilos.....	66
Tabela 5. Testes de condição para a indolizina-2-carbonitrila utilizando I_2 como eletrófilo.....	74
Tabela 6. Metalacção direta seletiva de 152a com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ou $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ seguida por reações com eletrófilos.....	83
Tabela 7. Levantamento das Condições reacionais para metalacção regiosseletiva de 153a-b	91
Tabela 8. Levantamento das condições reacionais para a troca iodo-magnésio de 147a empregando <i>i</i> -PrMgCl.....	97
Tabela 9. Levantamento das condições reacionais para a troca iodo-magnésio de 147a empregando <i>i</i> -PrMgCl·LiCl.....	98
Tabela 10. Reações de troca iodo-magnésio de 147a-b com <i>i</i> -PrMgCl·LiCl seguida por reações com eletrófilos.....	100
Tabela 11. Síntese das α -bromo-cetonas (219b-f).....	109
Tabela 12. Síntese das 2-arilindolizinas (154a-f).....	110
Tabela 13. Condições reacionais para o acoplamento cruzado de Negishi.....	113
Tabela 14: Reação de Negishi com 2-fenilindolizina catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	115
Tabela 15. Reação de Negishi com 2-arilindolizinas catalisadas por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	118
Tabela 16. Propriedades fotofísicas das 2,5-diarilindolizinas em DMSO.....	120
Tabela 17. Absorção no UV-Vis e propriedades fluorescentes de compostos representativos da série 2,5 diarilindolizinas (2,2 M) calculados em solventes apróticos com diferentes polaridades.....	124

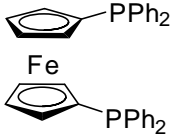
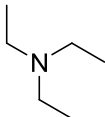
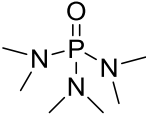
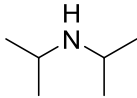
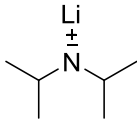
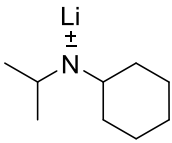
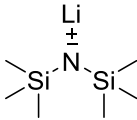
LISTA DE GRÁFICOS

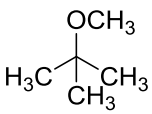
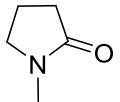
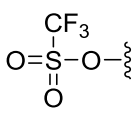
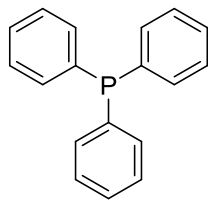
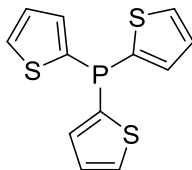
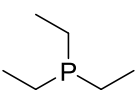
Gráfico 1. Número de publicações envolvendo o núcleo indolizínico por ano.....	30
Gráfico 2. Tempo de metalação de 151a com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ <i>versus</i> razão regioisomérica dos produtos 159a e 159b após reação com iodo.....	70

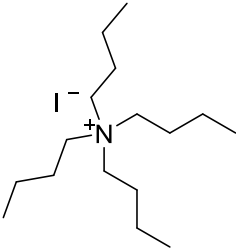
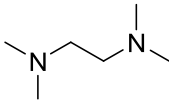
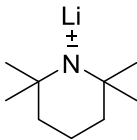
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac		Acetila
Ar		Arila
BF ₃ ·OEt ₂		Dietileterato de trifluoreto de boro
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
Bn		Benzila
Bz		Benzoíla
<i>n</i> -Bu		Butila
Cbz		Benziloxicarbonila
CG		Cromatografia em fase gasosa
CG/EM		Cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
DABCO		1,4-Diazobiciclo[2.2.2]octano

DBU		1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DBa		Dibenzilidenoacetona
DME		1,2-Dimetoxietano
DIPEA		Di-isopropiletilamina
DMA		<i>N,N'</i> -Dimetilacetamida
DMF		<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMG		<i>“Direct Metalation Group”</i>
DMAP		4-Dimetilaminopiridina
DMSO		Dimetilsulfóxido
DMPU		1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1 <i>H</i>)- pirimidona
DoM		<i>“Direct ortho-Metalation”</i>
Dppe		1,2-Bis(difenilfosfino)etano

Dppf		1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EMAR-ESI		Espectrometria de massas de alta resolução por <i>spray</i> de elétrons
Ent.		Entrada
Equiv.		Equivalente
Et ₃ N		Trietilamina
HMPA		Hexametilfosforamida
Hz		Hertz
<i>i</i> -Pr		Isopropila
(<i>i</i> -Pr) ₂ NH		Di-isopropilamina
IV		Infravermelho
LDA		Di-isopropilamideto de lítio
LICA		Ciclo-hexilisopropilamideto de lítio
LiHMDS		Bis(trimetilsilil)amideto de lítio
MBH		Morita-Baylis-Hillman

M.O.		Micro-ondas
MTBE		Éter metil <i>terc</i> -butílico
NMP		1-Metil-2-pirrolidona
NOE		Efeito nuclear Overhauser
NOEDIFF		Espectroscopia diferencial de efeito nuclear Overhauser
OTf		Triflato
Piv		Pivaloíla
PPh ₃		Trifenilfosfina
P(<i>o</i> -fúril) ₃		Tris(<i>o</i> -fúril)fosfina
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
P(OEt) ₃		Trietilfosfina
ppm		Partes por milhão

RMN de ^1H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C		Ressonância magnética nuclear de carbono 13
<i>sec</i> -Bu		<i>Sec</i> -Butila
Solv.		Solvente
TBAI		Iodeto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
<i>t</i> -Bu		<i>terc</i> -Butila
TMEDA		<i>N,N</i> -Tetrametiletenodiamina
TMP		2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TMPLi		2,2,6,6-Tetrametilpiperidilamideto de lítio
TMS		Trimetilsilano
UV/Vis		Espectroscopia no ultravioleta visível

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
Φ_f	Rendimento quântico
ε	Coefficiente de extinção molar
$\Delta_{\lambda,St}$	Deslocamento de Stoke
τ	Tempo de vida
$\lambda_{m\acute{a}x.}$	Comprimento de onda de absorção máxima
$\lambda_{exc.}$	Comprimento de onda de excitação
$\lambda_{em.}$	Comprimento de onda de emissão máxima

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de figuras	iii
Lista de tabelas	v
Lista de gráficos	vi
Lista de abreviaturas e siglas	vii
Lista de símbolos	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Reações organometálicas.....	4
1.1.1 Reação de troca halogênio-metal.....	6
1.1.2 Reação de metalação dirigida.....	12
1.1.2.1 Regioseletividade das reações de metalação dirigidas.....	22
1.1.3 Reações de acoplamento cruzado.....	25
1.1.3.1 Reação de acoplamento cruzado de Negishi.....	27
1.2 Indolizinas.....	29
1.2.1 Estrutura e síntese das indolizinas.....	32
1.2.2 Reatividade das indolizinas.....	37
2. OBJETIVOS	42
2.1. Objetivo geral.....	43
2.2. Objetivos específicos.....	43
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	45
3.1 Estudos da reatividade de bases organometálicas diante de indolizinas funcionalizadas e subsequente reação com eletrófilos.....	46
3.1.1 Indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel com -CO ₂ Et, -CO ₂ tBu e -CN... 47	47
3.1.2 Indolizinas funcionalizadas na posição 2 do anel com -CO ₂ Et e -CN.....	71
3.1.3 Indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 do anel.....	87
3.1.3.1 Estudo das reações de troca iodo-magnésio diante das indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3.....	95
3.1.4 Reações de metalação dirigida com os substratos 2-aril-indolizínicos seguida por reações de acoplamento cruzado de Negishi.....	108
3.1.4.1 Preparação das 2-arilindolizinas.....	108
3.1.4.2 Acoplamento cruzado de Negishi das 2-arilindolizinas.....	111
3.2 Estudo das propriedades fotofísicas das 2,5-diarilindolizinas.....	120
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	128
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
6. PARTE EXPERIMENTAL	152
6.1 Materiais e métodos.....	153
6.1.1 Solventes e reagentes.....	153
6.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	153
6.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução.....	154
6.1.4 Espectrometria de infravermelho.....	154
6.1.5 Espectrometria de massas.....	154

6.1.6 Ponto de fusão.....	155
6.1.7 Cromatografia em fase gasosa.....	155
6.2 Procedimentos experimentais.....	155
6.2.1 Síntese de compostos organometálicos e bases metálicas.....	155
6.2.1.1 Preparação do cloreto de 2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio – $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	155
6.2.1.2 Preparação do cloreto de 2,6-dimetilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio – $\text{DMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	156
6.2.1.3 Preparação do bis-2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$	156
6.2.1.4 Preparação do brometo de etilmagnésio – EtMgBr	157
6.2.1.5 Preparação do cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio - $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$	158
6.2.1.6 Preparação do cloreto de isopropilmagnésio – $i\text{-PrMgCl}$	158
6.2.2 Síntese de catalisadores.....	159
6.2.2.1 Preparação do tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) - $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	159
6.2.3 Procedimento geral para a síntese de α -bromo cetonas (219b-g).....	159
6.2.4 Síntese das indolizinas empregadas como materiais de partida nas reações de metalação, troca halogênio metal e acoplamento cruzado de Negishi.....	160
6.2.4.1 Procedimento geral para a síntese de indolizinas funcionalizadas na posição 1 com $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2t\text{Bu}$ e $-\text{CN}$ (151a-c).....	160
6.2.4.2 Procedimento geral para a síntese de Indolizinas funcionalizadas na posição 2 com $-\text{CN}$ e $-\text{CO}_2\text{Et}$	162
6.2.4.2.1 Preparação do álcool alílico via Baylis-Hillman (197a-b).....	162
6.2.4.2.2 Acetilação dos álcoois alílicos (198a-b).....	163
6.2.4.2.3 Ciclização dos ésteres alílicos (152a-b).....	164
6.2.4.3 Procedimento geral para a síntese de indolizinas funcionalizadas na posição 1 e 3.....	165
6.2.4.3.1 Preparação do álcool propargílico (204).....	165
6.2.4.3.2 Proteção do álcool propargílico 204	166
6.2.4.3.2.1 Proteção com Cloreto de Pivaloíla ou Anidrido Acético (205a e 205c).....	166
6.2.4.3.2.2 Proteção com cloreto de N,N,N',N' -tetrametilfosforodiamida - N,N,N',N' -tetrametilfosforodiamideto de 1-(piridin-2-il)-hept-2-in-1-ila (205b).....	167
6.2.4.3.3 Ciclização dos intermediários 205a-c em H_2O sob irradiação micro-ondas.....	168
6.2.4.3.4 Iodociclização dos intermediários 205a e 205c	169
6.2.4.4 Procedimento geral para a síntese de 2-arilindolizinas (154a-f).....	171
6.2.5 Estudo das condições reacionais para a litiação regioseletiva de 151a (Tabela 2 – entradas 1-15). Procedimento Geral.....	174
6.2.6 Estudo das condições reacionais para a magnesiação regioseletiva de 151a (Tabela 2 – entradas 16-22). Procedimento Geral.....	175
6.2.7 Seletiva litiação de 151a-c e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 3). Procedimento Geral.....	175
6.2.8 Seletiva magnesiação de 151a-c e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 4). Procedimento Geral.....	185
6.2.9 Seletiva magnesiação de 152a e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 6). Procedimento Geral.....	191
6.2.10 Estudo das condições reacionais para a troca iodo-magnésio dos compostos 147a-b (Tabelas 8 e 9). Procedimento Geral.....	194
6.2.11 Reação de troca iodo-magnésio de 147a-b e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 10). Procedimento Geral.....	195

6.2.12 Metalção regioseletiva da 2-fenilindolizina utilizando n-BuLi - 5-iodo-2-fenilindolizina.....	205
6.2.13 Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi com a 2-arilindolizina (225a-u) (Tabelas 14 e 15).....	206
6.2.14 Medidas fotofísicas.....	217
ANEXO(S)	218

1. Introdução

1. Introdução

A origem da Química orgânica teve como pressuposto uma tentativa de entender a química da vida, e no último século ganhou proporções incomensuráveis, estando presente em quase tudo que nos rodeia. Tal avanço deve-se em grande parte a melhorias nas técnicas de isolamento, purificação, identificação e síntese de novas moléculas, simples ou complexas. Entre estas, a síntese orgânica permite a produção de substâncias estruturalmente complexas e com alto grau de aplicação prática, partindo de matérias-primas de esqueletos simples e abundantes na natureza. Assim, a síntese orgânica é uma parte crucial da Química orgânica moderna e está demasiadamente relacionada ao nosso dia a dia contemporâneo.

A importância da síntese orgânica é tão significativa que, em 1991, Elias Corey recebeu o prêmio Nobel de Química por seu desenvolvimento na teoria e metodologia de síntese orgânica, afirmando que: “A síntese química está especialmente posicionada no coração da Química, a ciência central, e seu impacto é totalmente penetrante em nossas vidas e na sociedade”.¹

Atualmente os pesquisadores que se dedicam à síntese e à modificação estrutural de compostos orgânicos contam com uma grande variedade de “ferramentas sintéticas”. Entre os diversos métodos sintéticos disponíveis, a utilização dos compostos organometálicos ocupa uma posição central na síntese orgânica, principalmente na formação de ligações carbono-carbono (KNOCHEL, 2005). Esses compostos possuem um íon de caráter metálico, que pode ser Li, Mg, Zn, Cu, Sn, entre outros, diretamente ligado ao átomo de carbono da molécula orgânica, sendo o comportamento químico desses reagentes dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado (KNOCHEL, 2005; SMITH, 1994).

Uma ligação metal-carbono, por ser polarizada, como $M^{\delta+}-C^{\delta-}$, geralmente apresenta caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma ligação covalente. Assim sendo, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono da ligação, maior o caráter iônico da mesma. Desta forma, a ligação Li-C (Metal do Grupo IA) é altamente polarizada em comparação à ligação Zn-C (Metal do grupo IIB) e, portanto, possui um maior caráter iônico e maior nucleofilicidade (CAREY; SUNDBERG, 2007; HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985).

¹Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/corey-lecture.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2014.

Todavia, apesar do carbono possuir um único valor numérico na escala de eletronegatividade de Pauling (2,5), sua eletronegatividade efetiva depende do seu estado de hibridização, ou seja, a eletronegatividade do átomo de carbono aumenta de acordo com a extensão do caráter “s” da ligação, $sp^3 < sp^2 < sp$ (HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985), sendo possível controlar a reatividade destas espécies através da variação do metal e dos substituintes ligados a ele (SMITH, 1994).

Entre os compostos organometálicos derivados do Grupo IA e IIA, os mais comuns e utilizados são os organolítios e os organomagnésios. Os metais pertencentes a esses dois grupos são os mais eletropositivos dos elementos, e a polarização da ligação C-M aumenta a densidade eletrônica sobre o carbono, sendo essa distribuição eletrônica responsável pela intensa nucleofilicidade e basicidade desses compostos (CAREY; SUNDBERG, 2007).

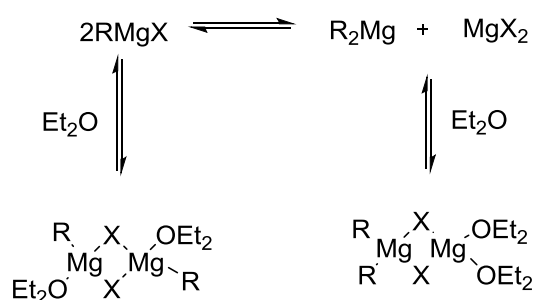
Compostos organolítio, caracterizados por possuírem uma ligação C-Li altamente polarizada, foram descobertos por Schlenk e Holtz em 1917, todavia, somente em meados de 1930, por meio dos pesquisadores Karl Ziegler, Georg Wittig e Henry Gilman, esses compostos passaram a ser largamente estudados (WAKEFIELD, 1974, EISCH, 2002).

Desde então, diversos compostos organolítio foram sintetizados e disponibilizados comercialmente, sendo suas propriedades físicas e químicas amplamente estudadas. Entre estes, os alquil-lítios, como o MeLi, *tert*-BuLi, *sec*-BuLi e *n*-BuLi, são extremamente importantes, já que permitem rápido acesso a outras classes de compostos organolítio (CAREY; SUNDBERG, 2007a).

Embora os reagentes organometálicos de lítio sejam usualmente descritos como “R-Li”, tais compostos existem na prática como agregados, diméricos, tetraméricos, hexaméricos e outros (SMITH, 1994). Em geral, a característica da estrutura depende da natureza do substituinte orgânico, do solvente e da presença de outros ligantes ou aditivos. Por exemplo, um simples alquil-lítio existe predominantemente como hexâmeros em solventes hidrocarbonetos (FRAENKEL; BECKENBAUGH; YANG, 1976; FRAENKEL et al., 1980) e como tetrâmeros em solventes etéreos (BAUER; CLARK; SCHLEYER, 1987; LEWIS; BROWN, 1970), demonstrando que solventes básicos, como éteres, se coordenam com o lítio alterando a estrutura do agregado (normalmente solventes mais básicos levam a agregados menores) (REICH, 2013). A utilização de co-solventes complexantes fortes, como TMEDA, DME, HMPA, DMPU e DABCO, que são capazes de solvatar o cátion lítio, clivam os agregados tornando os alquil-lítios altamente reativos (CAREY; SUNDBERG, 2007a;

SMITH, 1994; REICH, 2013). Já entre os compostos organomagnésio existentes, os haletos de organomagnésio, também denominados de reagentes de Grignard, são os mais conhecidos e utilizados (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Victor Grignard, químico francês que descreveu pela primeira vez tal reagente, recebeu em 1912 o prêmio Nobel por seus estudos e descobertas relacionados aos haletos de organomagnésio (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Atualmente, os reagentes de Grignard são considerados uma das ferramentas sintéticas mais poderosas e importantes para a síntese orgânica (SMITH, 1994).

A estrutura geral dos reagentes de Grignard pode ser representada por R-Mg-X, em que R pode ser um grupamento alquila, alquenila ou arila e X um átomo de cloro, bromo ou iodo. Todavia, essa designação, apesar de ser bastante útil, é uma representação incompleta da composição do reagente em solução etérea. Usualmente a espécie monomérica está em equilíbrio com o correspondente dimetilmagnésio (R₂Mg) e o haleto de magnésio (MgX₂) (Esquema 1) (WAKEFIELD, 1974; CAREY; SUNDBERG, 2007; SCHLOSSER, 2013). Esse equilíbrio, denominado “Schlenk”, é influenciado pela natureza do grupamento orgânico, do halogênio, do solvente, pela concentração e temperatura (WAKEFIELD, 1974; CAREY; SUNDBERG, 2007). Os reagentes de Grignard também podem ser associados a muitos solventes e gerar dímeros ou trímeros via interação com o halogênio. Em THF, todas as espécies são predominantemente monoméricas (ASHBY, 1980).



Esquema 1

1.1. Reações organometálicas

Os compostos organometálicos podem realizar diferentes tipos de reações que dependem da reatividade do metal, da natureza do reagente, da característica do eletrófilo, da presença de outros metais, etc. As reações organometálicas podem ser classificadas de acordo

com a transformação executada (Figuras 1 e 2) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986), ou seja, o metal de um reagente organometálico pode ser substituído por um átomo de hidrogênio (metalação ou abstração de hidrogênio ou desprotonação direta); haleto (troca halogênio-metal); outro metal ou metaloide (transmetalização ou troca metal-metal); um heteroátomo ou grupo heterofuncional; uma espécie de carbono (adição e substituição nucleofílica) ou, ainda, pode sofrer β eliminações ou ser incorporado a um alceno ou alcino por adição nucleofílica (carbometalação) (Figura 1) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986).

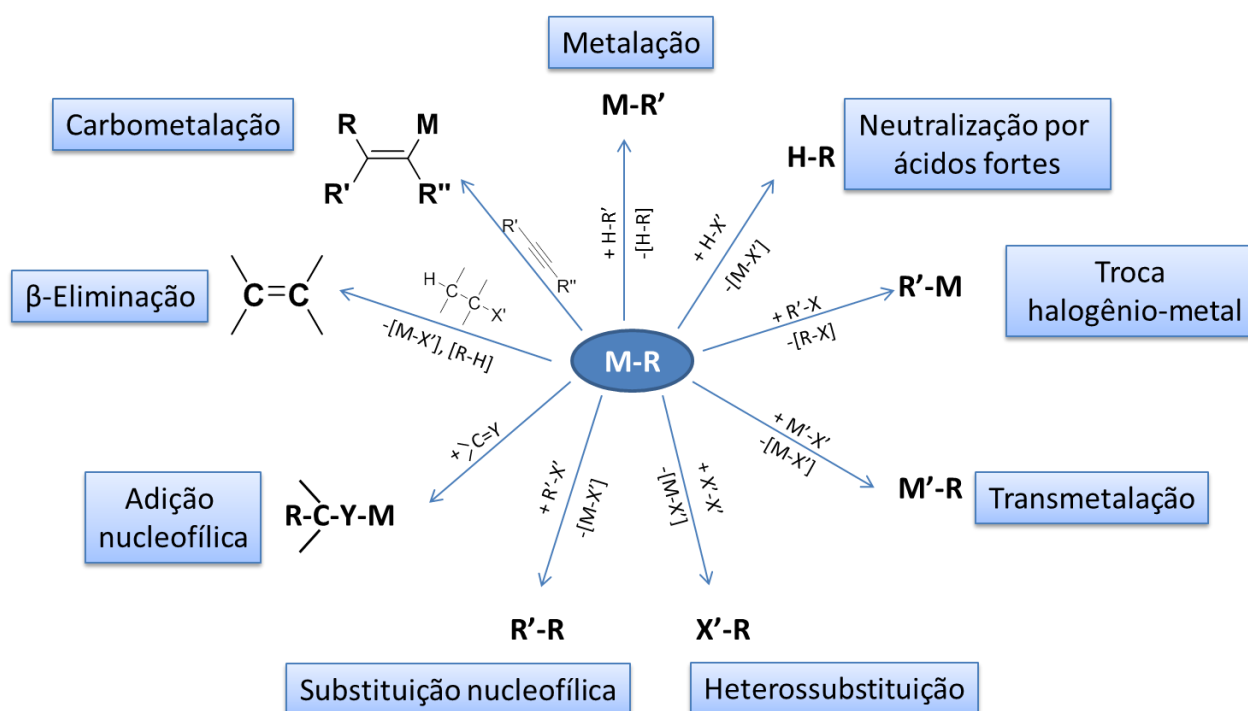


Figura 1. Reações organometálicas (parte 1). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992

Os reagentes organometálicos também realizam reações de adição oxidativa/eliminação redutiva (inserção do metal em uma ligação covalente X-Y / eliminação de uma molécula a partir do complexo metálico de transição), eliminação β de hidreto (envolve a formação de uma ligação π e uma ligação M-H) e inserção migratória (combinação de dois ligantes do complexo metálico) (Figura 2) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986).

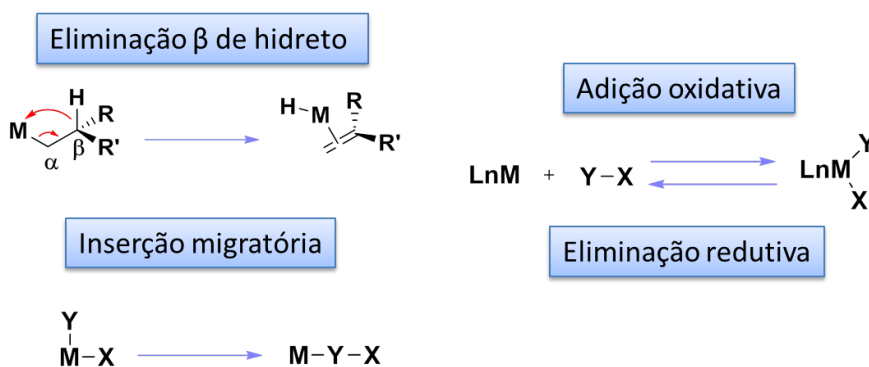


Figura 2. Reações organometálicas (parte 2). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992

Vale ressaltar também que algumas metodologias sintéticas, a exemplo dos diversos acoplamentos cruzados existentes atualmente, utilizam durante seu curso reacional mais de uma reação organometálica; entre elas podemos citar a adição oxidativa, a transmetalização, a carbometalação, a eliminação de β de hidreto e a eliminação redutiva (DIEDERICH; STANG, 1998).

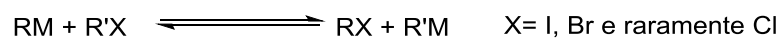
Por meio dos distintos métodos descritos acima, atualmente tornou-se possível a síntese de uma gama de compostos organometálicos funcionalizados. Estes são intermediários sintéticos altamente atrativos e interessantes para a construção das mais variadas estruturas orgânicas, já que em suas reações com diferentes eletrófilos são capazes de gerar moléculas polifuncionalizadas.

Entre as reações descritas acima, a metalação, a troca halogênio-metal e o acoplamento cruzado foram as transformações predominantemente utilizadas neste estudo para funcionalização de indolizinas. Assim, a fim de compreender melhor o tema, alguns conceitos relevantes para a compreensão desta tese serão discutidos a seguir.

1.1.1. Reação de troca halogênio-metal

A reação de troca halogênio-metal, conhecida pelos químicos orgânicos a mais de 80 anos, foi descrita pela primeira vez por Prévost em 1931 (reações de troca bromo-magnésio) e Gilman *et al* e Wittig *et al* em 1938 (reações de troca bromo-lítio) (PREVOST, 1931; GILMAN; LANGHAM; JACOBY, 1939; WITTIG; POCKELS; DRÖGE, 1938). Como o

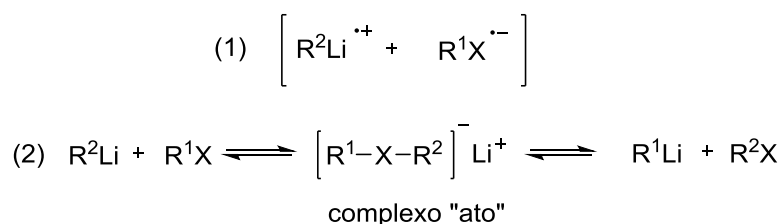
próprio nome já relata, a reação consiste na troca do haleto de um haleto orgânico por um metal do reagente organometálico (Esquema 2).



Esquema 2

O equilíbrio dessa reação depende da capacidade do grupamento R estabilizar a carga negativa. Desta forma, o equilíbrio favorece o derivado metálico que contém o hidrocarboneto mais ácido, ou seja, a reação ocorre da esquerda para a direita se a acidez de R'H for maior que RH (WAKEFIELD, 1974). A visualização de subprodutos reacionais derivados de reações de alquilação (Acoplamento de Wurtz) e reações de metalação do R'X são extremamente comuns quando reagentes organolítio são utilizados, o que pode causar uma redução no rendimento reacional (BAILEY; PATRICIA, 1988). Contudo, tais reações indesejadas podem ser evitadas ou reduzidas pelo uso de temperaturas baixas e curto tempo reacional, já que a reação de troca halogênio-metal é favorecida cineticamente (BAILEY e PATRICIA, 1988; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992).

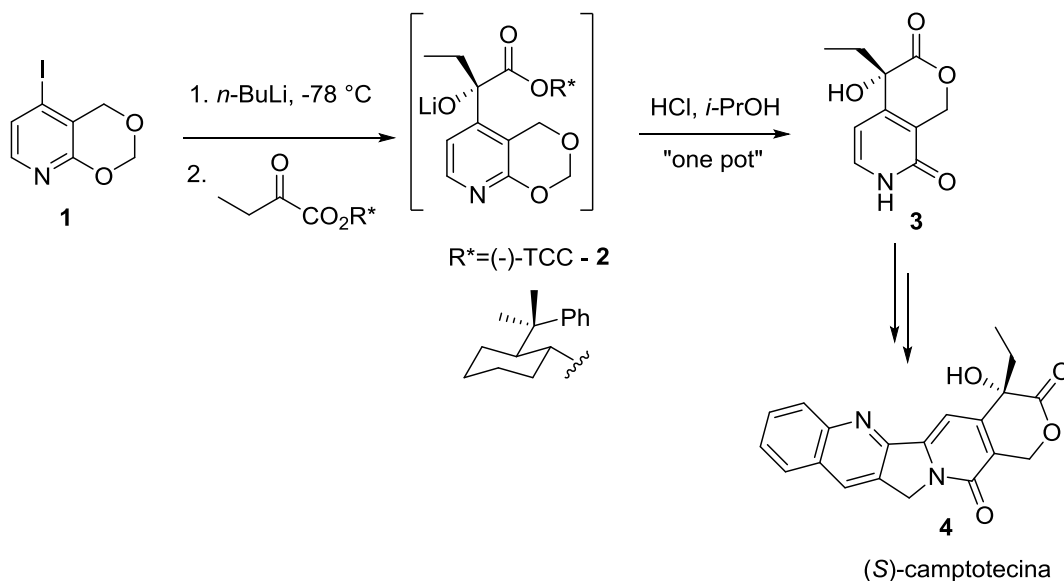
Desde o descobrimento das reações de troca halogênio-lítio, o mecanismo destas reações vem sendo alvo de estudos de diversos grupos de pesquisa, e atualmente dois mecanismos são os mais utilizados para explicar a formação dos produtos visualizados nesta reação: (1) transferência radicalar de elétrons e (2) ataque nucleofílico ao halogênio, via intermediário “ato” (Esquema 3), em que o balanço das evidências sugere que brometos e iodetos de arila tendem a reagir pelo mecanismo nucleofílico (BAILEY; PATRICIA, 1988).



Esquema 3

A utilização deste método na preparação de compostos organolítio permite que diferentes reagentes desta classe sejam sintetizados e que, devido a sua ampla aplicabilidade, tais reagentes sejam frequentemente empregados na síntese de moléculas com atividade biológica e produtos naturais, bem como na funcionalização de diversos heterocíclicos (AGEJAS; GARCÍA-NAVÍO; LAMAS, 2000; BERKOWITZ; CHOI; MAENG, 2000;

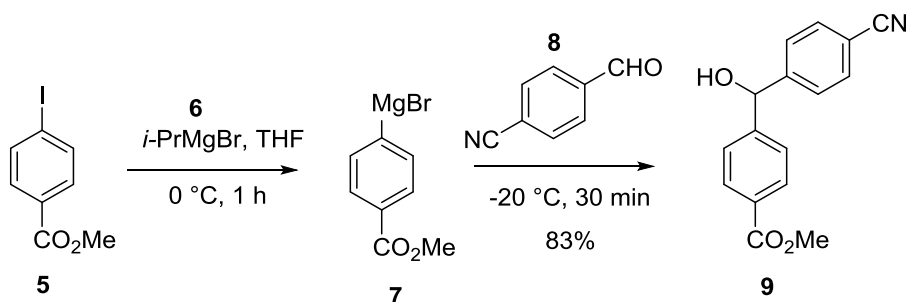
BRADSHER; HUNT, 1981; BURY et al., 1994; MOLANDER; KÖLLNER, 2000; MONGIN et al., 1996; SOTOMAYOR; LETE, 2003; CAI; HUGHES; VERHOEVEN, 1996; PETERSON; MITCHELL, 1997; WANG et al., 2000). Portanto, esse procedimento é considerado um dos métodos mais importantes para a síntese de compostos organolítio diversos. Exemplo interessante dessa aplicação ocorre na síntese do produto natural (*S*)-camptotecina, exemplificado no Esquema 4 (COMINS; NOLAN, 2001).



Esquema 4

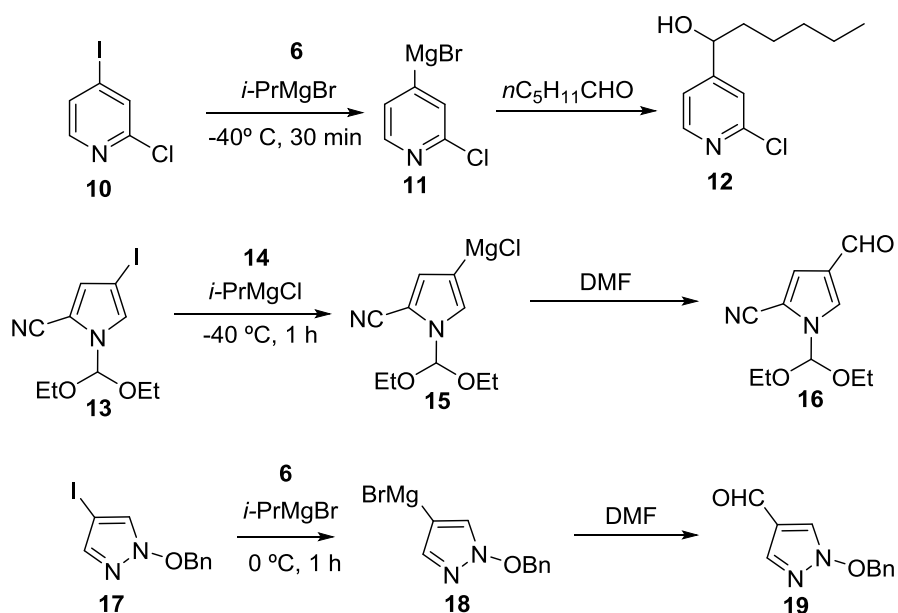
α Até a década de 1990, esta metodologia era bastante empregada para a preparação de compostos organolítio, sendo a maior parte dos compostos organomagnésio preparada por inserção oxidativa direta do magnésio ativado em haletos orgânicos (KNOCHEL, 2005). Entretanto, devido principalmente à baixa tolerância a grupos funcionais, à formação de subprodutos indesejados (produtos de alquilação) e à necessidade de temperaturas extremamente baixas, a reação de troca halogênio-magnésio passou a ser amplamente utilizada, em detrimento da troca halogênio-lítio, na preparação de reagentes organometálicos funcionalizados (KLATT; MARKIEWICZ et al., 2014). Diversos estudos foram conduzidos a fim de demonstrar a compatibilidade do reagente de Grignard diante de moléculas com grupos funcionais sensíveis, como ésteres, amidas, iminas, nitrilas e compostos susceptíveis a reações de metalação (ABARBRI; DEHMEL; KNOCHEL, 1999; ABARBRI et al., 2000; BOYMOND et al., 1998; CALÍ; BEGTRUP, 2002; DUEZ; BERNHARDT et al., 2011; DUEZ; STEIB et al., 2011; FLEMING; ZHANG; KNOCHEL, 2004; FLEMING et al., 2005; JENSEN et al., 2002; NATH et al., 2014; STAUBITZ; DOHLE; KNOCHEL, 2003). Por

exemplo, iodetos de arila funcionalizados com o grupamento éster metílico (-CO₂Me) (**5**) reagem com *i*-PrMgBr em THF a 0 °C por 1 h, gerando o reagente de Grignard **7**, que prontamente reage com aldeído **8** levando ao álcool desejado em bom rendimento (JENSEN et al., 2002) (Esquema 5).



Esquema 5

A reação de troca iodo-magnésio também vem sendo aplicada com sucesso em substratos heterocíclicos susceptíveis à reação competitiva de metalação, de alquilação, ou com grupos funcionais sensíveis se reagentes organolítio fossem utilizados (ABARBRI; DEHMEL; KNOCHEL, 1999; BERGAUER; GMEINER, 2001; FELDING et al., 1999). Alguns exemplos importantes estão demonstrados no Esquema 6 abaixo.



Esquema 6

Ocorre que, apesar das vantagens descritas acima, os reagentes de Grignard possuem algumas desvantagens que limitam sua utilização em reações de troca halogênio-magnésio

diante de diversos substratos, como: (1) a troca Br-Mg ocorre muito lentamente e só se concretiza de fato quando o substrato possui grupamentos *orto* ao haleto que coordenam a reação de troca; (2) a baixa reatividade dos reagentes de organomagnésio pode favorecer a formação do subproduto de eliminação HX (alceno) em haletos de alquila; (3) alguns substratos necessitam de temperatura mais elevada para a reação de troca halogênio-magnésio, diminuindo a compatibilidade com grupos funcionais presentes (BARL et al., 2014; KLATT; MARKIEWICZ et al., 2014; KNOCHEL et al., 2003).

Desta forma, Knochel e colaboradores, a fim de contornar tais inconvenientes, iniciaram os estudos de utilização de sais (LiBF_4 , LiClO_4 , LiBr e LiCl) como aditivos em reações de troca X-Mg, com o objetivo de gerar reações mais rápidas, eficientes e sob condições mais suáveis (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Por meio desses estudos, esses pesquisadores descobriram que o aditivo LiCl era o mais eficiente se utilizado em quantidades estequiométricas, aumentando drasticamente a reatividade do reagente *i*-PrMgCl. O esquema 7 exibe a preparação do novo reagente complexado com cloreto de lítio.

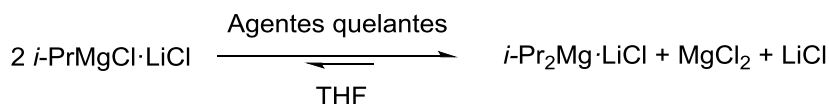


Esquema 7

Dois fatores importantes podem ser os responsáveis pelo aumento da reatividade quando LiCl é utilizado: (1) quebra dos agregados poliméricos comumente existentes em reagentes de Grignard comum e (2) formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, que confere um caráter “ato” ao reagente formado ($i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$) e, assim, uma maior nucleofilicidade se comparado ao *i*-PrMgCl (KLATT et al., 2014; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Outro fator importante, responsável pelo aumento da conversão reacional quando $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ é utilizado em reações de troca, é a minimização dos subprodutos de eliminação. Hauk e colaboradores descobriram que a presença do LiCl diminui drasticamente a reação de eliminação (HX), causando dessa forma um baixo consumo do reagente de Grignard em reações paralelas e, consecutivamente, maiores conversões em reações de troca bromo-magnésio (HAUK; LANG; MURSO, 2006).

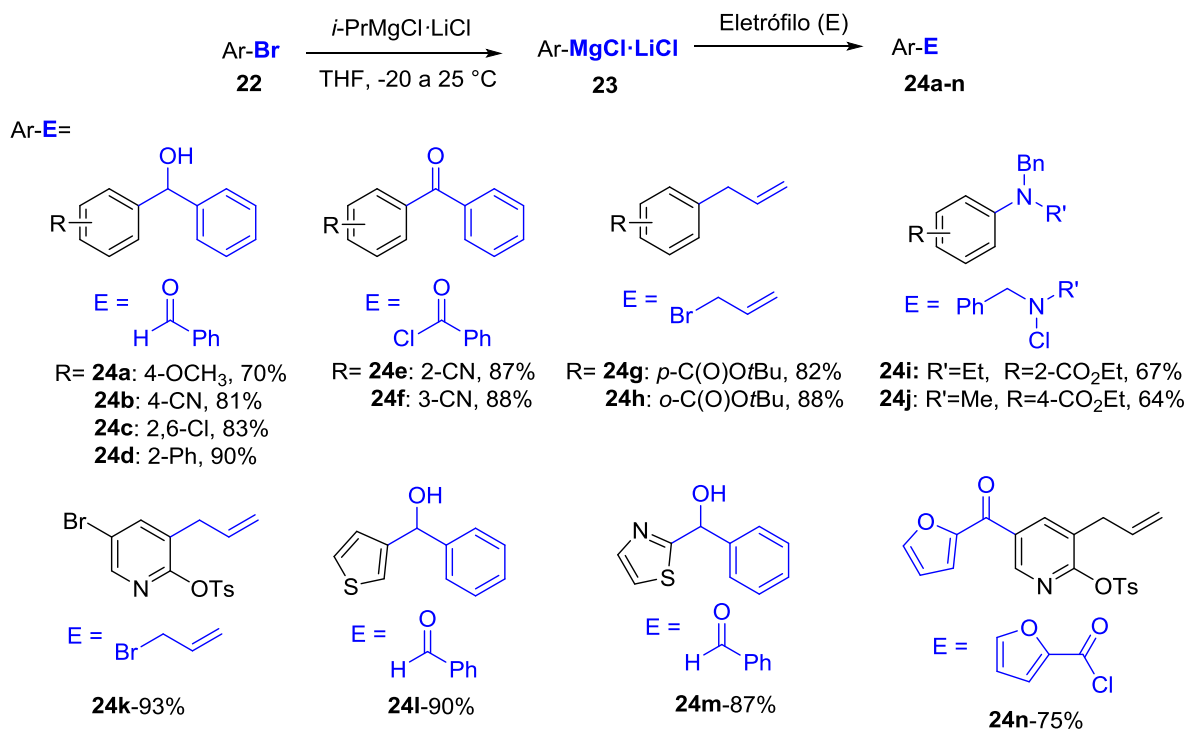
Dando continuidade aos estudos com o $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, Krasovskiy e colaboradores também analisaram a influência de agentes quelantes na reação de troca e demonstraram que a

adição de éteres de coroa ou dioxano à mistura reacional desloca o equilíbrio de Schlenk em favor do reagente $i\text{-Pr}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$. Esse reagente demonstrou ser mais reativo em brometos de arila ricos em elétrons que o reagente $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 8) (KRASOVSKIY; STRAUB; KNOCHEL, 2006).



Esquema 8

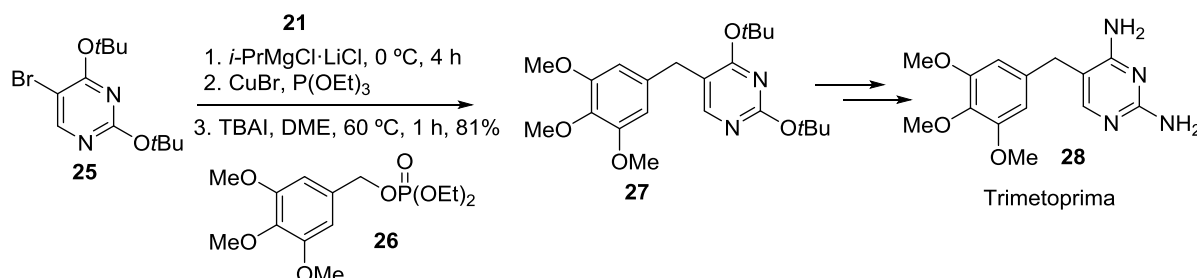
Assim, graças a essas especiais características, tais reagentes foram denominados de turbo Grignard e vêm sendo amplamente utilizados principalmente em brometos aromáticos e heteroaromáticos, permitindo a preparação de compostos altamente funcionalizados (KOPP; KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; LIN; CHEN; KNOCHEL, 2007; MELZIG; RAUHUT; KNOCHEL, 2009; REN; KNOCHEL, 2006; REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; SINHA; KNOCHEL, 2006) (Esquema 9).



Esquema 9

A fim de demonstrar a aplicação desta metodologia na Química orgânica sintética, Kofink e Knochel descreveram uma nova rota para a síntese do antibiótico trimetoprima utilizando somente quatro etapas reacionais e com rendimento global de 52% (KOFINK;

KNOCHEL, 2006). Nesta síntese, os autores utilizaram o turbo Grignard para realizar a troca Br-Mg com 5-bromo-2,4-di-*tert*-butoxipirimidina, seguida pela reação de acoplamento cruzado com o dietil-fosfato de 3,4,5-trimetoxibenzila fornecendo o intermediário **27**, que após mais 2 etapas reacionais levou a trimetoprima desejada (Esquema 10).

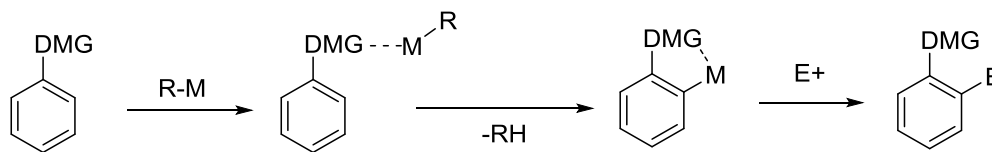


Esquema 10

1.1.2. Reação de metalação dirigida

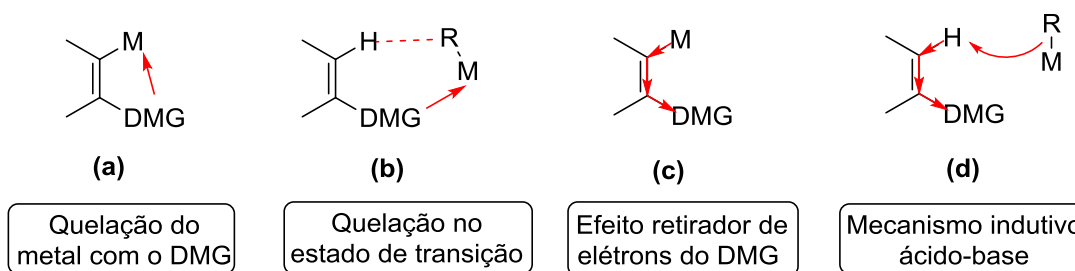
A metalação de um anel aromático consiste na transferência de um metal de um reagente organometálico ou de amidetos metálicos para um substrato aromático pela troca com um átomo de hidrogênio. Reagentes alquil-potássio e alquil-sódio são fortes o suficiente para desprotonar o benzeno, entretanto, compostos organolítio necessitam de uma ativação adicional para que a reação suceda eficientemente. Dessa forma, anéis aromáticos que retêm grupos funcionais contendo heteroátomo (grupos *orto*-dirigentes) sofrem reação de metalação mais facilmente que o benzeno, sendo essa reação denominada de metalação dirigida (ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974).

A reação de metalação dirigida ou *orto*-metalção (DoM - *Direct ortho-Metalation*) foi descrita pela primeira vez entre 1939 e 1940 por Gilman et al. e Wittig et al., independentemente (GILMAN; BEBB, 1939; WITTIG; FUHRMANN, 1940). Tal transformação baseia-se na desprotonação na posição *orto* de um anel aromático orientada por um grupo funcional contendo heteroátomo (DMG - *Direct Metalation Group*), que, por sua vez, pode reagir com diferentes eletrófilos gerando produtos 1,2-dissubstituídos (Esquema 11).



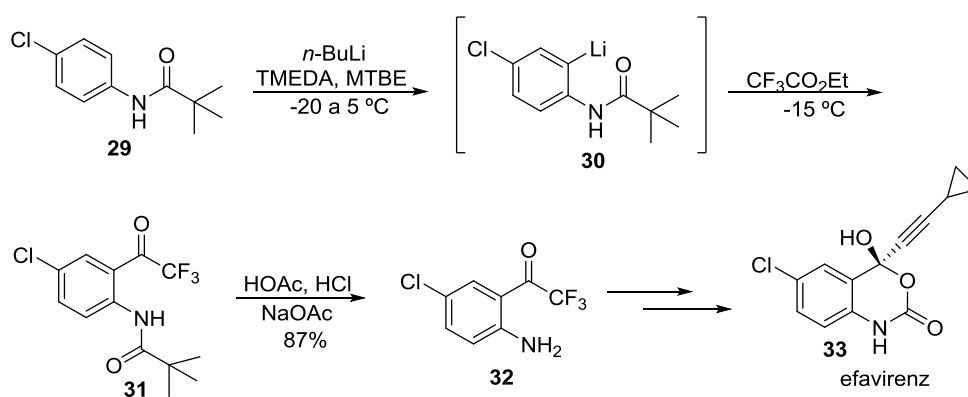
Esquema 11

Os grupos *orto*-dirigentes podem influenciar a metalacção dirigida por meio do efeito de proximidade induzido pelo complexo CIPE (*Complex-Induced Proximity Effect*). Essa influência pode se dar de duas formas: (1) por quelação, (a) estabilizando o metal na posição *orto* ou (b) por quelação no estado de transição ou (2) por efeito indutivo, (c) estabilizando a carga negativa na posição orto e/ou (d) diminuindo o pKa do átomo de hidrogênio adjacente a este (Figura 3) (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

Figura 3. Efeito do grupo *orto*-dirigente

Em naftalenos 1-substituídos, a natureza do grupo funcional pode influenciar tanto na formação de produtos por *orto*-dirigência como também por *peri*-dirigência (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Enquanto geralmente grupos funcionais altamente quelantes geram produtos na posição *orto* e *peri*, grupos que possuem o efeito dirigente derivado principalmente na sua capacidade de acidificar hidrogênios vizinhos, somente geram produtos na posição *orto* (fatores estereos e condições termodinâmicas ou cinéticas também influenciam a regioselectividade dessas reações) (Esquema 12) (CLAYDEN et al., 1999).

As primeiras bases utilizadas nas reações de metalacão dirigida foram os alquil-lítios, como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi e MeLi. A alta solubilidade em éteres e alcanos, além da facilidade de serem obtidas comercialmente, permitiram a utilização dessas bases fortes na metalacão de diversos arenos e compostos heteroaromáticos (WAKEFIELD, 1974; RAPPOPORT; MAREK, 2008). Graças a sua ampla aplicabilidade, tais reagentes são frequentemente empregados tanto na síntese de moléculas com atividade biológica como na de produtos naturais. Um exemplo interessante dessa aplicação é a síntese do efavirenz (Esquema 13) (THOMPSON et al., 1998), um potente antiviral que, em combinação com outro antiviral, o indinavir, apresenta excelentes resultados no tratamento da Aids (HAAS et al., 2001).



Esquema 13

Apesar de amplamente utilizados em diversos tipos de reações, os reagentes alquil-lítio denotam desvantagens que limitam seu uso em reações de metalacão dirigida diante de alguns substratos: (1) em geral apresentam baixa tolerância a diversos grupos funcionais (éster, nitro, ciano, etc.), principalmente devido à alta nucleofilicidade desses reagentes; (2) substratos halogenados podem sofrer reações competitivas de troca halogênio-lítio ou reações de eliminação por formação do intermediário arino; (3) diversos compostos aromáticos heterocíclicos sofrem reações competitivas de adição nucleofílica (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994; BRUCKNER, 2002; CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006). Diante disso, na metade do século passado, amidetos de lítio (bases fortes e pouco nucleofílicas) começaram a ser estudados, sendo, desde então, ferramentas primordiais em reações de metalacão dirigida (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994; COLLUM; MCNEIL e RAMIREZ, 2007; GALIANO-ROTH e COLLUM, 1989; HAAG et al., 2011; HAMELL e LEVINE, 1950; MONGIN e QUÉGUINER, 2001; OLOFSON e DOUGHERTY, 1973; TURCK et al., 2001).

Em 1950, Hamell e Levine sintetizaram os primeiros amidetos de lítio, o dietilamideto de lítio, o di-isopropilamideto de lítio e o *N*-fenil-*N*-metilamideto de lítio (HAMELL; LEVINE, 1950). Os estudos pioneiros desses pesquisadores possibilitaram a síntese de outros amidetos de lítio e diversos estudos sobre a sua reatividade e estrutura. Na figura 5 podemos visualizar a estrutura de alguns dos amidetos de lítio mais populares empregados na síntese orgânica.

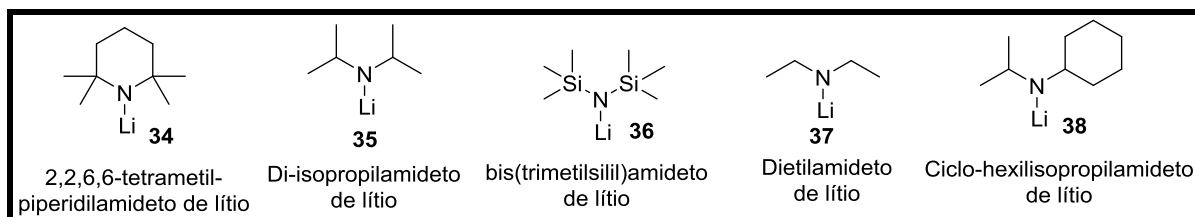
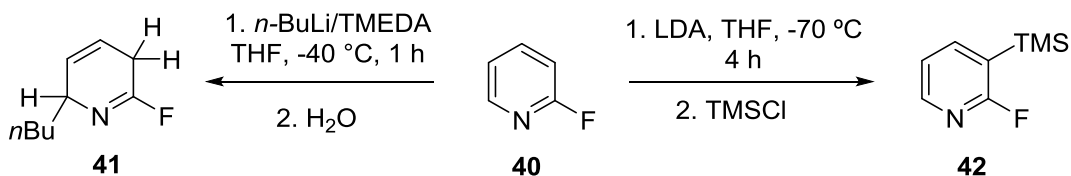


Figura 5. Amidetos de lítio mais populares empregados na síntese orgânica

Geralmente, os amidetos de lítio apresentam as mesmas características em termos de agregação e solvatação que os compostos organolítio. A ligação N-Li tem propriedades análogas à ligação C-Li, já que ambas possuem comprimentos similares e forte caráter iônico. Apesar disso, os di-alquilamidetos de lítio, mais volumosos por serem estericamente impedidos, geralmente agem exclusivamente como bases, sendo, considerados reagentes pouco nucleofílicos (WAKEFIELD, 1974; RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994). Deste modo, diversos compostos com grupos funcionais sensíveis aos organolítios apresentam alta tolerância aos di-alquilamidetos de lítio volumosos, permitindo que reações de metalação dirigida ocorram sem afetar o grupamento presente na estrutura do substrato. Tais amidetos também permitem que substratos susceptíveis à adição nucleofílica por agentes alquil-lítio sofram reações de *orto*-metalção de forma completa, evitando assim a formação de subprodutos indesejados (RAPPOPORT; MAREK, 2008).

Um exemplo interessante da importância desses amidetos de lítio em reações de metalção dirigida pode ser observado utilizando a 2-fluoropiridina (**40**) como substrato (GÜNGÖR; MARSAIS e QUEGUINER, 1981; MARSAIS; GRANGER e QUEGUINER, 1981). A reação desse composto com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C e subsequente hidrólise fornece o produto de adição nucleofílica a 2-butil-6-fluoro-2,5-di-hidropiridina (**41**) com 65% de rendimento (purificado por destilação e armazenado a 0 °C). Todavia, quando se emprega LDA a -70 °C, somente o produto de metalção **42** é observado após adição do TMSCl em 82% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14

A despeito da abrangente aplicação das bases de lítio descritas até o momento nas reações de *orto*-metalação, os intermediários reacionais formados a partir desse metal (lítio), por serem altamente reativos, podem gerar diversos subprodutos indesejados, tais como: dímeros (reação de um intermediário organolítio com o próprio substrato), produtos de adição nucleofílica e produtos reacionais provenientes do ataque desses intermediários a grupos funcionais presentes em si próprios (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Além disso, a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva e a baixa estabilidade dos amidetos de lítio em soluções de THF em temperatura ambiente (geração *in situ* desses reagentes), dificulta a reprodução dessas reações em escala industrial (EATON; MARTIN, 1988).

Além das bases descritas até o momento, inúmeras classes de bases metálicas foram desenvolvidas nos últimos tempos a fim de promover a metalação de arenos e heteroarenos (HAAG et al., 2011; MULVEY et al., 2007; SCHLOSSER e MONGIN, 2007; SCHLOSSER, 2001); cada qual com suas vantagens e desvantagens diante das outras classes de bases. Entre elas vale ressaltar:

- As bases de Hauser (R_2NMgX e $(R_2N)_2Mg$) permitiram a metalação *orto*-dirigida de alguns substratos com grupos funcionais sensíveis, evitando reações secundárias indesejadas frequentemente observadas em bases de lítio. Contudo, apresentavam como grande limitação a baixa solubilidade em solventes orgânicos, fazendo-se necessário o seu uso em excesso (até 12 equivalentes) (EATON; LEE; XIONG, 1989; EATON; XIONG; GILARDI, 1993; HAUSER; WALKER, 1947; KONDO; YOSHIDA; SAKAMOTO, 1996; OOI; UEMATSU; MARUOKA, 2003; SHILAI; KONDO; SAKAMOTO, 2001).

- Os organomagnesiatos de lítio (R_3MgLi e $R_2Mg(TMP)Li$) permitiram a metalação seletiva de diversos compostos aromáticos em temperaturas mais suaves quando comparados com as bases de lítio, e demonstraram maior reatividade que as bases de Hauser (ANDRIKOPOULOS et al., 2005; AWAD et al., 2004; GRAHAM et al., 2006; MULVEY et al., 2007; WITTIG, 1958).

- As superbases (LiC-KOR) permitiram a metalação de benzenos não ativados em razão da ação simbiótica dos metais. Porém, por ainda serem bases de lítio e por serem mais reativas que o *n*-BuLi, possuem as mesmas desvantagens dos reagentes de lítio descritos anteriormente (CAUBERE, 1993; GROS e FORT, 2002; LOCHMANN, 2000; SCHLOSSER; JUNG e TAKAGISHI, 1990; SCHLOSSER e MONGIN, 2007; SCHLOSSER, 2001).

Em 2006, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas de lítio e magnésio ($R_2NMgCl \cdot LiCl$ e $(R_2N)_2Mg \cdot 2LiCl$) (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006). Essa combinação de amidetos metálicos estericamente impedidos (pouco nucleofílicos) com LiCl produziu bases mais reativas e solúveis em THF. O maior caráter covalente da ligação N-Mg dessas bases evita que muitos subprodutos comumente encontrados em reações de metalação com bases de lítio sejam formados (HAAG et al., 2011; KLATT; MARKIEWICZ, et al., 2014). A estrutura de algumas dessas bases está inserida na Figura 6.

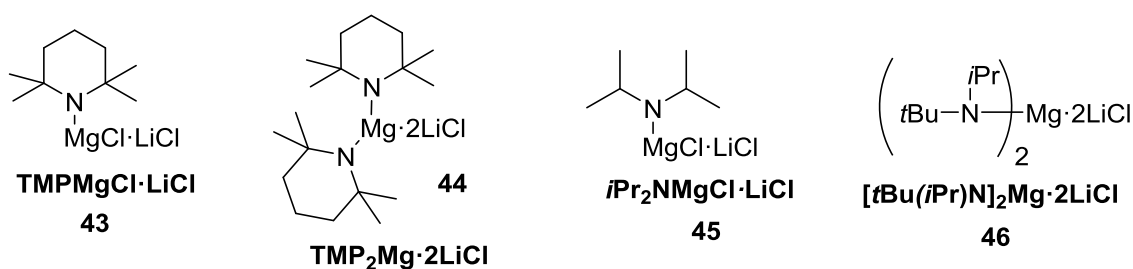
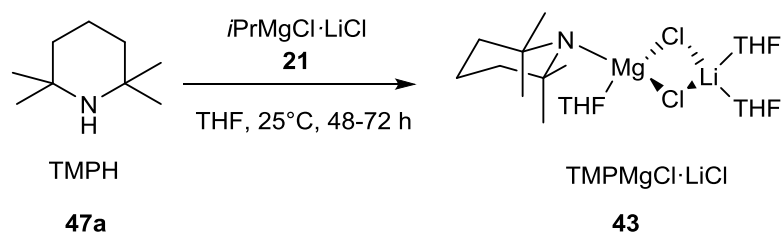


Figura 6. Exemplos das novas bases mistas de lítio e magnésio

A primeira base planejada e sintetizada pelo grupo acima foi a TMPMgCl·LiCl (Monobase de Knochel-Hauser), obtida em rendimentos quantitativos (1,2 M) pelo tratamento do TMPH com o turbo Grignard (*i*-PrMgCl·LiCl) em THF a 25 °C por 48-72 horas (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006) (Esquema 15). Essa base demonstrou-se bastante solúvel em THF, sugerindo que, quando em solução, esteja na sua forma monomérica, fato confirmado por García-Álvarez e colaboradores por meio da resolução da estrutura cristalina da TMPMgCl·LiCl (Esquema 15) (GARCÍA-ALVAREZ et al., 2008). Entretanto, o mesmo não foi observado para a base *i*-Pr₂NMgCl·LiCl que apresentou uma solubilidade muito inferior (0,6 M em THF) e, conseqüentemente, uma reatividade reduzida se comparada com a TMPMgCl·LiCl (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006).



Esquema 15

Deste modo, a metalação dirigida com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ vem permitindo a metalação de compostos aromáticos com diferentes grupos funcionais, nas mais diversas posições do anel benzênico, sendo esta reação facilitada na presença de substituintes retiradores de elétrons. Compostos heteroaromáticos tanto ricos quanto pobres em elétrons também são metalados com facilidade diante desta base. A reação desses intermediários mistos de lítio e magnésio produzidos a partir desta base com diferentes eletrófilos vem proporcionando a síntese de uma variedade de compostos aromáticos altamente funcionalizados. Na figura 7 estão expostos alguns desses intermediários mistos de lítio e magnésio que posteriormente foram funcionalizados por diversos eletrófilos (BOUDET; DUBBAKA; KNOCHEL, 2008; BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007; CRESTEY; ZIMDARS; KNOCHEL, 2013; DESPOTOPOULOU; KLIER; KNOCHEL, 2009; HAAS; MOSRIN; KNOCHEL, 2013; KLATT et al., 2014; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006; MONZON; KNOCHEL, 2009; MOSRIN; KNOCHEL, 2008; PILLER; KNOCHEL, 2009; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013; WUNDERLICH et al., 2010).

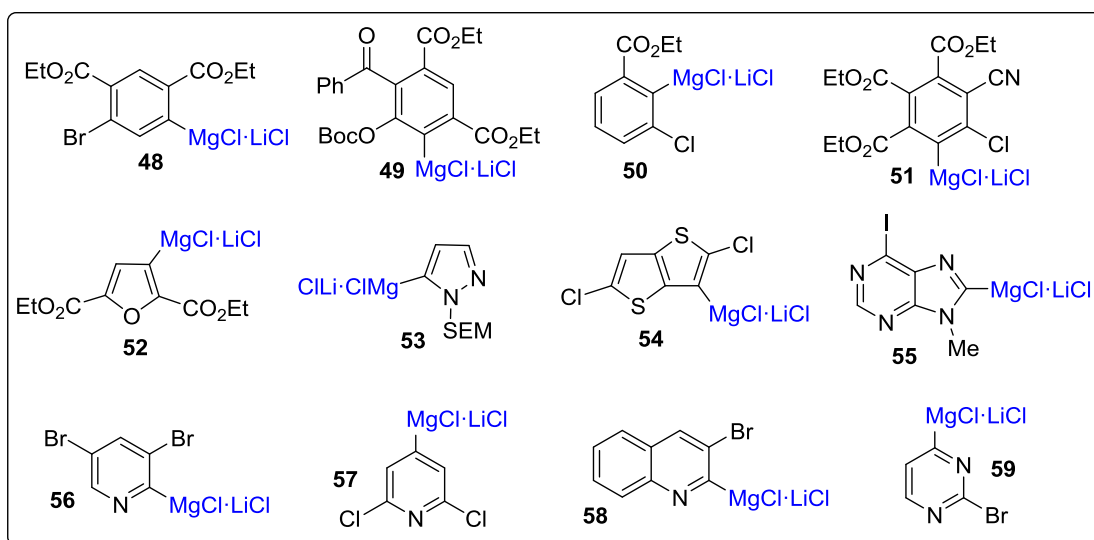
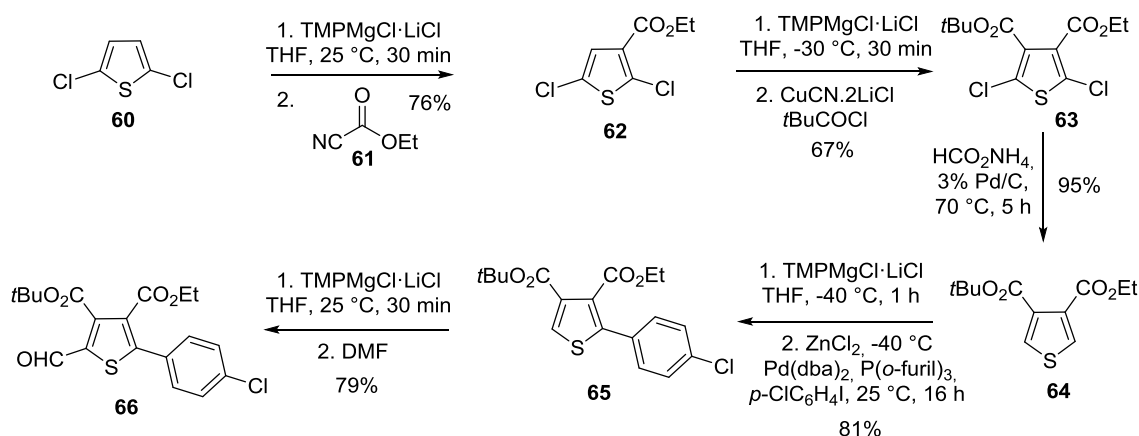


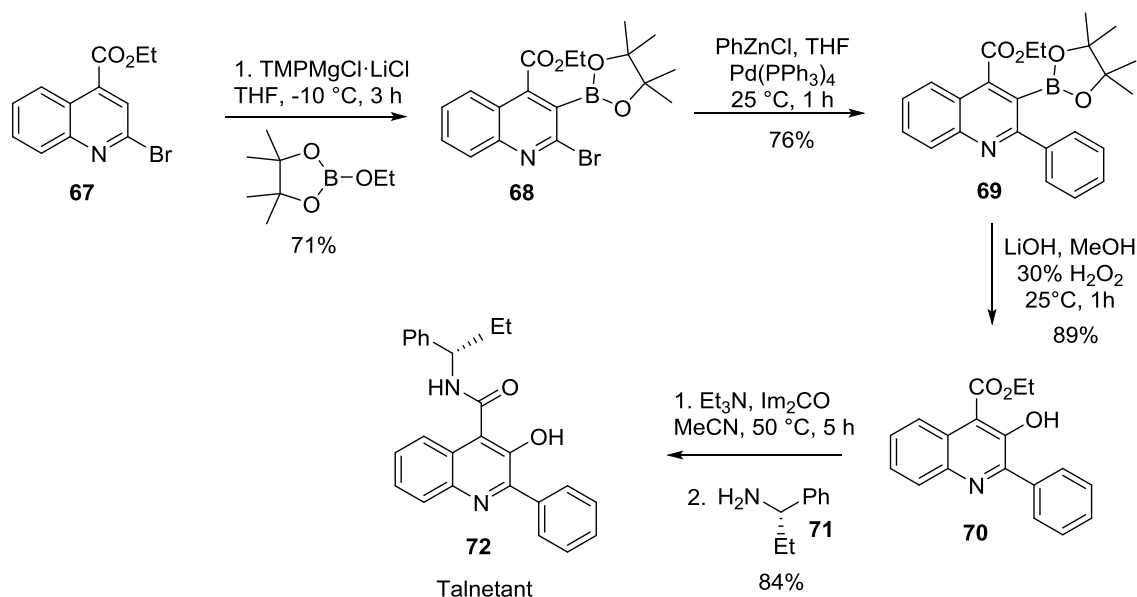
Figura 7. Exemplos de intermediários mistos de lítio e magnésio

A metalação de alguns substratos sucessivas vezes por meio da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ permite a preparação de compostos aromáticos totalmente funcionalizados (HAAS; MOSRIN; KNOCHEL, 2013; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006; PILLER; KNOCHEL, 2009). Como Piller & Knochel descreveram na funcionalização das quatro posições do tiofeno utilizando a monobase de Knochel-Hauser (PILLER; KNOCHEL, 2009). Assim, a reação do 2,5-diclorotiofeno (**60**) com **43** seguida pela reação com cianoformiato de etila (**61**) levou ao tiofeno éster-substituído **62** em 76% de rendimento. Uma segunda metalação do substrato **62** com subsequente reação de acilação, gerou o tiofeno **63** em 67% de rendimento. Após a remoção dos dois átomos de cloro (responsáveis por impedir a metalação nas posições mais ácidas 2 e 5 e aumentar a reatividade das posições 3 e 4) por redução catalisada por paládio, mais duas subseqüentes metalações foram realizadas, gerando o produto **66** completamente funcionalizado em bons rendimentos (Esquema 16).



Esquema 16

Pouco após a primeira publicação sobre a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, em 2007, Boudt et al. utilizaram esse reagente em uma das etapas reacionais da síntese total do talnetant, um antagonista do receptor NK3, demonstrando assim a aplicabilidade desse reagente na síntese de agentes terapêuticos (Esquema 17) (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007).



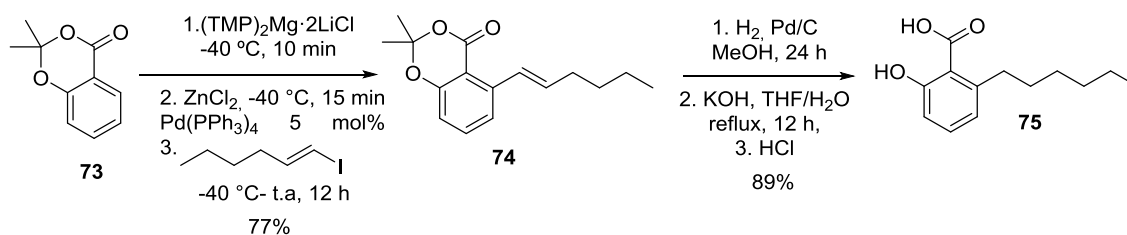
Esquema 17

Dando sequência à síntese desta classe de bases, outra base mista de lítio e magnésio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi preparada pelo mesmo grupo, reagindo a primeira base com o TMPLi , em THF a 0 °C por 30 min (0,6 M em THF). Em geral, a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ mostrou ser a mais poderosa e seletiva, permitindo a reação com substratos menos ativados (substituintes doadores de elétrons) em um curto período de tempo (BOUDET; DUBBAKA; KNOCHER, 2008; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007; DESPOTOPOULOU et al., 2009; GROLL et al., 2013; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHER, 2013). Em razão da grande eficiência das bases do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot \text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ diante de diversos substratos, estas foram objeto de uma patente internacional, cujo registro foi licenciado para a empresa multinacional Chemetall (UNIVERSITY MUNICH LUDWIG MAXIMILIANS, 2008). Atualmente, a base $\text{TMPMgCl}\cdot \text{LiCl}$ é comercializada pela empresa Sigma-Aldrich.²

Em 2007, um produto natural encontrado no óleo essencial da *Pelargonium sidoides* DC foi preparado com sucesso por Clososki et al a partir da reação da dioxinona **73** com a $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ a -0 °C por 10 minutos seguido pelo acoplamento cruzado de Negishi com o iodeto de (*E*)-1-hexenila. A hidrogenação da ligação dupla e subsequente clivagem da dioxinona com excesso de KOH resultou no produto desejado, o ácido 6-hexilsalicílico (**75**)

² Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/703540?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 05 jan. 2015.

com rendimento global de 83% (Esquema 18) (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHER, 2007).

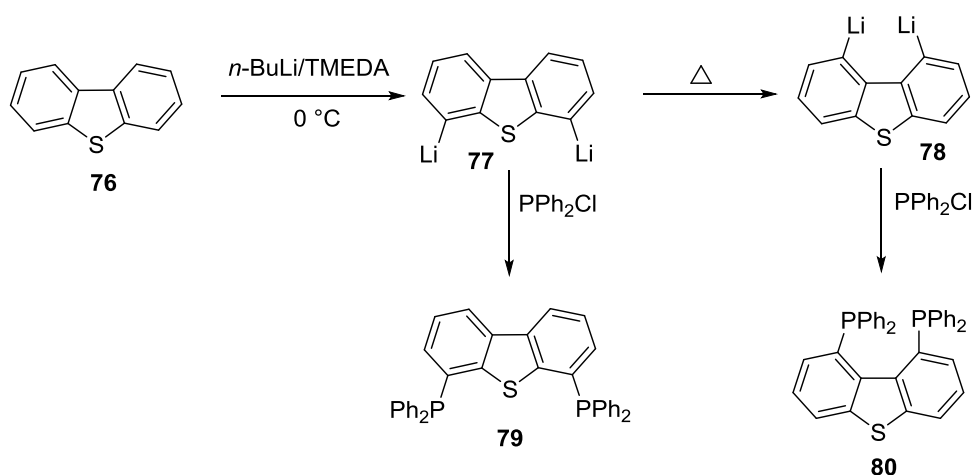


Esquema 18

1.1.2.1. Regiosseletividade das reações de metalação dirigida

A regiosseletividade de uma reação de metalação dirigida depende do controle cinético ou termodinâmico da reação, que por sua vez dependem da natureza da base utilizada, do DMG presente na estrutura, do solvente empregado, da temperatura e tempo reacional.

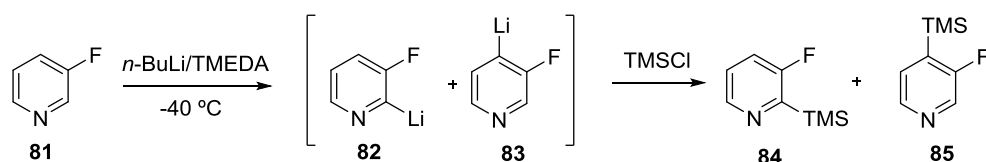
Na literatura é possível encontrar diversos casos de reações de metalação dirigida regiosseletiva em compostos aromáticos e heteroaromáticos (RAPPOPORT; MAREK, 2008; CHEVALLIER; MONGIN, 2008; GROLL et al., 2013; HAAG et al., 2011; KLATT et al., 2014; MONGIN; QUÉGUINER, 2001; TURCK et al., 2001). Um exemplo clássico é a mudança da regiosseletividade com o avanço do tempo e/ou temperatura reacional, em que o sítio metalado mais rapidamente nem sempre corresponde ao organometálico mais estável. Por exemplo, o dibenzotiofeno (**76**), quando submetido à reação de metalação com 2 equivalentes de *n*-BuLi/TMEDA a $0\text{ }^\circ\text{C}$, levou somente ao produto de dupla litiação nas posições *orto* ao átomo de enxofre (**79**) (Esquema 19), mas, quando aquecido, o substrato **77** sofreu uma isomerização que forneceu o produto litiado nas posições 1 e 9 do anel (**80**) promovido pela quelação dos dois átomos de lítio adjacentes pelo TMEDA (HAENEL et al., 1993).



Esquema 19

Efeito similar foi observado quando a 3-fluoropiridina reagiu com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C nos intervalos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h e 6 h, sendo posteriormente tratada com TMSCl. Como detalhado na Tabela 1, o aumento do tempo reacional favorece, quase que exclusivamente, a formação do produto termodinâmico **85** (Tabela 1) (MARSAIS; QUEGUINER, 1983).

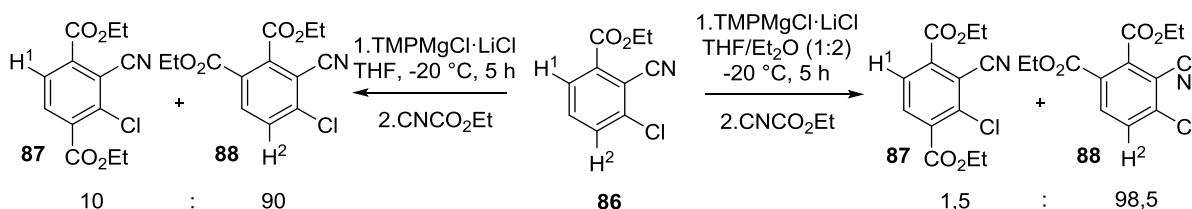
Tabela 1. Efeito do tempo reacional em reações de metalação dirigida com 3-fluoropiridina



Tempo reacional (h)	Produto (84) Rend. %	Produto (85) Rend. %
0,5	60	5
1	50	16
2	40	30
4	20	50
6	5	70

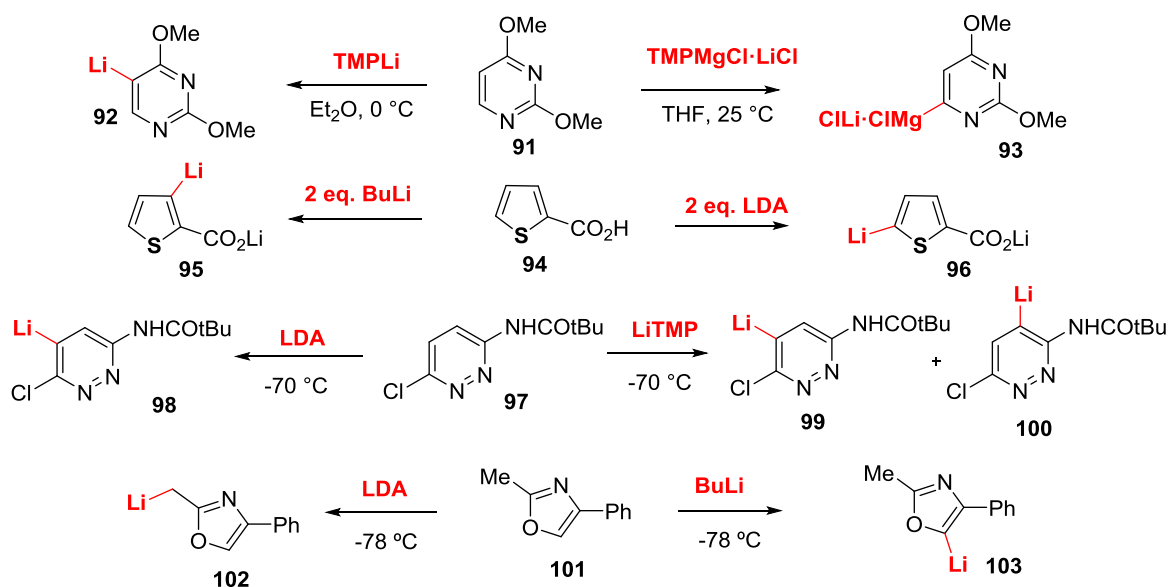
Lin e colaboradores, em 2006, demonstraram outra variante responsável pela alteração na razão regioisomérica em reações de metalação dirigida: a mistura de solventes (LIN; BARON; KNOCHER, 2006). Os autores evidenciaram que a metalação do composto **86** com

TMPMgCl·LiCl gerou uma desprotonação competitiva do próton H-1 com o próton H-2 em uma proporção de 90:10 em THF como solvente; todavia, foi possível um aumento dessa proporção (98,5/1,5) quando uma mistura de solventes, THF/Et₂O (1:2), foi empregada (Esquema 20).



Esquema 20

Outra variante muito utilizada pelos químicos sintéticos na metalação regioseletiva de um anel aromático é o emprego de diferentes bases metálicas. No esquema a seguir denotam-se vários exemplos reacionais que levaram a esse tipo de comportamento regioseletivo (Esquema 21) (CARPENTER e CHADWICK, 1985; E. SMITH; S. MOURAD e J. VELANDER, 2002; GROLL et al., 2013; HAAG et al., 2011; KLATT; ROMAN et al., 2014; KNIGHT e NOTT, 1981; MONGIN e QUÉGUINER, 2001; MOSRIN; BOUDET e KNOCHEL, 2008; TURC et al., 1993, 2001; WADA; YAMAMOTO; KANATOMO, 1987; TURCK; PLÉ; QUÉGUINER, 1994).



Esquema 21

1.1.3. Reações de acoplamento cruzado

Ao longo das últimas quatro décadas, a reação de acoplamento cruzado evoluiu extraordinariamente, sendo considerada na atualidade um dos métodos mais importantes e aplicáveis na formação de ligações carbono-carbono (BOLM, 2012; JOHANSSON SEECHURN et al., 2012). Tal reconhecimento se tornou real quando, em 2010, Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram contemplados com o prêmio Nobel de Química por suas contribuições no desenvolvimento de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Essas reações revolucionaram a forma de construir novas moléculas, permitindo de maneira simples a formação de ligações C-C que anteriormente exigiam operações complexas ou não eram possíveis por meio de técnicas clássicas (BOLM, 2012; JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; NEGISHI, 2011).

Os catalisadores de paládio estão entre os grandes responsáveis por facilitar tais transformações, tolerando uma ampla variedade de grupos funcionais e permitindo, na maior parte dos casos, que as reações ocorram sob condições suaves. Atualmente, diversos complexos catalíticos de paládio estão disponíveis comercialmente, sendo caracterizados pelos diferentes ligantes e/ ou ânions presentes em sua estrutura, os quais são cruciais na determinação da velocidade e equilíbrio reacional (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b).

Todavia, como complexos de Pd⁰ são sensíveis ao ar e ao oxigênio, a preparação dessas espécies *in situ* a partir de reagentes de Pd^{II} e agentes redutores tornou-se um dos métodos mais convenientes para a obtenção dessas espécies catalíticas. Tais reagentes de Pd^{II} podem ser reduzidos a Pd⁰ por meio de diversos agentes redutores, como: fosfinas, aminas, álcoois, hidretos metálicos, alcenos, monóxido de carbono e até mesmo por compostos organometálicos. Contudo, sabe-se que as atividades catalíticas dos complexos de Pd⁰ gerados *in situ* nem sempre se assemelham, portanto aconselha-se que testes com diferentes reagentes de Pd^{II} sejam realizados, a fim de encontrar o catalisador mais eficiente para cada tipo de reação (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

O acoplamento cruzado catalisado por paládio consiste principalmente na formação de ligações sp²-sp² ou sp²-sp, entre haletos (ou triflatos) vinílicos ou arílicos (ou alquílicos, alquinílicos) e reagentes organometálicos intermediadas pelo Pd⁰. O mecanismo simplificado para esta transformação inicia-se tipicamente com a adição oxidativa do haleto (ou triflato)

arílico/vinílico ao complexo de Pd^0 seguida pela transferência de um grupo orgânico do organometálico para o complexo organopaládio (transmetalção). O intermediário diorganopaládio (II) sofre então uma eliminação redutiva, fornecendo o produto de acoplamento cruzado desejado (III) e regenerando o catalisador Pd^0 (Figura 8) (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

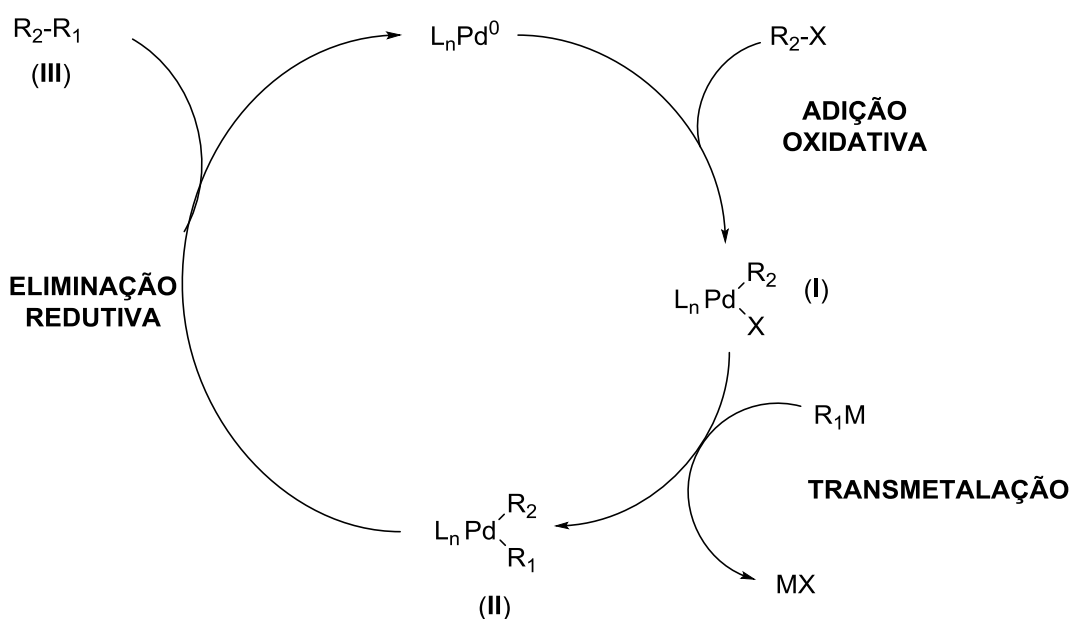


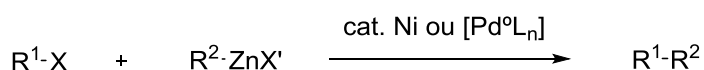
Figura 8. Mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio

Embora uma grande variedade de reagentes organometálicos (R-M) possa ser empregada em reações de acoplamento cruzado (M= Li, Mg, Zn, Zr, B, Al, Sn, Si, Cu, entre outros), algumas classes se sobressaíram em razão da facilidade na preparação dos organometálicos e pela baixa reatividade destes perante grupos funcionais comumente presentes nos substratos (JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; NEGISHI, 2011; TSUJI, 2004). Como exemplo, pode-se destacar o uso de organoestannanos (acoplamento de Stille), de organoboratos (acoplamento de Suzuki-Miyaura) e de organozinco (acoplamento de Negishi). Em virtude da simplicidade na preparação dos reagentes organozinco *in situ* por transmetalção com os correspondentes intermediários reacionais de organolítio e organomagnésio e da possibilidade de subsequente acoplamento de Negishi “one pot”, este foi um dos métodos escolhidos durante este trabalho para a funcionalização de indolizinas (NEGISHI, 2011), assim, adiante discutiremos detalhadamente a reação de acoplamento cruzado de Negishi.

1.1.3.1. Reação de acoplamento cruzado de Negishi

Em 1976, Ei-ichi Negishi iniciou uma série de estudos visando à utilização de organometálicos mais quimiosseletivos em reações de acoplamento cruzado com haletos orgânicos, a fim de substituir os reagentes de organolítio e Grignard que eram empregados nesse tipo de reação e responsáveis pela sua baixa quimiosseletividade (KING et al., 1978; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977; KING et al., 1978; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977).

Os compostos organozircônio e organoalumínio foram os primeiros organometálicos empregados por Ei-ichi Negishi (BABA; NEGISHI, 1976; NEGISHI; VAN HORN, 1977). Os resultados positivos obtidos por meio desses estudos estimularam a utilização de espécies organometálicas ainda menos reativas, como os reagentes organozinco (BHANU PRASAD et al., 1997; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977). Como consequência, Ei-ichi Negishi desenvolveu em 1977 o emprego de compostos organozinco, como nucleófilos em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio ou níquel. Esses compostos demonstraram alta reatividade e superior seletividade diante dos organometálicos utilizados até aquele momento, tolerando diversos grupos funcionais e fornecendo os produtos desejados sob condições suaves em bons rendimentos. A seguir pode-se visualizar o esquema geral dessa reação (Esquema 22) (JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; TSUJI, 2004, LI; GRIBBLE, 2007; NEGISHI; MEIJERE, 2002).



R¹: arila, benzila, vinila, propargila, acila

R²: alquila, alquinila, arila, vinila, benzila

X: Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc

X': Cl, Br, I

Esquema 22

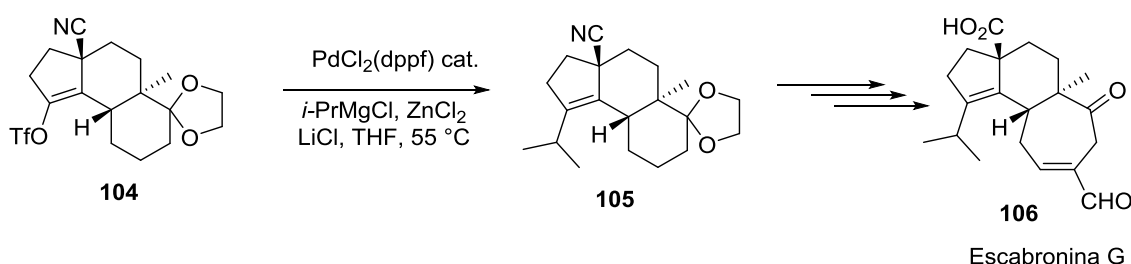
Os reagentes organozinco são usualmente preparados e empregados *in situ* por transmetalção de reagentes de Grignard ou organolítio com haletos de zinco (ZnX₂). Também podem ser preparados por adição oxidativa direta de zinco metálico ativado a alguns haletos orgânicos (CAREY; SUNDBERG, 2007b). Em 1997, Prasad e colaboradores desenvolveram uma metodologia simples que permitiu a preparação de reagentes

organozincos contendo heterociclos nitrogenados por meio da adição oxidativa direta de haletos orgânicos a Zn^0 dust ('em pó') (BHANU PRASAD et al., 1997).

O mecanismo proposto para essa reação é o mesmo apresentado anteriormente na Figura 8, em que o ciclo catalítico é composto de três etapas: a adição oxidativa, a transmetalção e a eliminação redutiva. A diferença está na etapa de transmetalção, em que em vez de um organometálico generalizado (R_1M), temos o organozinco, que troca sua porção orgânica pelo haleto ou triflato contido no complexo de paládio (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

Assim, a reação de acoplamento cruzado de Negishi, que se iniciou com a preparação de compostos biarílicos assimétricos, atualmente permite tanto a formação de ligações carbono sp^2 - sp^2 como também sp^2 - sp e sp^2 - sp^3 , sendo uma ferramenta importantíssima na construção de ligações C-C (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007).

Um exemplo da aplicação sintética dessa reação foi reportado por Watters em 2005, na síntese da Escabronina G, um indutor da produção do fator neurotrófico, possível fármaco para doenças degenerativas (Parkinson e Alzheimer). Através da reação de acoplamento de Negishi catalisada pelo $PdCl_2(dppf)$, os autores inseriram com sucesso o grupamento isopropila (um carbono sp^3 secundário) no substrato **104**, fornecendo o composto **105** em 75% de rendimento. A escabronina G foi obtida após mais algumas etapas sintéticas (Esquema 23) (WATERS et al., 2005).



Esquema 23

Desde sua descoberta, a reação de acoplamento cruzado de Negishi vem sendo submetida a diversas inovações, algumas buscando a utilização de reagentes menos prejudiciais ao meio ambiente, outras buscando a redução do tempo reacional ou mesmo procurando alternativas diante das desvantagens eminentes do método, entre outras. Dentre estas podemos destacar o emprego de ligantes quirais, de líquidos iônicos, de micro-ondas e de reagentes estáveis de organozincos em estado sólido (MASTRORILLI et al.; 2013;

BERNHARDT et al., 2011; COLOMBE et al., 2013; COTTON; HUERTA e BÄCKVALL, 2003; HERNÁN-GÓMEZ et al., 2014).

Este último foi desenvolvido em 2011 pelo grupo do Professor Knochel, que visava à preparação de reagentes organozincos mais estáveis ao ar e à umidade, permitindo deste modo que esses fossem estocados. Os novos sais estabilizados de organozinco $RZnOPiv \cdot Mg(OPiv)(X) \cdot 2LiCl$ ($X = Cl, Br$ ou I) demonstraram ser estáveis sobre argônio por vários meses, sendo ainda 95% das espécies de zinco consideradas ativas quando expostas ao ar por 5 minutos e 66% quando expostas por 15 minutos (BERNHARDT et al., 2011; COLOMBE et al., 2013; HERNÁN-GÓMEZ et al., 2014).

Até o momento, explanou-se sobre as transformações utilizadas neste trabalho que permitiram a funcionalização de substratos indolizínicos. No próximo tópico serão discutidos conceitos relevantes sobre esse heterociclo, de suma importância para a compreensão desta tese.

1.2. Indolizinas

Das diversas classes de compostos orgânicos existentes na atualidade, os compostos heterocíclicos destacam-se por estarem presentes em diversos processos biológicos, na estrutura de inúmeros fármacos (nifedipina, dipirona, isoniazida, piroxicam, tenofovir, entre outros) e na estrutura de vários compostos empregados no nosso dia a dia (agrotóxicos, corantes, etc.), sendo assim considerados altamente importantes na atualidade. Por exemplo, em 2012, entre os cinco fármacos mais vendidos nos Estados Unidos, quatro possuíam em sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico.³

Atualmente, com os avanços da Química sintética, a obtenção e a derivatização destes compostos vêm possibilitando a síntese de diversos substratos de interesse farmacêutico, químico e biológico, além de permitir a preparação de inúmeros intermediários reacionais.

³Disponível em: http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/2012%20U.S.%20Medicines%20Report/2012_U.S.Medicines_Report.pdf#sthas h.pwqPMFsV.dpuf. Acesso em: 10 nov. 2014.

Desta forma, nos últimos anos, os estudos envolvendo núcleos heterocíclicos apresentaram um aumento considerável, destacando-se o núcleo indolizínico, que obteve seu ano de maior destaque em 2012, com 102 publicações (Gráfico 1).⁴

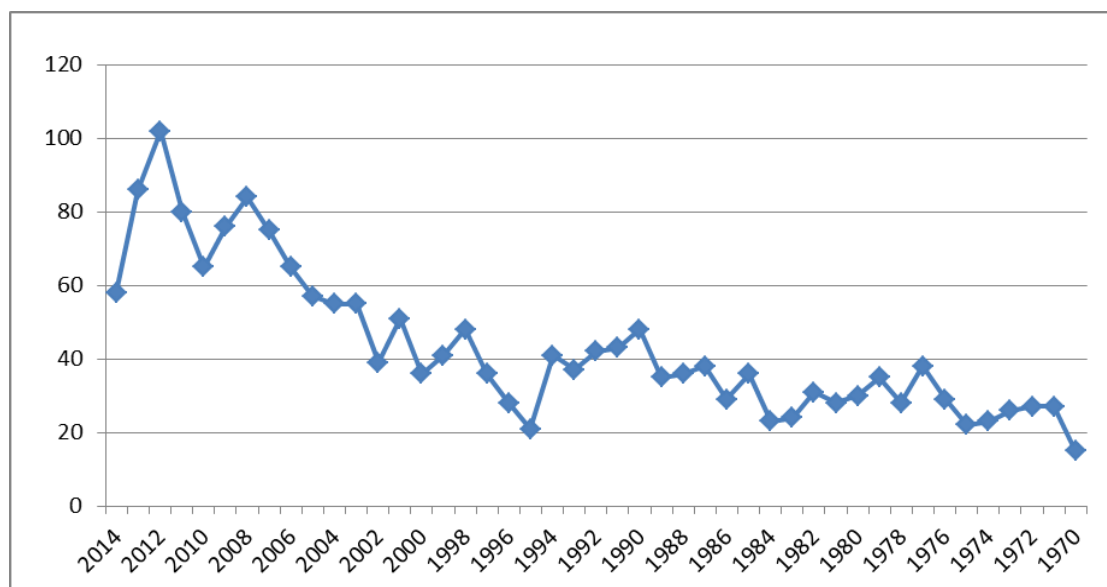


Gráfico 1. Número de publicações envolvendo o núcleo indolizínico por ano

O interesse medicinal e biológico por este núcleo vem sendo um dos grandes responsáveis pelo crescente aumento das pesquisas envolvendo este heterocíclico, uma vez que compostos que contêm o núcleo indolizínico vêm apresentando consideráveis propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antivirais, antitumorais, leishmanicidas, antibacterianas, além de ser aplicadas como depressores do sistema nervoso central, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de fosfatases e antagonistas do receptor da 5-hidroxitriptamina (BERMUDEZ et al., 1990; DAWOOD et al., 2006; DE BOLLE et al., 2004; GUBIN et al., 1992, 1993; GUNDERSEN et al., 2003, 2007; GUPTA, 2003; HARRELL, 1970; HAZRA et al., 2011; JAMES et al., 2006; KITADOKORO et al., 1998; MEDDA et al., 2003; MUTHUSARAVANAN et al., 2010; OSLUND; CERMAK; GELB, 2008; WEIDE et al., 2006). Na Figura 9 são exemplificados alguns desses compostos.

⁴Disponível em: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>. Acesso em: 11 nov. 2014.

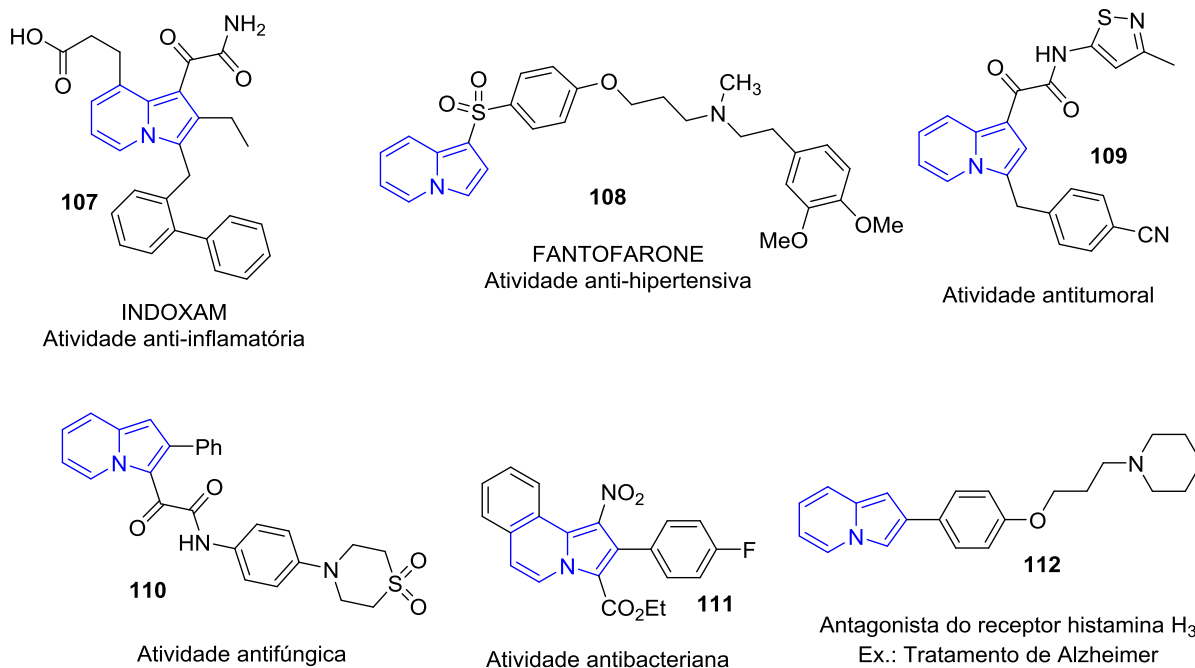


Figura 9. Exemplos de compostos indolizínicos com propriedades medicinais

Ademais, seus derivados parcialmente ou totalmente hidrogenados encontrados na natureza na forma de alcaloides, como a castanospermina, a lentiginosina e a swainsonina, apresentam potente atividade inibitória contra diferentes glicosidases (ITO e KIBAYASHI, 1990; MICHAEL, 2001; TOYOOKA; ZHOU e NEMOTO, 2008; WANG et al., 2003) (Figura 10).

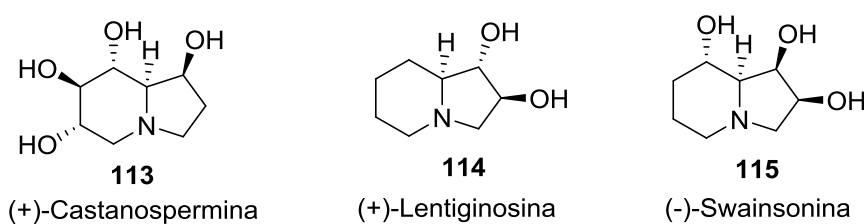
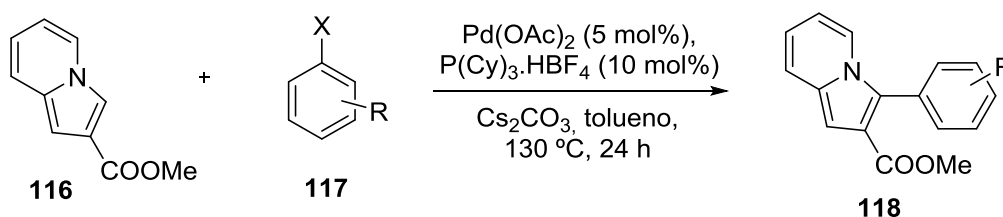


Figura 10. Exemplos de alcaloides indolizínicos

Além do interesse medicinal e biológico, algumas indolizinas destacam-se por possuírem forte fluorescência na região do UV-visível, podendo ser aplicadas como materiais eletroluminescentes em dispositivos optoeletrônicos, corantes, sensores e bio-marcadores. Por exemplo, Lan e colaboradores sintetizaram uma variedade de indolizinas 2,3-dissubstituídas através da ativação C-H, com propriedades fluorescentes. Os novos fluoróforos marcaram com sucesso células A375, exibindo seu futuro potencial como sondas fluorescentes

(Esquema 24) (DELATTRE et al., 2005; KIM et al., 2008a; LIU et al., 2012; SURPATEANU et al., 2007).



Esquema 24

Apesar da importância e do crescente interesse visualizado nestes últimos anos pelas indolizinas, este substrato ainda é pouco explorado se comparado a outros núcleos heterocíclicos.

1.2.1. Estrutura e síntese das indolizinas

Comumente denominado de indolizina, o núcleo heterocíclico descrito na Figura 11 também pode ser encontrado na literatura como pirrolo[1,2-*a*]piridina, pirrocolina, pirrodina e 8-pirrolopiridina (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY; RESS, 1984). Esse heterociclo possui um sistema de deslocalização de 10 elétrons π , em que o átomo de nitrogênio influencia os dois anéis fundidos. Desta forma, o anel de 5 membros possui características parecidas com o pirrol, sendo rico em elétrons, e o anel de 6 membros possui características similares à piridina, sendo deficiente em elétrons. Na Figura 11 podemos visualizar os principais contribuintes de ressonância que expressam o caráter aromático desse núcleo. Embora outras formas canônicas possam ser desenhadas, suas energias são relativamente altas e, portanto, suas importâncias limitadas (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984).

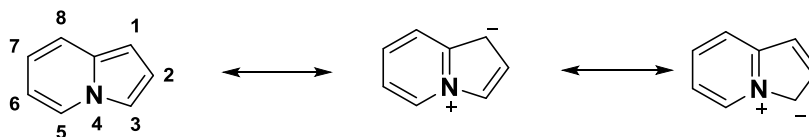
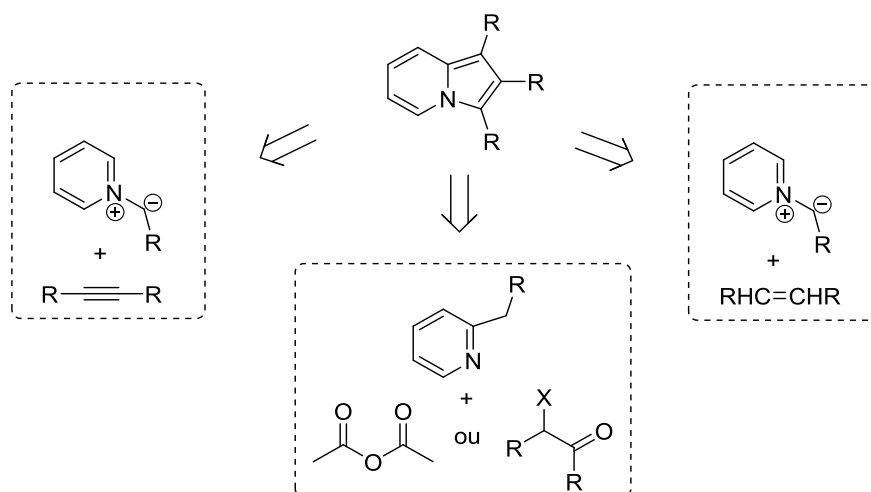


Figura 11. Estruturas canônicas da indolizina

A indolizina possui pK_{aH} de 3,9 e protona no C-3 no núcleo heterocíclico. Por serem mais básicas que o indol (pK_{aH} -3,5), seu cátion possui menor reatividade e maior resistência à polimerização catalisada por ácido que seu isômero (KATRITZKY et al., 2010).

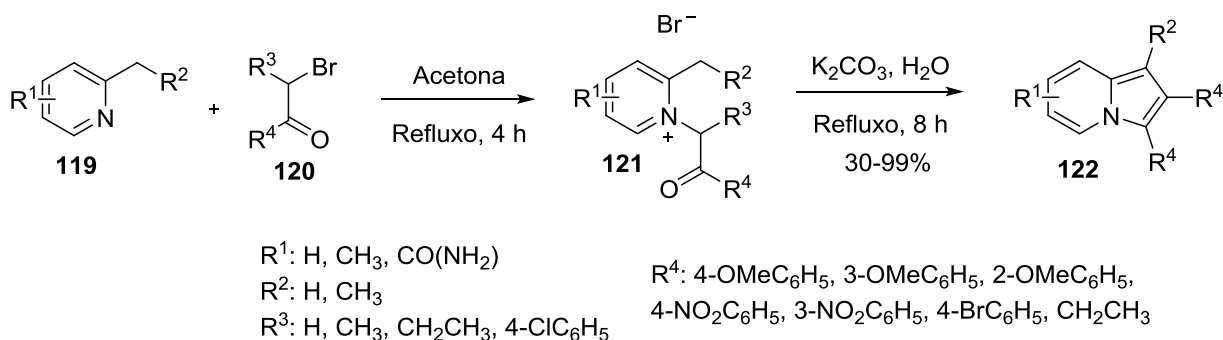
Dos diversos métodos existentes para preparação de indolizinas, podemos destacar as seguintes rotas sintéticas: (1) condensação intermolecular de 2-alkilpiridinas com α -haloacetonas (reação de Tschitschibabin ou Chichibabin) ou com anidridos (reação de Scholtz) e (2) cicloadição 1,3-dipolar de íons piridínicos com alcinos ou alcenos (Esquema 25).



Esquema 25

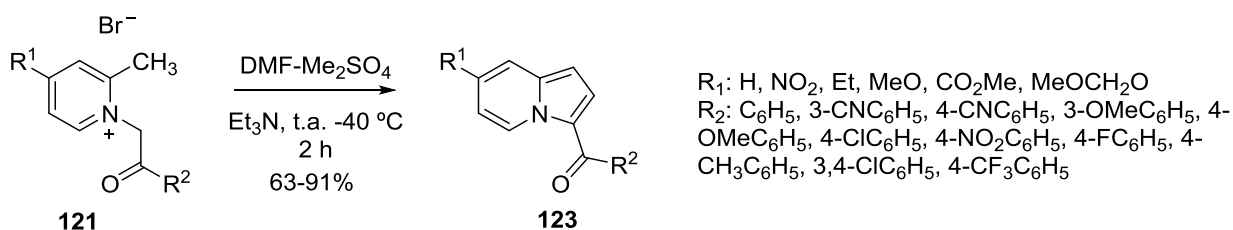
A reação de Tschitschibabin, também denominada de reação de Chichibabin, foi descrita pela primeira vez em 1927, e desde então é um dos métodos mais tradicionais para a preparação de indolizinas. Todavia, essa metodologia não permite a preparação de indolizinas sem substituintes no anel de 5 membros. Esta rota sintética envolve a formação de um sal quaternário de piridíneo a partir de 2-alkilpiridinas e α -haloacetonas, seguida por uma ciclização intramolecular do sal quaternário catalisada por base (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). Como exemplo, podemos citar o trabalho de Chai e colaboradores, que por

meio deste protocolo sintetizou uma variedade de indolizinas 2-substituídas utilizando diferentes picolinas e α -bromocetonas como materiais de partida (CHAI et al., 2003) (Esquema 26).



Esquema 26

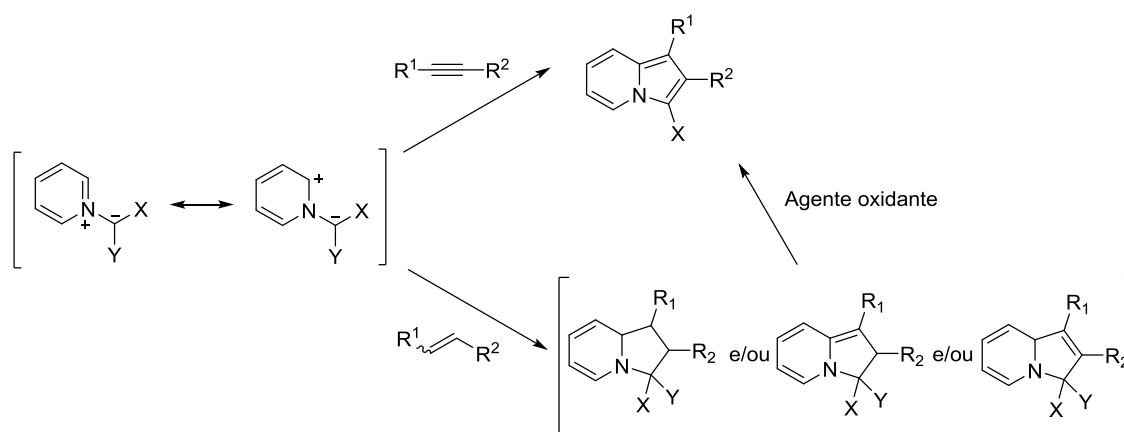
Recentemente, uma variante dessa metodologia foi reportada por Przewloka e colaboradores (PRZEWLOKA et al., 2007), na qual foram sintetizadas diversas indolizinas aciladas na posição 3 do anel (**123**) a partir do sal quaternário de piridínio **121** e do sal de imínio (DMF-Me₂SO₄), em bons rendimentos, sob condições suáveis e com baixo tempo reacional (Esquema 27).



Esquema 27

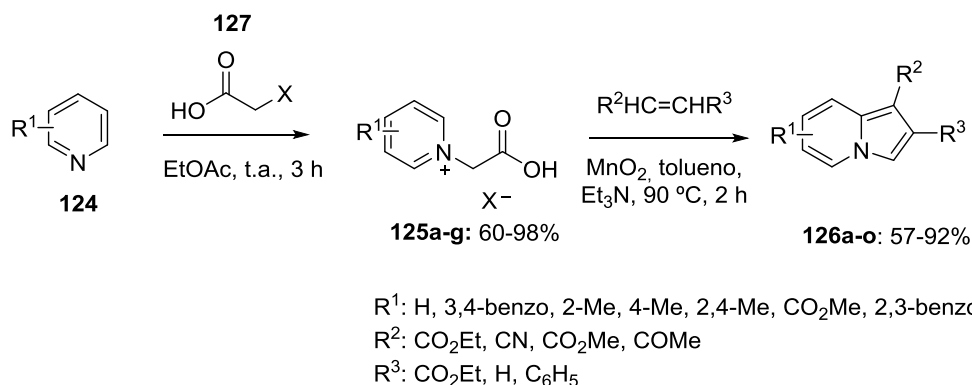
A condensação intramolecular de 2-alkilpiridinas com anidrido acético, denominada de reação de Scholtz, apesar de permitir a preparação de indolizinas simples sem substituintes no anel de 5 membros, é pouco utilizada nos dias atuais em razão da necessidade de temperaturas elevadas e do baixo rendimento associado a essas reações (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; KATRITZKY; RESS, 1984).

Outro método largamente utilizado na preparação de substratos indolizínicos é a reação de cicloadição 1,3-dipolar, por ser considerado um método relativamente simples e realizável em, no máximo, 2 etapas. Tal procedimento envolve a reação de um ileto de piridínio com alcenos ou alcinos deficientes em elétrons, sendo que no caso do emprego de alcenos faz-se necessário o uso de agentes oxidantes (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984) (Esquema 28).



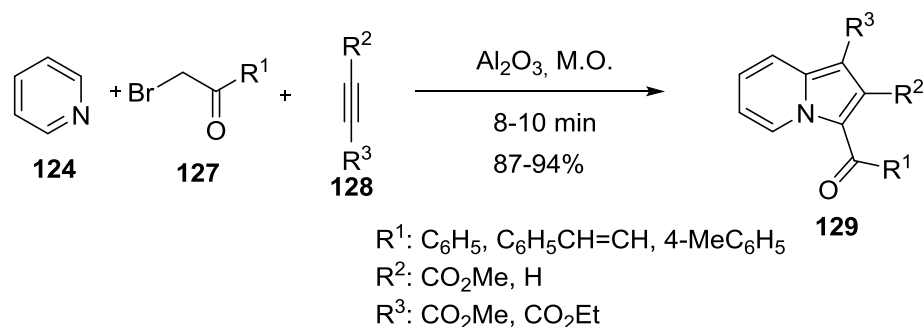
Esquema 28

Em 2000, Zhang e colaboradores aplicaram esta metodologia na síntese de indolizinas não substituídas na posição 3 no anel com bons rendimentos (ZHANG et al., 2000). Para tanto, os pesquisadores empregaram haletos de carboximetilpiridínios (**125**) sintetizados a partir de ácidos halo-acéticos e piridina. Esses sais foram então submetidos à reação de cicloadição diante de diferentes dipolarófilos usando Et₃N como base e MnO₂ como oxidante (Esquema 29).



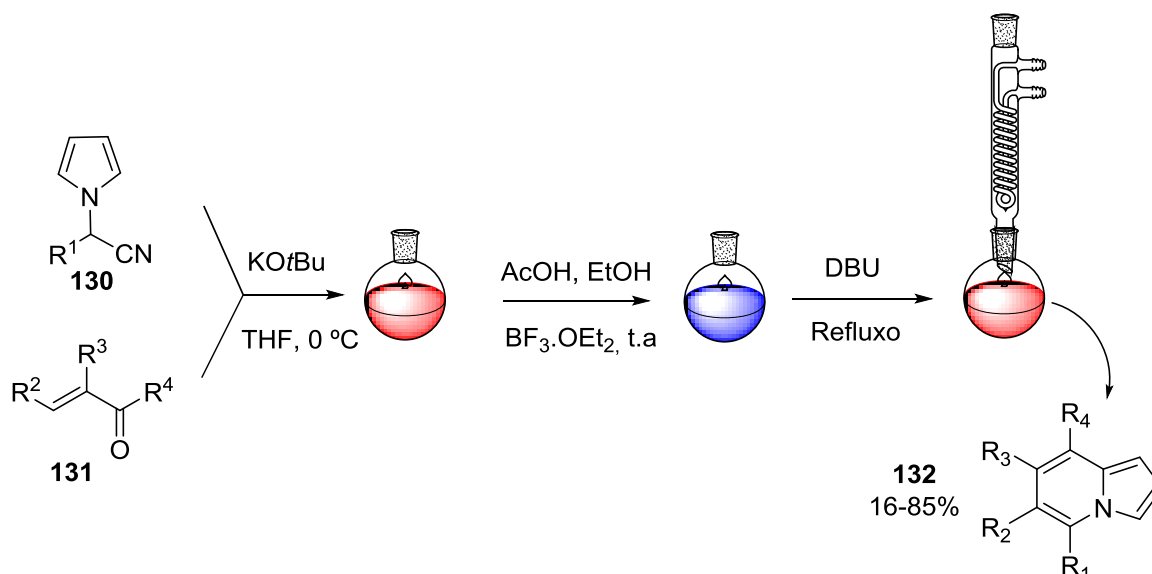
Esquema 29

Recentemente, Bora, Saikia e Boruah, por meio de reações multicomponentes sob radiação micro-ondas, inovaram esta metodologia e permitiram o acesso a diferentes indolizinas em um intervalo de tempo extremamente curto (8-10 min) e em ótimos rendimentos (87%-94%) (BORA; SAIKIA e BORUAH, 2003). Essa reação *one-pot* em micro-ondas foi realizada empregando piridina, α -bromocetonas e alcinos diante da presença de Al_2O_3 como catalisador básico (Esquema 30).



Esquema 30

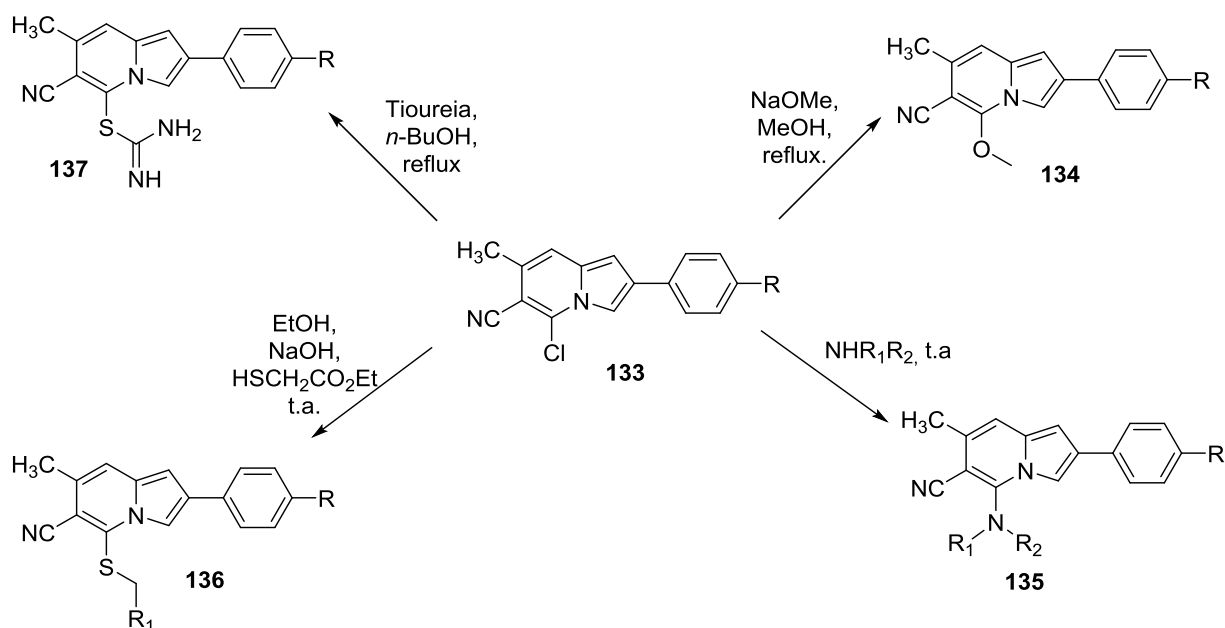
No entanto, estas não são as únicas metodologias existentes para a síntese deste heterociclo. Nos últimos anos, diversas novas rotas sintéticas foram desenvolvidas a fim de construir indolizinas com diferentes grupos funcionais nas mais diversas posições do anel. Entre elas é conveniente citar as reações de cicloisomerização catalisadas ou não por metais, as reações multicomponentes, as reações sob radiação micro-ondas, as reações de cicloaromatização de derivados pirrólicos e as reações de síntese em fase sólida (CUNHA; OLIVEIRA e VASCONCELLOS, 2013; GE et al., 2015; GOFF, 1999; KIM et al., 2007; KUCUKDISLI e OPATZ, 2012, 2013; LEE e KIM, 2013; LI e CHUA, 2011; LI; CHERNYAK e GEVORGYAN, 2012; MAO et al., 2012; SEREGIN e GEVORGYAN, 2006; SMITH et al., 2007; YAN e LIU, 2007; YAN et al., 2007; YANG et al., 2013). Como exemplo, podemos mencionar a metodologia desenvolvida por Kucukdisli e Opatz, realizada *one-pot*, que permite a preparação de indolizinas polissubstituídas nas posições 5-8 do anel heterociclo, pouco descritas na literatura (KUCUKDISLI; OPATZ, 2013). Os pesquisadores utilizaram uma variedade de aldeídos ou cetonas α,β -insaturados e pirróis do tipo **130**. Estes foram submetidos a reações sequenciais de adição conjugada, ciclodesidratação e desidrocianação em um único frasco reacional, fornecendo dezessete novas indolizinas (Esquema 31).



Esquema 31. Adaptado de (KUCUKDISLI e OPATZ, 2013)

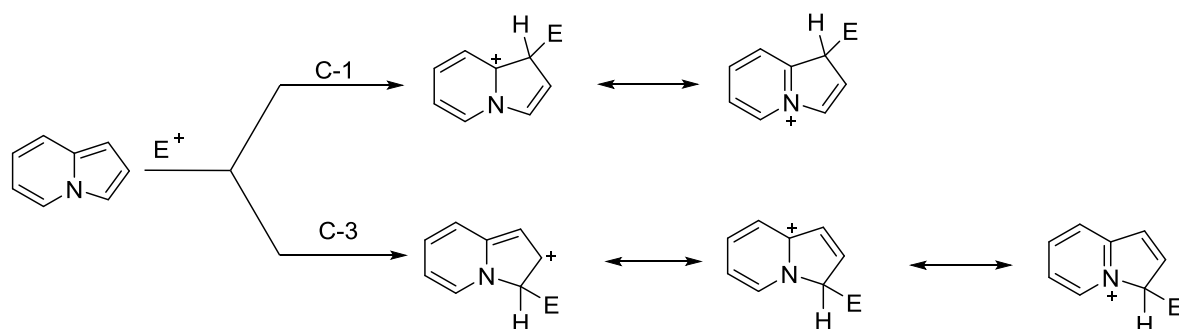
1.2.2. Reatividade das indolizinas

Apesar do anel de 6 membros deste núcleo heterocíclico apresentar características similares às da piridina, as indolizinas pertencem à classe de heterociclos π -excedentes e, desta forma, sofrem principalmente reações de substituição eletrofílica, sendo praticamente inertes a ataques nucleofílicos (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). Embora não existam relatos na literatura de ataques nucleofílicos a núcleos indolizínicos simples, Babaev e colaboradores demonstraram que indolizinas com grupos retiradores de elétrons na posição C-6 apresentaram-se susceptíveis à substituição nucleofílica aromática, substituindo o átomo de cloro da posição C-5 por átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio (Esquema 32) (BABAEV; VASILEVICH; IVUSHKINA, 2005).



Esquema 32

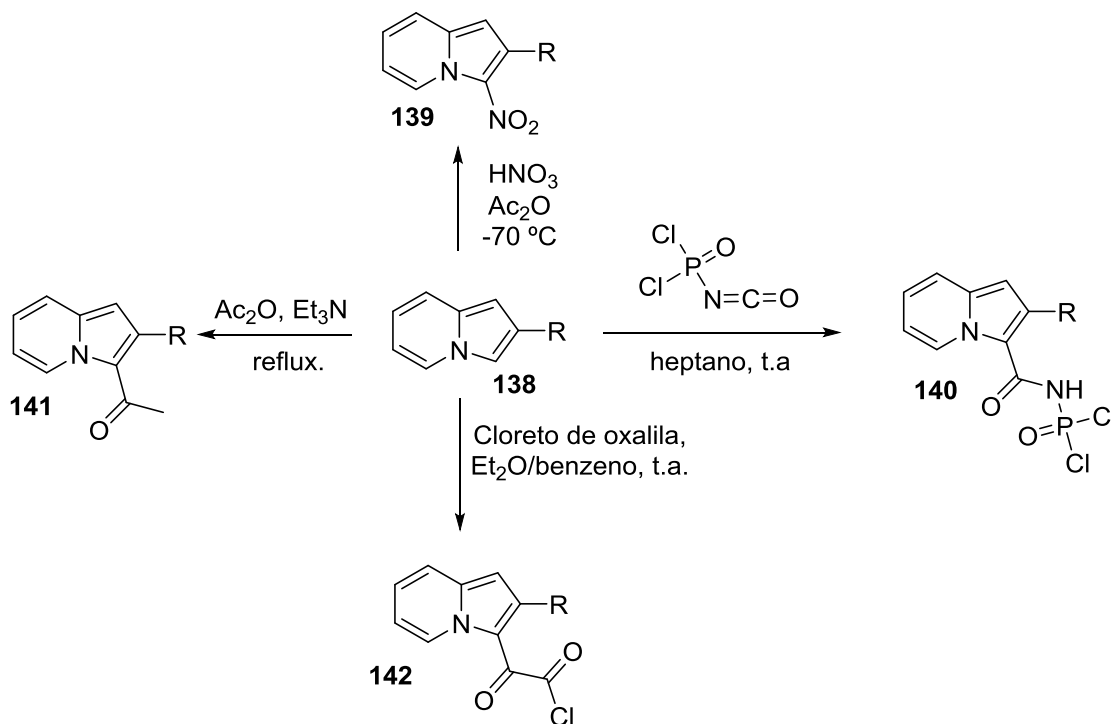
Assim sendo, ao contrário das reações caracterizadas por ataques nucleofílicos, as indolizinas sofrem facilmente reações com reagentes eletrofílicos, sendo a posição C-3 a mais favorecida ao ataque, seguida pela posição C-1. Essa regioseletividade pode ser explicada pelas estruturas de ressonância, em que o ataque em C-1 proporciona dois contribuintes de ressonância e o ataque em C-3 proporciona três (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984) (Esquema 33).



Esquema 33

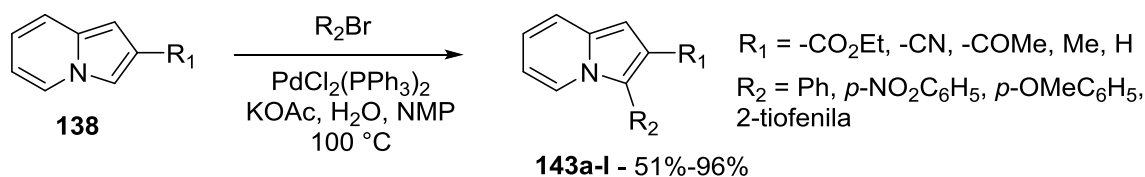
Consequentemente, podemos encontrar na literatura diversos estudos envolvendo o núcleo indolizínico em reações de substituição eletrofílica, como reações de nitração,

alquilação e acilação (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). No esquema a seguir são exemplificados alguns produtos obtidos a partir dessas reações, demonstrando a preferência pela posição C-3 do anel indolizínico (Esquema 34).



Esquema 34

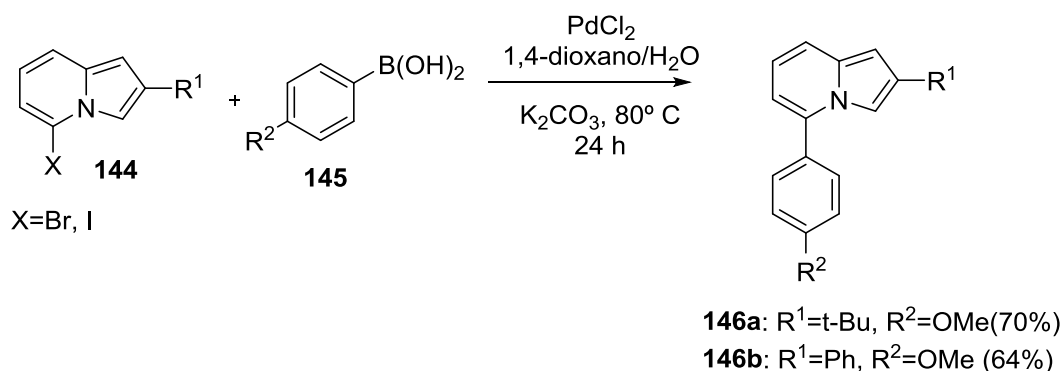
Recentemente, a funcionalização da ligação C-H por meio de complexos metálicos vem permitindo a preparação de indolizinas funcionalizadas na posição C-3 com grupamentos arílicos, heteroarílicos e vinílicos (LIU et al., 2012; PARK et al., 2004; XIA; WANG e YOU, 2009; XIA e YOU, 2009; YANG; CHENG e ZHANG, 2009). Por exemplo, Park et al. reportaram em 2004 a funcionalização de indolizinas substituídas na posição C-2 do anel heterocíclico utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador perante diferentes brometos arílicos e heteroarílicos (PARK et al., 2004). Tal protocolo demonstrou-se altamente efetivo e possibilitou a síntese seletiva de indolizinas 2,3- dissustituídas (143) com rendimentos variando entre 51%-96% (Esquema 35).



Esquema 35

A reatividade das indolizinas diante de compostos organometálicos é pouco descrita na literatura. Os primeiros estudos sobre a funcionalização direta desses compostos utilizando bases organometálicas foram realizados por pesquisadores da antiga Sanofi Pharma, que utilizaram *n*-BuLi para promover a desprotonação regioselectiva do hidrogênio presente na posição 5 da 2-fenilindolizina (RENARD; GUBIN, 1992). A reação do intermediário com diferentes eletrófilos levou à produção dos derivados funcionalizados em bons rendimentos. Mais recentemente, Babaev e colaboradores também realizaram alguns estudos adicionais utilizando *n*-BuLi, no entanto, apenas 3 substratos pouco funcionalizados foram estudados (KUZNETSOV; BUSH e BABAEV, 2008; KUZNETSOV et al., 2005).

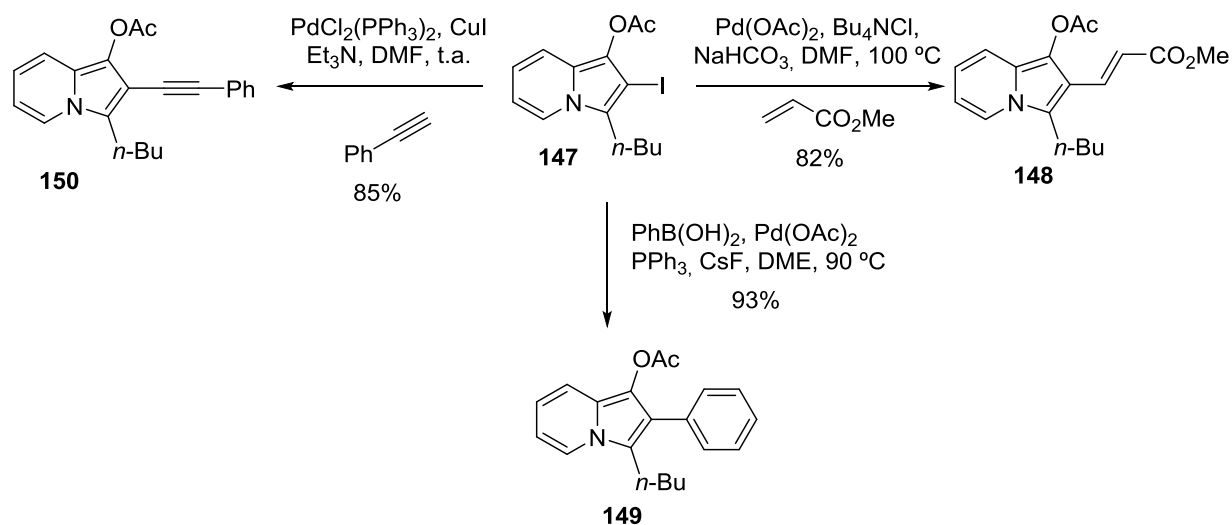
Do mesmo modo, há poucos relatos na literatura acerca de reações de acoplamento cruzado usando o anel indolizínico como substrato, sendo que em nenhum caso foi realizado o acoplamento cruzado de Negishi. Por exemplo, Babaev e colaboradores utilizaram a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em substratos indolizínicos halogenados (5-haloindolizinas) para se obter produtos como **146a-b** (KUZNETSOV; BUSH e BABAEV, 2008) (Esquema 36).



Esquema 36

Em outro exemplo, Kim et al. aplicaram a metodologia de acoplamento cruzado de Heck, Suzuki-Miyaura e Sonogashira perante o substrato 2-iodoindolizina **147** utilizando

paládio como catalisador, o que permitiu a preparação de 3 novas indolizinas (KIM et al., 2007) (Esquema 37).



Esquema 37

Em face do exposto até o momento, apesar do grande avanço nas pesquisas envolvendo o substrato indolizínico, este ainda é relativamente pouco explorado diante das reações de metalação dirigida e inexplorado nas reações de troca halogênio-metal e nas reações de acoplamento cruzadas de Negishi. Deste modo, o alvo deste trabalho foi o estudo da reatividade deste núcleo heterocíclico diante de diferentes organometálicos e da construção de indolizinas polifuncionalizadas.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto foi o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitissem as reações de metalação dirigida, de troca halogênio-metal e/ou de acoplamento cruzado de Negishi em indolizinas funcionalizadas, com o emprego de diferentes organometálicos que tolerassem a presença dos grupos funcionais presentes nos substratos. Em um segundo momento, com o intuito de construir uma variedade de indolizinas polifuncionalizadas, foi planejada a reação desses intermediários organometálicos com diversos eletrófilos.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar as indolizinas funcionalizadas empregadas neste estudo metodológico: indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila, indolizina-1-carbonitrila, indolizina-2-carboxilato de etila, indolizina-2-carbonitrila, pivalato de 1-(3-butilindolizinila), *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butilindolizinila), pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila, acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila e uma variedade de 2-arilindolizinas;
- Preparar os organometálicos e bases metálicas: *i*-PrMgCl, *i*-PrMgCl·LiCl, EtMgBr, TMPMgCl·LiCl, TMP₂Mg·2LiCl, DMPMgCl·LiCl, TMPLi, LDA, LICA, Et₂NLi e LiHMDS;
- Estudar a reatividade das: indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila, indolizina-1-carbonitrila, indolizina-2-carboxilato de etila, indolizina-2-carbonitrila, pivalato de 1-(3-butilindolizinila) e *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butilindolizinila) em face de diversas bases metálicas e reação dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos;
- Estudar a reatividade das indolizinas pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila e acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila perante os reagentes de Grignard *i*-PrMgCl e

i-PrMgCl·LiCl e reação dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos;

- Estudar as condições reacionais para o acoplamento cruzado de Negishi das 2-arylindolizinas e subsequente reação com diferentes haletos de arila;
- Estudar as propriedades fluorescentes das 2,5-diarilindolizinas.

Apresentação e Discussão dos resultados

3. Apresentação e discussão dos resultados

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Para melhor compreensão do texto e a título de facilitar a busca pelo leitor, esta seção encontra-se subdividida em algumas partes.

Inicialmente, foram discutidas a reatividade de bases organometálicas perante diferentes indolizinas e as reações dos intermediários organometálicos diante de uma variedade de eletrófilos. Destarte, as indolizinas foram divididas por funcionalidades, ou seja, indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel (-CO₂Et, -CO₂*t*Bu e CN), indolizinas funcionalizadas na posição 2 do anel (-CO₂Et, CN) e indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3. Na sequência, foram estudadas as reações de troca iodo-magnésio diante das indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 e, por último, as reações de metalação dirigida diante dos substratos 2-arilindolizínicos seguidas por reações de acoplamento cruzado de Negishi. As estruturas sintetizadas nesta última etapa, por terem apresentado fortes propriedades fluorescentes, foram submetidas a um estudo minucioso sobre essas características.

3.1. Estudos da reatividade de bases organometálicas diante de indolizinas funcionalizadas e subsequente reação com eletrófilos

Com o intuito de estudar a reatividade de indolizinas funcionalizadas diante de diferentes bases metálicas, alguns substratos foram selecionados e utilizados durante nosso estudo. Desta maneira, inicialmente foi avaliada a reatividade de indolizinas com grupos funcionais na posição 1 (**151a-c**), na posição 2 (**152a-b**) e nas posições 1 e 3 do anel (**153a-b**), conforme apresentado na Figura 12.

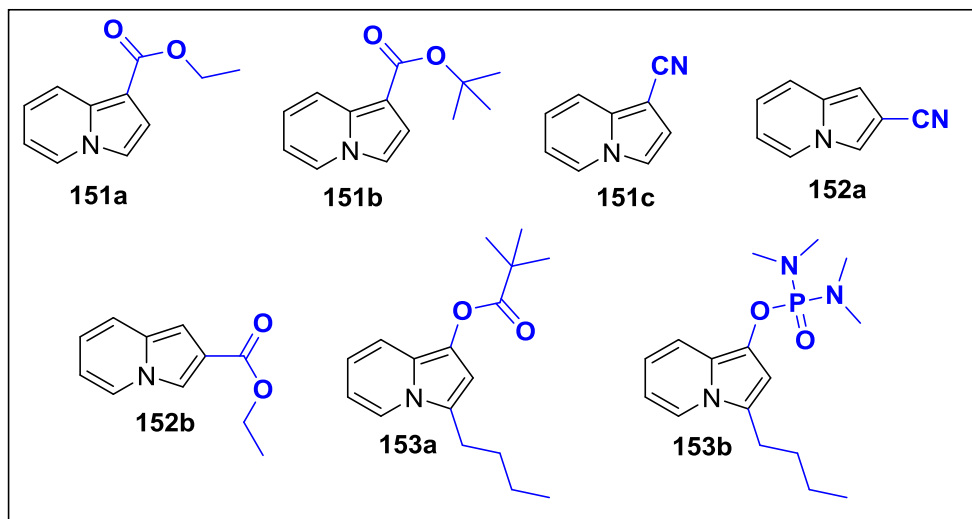


Figura 12. Indolizinas empregadas neste projeto (parte 1)

Também foram selecionadas diferentes 2-arylindolizinas (**154a-f**) com a finalidade de submetê-las à reação de metalação dirigida com *n*-BuLi e subsequente reação de acoplamento cruzado de Negishi (Figura 13). Estas, por sua vez, foram submetidas a estudo das suas propriedades fluorescentes.

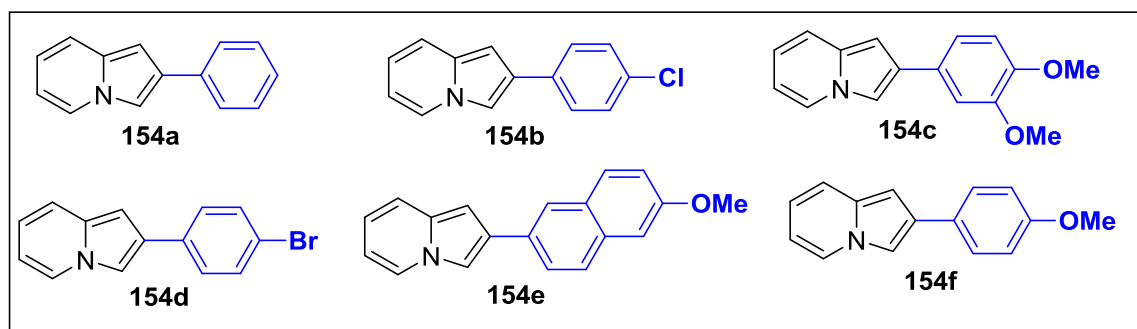
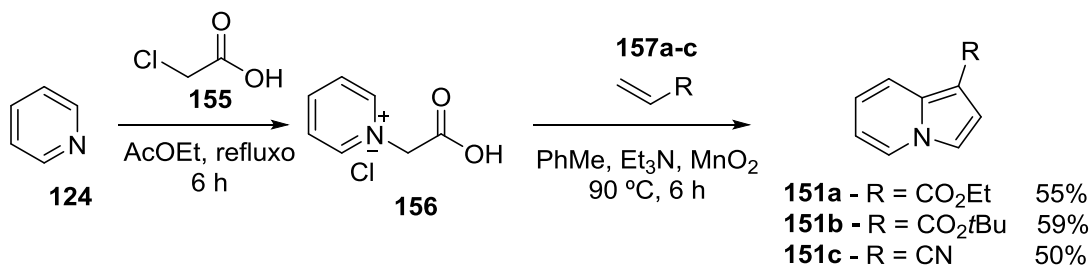


Figura 13. Indolizinas empregadas neste projeto (parte 2)

3.1.1. Indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel com -CO₂Et, -CO₂tBu e -CN (151a-c)

A indolizina-1-carboxilato de etila **151a**, a indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila **151b** e a indolizina-1-carbonitrila **151c** foram sintetizadas através da reação da piridina **124** com o ácido cloro acético **155**, formando o sal de piridínio **156**, que diante do respectivo acrilato, de

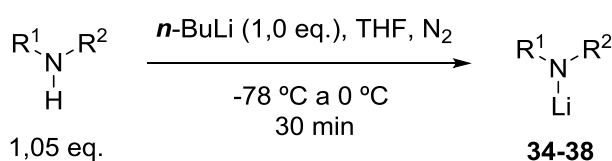
tolueno, da trietilamina e do dióxido de manganês resultou nas respectivas indolizinas funcionalizadas com um grupo éster ou nitrila na posição 1 (**151a-c**) (Esquema 38) (LINGALA et al., 2011 XIA e YOU, 2009; ZHANG et al., 2000).



Esquema 38

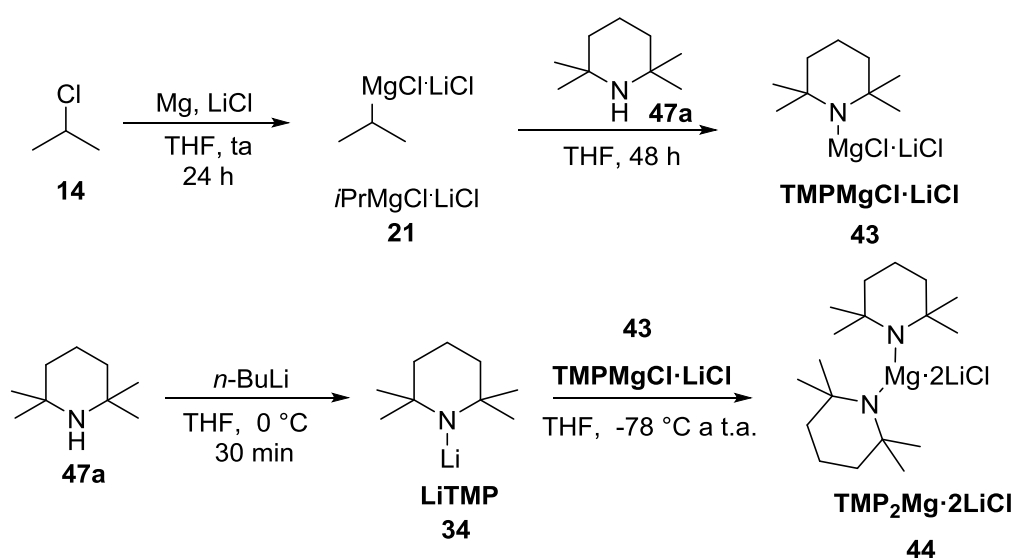
Inicialmente, os rendimentos globais obtidos com este protocolo não foram satisfatórios, permanecendo na faixa de 27% a 29%. Suspeitou-se que o dióxido de manganês fosse o responsável pelos baixos rendimentos e, dessa forma, este foi ativado em estufa (150 °C) por 12 horas antes de sua utilização. Porém, os rendimentos das reações não foram alterados. Todavia, ao se trocar o frasco de dióxido de manganês por um mais novo, os rendimentos isolados para essas indolizinas dobraram, variando de 50% a 59%, demonstrando a importância deste agente oxidante para a preparação desses substratos. Estas indolizinas também demonstraram ser altamente sensíveis à luz e ao oxigênio, necessitando de condições especiais para estocagem, sendo viáveis para o uso até no máximo 1 mês após sua preparação.

Para realizar os estudos de funcionalização desses substratos, diferentes bases metálicas foram sintetizadas durante a execução do projeto. As bases de TMPLi (2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de lítio) (**34**), LDA (di-isopropilamideto de lítio) (**35**), LiHMDS (bis(trimetilsilil)amideto de lítio) (**36**), Et₂NLi (di-etilamideto de lítio) (**37**) e LICA (isopropil-ciclo-hexilamideto de lítio) (**38**) foram obtidas através da reação das aminas correspondentes com *n*-BuLi a -78 °C por 5 minutos e a 0 °C por 30 minutos. Esses amidetos foram preparados *in situ* e utilizados imediatamente (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHER, 2007; DAYKIN et al., 2010) (Esquema 39).



Esquema 39

A monobase mista de lítio e magnésio, também denominada de base de Knochel-Hauser (TMPMgCl·LiCl) (**43**), foi preparada pela reação direta da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) com *i*-PrMgCl·LiCl, também conhecido como turbo Grignard (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006; LIN; BARON e KNOCHEL, 2006). Este foi preparado utilizando-se cloreto de isopropila, magnésio metálico e cloreto de lítio (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Esse método permitiu a preparação da TMPMgCl·LiCl em rendimentos quantitativos. A reação da base TMPMgCl·LiCl com TMPLi (**34**) levou à diamida de magnésio TMP₂Mg·2LiCl (preparada *in situ*) (**44**) (Esquema 40) (BOUDET; LACHS e KNOCHEL, 2007; CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; ROHBOGNER; CLOSOSKI e KNOCHEL, 2008).



Esquema 40

A base de DMPMgCl·LiCl foi preparada seguindo o mesmo protocolo utilizado para a base de TMPMgCl·LiCl, no entanto utilizando como material de partida a 2,6-dimetilpiperidina (DMPH).

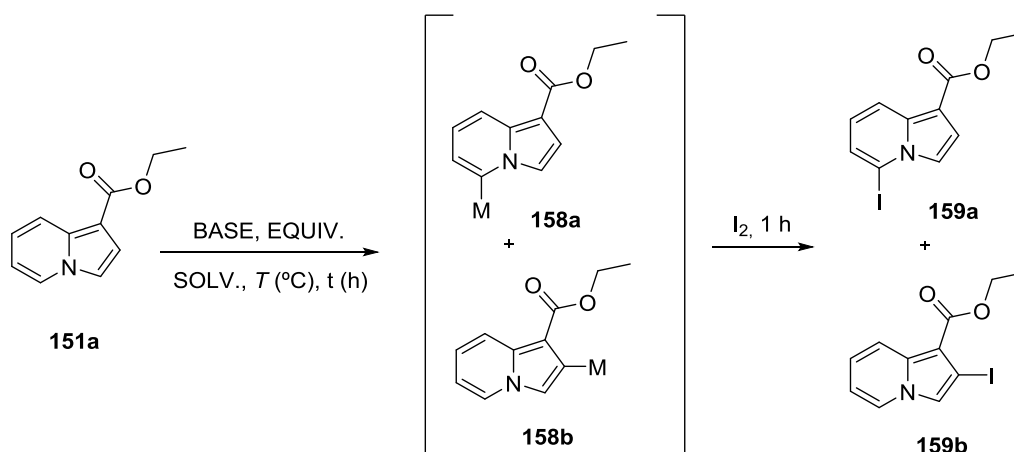
No início das atividades alguns problemas foram enfrentados na produção dessas bases mistas de lítio e magnésio. Primeiramente, o *i*-PrMgCl·LiCl foi obtido em concentração baixa (na faixa de 0,4-0,6 mol/L) quando o protocolo descrito na literatura foi empregado, fato esse que acarretou um problema na preparação das bases mistas de lítio e magnésio, já que estas também foram preparadas em concentrações baixas e, conseqüentemente, não reagem bem com o substrato indolizínico. Após algumas tentativas frustradas, conseguiu-se obtê-lo em uma concentração maior, por meio da secagem do cloreto de lítio, em estufa, por

12 horas e redução pela metade da quantidade total de THF. Desta forma, o turbo Grignard foi preparado em concentrações que variaram de 1 mol/L a 1,2 mol/L.

Após superado esse problema da concentração do *i*-PrMgCl·LiCl, partiu-se novamente para a preparação das bases mistas de lítio e magnésio como descrito no Esquema 40. A primeira base a ser sintetizada foi a TMPMgCl·LiCl, já que esta pode ser estocada sob refrigeração sem perda da atividade, além de ser empregada na preparação da base de TMP₂Mg·2LiCl. A reação foi monitorada reagindo alíquotas da mesma com benzaldeído, a fim de verificar o consumo de todo o *i*-PrMgCl·LiCl. Este teste faz-se necessário, uma vez que, sobras de turbo Grignard na base de TMPMgCl·LiCl dificulta a determinação da concentração real desta e compromete sua eficácia diante a diversos substratos. Deste modo, o protocolo de preparação das bases foi otimizado e possibilitou a obtenção da base de TMPMgCl·LiCl em concentrações variando de 0,9 a 1,1 mol/L.

Assim, após a síntese das indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel (**151a-c**) e otimização dos protocolos de preparação das bases, iniciou-se o estudo metodológico inédito de investigação da reatividade desses substratos diante de diferentes bases metálicas. Desta forma, seria possível investigar qual a melhor base organometálica para cada substrato, bem como a posição do anel indolizínico em que ocorreria a metalação. Logo, iniciaram-se os estudos sobre a regiosseletividade da reação via incorporação de iodo envolvendo a indolizina-1-carboxilato de etila como substrato padrão, esses resultados estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Levantamento das condições reacionais para metalação regiosseletiva de **151a**



Ent.	Base	Equiv.	Solv.	T/°C	t/h	Incorporação do iodo			Razão (C-5:C-2)
						C-2 (%)	C-5 (%)	Total ^b (%)	
1	TMPLi	1,1	THF	0	1	0	13	13	1<99
2	TMPLi	1,2	THF	0	1	0	56	56	1<99
3	TMPLi	1,3	THF	0	1	0	65	65	1<99
4	TMPLi	1,4	THF	0	1	9	65	100 ^c	12:88
5	TMPLi	1,4	THF	0	0,5	1	96	97	1:99
6	TMPLi	1,5	THF	0	0,5	10	85	99 ^c	10:90
7	LiHMDS	1,4	THF	0	1	0	0	0	-
8	LiHMDS	1,4	THF	t.a.	1	0	0	0	-
9	Et ₂ NLi	1,4	THF	0	1	0	0	0	-
10	Et ₂ NLi	1,4	THF	t.a.	1	0	0	0	-
11	LICA	1,4	THF	0	0,5	5	94	99	5:95
12	LDA	1,4	THF	0	0,5	2	96	98	2:98
13	LDA	1,5	THF	0	0,5	3	93	98 ^c	3:97
14	LDA	1,4	Et ₂ O	0	0,5	4	94	98	4:96
15	LDA	1,4	tolueno	0	0,5	0	0	0	-
16	TMPMgCl ^a	1,5	THF	25	1	79	6	85	92:8
17	TMPMgCl ^a	1,8	THF	25	1	85	5	90	94:6

18	TMPMgCl ^a	1,8	THF	40	1	59	17	76	77:23
19	TMP ₂ Mg ^a	1,5	THF	25	1	71	19	90	79:21
20	TMP ₂ Mg ^a	1,8	THF	25	1	45	28	90 ^c	61:39
21	TMP ₂ Mg ^a	1,8	THF	0	1	64	26	94 ^c	71:29
22	DMPMgCl ^a	2	THF	25	1	23	25	48	48:52

^a LiCl omitido para melhor visualização; ^b Conversão cromatográfica via CG; ^c Formação do sub-produto di-iodado a partir da dupla substituição nas posições C-2 e C-5.

TMPLi, LDA, LiHMDS, Et₂NLi, LICA, TMP₂Mg·2LiCl (geradas *in situ*) e TMPMgCl·LiCl (preparada previamente) foram empregadas como bases na metalação dirigida da indolizina **151a** em diferentes condições, seguida por tratamento com I₂. Um primeiro conjunto de metalação foi realizado usando TMPLi a 0 °C em THF, alterando a proporção da base e o tempo reacional (Tabela 1, entrada **1-6**). Todos os testes demonstraram uma incorporação preferencial do iodo na posição C-5 do anel, sendo a melhor condição encontrada quando foi empregado 1,4 equivalentes desta base por 30 minutos (entrada **5**). Também foi observado que i) pequenas quantidades de TMPLi diminuem a conversão reacional (entrada **1-3**); ii) altas quantidades da base têm um impacto negativo na regioselectividade (entrada **6**); e iii) o tempo reacional está diretamente relacionado com a formação do subproduto di-iodado nas posições C-2 e C-5 (26%) (entrada **4**).

Por outro lado, bases como LHMDS e Et₂NLi (pka 30 e 28, respectivamente) foram ineficientes na litiação de **151a**, aparentemente em virtude da baixa basicidade dessas (entradas **7-10**) (ABEL; STONE; WILKINSON, 1995). LICA e LDA exibiram conversões e regioselectividades similares ao TMPLi quando 1,4 equivalentes de base foi empregada, em THF a 0 °C (entradas **11** e **12**). Investigou-se, ainda, a influência do solvente; para isso o THF foi substituído por éter etílico, entretanto a regioselectividade da reação não foi afetada (entrada **14**), por outro lado, quando tolueno foi empregado, não foi observada a formação de produto (entrada **15**). Uma explicação para esse resultado negativo talvez provenha da característica da estrutura do agregado de LDA, que em solventes hidrocarbonetos tende a

formar diversos tipos de oligômeros em vez do dímero visualizado em solventes etéreos (KIM et al., 1991).

O último conjunto de metalação foi realizado utilizando as bases mistas de lítio e magnésio. Ao empregar $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ verificou-se uma iodação preferencial na posição C-2 em detrimento a posição C-5 (entradas **16-18**). Essa reação ocorreu em boa conversão e ótima regioseletividade quando 1,8 equivalentes de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foram empregados, à temperatura ambiente em THF (entrada **17**). Todavia, a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, apesar de apresentar boas conversões (90%-94%) e favorecer o produto da posição C-2 (entradas **19-21**), demonstrou menor seletividade. Também foi realizado um teste com a base $\text{DMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (DMP=2,6-dimetilpiperidina), mas esta se apresentou menos reativa que a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, pois apenas 48% do material de partida foi convertido nos produtos desejados, e com baixa regioseletividade (48:52) (entrada **22**).

A título de exemplo, nas Figuras 14 e 15 estão apresentados os espectros expandidos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para os compostos **159a** e **159b**. No espectro de RMN de ^1H da 5-iodoindolizina-1-carboxilato de etila (Figura 14), com ampliação da área dos aromáticos, foram observados nas faixas de 6,75-6,79 ppm e 7,25-7,27 ppm, dois duplos dupletos, com integração para 1 hidrogênio para cada um, referentes aos hidrogênios aromáticos “7” e “6” respectivamente, e constantes de acoplamento $J = 8,8$ e $7,2$ Hz para o primeiro e $J = 7,2$ e $1,2$ Hz para o segundo. Na região de 7,32-7,33 ppm e 7,53-7,54 ppm encontram-se dois dupletos com integração para 1 hidrogênio para cada um, referentes aos hidrogênios “2” e “3”, com constantes de acoplamento iguais de $J = 3,0$ Hz. Em seguida visualiza-se em 8,24 ppm um duplete com integração para 1 hidrogênio e constante de acoplamento de $J = 8,8$ Hz, correspondente ao hidrogênio aromático “8”.

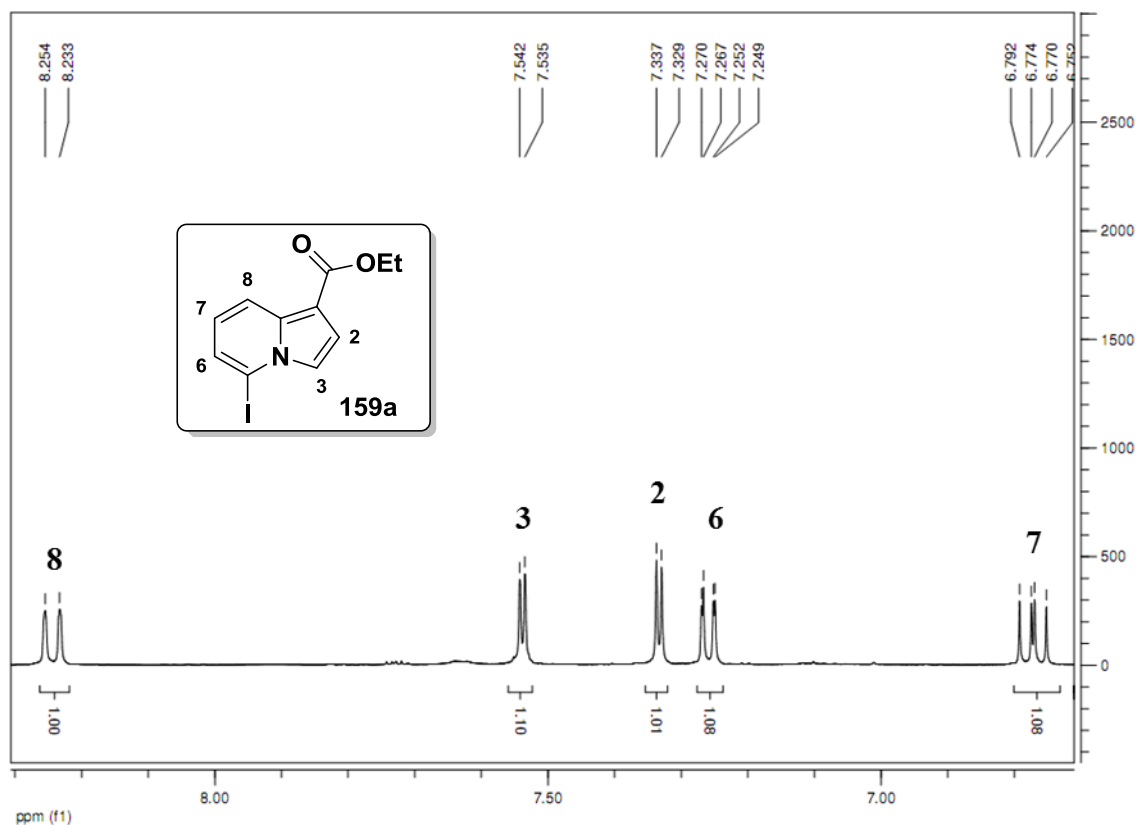


Figura 14. Ampliação do espectro RMN de ^1H do composto **159a** (CDCl_3 , 400 MHz)

Por sua vez, no espectro de RMN de ^1H da 2-iodoindolizina-1-carboxilato de etila (Figura 15), com ampliação da área dos aromáticos, observou-se na faixa de 6,66-6,69 ppm, um triplo duplete, com integração para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio aromático “6”, com constante de acoplamento de $J = 6,8$ e $0,8$ Hz. Na região de 6,99-7,04 ppm encontra-se um duplo duplo duplete com integração para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio aromático “7”, com constantes de acoplamento de $J = 9,2$; $6,8$ e $0,8$ Hz.

Em seguida visualiza-se em 7,40 ppm um simpleto com integração para 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio aromático “3”. Adicionalmente, na região de 7,89-7,91 ppm e 8,13-8,16 ppm, observam-se dois dupletos, com integração para 1 hidrogênio para cada um e com constantes de acoplamento $J = 6,8$ Hz e $J = 9,2$ Hz, referente aos hidrogênios “5” e “8”, respectivamente.

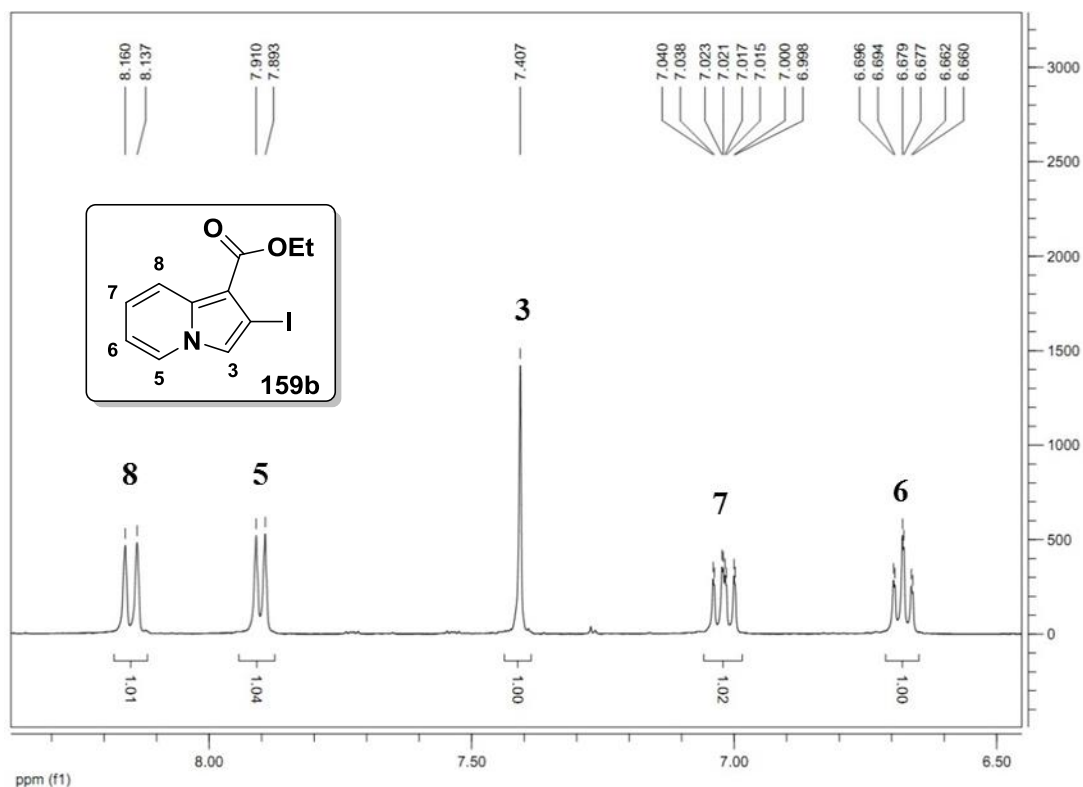


Figura 15. Ampliação do espectro RMN de ^1H do composto **159b** (CDCl_3 , 400 MHz)

Ainda com o intuito de confirmar a incorporação do átomo de iodo na posição C-2 do anel, foi realizado um experimento de espectroscopia diferencial de efeito nuclear Overhauser (NOEDIFF). Este experimento permite verificar a vizinhança dos núcleos pela intensificação dos sinais usando desacoplamento de baixa intensidade. Desta forma, através da irradiação do simpleto H-3 (δ 7,41), notou-se o efeito NOE com o dubleto H-5 (δ 7,90) e, assim, uma intensificação do seu sinal. Por sua vez, quando se irradiou o sinal referente a H-5, observou-se o efeito NOE com o simpleto H-3 (Figura 16). Com esses resultados, pode-se concluir que o iodo realmente encontra-se na posição C-2 e não na posição C-3.

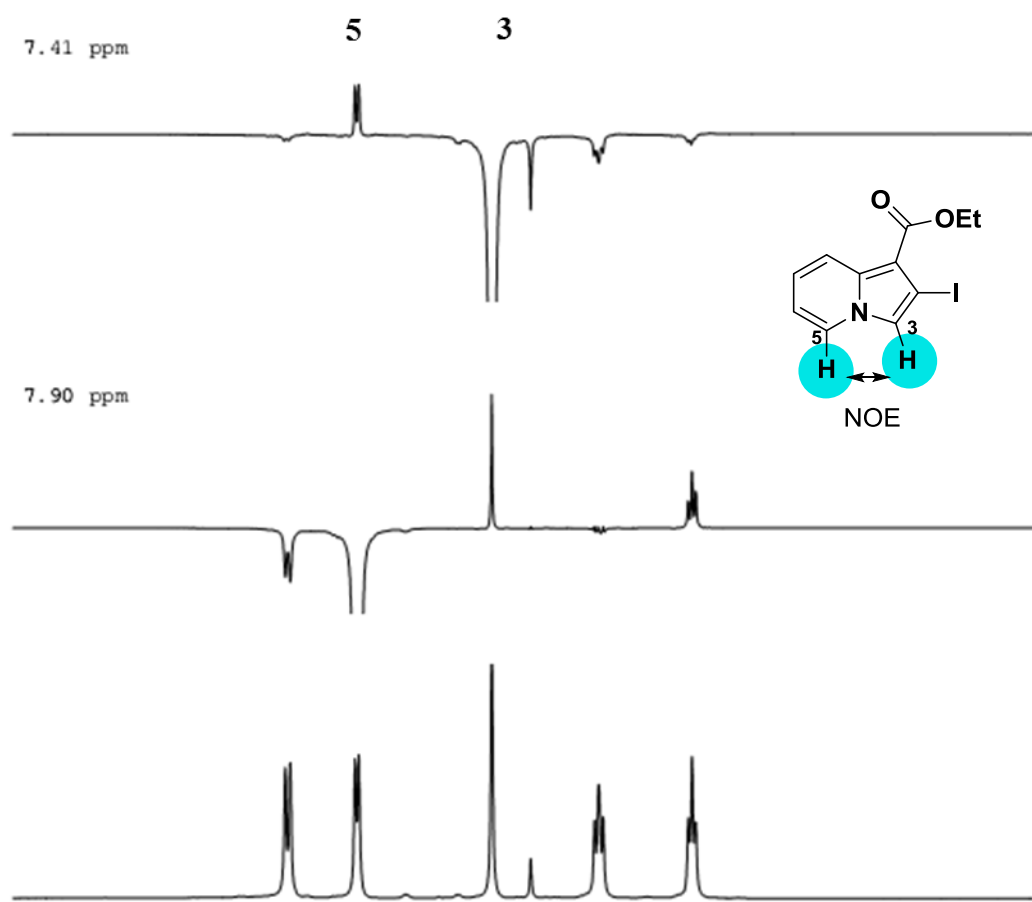


Figura 16. Espectro de NOEDIFF do composto **159b** (CDCl_3 , 400 MHz)

Na sequência, após o estudo das melhores condições para as reações de metalação dirigida perante a indolizina-1-carboxilato de etila (condições reacionais referentes às entradas **5**, **11**, **12** e **17** da Tabela 2), tais experimentos foram repetidos empregando-se as indolizinas **151b** e **151c**. Para a indolizina **151b** foi observado o mesmo padrão de conversão e regioselectividade em todas as reações. A princípio, suspeitou-se que o grupamento *tert*-butila do éster **151b**, por ser volumoso, poderia diminuir o ataque na posição 2. Todavia constatou-se que o regioisômero com o iodo na posição 2 era também o mais favorecido (semelhante ao que acontece com a indolizina 1-carboxilato de etila) quando se usou $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ como base. Analisando então a estrutura da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila, foi possível sugerir que o grupamento *tert*-butila, exatamente por ser volumoso, deve permanecer em uma forma mais estabilizada, conforme demonstrado na estrutura **B** da Figura 17. Já a conformação da estrutura **A** leva a uma forma muito instável pela interação dos hidrogênios do grupamento *tert*-butila com o hidrogênio da indolizina, e provavelmente deve

existir em uma porcentagem pequena. Assim, como o equilíbrio favorece o rotâmero **B**, o ataque da base na posição 2 do anel indolizínico também é favorecida. No trabalho de revisão de Whisler, M. C. et al. podemos visualizar essa influência da conformação do substrato em reações de metalação dirigida com alguns substratos (WHISLER et al., 2004).

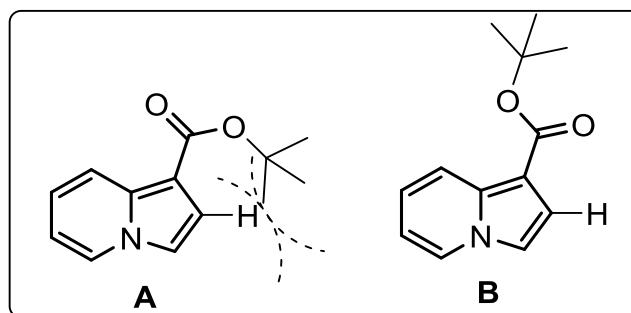


Figura 17. Estrutura dos confôrmeros da indolizina **151b**

Por último, ao realizar os mesmos testes anteriores com a indolizina-1-carbonitrila (**151c**), constatou-se que com o emprego das bases de lítio o mesmo padrão de conversão e regioselectividade era obtido conforme observado para as indolizinas-1-éster substituídas (**151a** e **151b**). Todavia, o uso da base mista de lítio e magnésio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.8 equiv. 25 °C, 1 h) promoveu exclusivamente a formação do mesmo produto que as bases anteriores em vez do produto substituído com iodo na posição 2, contrariando os dados obtidos com as demais indolizinas.

Assim, a fim de complementar o estudo de metalação dirigida regioselectiva controlada pela base e tentar explicar os resultados obtidos até aquele momento, realizou-se um estudo de termoquímica computacional para obter os valores teóricos de pKa de cada hidrogênio do anel indolizínico. O uso de química computacional para obter valores de pKa é uma importante ferramenta na orientação do planejamento experimental que vem sendo largamente utilizada como apoio em estudos de metalação dirigida envolvendo anéis heterocíclicos (CHEVALLIER et al., 2011, 2012; FRISCHMUTH et al., 2014; HALAUKO et al., 2010; KADIYALA et al., 2013; SNÉGAROFF et al., 2011). Por exemplo, Frischmuth e colaboradores, com o auxílio da termoquímica computacional, estudaram a metalação regioselectiva 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 (FRISCHMUTH et al., 2014).

Desta forma, os valores dos pKas em THF das indolizinas **151a-c** 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 (LEE; YANG e PARR, 1988; SHEN, K. et al., 2007; STEPHENS et al., 1994). Os valores de pKa estão apresentados na Figura 18.

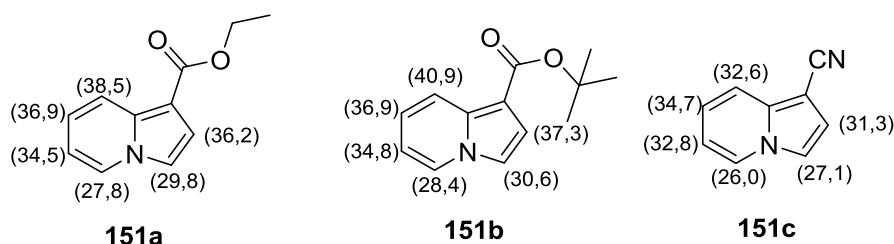
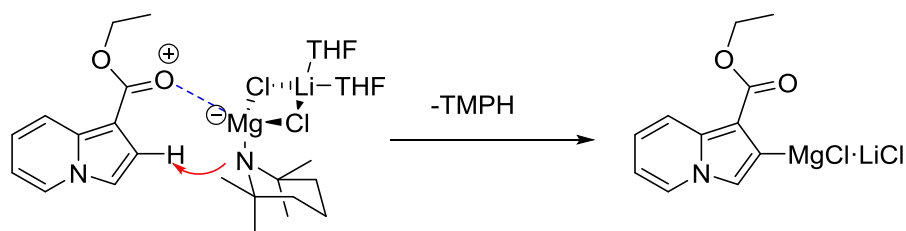


Figura 18. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio das indolizinas **151a-c** obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p)

O estudo computacional demonstrou que o hidrogênio mais ácido, em THF, é o da posição 5 do anel indolizínico, com valores de pKa de 27,8 (**151a**), 28,4 (**151b**) e 26,0 (**151c**) estando coniventes com resultados obtidos experimentalmente com o substrato **151a** empregando I_2 como eletrófilo. Esses resultados sugeriram que as bases mais fortes (TMPLi, LDA e LICA) promovem uma reação cinética que remove o hidrogênio mais ácido, H5, rapidamente. Em contrapartida, a monobase de Knoche-Hauser (uma base mista de magnésio e lítio), por ser mais fraca que suas correspondentes de lítio, não foi capaz de desprotonar as indolizinas-1-substituídas sem antes se coordenar com grupos dirigentes do substrato, o que favoreceu a reação no H2 do núcleo heterocíclico.

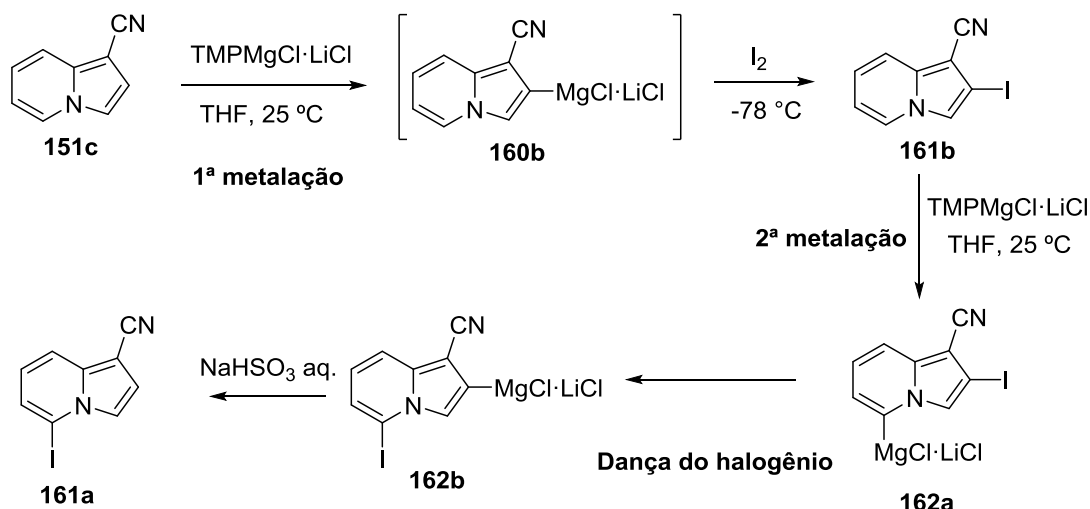
Esta capacidade de magnesiação dessas bases mistas de lítio e magnésio diante de ésteres, nitrilas, fosforodiamidatos, entre outros, vem sendo descrita na literatura desde 2006 (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; KLATT; ROMAN et al., 2014; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006; LIN; BARON e KNOCHEL, 2006; ROHBOGNER; CLOSOSKI e KNOCHEL, 2008; ROHBOGNER; WIRTH e KNOCHEL, 2010). Estes grupos ativam a ligação Mg-N gerando um caráter *ato* na base, cujo poder de metalação sofre um aumento em razão desse efeito eletrônico, induzindo a desprotonação na posição *orto* ao grupo diretor. Deste modo, as bases mistas de lítio e magnésio tendem a favorecer a desprotonação na posição C-2 do núcleo indolizínico conforme demonstrado no Esquema 41.

**Esquema 41**

Contudo, os dados obtidos acima não justificam a preferência do iodo pela posição 5 do anel da indolizina-1-carbonitrila diante da base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, uma base relativamente fraca e, portanto, “teoricamente” incapaz de desprotonar a posição C-5 sem prévia coordenação. Assim, suspeitou-se que estivesse ocorrendo uma isomerização denominada “dança do halogênio catalisada por base”, em que o halogênio migra para uma nova posição no anel aromático em direção à formação do ânion mais estável.

Na literatura é possível encontrar diversos casos de compostos aromáticos e heteroaromáticos halogenados, principalmente com átomos de bromo e iodo, que sofrem frequentemente esse tipo de isomeria, que consiste em uma cascata de desprotonação (troca metal-hidrogênio) e reações de troca halogênio-metal que conduzem à espécie organometálica mais estável (DAYKIN et al., 2010; FROEHLICH e KALT, 1990; MILLER et al., 2010; SCHNÜRCH et al., 2007; TUTINO; PAPEO e QUARTIERI, 2010).

Desta maneira, como utilizamos excesso de base (1,8 equivalentes de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) nas reações de metalação dirigida com a indolizina-1-carbonitrila, pressupôs-se que, primeiramente, ocorresse a metalação dirigida na posição C-2 do substrato **151c** formando a indolizina iodada **161b**. Na sequência, uma segunda metalação ocorreria neste substrato seguida pela isomerização que, após extração com solução saturada de bissulfito de sódio, forneceria a indolizina **161a** substituída da posição 5 (Esquema 42).



Assim sendo, o primeiro teste reacional realizado a fim de visualizar nossa hipótese foi utilizando apenas 1 equivalente da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, em que esperávamos obter um único produto, o da posição C-2, ou uma mistura de 2 produtos, o substituído na posição C-2 e o substituído na posição C-5. Nesse caso, após a extração, uma alíquota foi analisada por cromatografia em fase gasosa, na qual se visualizou uma mistura 44:55 de dois regioisômeros (**161b:161a**) (Figura 19a). Essa mistura de regioisômeros foi purificada dos demais subprodutos e submetida a uma nova reação de metalação com a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ com o objetivo de visualizar a conversão do produto **161b** no produto **161a**. Como apresentado na figura 19b, houve uma redução do regioisômero C-2 e um aumento do regioisômero C-5 (27:72), demonstrando a conversão de um produto no outro, todavia esta não foi completa.

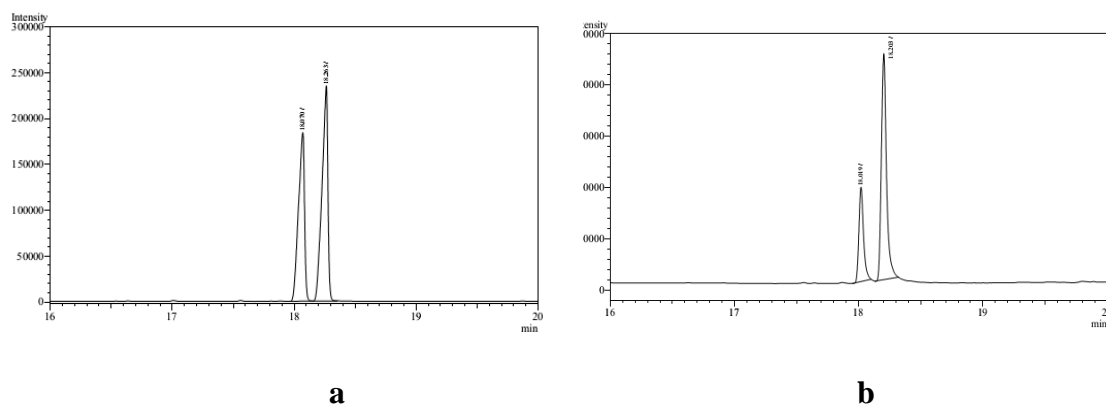
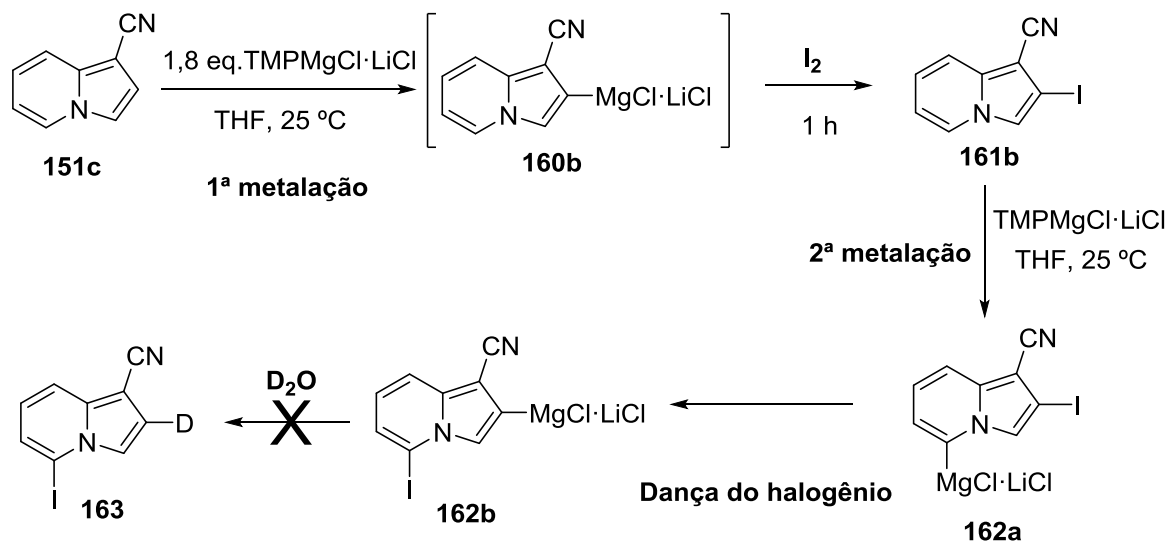


Figura 19. a) Cromatograma obtido por CG da reação de metalação de **151c** com 1 equivalente de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ empregando I_2 ; b) Cromatograma obtido por CG da reação de metalação da mistura de regioisômeros produzida anteriormente com 1 equivalente de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

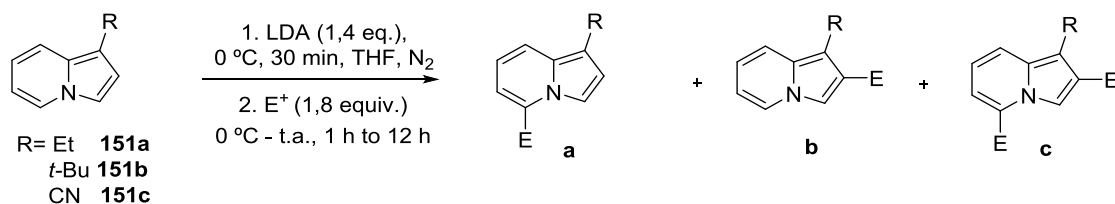
O último teste realizado foi a adição de D₂O após uma hora de reação com o iodo. Visávamos observar a formação de um produto dissustituído (**163**), no qual o iodo estivesse na posição C-5 e o deutério na posição C-2, de acordo com o Esquema 43.



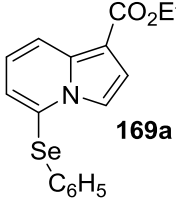
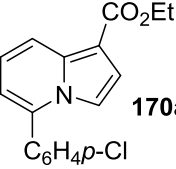
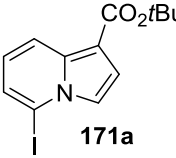
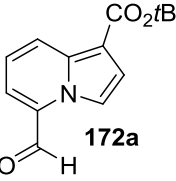
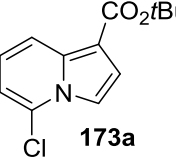
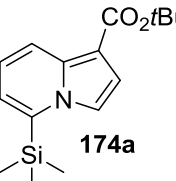
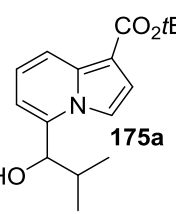
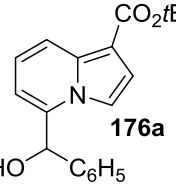
Esquema 43

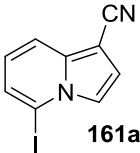
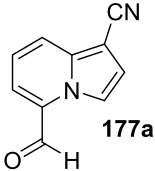
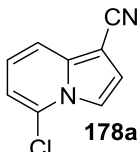
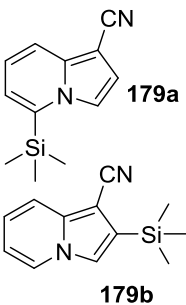
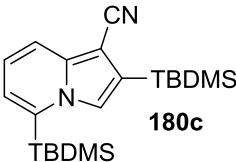
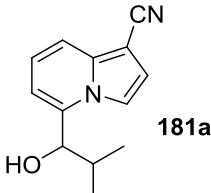
No entanto, a reação demonstrou somente o regioisômero com iodo na posição C-5, indicando que: (1) a reação com o deutério não foi eficiente; (2) ou a dança do halogênio não ocorre como esperávamos. Assim, ainda não há resultados conclusivos que expliquem a formação do produto **161a** quando empregamos TMPMgCl·LiCl perante a indolizina-1-carbonitrila.

Após estabelecer as condições para uma eficiente e seletiva reação de metalização dirigida na posição C-5 (Condição A: LDA em THF a 0 °C por 30 min - entrada **12** da Tabela 2) e na posição C-2 (Condição B: TMPMgCl·LiCl em THF à temperatura ambiente por 1 h - entrada **17** da Tabela 2), examinou-se a funcionalização dos intermediários organometálicos empregando-se diferentes eletrófilos, como TMSCl, haletos, aldeídos, iodetos de arila, selenetos e DMF (Tabelas 3 e 4). A base LDA (entrada **12** da Tabela 2) foi escolhida em detrimento de TMPLi e LICA por ter um melhor custo-benefício.

Tabela 3. Metalação dirigida seletiva de **151a-c** com LDA seguida por reações com eletrófilos

Entrada	R	Eletrófilo	Produto	Rend. (%) ^a	Razão (a:b:c) ^b
1	CO ₂ Et	I ₂	 159a	80	98:2:0
2	CO ₂ Et	HCONMe ₂	 164a	79	>99
3	CO ₂ Et	Cl ₃ CCCl ₃	 165a	72	>99
4	CO ₂ Et	TMSCl	 166a	75	98:2:0
5	CO ₂ Et	C ₆ H ₅ CHO	 167a	81	>99
6	CO ₂ Et	(CH ₃) ₂ CHO	 168a	70	97:3:0

7	CO ₂ Et	(C ₆ H ₅ Se) ₂	 169a	72	90:10:0
8	CO ₂ Et	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ I	 170a	69 ^c	>99
9	CO ₂ <i>t</i> Bu	I ₂	 171a	85	>99
10	CO ₂ <i>t</i> Bu	HCONMe ₂	 172a	69	>99
11	CO ₂ <i>t</i> Bu	Cl ₃ CCCl ₃	 173a	62	>99
12	CO ₂ <i>t</i> Bu	TMSCl	 174a	72	>99
13	CO ₂ <i>t</i> Bu	(CH ₃) ₂ CHO	 175a	80	>99
14	CO ₂ <i>t</i> Bu	C ₆ H ₅ CHO	 176a	65	96:4:0

15	CN	I ₂		78	>99
16	CN	HCONMe ₂		60	80:20:0
17	CN	Cl ₃ CCl ₃		52	95:5:0
18	CN	TMSCl		65 ^d	42:40:18
19	CN	TBDMSCl		32 ^e (43 ^d)	36:24:41
20	CN	(CH ₃) ₂ CHO		74	>99

^aRendimento isolado do produto majoritário; ^b Determinado via CG; ^c Obtido por acoplamento cruzado; ^d Mistura de regioisômero; ^e Produto dissustituído.

Como demonstrado na Tabela 2, a utilização da base LDA em ambas indolizinas **151a** e **151b** diante de diferentes eletrófilos levou à formação de uma variedade de indolizinas-1-éster substituídas na posição C-5 do anel em excelente regioseletividade e com rendimentos variando entre 62%-85% (entradas **1-14**). Observou-se que eletrófilos menos reativos, como DMF e hexacloroetano, e eletrófilos volumosos, como o TMSCl, mostraram-se apropriados, levando aos produtos em altas conversões quando LDA foi empregado como base. Um

exemplo de acoplamento cruzado de Negishi na presença de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e $\text{P}(2\text{-fúril})_3$ foi realizado após transmetalção com ZnCl_2 fornecendo o produto **170a** com 69% de rendimento (entrada **8**).

Todavia, o emprego da indolizina-1-carbonitrila gerou resultados heterogêneos. Apesar de visualizarmos boa regioseletividade e favorecimento da metalção na posição C-5 quando os eletrófilos I_2 , DMF, hexacloroetano e isoburaldeído foram utilizados (entradas **15-17** e **20**), as reações com os eletrófilos TMSCl e TBDMSCl forneceram uma mistura de produtos nas posições C-2 e C-5 e produtos dissubstituídos (substituídos nas posições C-2 e C-5) (entradas **18** e **19**). Esses resultados podem estar associados ao fato desses dois eletrófilos (TMSCl e TBDMSCl), apesar de altamente reativos, dificultam a aproximação da indolizina por serem volumosos, diminuindo a velocidade da reação ($\text{S}_{\text{N}}2$); desse modo, com o passar do tempo reacional, o par de elétrons livres da nitrila coordena-se com a base de lítio, conduzindo também à reação do eletrófilo na posição C-2. Assim, pressupomos que a $-\text{CN}$, por ser considerada um grupo *orto*-dirigente forte, coordene-se melhor com o lítio do que o grupamento éster das indolizinas **151a** e **151b**, já que com estes substratos somente se visualizou o produto de substituição na posição C-5. Na figura 20, pode-se visualizar a estrutura tridimensional da indolizina **151c** e dos eletrófilos TMSCl e TBDMSCl.

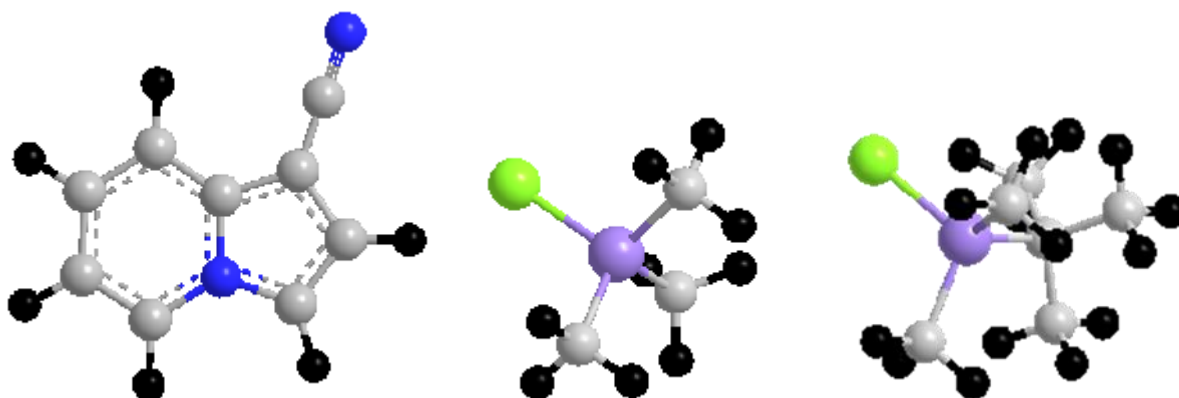
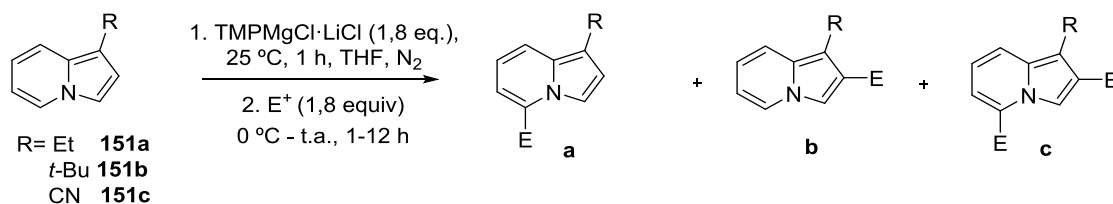
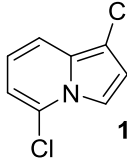
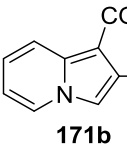
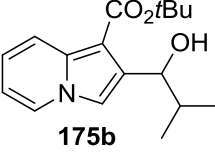
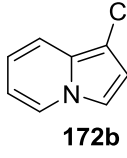
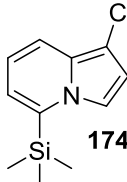
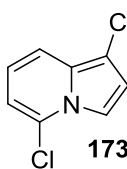
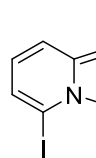
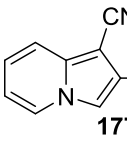
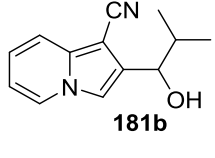


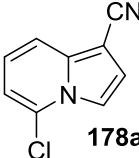
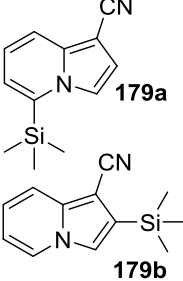
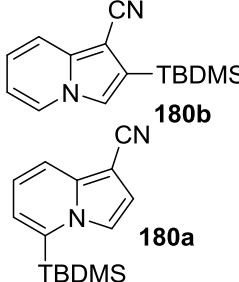
Figura 20. Estrutura tridimensional da indolizina **151c**, do TMSCl e do TBDMSCl

Após as reações de metalção regioseletivas empregando LDA, realizou-se novamente a mesma sequência reacional com os mesmos substratos, mas utilizando a base mista de lítio e magnésio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Tabela 4).

Tabela 4. Metalacão dirigida seletiva de **151a-c** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida por reações com eletrófilos

Ent.	R	Eletrófilo	Produto	Conversão (%) ^b	Rend. (%) ^a	Razão (a:b:c) ^b
1	CO_2Et	I_2		95	85	6:94:0
2	CO_2Et	$(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$		100	69	16:83:0
3	CO_2Et	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$		100	75	9:91:0
4	CO_2Et	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$		60	41	8:92:0
5	CO_2Et	HCONMe_2		70	55	33:67:0
6	CO_2Et	TMSCl		30	21	96:4:0
7	CO_2Et	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{I}^{\text{d}}$		89	70	>99:1:0

8	CO ₂ Et	Cl ₃ CCl ₃	 165a	50	39	98:2:0
9	CO ₂ <i>t</i> Bu	I ₂	 171b	80	60	20:80:0
10	CO ₂ <i>t</i> Bu	(CH ₃) ₂ CHO	 175b	100	75	6:94:0
11	CO ₂ <i>t</i> Bu	HCONMe ₂	 172b	68	50	30:70:0
12	CO ₂ <i>t</i> Bu	TMSCl	 174a	32	21	>99
13	CO ₂ <i>t</i> Bu	Cl ₃ CCl ₃	 173a	45	31	97:3:0
14	CN	I ₂	 161a	100	75	94:6:0
15	CN	DMF	 177b	71	55	30:70:0
16	CN	(CH ₃) ₂ CHO	 181b	100	82	7:93:0

17	CN	Cl ₃ CCl ₃		42	29	98:2:0
18	CN	TMSCl		100	80 ^c	53:47:0
19	CN	TBDMSCl		100	73 ^c	61:39:0

^aRendimento isolado do produto majoritário; ^b Determinado via CG; ^c Mistura de regioisômero; ^d Obtido por acoplamento cruzado

Diferentemente das reações de metalação dirigida mediadas por LDA que sempre forneceram conversões cromatográficas superiores a 95% e predominantemente produtos substituídos na posição C-5, as reações com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ apresentaram conversões que variaram de 30% a 100%, e geraram tanto produtos substituídos na posição C-2 como na posição C-5 dependendo do eletrófilo empregado, demonstrando um alto controle reacional na funcionalização regioseletiva proveniente do caráter do eletrófilo.

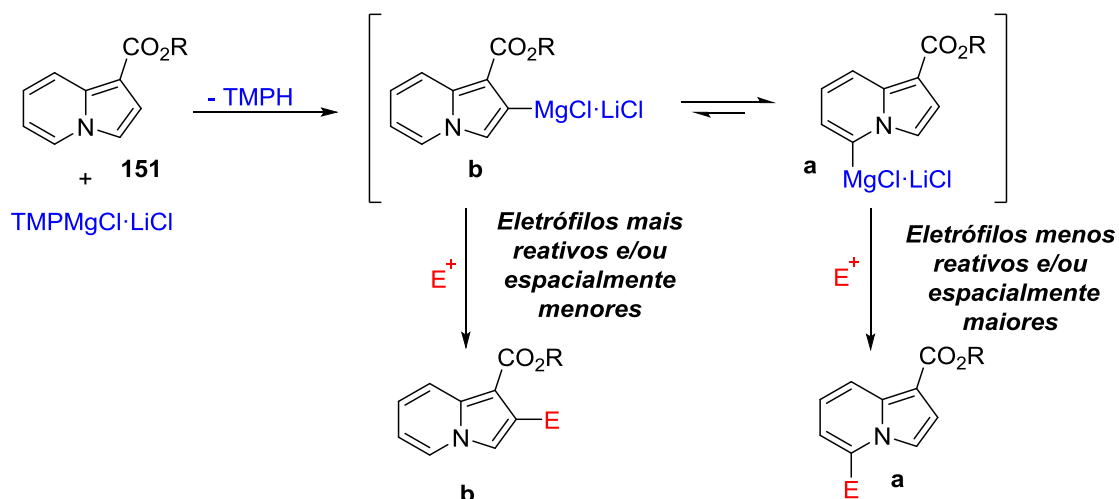
Portanto, eletrófilos reativos como aldeídos geraram os produtos esperados (posição C-2) em alta conversão (100%) e boa regioseletividade para as três indolizinas estudadas (entradas **2**, **3**, **10** e **16**), com rendimentos que variaram de 69% a 82%. Obteve-se o mesmo padrão de resultado quando o iodo foi utilizado perante os intermediários organometálicos das indolizinas-1-éster substituídas (entradas **1** e **9**). Porém, quando se empregou à *N,N*-dimetilformamida um eletrófilo menos reativo, observou-se conversões na faixa de 70% e moderada regioseletividade (~30:70:0), com favorecimento do produto da posição C-2 (entradas **5**, **11** e **15**).

Surpreendentemente, as reações com o eletrófilo menos reativo e levemente volumoso, hexacloroetano, demonstraram conversões entre 42% e 50% e altíssimas regioseletividades, favorecendo o produto da posição C-5 em todas as indolizinas estudadas (entradas **8**, **13** e **17**). Resultado parecido foi obtido quando o acoplamento de Negishi foi realizado (entrada **7**), sendo o produto principal o mesmo obtido com a utilização do LDA como base.

O emprego do cloreto de trimetilsilano como eletrófilo diante das indolizinas-1-éster substituídas (**151a** e **151b**) também levaram ao produto majoritário substituído na posição C-5; todavia, as conversões foram baixíssimas (~30%) e, conseqüentemente, os rendimentos foram ruins (21%). Já a reação desse mesmo eletrófilo com a indolizina-1-carbonitrila forneceu uma mistura dos produtos **179a** (C-5 substituído) e **179b** (C-2 substituído) em uma razão de 53:47, respectivamente (entrada **18**). O mesmo resultado foi observado quando TBDMSCl foi utilizado como eletrófilo (entrada **19**). Infelizmente, não foi possível a purificação isolada dos regioisômeros, mas por meio dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível observar a presença dos dois produtos.

Esta incomum funcionalização regioseletiva controlada pelo eletrófilo foi relatada por poucos grupos e somente Fukuda et al explicou este fenômeno através do equilíbrio dinâmico entre as espécies de lítio C-2 e C-5 do substrato benzenosulfonil-3-bromopirrol (FUKUDA et al., 2010).

Desta forma, suspeitou-se que as estruturas **a** e **b** estivessem em equilíbrio dinâmico e que, de acordo com os cálculos computacionais de pKa descritos acima, a espécie **a** seria mais estável que a **b**. Assim, quando foram empregados eletrófilos menos reativos ou espacialmente maiores, que necessitam de maior tempo reacional, o intermediário **b** equilibrou-se para o intermediário **a** e, consecutivamente, gerou produtos de metalação dirigida na posição 5 do anel indolizínico (Esquema 44).



Esquema 44

A fim de comprovar essa hipótese, realizou-se um experimento simples, variando-se o tempo de adição do eletrófilo. Para tanto, seis reações de metalocação da indolizina-1-carboxilato de etila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foram realizadas consecutivamente, sendo o eletrófilo (iodo) adicionado após 1 hora na primeira reação, após 2 horas na segunda reação, e assim sucessivamente até um período de 6 horas. Com esses testes visualizou-se que a regioseletividade da reação diminui drasticamente com o aumento do tempo reacional e que após quatro horas de reação a razão entre os regioisômeros **159a** e **159b** foi de 46:54, permanecendo praticamente inalterada até 6 horas reacionais (Gráfico 2).

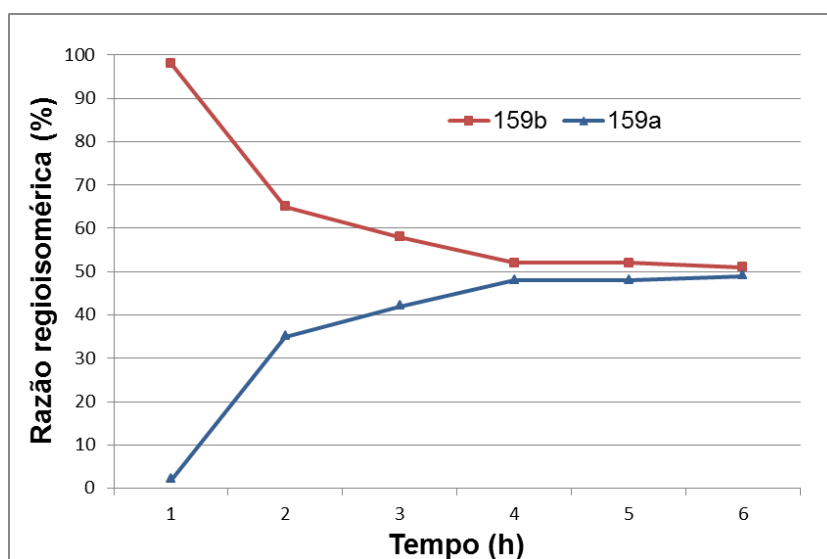


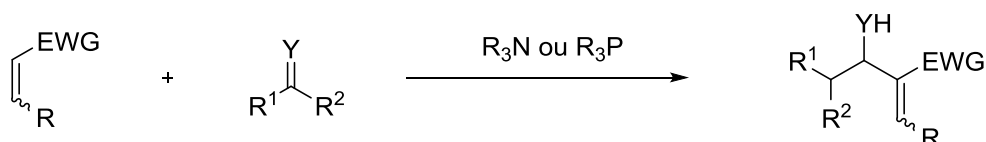
Gráfico 2. Tempo de metalocação de **151a** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ versus razão regioisomérica dos produtos **159a** e **159b** após reação com iodo

Com este teste observou-se que quanto maior o tempo reacional entre o substrato e a base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, pior o excesso regioisomérico, evidenciando assim o equilíbrio dinâmico entre as espécies **a** e **b**. Verificou-se também que após 4 horas reacionais o excesso regioisomérico permaneceu quase inalterado.

3.1.2. Indolizinas funcionalizadas na posição 2 do anel com $-\text{CO}_2\text{Et}$ e $-\text{CN}$ (152a-b)

Após os estudos com as indolizinas funcionalizadas na posição 1, iniciamos os estudos com as indolizinas funcionalizadas na posição 2 com o intuito de verificar se a alteração na posição desses grupos no anel indolizínico modifica significativamente a reatividade desse heterociclo diante de diferentes bases. Para a preparação das indolizinas-2-substituídas, foi utilizada uma metodologia descrita na literatura, na qual se emprega a reação de Baylis-Hillman (BODE; KAYE, 1993).

Descoberta em 1968 por Morita et al. e aprimorada em 1972 por Baylis & Hillman, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) envolve a formação da ligação carbono-carbono entre um carbono eletrofílico sp^2 (geralmente aldeído ou cetonas ativadas) e a posição α de um alceno ativado (MORITA; SUZUKI e HIROSE, 1968; CELANESE CORP., 1973). A reação depende da ativação por um catalisador nucleofílico, como aminas ou fosfinas terciárias, sendo o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o mais empregado (Esquema 45). Esta reação é considerada de suma importância pelos químicos sintéticos, por empregar reagentes relativamente simples, por não formar resíduos ou subprodutos reacionais e por permitir o acesso a moléculas polifuncionalizadas relevantes para a síntese de diversos intermediários sintéticos (BASAVIAH; DHARMA RAO e SUGUNA HYMA, 1996).



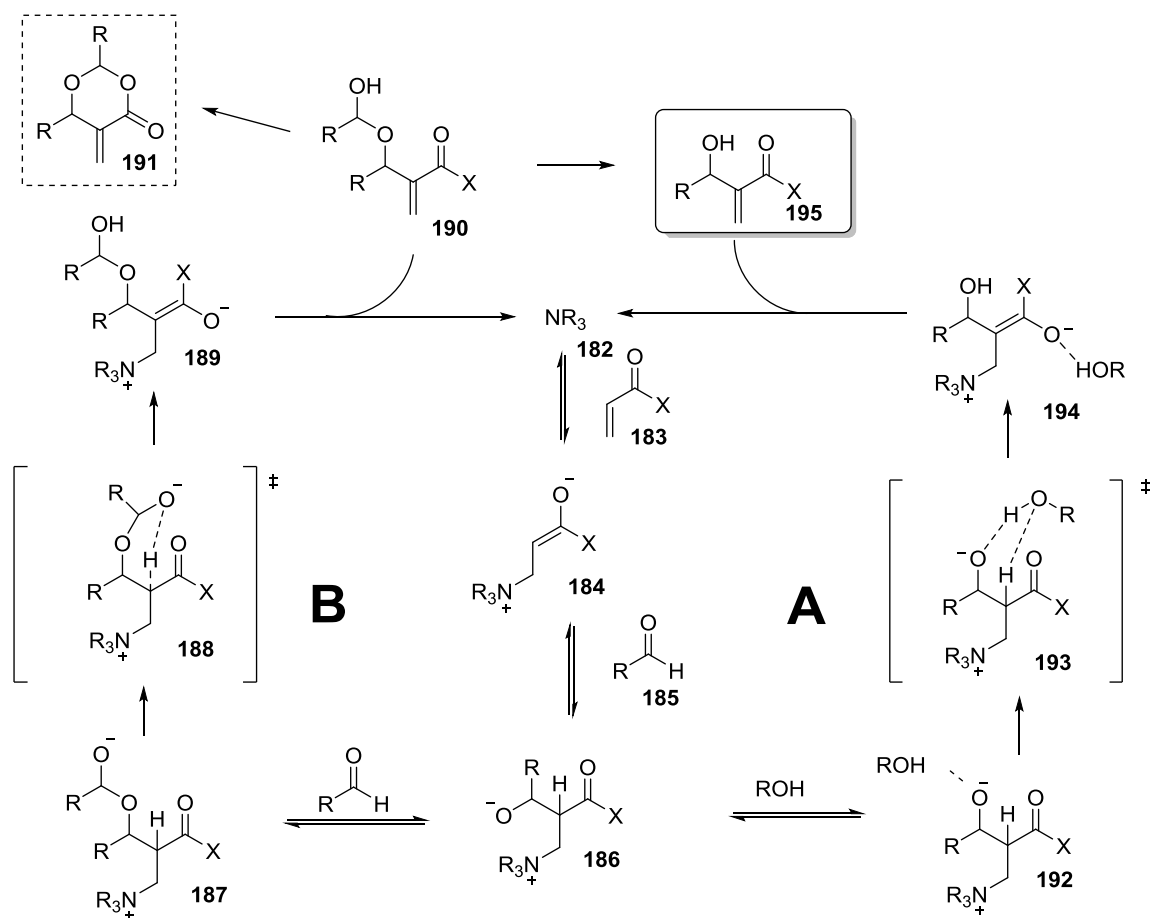
EWG: CONH_2 , CONR_2 , CO_2R , CN , etc.

Y: O, NTs, NCO_2R , NSO_2Ar , etc.

R^1 , R^2 : Alquila, arila, H

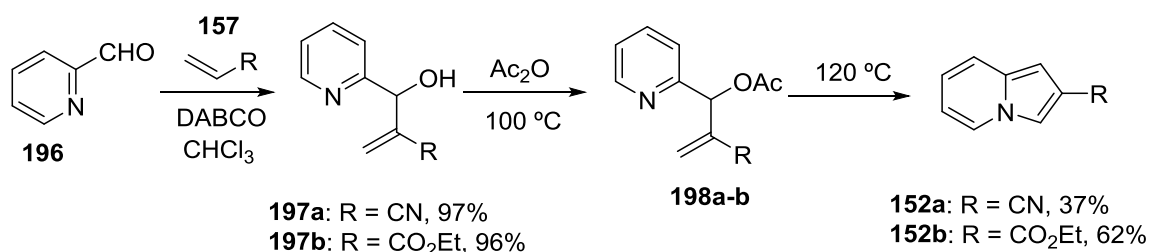
Esquema 45

O mecanismo da reação de MBH foi revisado separadamente nos últimos tempos por McQuade, Aggarwal e Eberlin & Coelho, e uma nova proposta mecanística foi elaborada, com a modificação da etapa de transferência de próton (AGGARWAL; FULFORD e LLOYD-JONES, 2005; AMARANTE et al., 2009; PRICE et al., 2005; ROBIETTE; AGGARWAL e HARVEY, 2007). A título de exemplo, encontra-se a seguir o esquema detalhado do mecanismo atualmente aceito para essa reação. Assim, na primeira etapa ocorre a adição de Michael do catalisador ao alceno ativado, que gera o zwitterion **184**. O enolato, então, por meio de uma adição aldólica, adiciona-se ao aldeído **185**, formando o alcóxido **186**. Na terceira etapa, foram propostos dois caminhos. O caminho **A** é favorecido por meio de uma catálise alcoólica na presença de solventes próticos e/ou a partir dos primeiros adutos de MBH produzidos. Já o caminho **B** é favorecido logo no início da produção dos adutos de MBH na ausência de solventes próticos ou na presença de aldeídos mais reativos (Ex.: aldeídos alquílicos). Esta segunda rota ocorre por meio da formação de um hemiacetal que auxilia o processo de transferência do próton e pode gerar como subproduto a dioxinona **191** (Esquema 46).



Esquema 46

Utilizando essa metodologia para a síntese de indolizinas 2-substituídas, inicialmente se reagiu a piridina-2-carbaldeído com acrilonitrila ou acrilato de etila empregando o DABCO como catalisador, a fim de fornecer os adutos de Morita-Baylis-Hillman **197a-b**, que foram obtidos com excelentes rendimentos (96%-97%). Na segunda etapa, os álcoois alílicos **197** foram submetidos à acetilação com anidrido acético sob aquecimento de 100 °C. Importante ressaltar que, nesta etapa, a purificação não é necessária, pois o subproduto formado é o próprio produto final ciclizado. Na terceira e última etapa, os compostos acetilados foram aquecidos a 120 °C, a fim de que ocorra sua ciclização térmica para fornecer a indolizina-2-substituída com rendimento de 37% para a indolizina-2-carbonitrila (**152a**) e 62% de rendimento para a indolizina-2-carboxilato de etila (**152b**), como demonstrado no Esquema 47 (BODE; KAYE, 1993).



Esquema 47

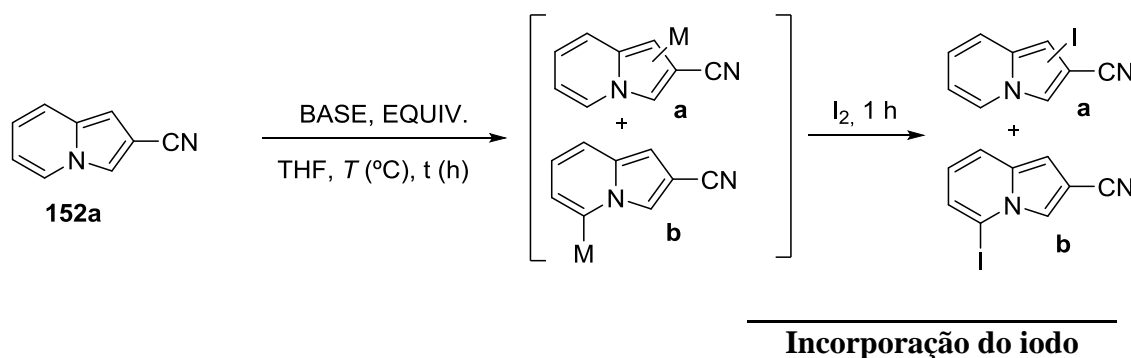
Recentemente, Cunha e colaboradores, por meio de um estudo sintético assistido por irradiação micro-ondas, sintetizaram a indolizina-2-carbonitrila e a indolizina-2-carboxilato de metila em rendimentos maiores (70% e 81%) que os obtidos pelos métodos convencionais e sem a necessidade de proteção do álcool alílico (CUNHA; OLIVEIRA e VASCONCELLOS, 2013). Infelizmente, não utilizamos essa metodologia durante o desenvolvimento deste trabalho devido à descoberta tardia de tal protocolo.

Após a síntese da indolizina-2-carbonitrila e da indolizina-2-carboxilato de etila, foram iniciados os estudos metodológicos inéditos da reatividade desses substratos perante diferentes bases organometálicas; portanto, poderíamos investigar qual seria a melhor base organometálica, bem como a posição do anel indolizínico em que ocorreria a metalação.

Conforme citado em linhas pretéritas, apesar da posição 5 do anel indolizínico normalmente conter o hidrogênio mais ácido, neste caso os hidrogênios das posições 1 e/ou 3, por influência do grupamento nitrila, poderiam ter seus valores de pKa reduzidos e sofrerem a reação de metalação dirigida e/ou serem desprotonados por coordenação da nitrila com a base,

levando assim a produtos com o iodo nas posições 1, 3 e/ou 5. Logo, iniciaram-se os estudos sobre a regioselectividade da reação via incorporação de iodo envolvendo a indolizina-2-carbonitrila (Tabela 5).

Tabela 5. Testes de condição para a indolizina-2-carbonitrila utilizando I₂ como eletrófilo.



Entrada	Base	Equiv.	t/h	T/°C	Total ^a (%)	Razão (a:b) ^a
1	LDA	1,5	1	-20	-	-
2	LDA	1,5	1	0	-	-
3	LDA	1,5	1	25	-	-
4	LDA	2,0	1	0	-	-
5	LDA	2,0	2	0	-	-
6	LDA	3,0	1	0	-	-
7	LICA	1,5	1	0	-	-
8	LICA	2,0	1	0	-	-
9	TMPLi	1,5	1	0	-	-
10	TMPLi	2,0	1	0	-	-
11	TMPLi	3,0	1	0	-	-

12	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	25	55	<99
13	TMPMgCl·LiCl	2,0	2	25	-	-
14	TMPMgCl·LiCl	2,0	3	25	-	-
15	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	40	-	-
16	TMPMgCl·LiCl	2,0	2	40	-	-
17	TMPMgCl·LiCl	3,0	1	25	64	<99
18	TMPMgCl·LiCl	4,0	1	25	66	<99
19	TMP ₂ Mg·2LiCl	2,0	1	25	100	<99

^a Determinado via CG;

Nos primeiros testes do estudo de regioselectividade da metalação dirigida com este substrato foram empregadas diferentes bases de lítio, como LDA, LICA e TMPLi (Tabela 5, entradas **1-11**). Todavia, não houve a formação de nenhum produto, a indolizina-2-carbonitrila permaneceu intacta, mesmo com o aumento da proporção da base e em temperaturas maiores. Suspeita-se então, que ou (1) estas bases de lítio não foram eficientes na metalação dirigida com este substrato, ou (2) os intermediários organometálicos formados (**a** e **b**) após desprotonação do substrato não foram estáveis, fazendo com que o equilíbrio seja deslocado para os reagentes.

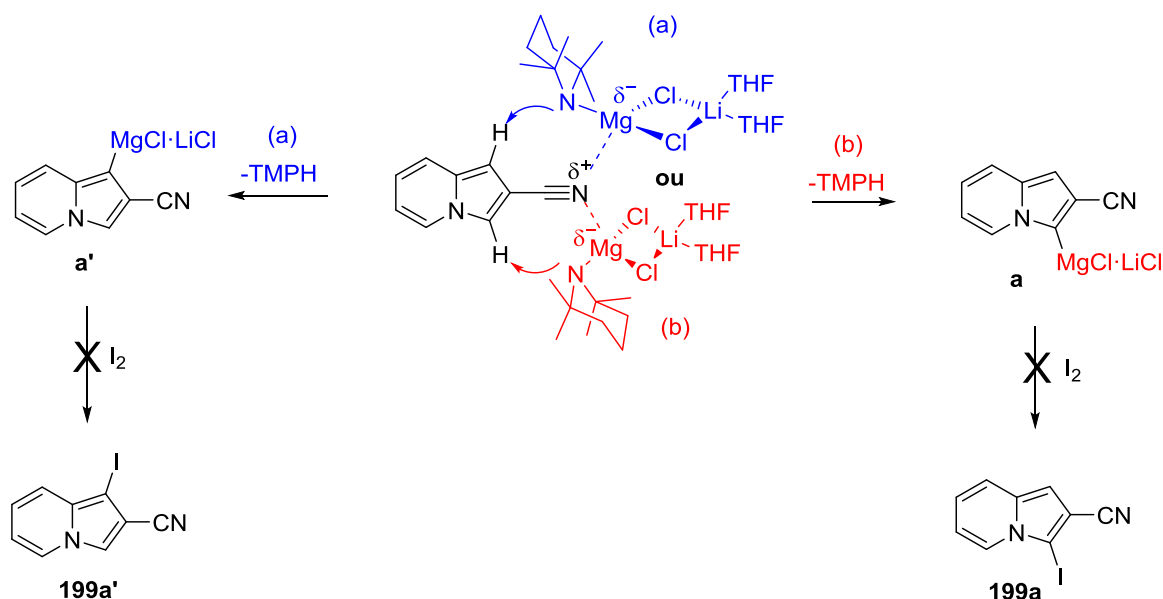
Dando continuidade aos testes, foram empregadas as bases mistas de lítio e magnésio TMPMgCl·LiCl e TMP₂Mg·2LiCl. Como essas bases normalmente possuem uma boa capacidade de magnesiação com grupos *orto*-dirigentes (já discutido anteriormente), esperávamos visualizar produtos iodados nas posições 1 e/ou 3 do anel heterocíclico, ou talvez nenhum produto conforme visualizado com as bases de lítio. Assim, quando se reagiu a indolizina-2-carbonitrila com 2,0 equivalentes da base TMPMgCl·LiCl, à temperatura ambiente por 1 hora, um único produto foi obtido, com 55% de conversão (Tabela 5, entrada **12**). Então, a fim de melhorar essa conversão, o tempo reacional de 1 hora foi aumentado para 2 e 3 horas com a base (Tabela 5, entradas **13-14**), e surpreendentemente nenhum produto foi visualizado. O mesmo ocorreu quando aumentamos a temperatura reacional de 25 °C para 40 °C (Tabela 5, entradas **15-16**). Deste modo, acredita-se que o intermediário organometálico

formado após desprotonação do substrato não seja estável durante tempos reacionais longos e temperaturas elevadas, deslocando o equilíbrio para a formação dos reagentes.

Com base nesses resultados, a proporção desta base foi aumentada, no intuito de favorecer formação dos produtos. Então, ao empregar 3 equivalentes da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, à temperatura ambiente por 1 hora, novamente houve a formação de um único produto, com 64% de conversão (Tabela 5, entrada **17**). Ocorreu que, ao utilizar 4 equivalentes, não houve melhora significativa na conversão do produto (Tabela 5, entrada **18**).

O último teste realizado foi empregando a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, uma base mista de lítio e magnésio considerada mais potente que sua precursora, a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Assim, conforme demonstrado na entrada **19** da Tabela 5, o uso de 2 equivalentes desta base promoveu a metalação direta de todo o substrato indolizínico, gerando somente um único produto em 100% de conversão, sendo caracterizado como o mesmo produto formado quando a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi utilizada.

Por meio dos resultados obtidos, esperava-se a formação da 3-iodo-indolizina-2-carbonitrila ou da 1-iodo-indolizina-2-carbonitrila, uma vez que os átomos de magnésio das bases $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ podem formar um complexo com o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio do grupo ciano, ativando a ligação Mg-N. Esta, por sua vez, gera um caráter *ato* na base, e este efeito eletrônico aumenta o seu poder de metalação, induzindo a desprotonação na posição *orto* ao grupo diretor. Deste modo, as bases mistas de lítio e magnésio tendem a favorecer a desprotonação na posição C-1 e/ou C-3 do núcleo indolizínico conforme demonstrado no Esquema 48.



Esquema 48

Todavia, por meio do estudo da termoquímica computacional foi constatado que o hidrogênio da posição C-3 era mais ácido que o da posição C-1, sugerindo que o H-3 fosse abstraído com maior facilidade que o H-1 (Figura 21).

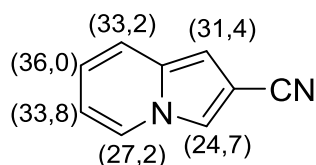
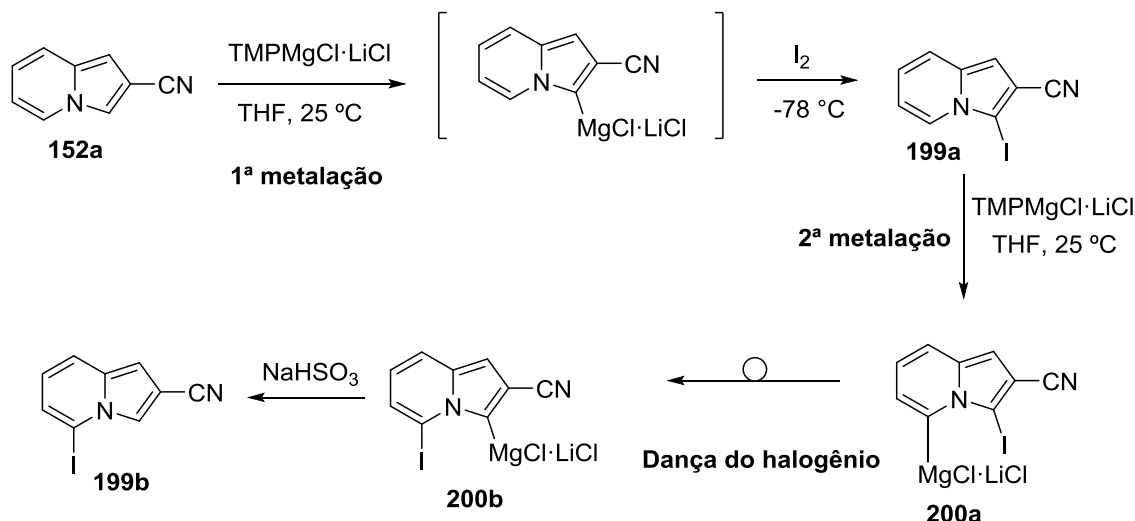


Figura 21. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio da indolizina **152a** obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p)

A fim de confirmar a posição do iodo no anel indolizínico, os produtos obtidos com a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e com a $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foram caracterizados por experimentos de ressonância magnética nuclear, confirmando a formação da inesperada 5-iodo-indolizina-2-carbonitrila nos dois casos. O mesmo resultado inesperado foi obtido com a indolizina-1-carbonitrila diante da base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e do eletrófilo iodo (discutido no tópico 3.1.1). Desta forma, também se suspeitou que estivesse ocorrendo a “dança do halogênio catalisada por base”.

Como também utilizamos excesso da base empregada (3 equivalentes de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) nas reações de metalacção dirigida com a indolizina-2-carbonitrila, pressupôs-se que primeiramente ocorresse a metalacção dirigida na posição C-3 do substrato

152a formando a indolizina iodada **199a**. Na sequência, uma segunda metalação ocorreria neste substrato seguida pela isomerização que, após extração com solução saturada de bissulfito de sódio, forneceria a indolizina **199b** substituída da posição 5 (Esquema 49).



Para tanto, os mesmos testes descritos anteriormente para a indolizina-1-carbonitrila (**151c**) foram realizados com este substrato, e infelizmente também não foram conclusivos. Desta forma, ainda não foi possível explicar por dados experimentais a formação do produto **199b** quando usamos $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ diante da indolizina-2-carbonitrila.

A título de exemplo, encontram-se a seguir os espectros expandidos de RMN do composto **199b**. Todas as atribuições sugeridas foram confirmadas tanto pelas técnicas bidimensionais de HMBC, HMQC e COSY, como também por comparação com a literatura. Bode et al., através de um estudo minucioso, atribuíram os respectivos sinais observados nas análises de RMN de diversas indolizinas 2-substituídas (BODE; KAYE, 1993).

Deste modo, no espectro de RMN de ^1H (Figura 22) foi possível observar na região de 7,88 ppm um duplo dubleto, com integração relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio “3”. Foi visualizado ainda, em 7,34 ppm um dupleto com constante de acoplamento de $J_{7-8} = 9,0$ Hz, correspondente ao hidrogênio “8” e em 7,12 ppm um duplo dupleto com constantes de acoplamento de $J_{7-8} = 9,0$ Hz, $J_{6-7} = 6,9$ Hz e $J_{6-8} = 1,0$ Hz, que corresponde ao hidrogênio “6”, ambos com integração relativa para um hidrogênio. Adicionalmente, em 6,86 ppm foi observado um dupleto com constante de acoplamento de $J_{1-3} = 1,6$ Hz e integração para um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio “1” e em 6,49 ppm um duplo dupleto com

constantes de acoplamento de $J_{1-3} = 1,6$ Hz, $J_{7-8} = 9,0$ Hz e $J_{6-7} = 6,9$ Hz, integração relativa para 1, referente ao hidrogênio “7”.

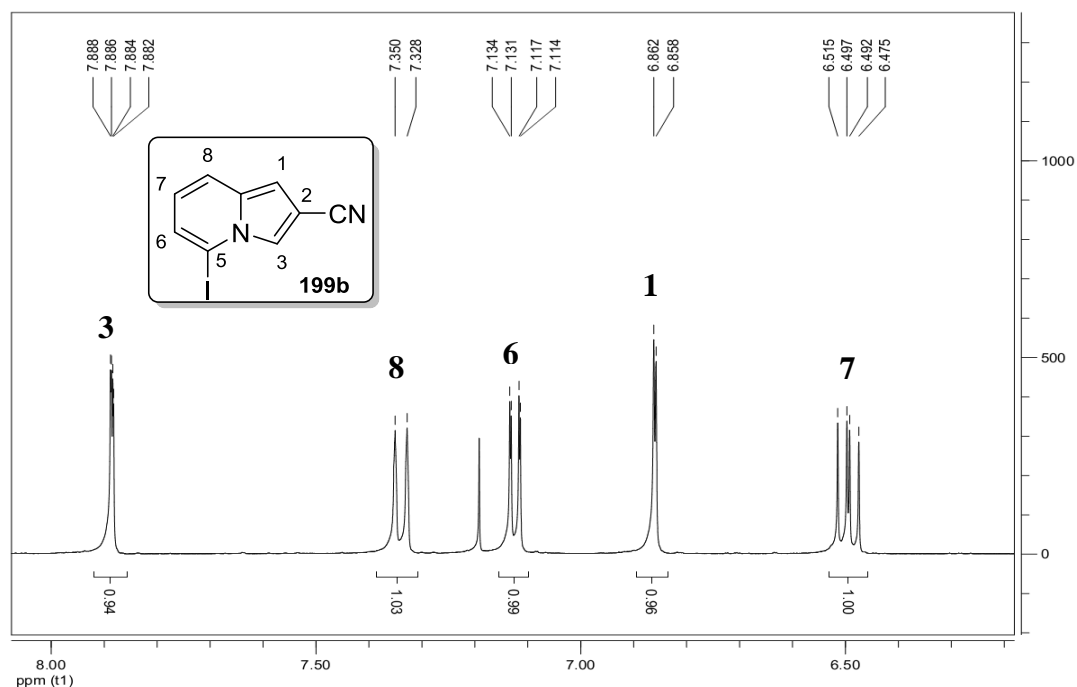


Figura 22. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **199b** (CDCl_3 , 400 MHz)

Por sua vez, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) pode-se atribuir o deslocamento químico de cada carbono com o auxílio do experimento de RMN em duas dimensões, o HMQC, um experimento heteronuclear, no qual são observados acoplamentos C-H, à distância de uma ligação (Figura 24). A numeração de cada carbono encontra-se descrita sobre cada sinal.

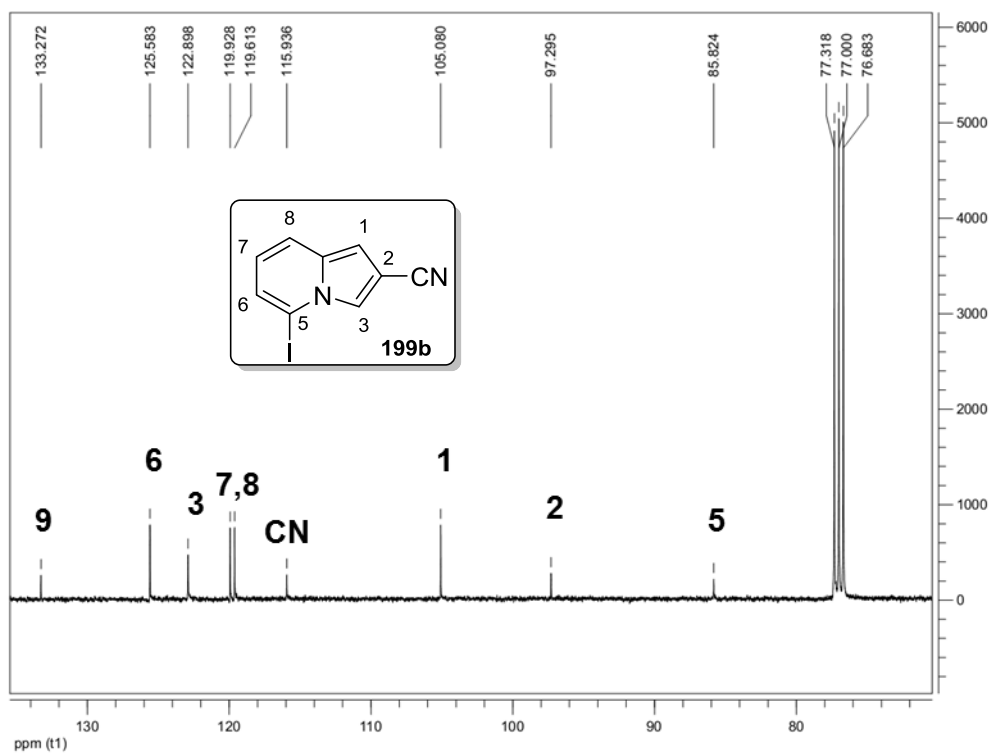


Figura 23. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto **199b** (CDCl_3 , 400 MHz)

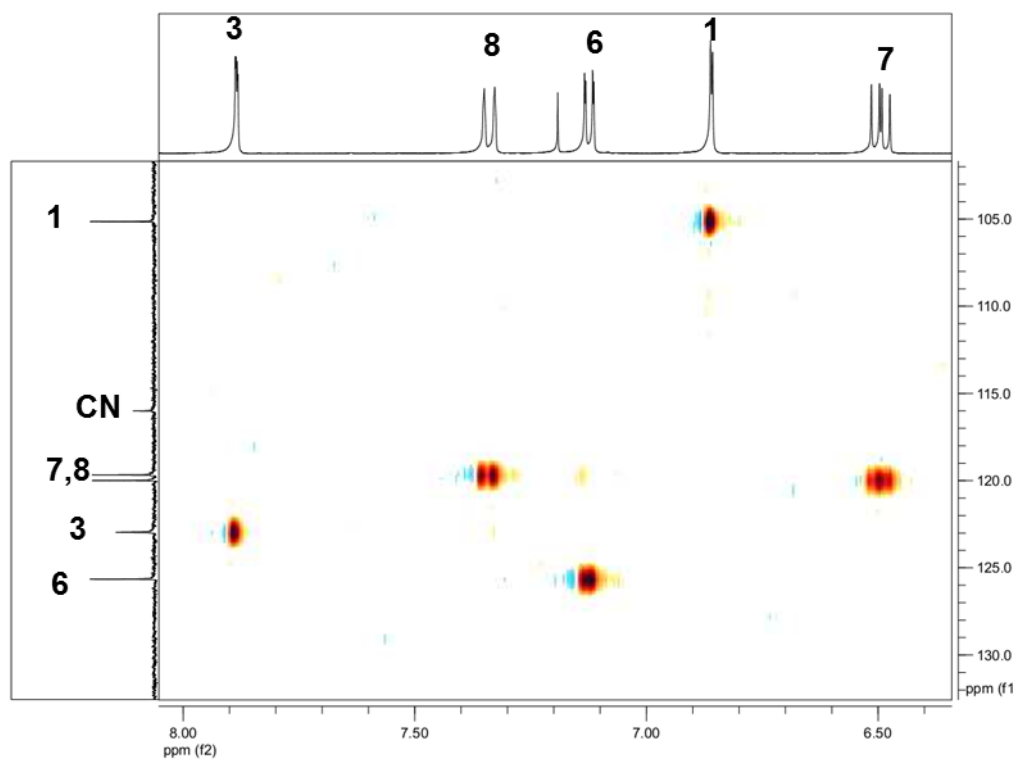


Figura 24. Ampliação do mapa de contorno de HMBC do composto **199b** (CDCl_3 , 400 e 100 MHz)

Por último, através da análise do mapa de contorno HMBC, pode-se confirmar as atribuições descritas anteriormente, nas quais, por exemplo, o hidrogênio H-3 (δ 7,88) se acopla com o carbono C-5 (δ 85,8). Os demais acoplamentos podem ser visualizadas na figura 25.

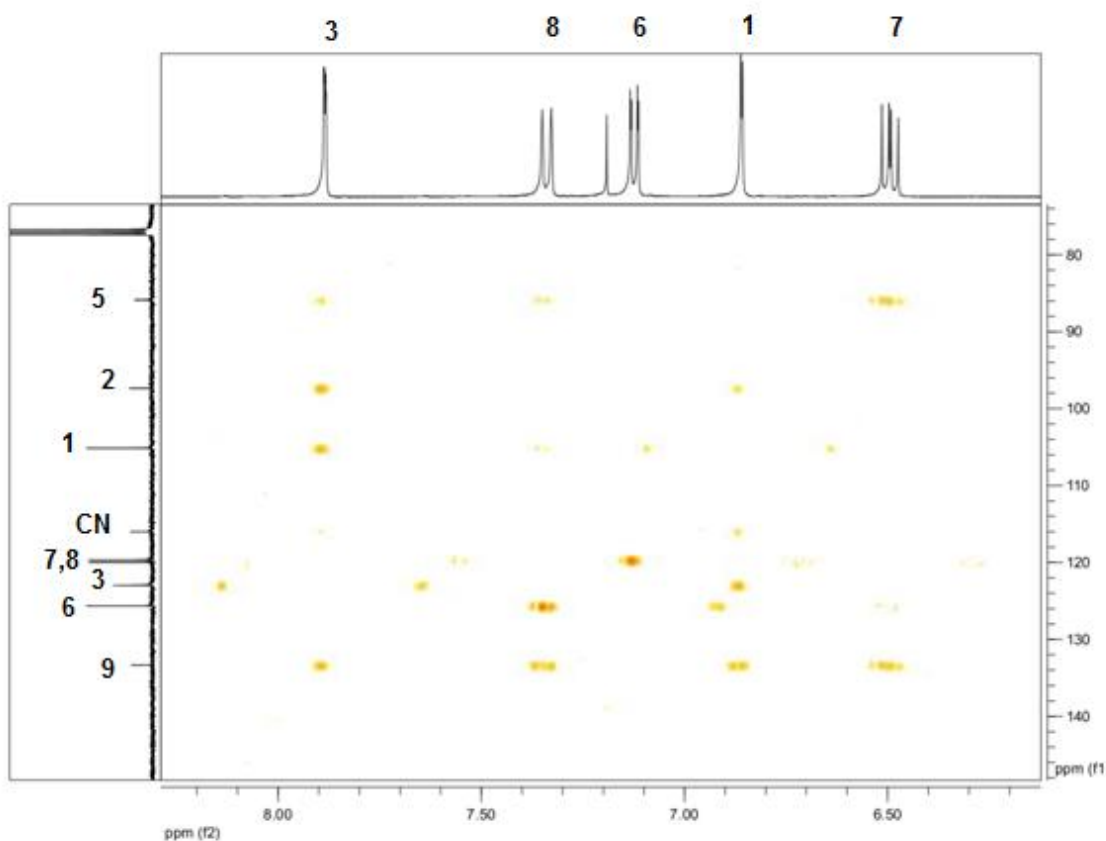
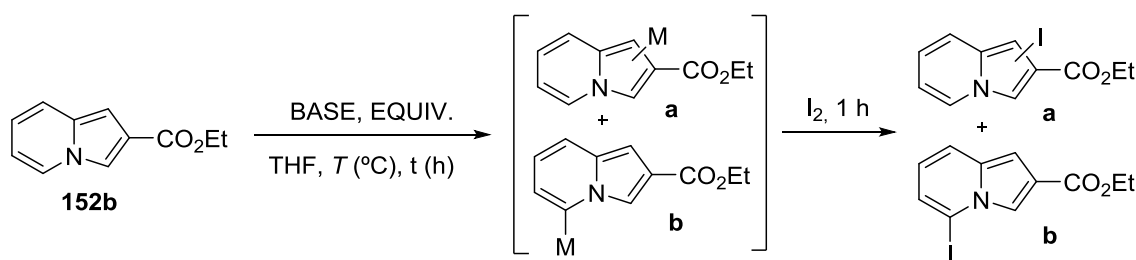


Figura 25. Ampliação do mapa de contorno HMBC do composto **199b** (CDCl_3 , 400 e 100 MHz)

Após os estudos de condição reacional com a indolizina-2-carbonitrila, iniciaram-se os testes com a indolizina-2-carboxilato de etila empregando praticamente as mesmas condições descritas anteriormente na tabela 5 (Esquema 50).



Esquema 50

Desta forma, os primeiros estudos de regioseletividade da metalação dirigida com este substrato foram feitos empregando diferentes amidetos de lítio sob diferentes condições reacionais. Todavia, os resultados não foram promissores, já que não foi observada a formação de produtos e, assim como observado anteriormente para a indolizina-2-carbonitrila, a indolizina-2-carboxilato de etila não foi consumida nem mesmo com o aumento de equivalentes da base e sob temperaturas maiores.

Com o objetivo de obter informações teóricas que pudessem auxiliar a compreensão dos resultados obtidos experimentalmente, a indolizina-2-carboxilato de etila foi também submetida a um estudo de termoquímica computacional, e os valores de pKa calculados estão descritos na figura 26. Conforme observado em todas as indolizinas estudadas até o momento, o hidrogênio da posição 5 mostrou-se também ser o mais ácido (pKa: 29,3), seguido pelo hidrogênio da posição 3 (pKa: 29,7).

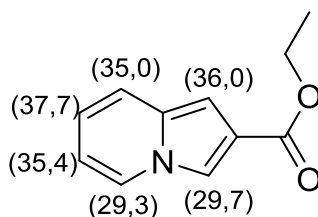


Figura 26. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio da indolizina **152b** obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p)

Com base nos resultados experimentais obtidos com as bases de lítio e com o auxílio dos resultados obtidos computacionalmente, suspeita-se, que ou (1) estes amidetos de lítio não são suficientemente capazes de desprotonar esse substrato devido à pouca diferença nos valores pKa das bases (36-37) para com os hidrogênios deste anel; ou (2) os intermediários organometálicos de lítio formados (**a** e **b**) após desprotonação com o substrato não são estáveis, fazendo com que o equilíbrio seja deslocado para os reagentes.

Assim sendo, esperava-se que ao menos as bases mistas de lítio e magnésio reagissem com este substrato em razão da sua ótima capacidade de magnesiação com grupos *orto*-dirigentes e conforme visualizado até o momento para todas as indolizinas empregadas.

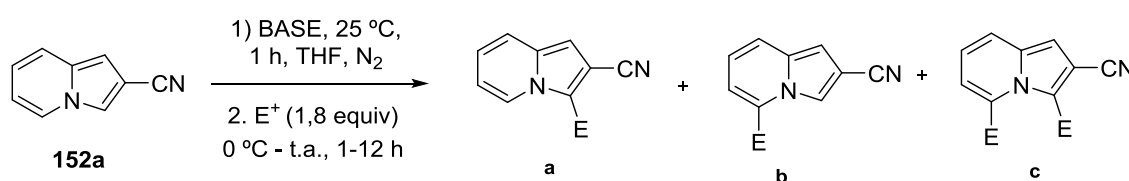
Assim, na sequência foram empregadas as bases mistas de lítio e magnésio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. Contudo, não houve formação de nenhum produto empregando-se essas bases mistas de lítio e magnésio em diferentes condições reacionais para

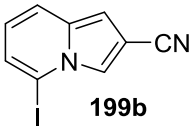
com a indolizina-2-carboxilato de etila. A ausência de conversão é surpreendente, pois o grupamento éster é um grupo dirigente tão bom quanto o grupamento nitrila, e a formação de intermediários reativos pela complexação de bases organometálicas com ésteres é bem conhecida na literatura.

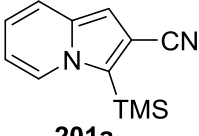
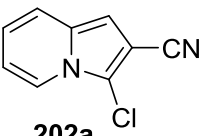
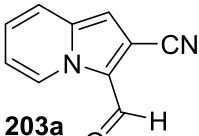
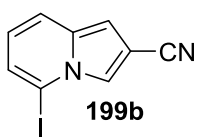
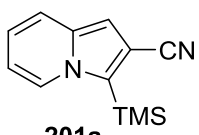
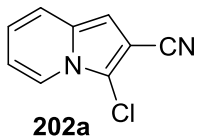
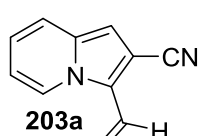
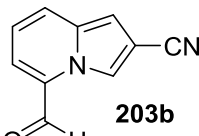
Uma possível explicação para o ocorrido é que, após a complexação da base com o par de elétrons livres do oxigênio, fatores estéricos, de geometria e/ou de estabilidade do intermediário possam estar impedindo a base de abstrair o hidrogênio 3 da indolizina-2-carboxilato de etila ou favorecendo o equilíbrio para os reagentes. Contudo, essas são apenas especulações, já que estudos adicionais não foram realizados.

Após o término dos testes de condição com as indolizinas 2-substituídas e o estabelecimento das condições para uma eficiente e seletiva reação de metalação dirigida com a indolizina-2-carbonitrila utilizando as bases mistas de lítio e magnésio, foi estudado a funcionalização desse substrato heterocíclico empregando diferentes eletrófilos, como TMSCl, haletos, aldeídos e DMF, conforme apresentado na Tabela 6. A princípio, como este substrato demonstrou-se reativo diante das bases $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, ambas foram empregadas nas reações seguintes, objetivando visualizar alguma diferença de comportamento dos intermediários organometálicos gerados perante os eletrófilos utilizados.

Tabela 6. Metalação direta seletiva de **152a** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ou $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ seguida por reações com eletrófilos.



Entrada	Cond. ^a	Eletrófilo	Produto	Conversão (%) ^b	Rend. (%) ^c	Razão (a:b:c) ^b
1	A	I ₂		64	15	>99

2	A	TMSCl	 201a	100	67	>99
3	A	Cl ₃ CCl ₃	 202a	85	62	>99
4	A	HCONMe ₂	 203a	75	37	80:20:0
5	A	C ₆ H ₅ CHO	-	97	-	33:33:34 ^d
6	A	(CH ₃) ₂ CHO	-	100	-	0:80:20 ^d
7	B	I ₂	 199b	100	47	>99
8	B	TMSCl	 201a	100	15	70:0:30
9	B	Cl ₃ CCl ₃	 202a	89	63	>99
10	B	HCONMe ₂	 203a	88	29	60:40:0
			 203b		21	
11	B	C ₆ H ₅ CHO	-	97	-	0:35:65 ^d

12	B	(CH ₃) ₂ CHO	-	100	-	0:60:40 ^d
-----------	---	-------------------------------------	---	-----	---	----------------------

^aCondições: A: TMPMgCl·LiCl (3 eq), 25 °C, 1 hora; B: TMP₂Mg·2LiCl (2 eq), 25 °C., 1 hora; ^b determinado via CG; ^c Rendimento isolado do produto majoritário; ^d A proporção para os produtos monossustituídos pode estar trocada.

Como demonstrado na Tabela 6, a utilização das bases TMPMgCl·LiCl e TMP₂Mg·2LiCl somente favoreceu o regioisômero substituído na posição 5 quando o iodo foi utilizado como eletrófilo (entradas **1** e **7**), resultado já discutido anteriormente neste mesmo tópico. Denota-se, porém, que o rendimento obtido na entrada **1**, quando se empregou o TMPMgCl·LiCl como base, foi razoável (15%) em comparação à sua conversão (64%). Neste caso o rendimento foi baixo devido à presença de quantidades expressivas do material de partida que não reagiu com a base, dificultando assim o isolamento do produto desejado. Já a reação com a base TMP₂Mg·2LiCl (entrada **7**), com conversão de 100% do substrato em produto, possibilitou a obtenção da 5-iodoindolizina-2-carbonitrila (**199b**) em 47% de rendimento, 3 vezes maior que com a base anterior, demonstrando ser mais eficaz na obtenção deste produto especificamente.

Conforme já esperado, os demais eletrófilos utilizados favoreceram o produto substituído na posição 3 do anel, o que reforça a nossa suspeita de que no caso da utilização do iodo como eletrófilo possa estar ocorrendo a “dança do halogênio catalisada por base”, hipótese ainda não comprovada por dados experimentais.

O emprego do TMSCl como eletrófilo (entradas **2** e **8**) após a etapa de metalação com as duas bases mistas de lítio e magnésio, favoreceu a formação do regioisômero na posição 3 do anel indolizínico. O melhor resultado foi observado com o uso da TMPMgCl·LiCl, que forneceu o produto em 67% de rendimento (entrada **2**). Por outro lado, a base TMP₂Mg·2LiCl não se demonstrou muito eficaz, já que além do produto desejado, também permitiu a formação do subproduto dissustituído (entrada **8**). A presença desse subproduto dificultou a purificação da indolizina **201a** e ocasionou perdas, uma vez que foi necessário realizar mais de uma etapa de purificação para sua obtenção em alto grau de pureza, perfazendo um rendimento de somente 15%. Infelizmente o subproduto dissustituído não foi identificado, já que não foi possível seu isolamento.

Na sequência, ao utilizar o eletrófilo hexacloroetano nas condições reacionais A e B (entradas **3** e **9**), observou-se também a formação de um único regioisômero, o substituído na

posição 3 do núcleo indolizínico, obtido em bons rendimentos nos dois casos (62% e 63% respectivamente). Estes resultados sugerem que, diferentemente das indolizinas substituídas na posição 1, na qual foi verificada a marcante presença do equilíbrio dinâmico entre as espécies metaladas nas posições C-2 e C-5 quando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi empregado, a indolizina-2-carbonitrila, ao sofrer metalação na posição 3, não tende a se equilibrar facilmente com outras espécies organometálicas com o passar do tempo reacional.

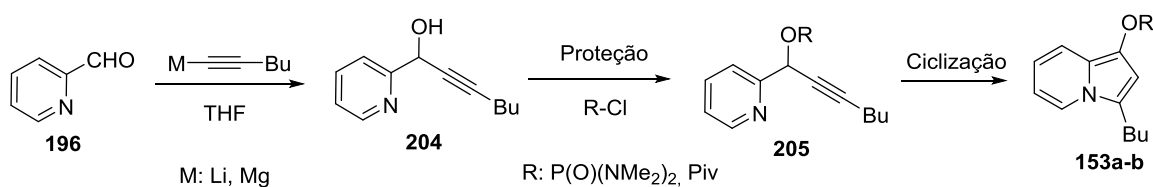
Nas entradas **4** e **10**, estão descritos os resultados obtidos ao utilizar a dimetilformamida como eletrófilo. Nos dois casos houve o favorecimento do regioisômero substituído na posição C-3, mas também foi constatado a presença do regioisômero substituído na posição C-5 em menor quantidade. Nos dois casos, os rendimentos obtidos foram satisfatórios, já que a conversão reacional não foi total. Todavia, o intermediário organometálico formado com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, quando exposto diante deste eletrófilo, demonstrou-se mais regioseletivo (80:20) que o intermediário organometálico formado com a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (60:40).

A reação do substrato **152a** com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ usando o benzaldeído como eletrófilo, entrada **5**, levou à formação de dois regioisômeros e também à formação de um produto dissustituído (visualizado via CG-EM). A formação de três moléculas dificultou a purificação e, além disso, os regioisômeros sofreram degradação rapidamente durante o processo de purificação em coluna cromatográfica, o que impossibilitou o isolamento destes. Diferentemente da reação com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, a reação do intermediário organometálico formado com a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ e o eletrófilo benzaldeído (entrada **11**) apresentou a formação de apenas um regioisômero, porém ainda houve a formação de um produto dissustituído (visualizado via CG-EM). No processo de purificação, os produtos sofreram degradação e, infelizmente, não foi possível confirmar suas estruturas.

Por último, nas reações em que foi utilizado o isobutiraldeído como eletrófilo (entradas **6** e **12**), foi alcançado uma conversão de 100%, porém a formação de produtos dissustituídos, de subprodutos não identificados (visualizados via CG-EM) e a baixa estabilidade dos compostos impossibilitou a purificação dos produtos e, conseqüentemente, a sua caracterização.

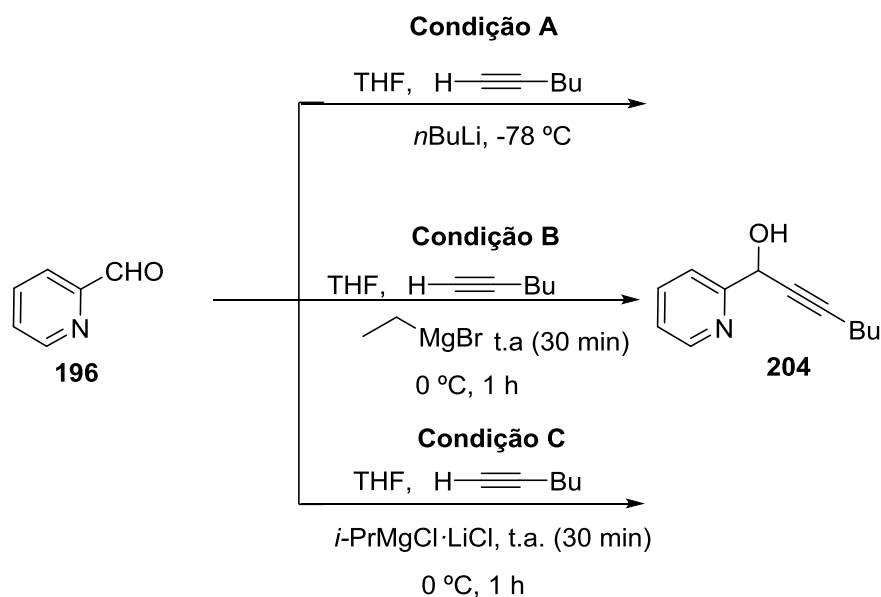
3.1.3. Indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 do anel

Após os estudos de metalacão dirigida com as indolizinas 1-substituídas e com as indolizinas 2-substituídas com grupamentos retiradores de elétrons do sistema aromático ($-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$), foram iniciados os mesmos estudos com as indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 do anel indolizínico com grupamentos doadores de elétrons, com o intuito de verificar se esta diferença eletrônica influenciaria a reatividade desses substratos diante de diferentes bases e condições reacionais. Desta forma, a partir do álcool propargílico **204** foi proposta a síntese de duas indolizinas: o pivalato de 1-(3-butilindolizinila) e o *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butilindolizinila) (Esquema 51). A última molécula foi particularmente selecionada por possuir o grupamento fosforodiamideto, um ótimo grupo *orto*-dirigente em reações de metalacão dirigida.



Esquema 51

Contudo, como há várias propostas sintéticas na literatura que levam à formação do álcool propargílico **204** e à formação de indolizinas do tipo **153**, alguns testes foram realizados com o intuito de preparar os substratos desejados em bons rendimentos (CHERNYAK; SKONTOS e GEVORGYAN, 2010; HARDIN NARAYAN e SARPONG, 2010; KEL'IN; SROMEK e GEVORGYAN, 2001; KIM et al., 2007; KIM e KIM, 2010; LI; CHERNYAK e GEVORGYAN, 2012; SEREGIN; SCHAMMEL e GEVORGYAN, 2007; SEREGIN e GEVORGYAN, 2006; SMITH et al., 2007; YAN et al., 2007). Assim, para a preparação do composto **204**, três diferentes condições experimentais envolvendo reagentes organometálicos, foram utilizadas com o propósito de gerar o 1-hexineto que, subsequentemente, foi adicionado à carbonila da piridina-2-carboxaldeído (**196**). As condições reacionais utilizadas estão descritas no Esquema 52, e a formação do produto **204** foi acompanhada via CG – EM.



Na condição reacional **A** utilizou-se o reagente organometálico *n*-BuLi. No protocolo descrito por Kim et al., primeiramente o *n*-BuLi foi adicionado gota a gota sobre uma solução de 1-hexino em THF a -78 °C e, após 5 min, uma solução do aldeído **196** foi adicionada também a -78 °C. A mistura permaneceu reagindo por 15 minutos antes do processo de extração (KIM et al., 2007; KIM; KIM, 2010). O extrato bruto reacional foi submetido a análise por CG-EM, no qual foi possível observar que a conversão não foi completa, restando 40% do aldeído **196** sem reagir. Entre os 60% restantes, 12% era o álcool propargílico desejado e 48% provinham de diversos subprodutos reacionais, dos quais foi possível identificar por CG-EM o produto de adição do *n*-BuLi à piridina-2-carboxaldeído (**206**) e dois produtos de condensação (**207** e **208**) (Figura 27).

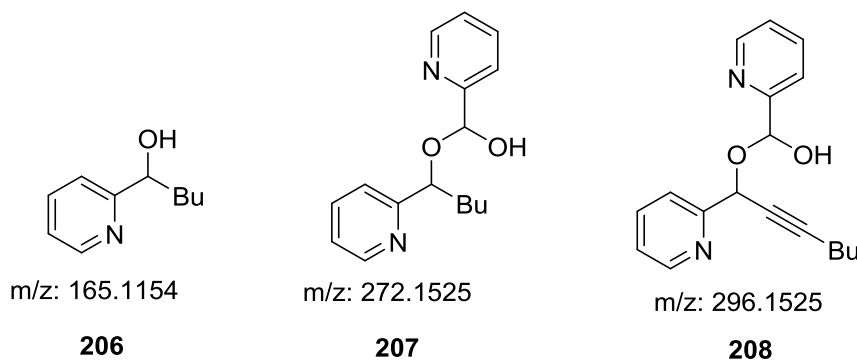


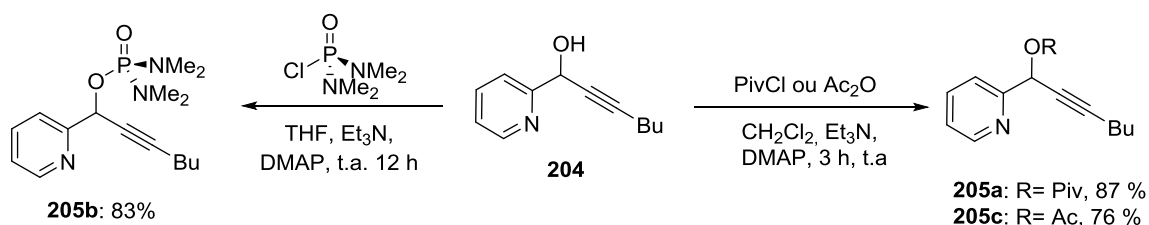
Figura 27. Possíveis estruturas visualizadas no CG-EM formadas pela reação de **196** com *n*-BuLi

A formação desses produtos pode estar associada à incompleta reação do *n*-BuLi com o 1-hexino. Neste sentido, realizamos mais duas reações variando o tempo reacional (de 5 min para 15 min e 30 min) para a síntese do 1-hexineto de lítio com o intuito de aumentar a formação deste e consumir todo o *n*-BuLi do meio reacional. Todavia, mesmo observando a redução dos subprodutos **206** e **207** quando empregado o tempo reacional de 30 minutos, o subproduto **208** ainda era majoritário na mistura reacional e o produto desejado era obtido em quantidades irrisórias.

Com estes resultados insatisfatórios, decidimos testar o protocolo descrito por Smith e colaboradores, o qual utiliza o brometo de etilmagnésio para a formação do 1-hexineto (Condição **B**) (SMITH et al., 2007). Esta metodologia foi extremamente eficaz, gerando o produto desejado **204** com 92% de conversão, sendo os 8% restantes do subproduto **208**.

Por fim, um último teste foi realizado, empregando o organometálico turbo Grignard como base para promover a formação do 1-hexineto. Este protocolo inédito gerou o produto desejado com 81% de conversão, e levou a uma maior formação do subproduto indesejado **208** (19%) quando comparado com o protocolo **B**. Assim, empregamos a condição **B** como protocolo-padrão para a síntese do álcool propargílico **204**.

Dando sequência às sínteses das indolizinas **153a-c**, os ésteres propargílicos **205a-c** foram preparados por acilação do álcool **204** com cloreto de pivaloíla, anidrido acético e PO(NMe₂)₂Cl respectivamente, empregando trietilamina como base e DMAP como catalisador (CHERNYAK; SKONTOS e GEVORGYAN, 2010; CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007). Conforme demonstrado no esquema abaixo, os produtos foram obtidos com rendimentos variando de 76% a 87% respectivamente (Esquema 53).



Esquema 53

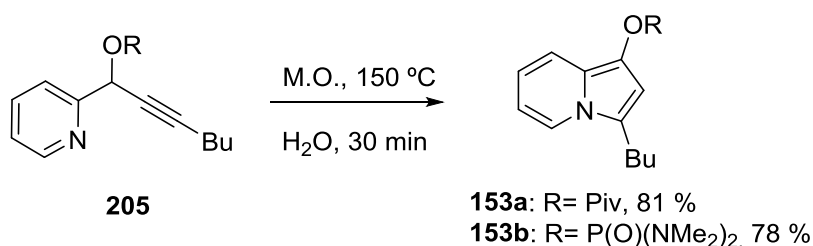
Após a síntese e purificação dos ésteres propargílicos, estes, quando submetidos a reações de ciclização, poderiam levar aos desejados pivalato de 1-(3-butirilindolizinila) e *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butirilindolizinila). Todavia, encontram-se na

literatura diversas metodologias para reações de hetero-cicloisomerização de ésteres propargílicos derivados de piridina. Dentre estas podemos destacar: (1) as que empregam sais de Pt, Cu, Au e Ag diante de solventes orgânicos como benzeno, tolueno, acetonitrila e diclorometano (SEREGIN; SCHAMMEL e GEVORGYAN, 2007; SEREGIN e GEVORGYAN, 2006; SMITH et al., 2007; YAN et al., 2007); e (2) as baseadas nos conceitos de Química Verde, que não empregam metais ou solventes agressivos ao meio ambiente (HARDIN NARAYAN; SARPONG, 2010; KIM et al., 2008b).

Primeiramente optamos por utilizar o protocolo descrito por Narayan e Sarpong, no qual, para a hetero-cicloisomerização de ésteres propargílicos do tipo **205**, se emprega somente água como solvente a 100 °C por 2 h (HARDIN NARAYAN; SARPONG, 2010). Todavia, somente foi possível obter uma conversão razoável (80%) do éster **205a** no seu produto ciclizado **153a** após 96 h de reação, contrariando os resultados obtidos pelos pesquisadores citados acima. No caso do éster derivado do fosforodiamideto (**205b**), esta condição reacional não se mostrou favorável, possivelmente pela instabilidade do material de partida.

Devido a este contratempo, resolvemos utilizar o protocolo desenvolvido por Kim e colaboradores, no qual os autores empregam a tecnologia de irradiação por micro-ondas para ciclizar ésteres propargílicos derivados de piridina com o intuito de fornecer diferentes indolizinas, empregando como solvente o etanol a 150 °C por 30 minutos (KIM et al., 2008b). As principais vantagens observadas do uso da tecnologia de micro-ondas são o aumento da velocidade reacional e a redução na formação de subprodutos, quando comparada com experimentos sob aquecimento convencional (SOUZA; MIRANDA, 2011).

Assim sendo, os compostos **205a** e **205b** foram irradiados por micro-ondas a 150 °C por 30 min utilizando como solventes H₂O e EtOH. Os melhores resultados foram obtidos quando H₂O foi empregada, fornecendo as desejadas indolizinas **153a** e **153b** com rendimentos de 81% e 78%, respectivamente (Esquema 54).

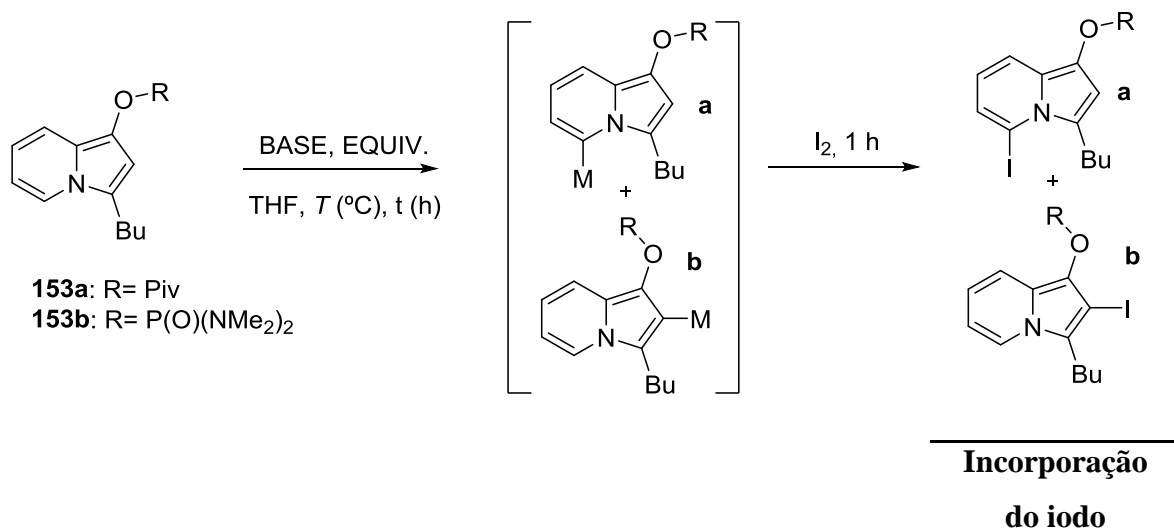


Esquema 54

Após a síntese dos materiais de partida, foram iniciados os estudos para determinar a influência de grupos *orto*-dirigentes doadores de elétrons na metalação dirigida de indolizinas substituídas nas posições 1 e 3. Assim, esperava-se que as posições reacionais mais susceptíveis ao ataque das bases metálicas fossem a C-5, devido a maior acidez deste hidrogênio, e a C-2, por coordenação dos metais das bases utilizadas com os grupamentos *orto*-diretores presentes na posição C-1.

Sendo este um estudo inédito para estes substratos indolizínicos, realizou-se um minucioso trabalho empregando diferentes bases sobre condições reacionais diversas, com a finalidade de investigar a melhor base metálica para cada substrato, bem como a posição do anel indolizínico em que ocorreria a metalação (Tabela 7).

Tabela 7. Levantamento das condições reacionais para metalação regioseletiva de **153a** e **153b**



Ent.	R	Bases	Equiv.	t/h	T/°C	Total ^a (%)	Razão ^a (a:b)
1	Piv	LDA	1,5	1	-20	-	-
2	Piv	LDA	1,5	1	0	-	-
3	Piv	LDA	2,0	1	-20	-	-

4	Piv	LDA	2,0	1	0	-	-
5	Piv	LDA	2,0	3	0	-	-
6	Piv	LDA	2,0	1	25	-	-
7	Piv	TMPLi	1,5	1	0	-	-
8	Piv	TMPLi	2,0	1	0	-	-
9	Piv	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	25	-	-
10	Piv	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	45	-	-
11	Piv	TMPMgCl·LiCl	3,0	1	25	-	-
12	Piv	TMP ₂ Mg·2LiCl	2,0	1	25	-	-
13	Piv	TMP ₂ Mg·2LiCl	3,0	1	25	-	-
14	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	1,5	1	-20	-	-
15	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	1,5	1	0	-	-
16	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	2,0	1	-20	-	-
17	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	2,0	1	0	-	-
18	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	2,0	3	0	-	-
19	P(O)(NMe ₂) ₂	LDA	2,0	1	25	-	-
20	P(O)(NMe ₂) ₂	TMPLi	2,0	1	0	-	-
21	P(O)(NMe ₂) ₂	TMPLi	2,0	1	25	-	-
22	P(O)(NMe ₂) ₂	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	25	-	-
23	P(O)(NMe ₂) ₂	TMPMgCl·LiCl	2,0	1	45	-	-
24	P(O)(NMe ₂) ₂	TMPMgCl·LiCl	3,0	1	25	-	-
25	P(O)(NMe ₂) ₂	TMP ₂ Mg·2LiCl	2,0	1	25	-	-

26	P(O)(NMe ₂) ₂	TMP ₂ Mg·2LiCl	3,0	1	25	-	-
-----------	--------------------------------------	---------------------------	-----	---	----	---	---

^a Conversão cromatográfica via CG.

Desta forma, iniciaram-se os testes de estudo de regioselectividade da metalação dirigida com a indolizina **153a** empregando amidetos de lítio sob algumas condições reacionais (Tabela 7, entradas **1-8**). Primeiramente, foram realizados testes com o diisopropilamideto de lítio, empregando 1,5 e 2,0 equivalentes deste amideto variando a temperatura de -20 a 25 °C e o tempo reacional (Tabela 7, entradas **1-6**). Todavia, não houve sucesso em nenhuma dessas tentativas. Ainda usando bases de lítio, o amideto, TMPLi, foi avaliado diante da indolizina **153a** empregando 1,5 e 2,0 equivalentes desta base, mas, infelizmente, os resultados negativos obtidos com a LDA também foram visualizados neste caso.

A seguir, um segundo conjunto de reações foi realizado utilizando as bases mistas de lítio e magnésio (Tabela 7, entradas **9-13**), no qual não se observou nenhum resultado positivo, mesmo alterando a quantidades de equivalentes da base e aumentando a temperatura reacional. A indolizina **153a** permanecia intacta ao final da reação.

Diante desses resultados negativos com o pivalato de 1-(3-butylindolizina) (**153a**), realizou-se os mesmos testes descritos até o momento para com o *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butylindolizina) (**153b**) com o intuito de promover a metalação dirigida de indolizinas que possuem, nas posições 1 e 3 do núcleo indolizínico, grupos doadores de elétrons para o sistema. Esperava-se, portanto que este substrato se apresentasse mais reativo diante dessas reações, uma vez que este grupo (fosforodiamideto) vem se demonstrando altamente *orto*-dirigente na presença de diferentes bases metálicas (DATE et al., 1989; HAAG et al., 2011; NÄSMAN; KOPOLA e PENSAR, 1986; ROHBOGNER; WIRTH e KNOCHEL, 2010). No entanto, nenhum produto reacional foi alcançado em nenhum dos testes realizados com este substrato (Tabela 7, entradas **14-26**), obtendo-se também somente a indolizina **153b** intacta.

Estes resultados negativos podem estar associados ao fato de que o grupo protetor utilizado nestas indolizinas (-OCOtBu e -OP(O)(NMe₂)₂), doe elétrons para o sistema, acarretando uma menor acidez dos hidrogênios das posições 2 e 5 do anel indolizínico, tornando-os menos susceptíveis a abstração por parte das bases testadas, diferentemente de quando empregamos indolizinas substituídas com -CO₂R, que por retirarem elétrons do

sistema, estabilizam a carga negativa gerada no anel, aumentando a acidez dos hidrogênios da indolizina (Figura 28).

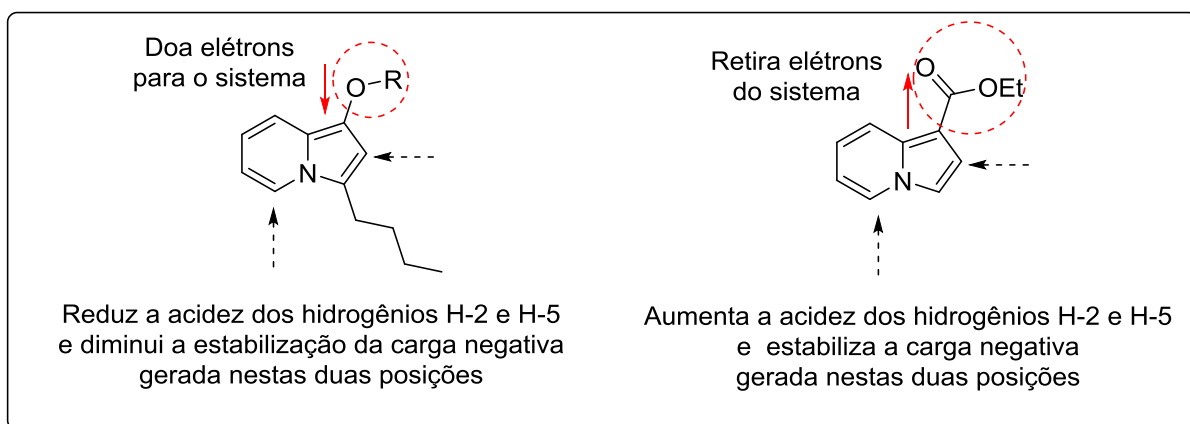


Figura 28. Influência do efeito eletrônico dos grupamentos das indolizinas **153a-b** e **151a** na acidez dos hidrogênios H-2 e H-5

Esta teoria foi reforçada por meio de um estudo termoquímico computacional, na qual foi possível obter os valores de pKa de cada hidrogênio destes anéis indolizínicos, conforme observado na Figura 29. Observou-se, então, que a acidez dos hidrogênios H-2 e H-5 do pivalato de 1-(3-butylindolizinila) (**153a**) e do *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butylindolizinila) (**153b**) diminuiu consideravelmente se comparada com a da indolizina-1-carboxilato de etila (**151a**), o que vai de encontro com a hipótese sugerida anteriormente. Com este resultado, sugere-se que as bases de lítio (LDA e TMPLi) não foram capazes de desprotonar esses substratos em razão da pouca diferença nos valores de pKa das bases (36-37) para com os valores de pKa dos hidrogênios deste anel ou os intermediários organometálicos de lítio formados após desprotonação com o substrato não sejam estáveis, fazendo com que o equilíbrio seja deslocado para os reagentes. Também se sugere que as bases mistas de lítio e magnésio não foram capazes de se coordenar com esses grupos *orto*-dirigentes a fim de realizar a desprotonação na posição C-2 em virtude do impedimento estérico imposto por esses grupos protetores e pelo grupamento butila; ou talvez a coordenação da base com estes grupamentos protetores tenha ocorrido, mas a desprotonação do H-2 não foi possível por causa do impedimento estérico; ou o intermediário organometálico gerado não seja estável o suficiente para deslocar a reação no sentido dos produtos.

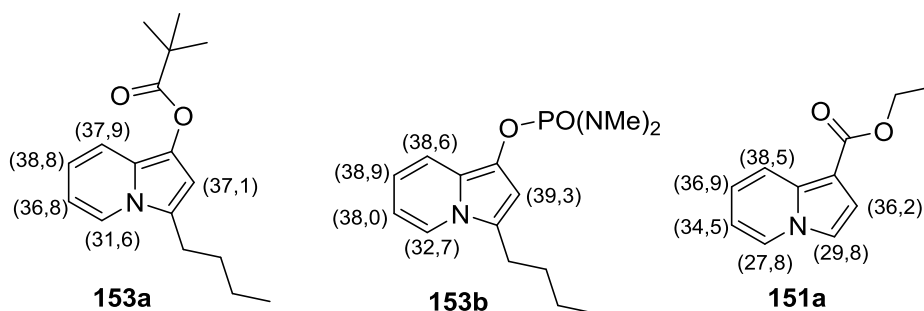


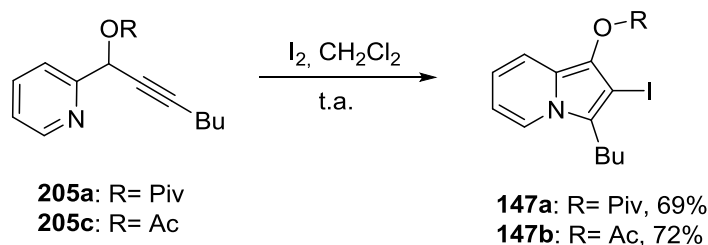
Figura 29. Valores dos pKas para os átomos de hidrogênio das indolizinas **153a-b** e **151a** obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p)

Ainda no intuito de funcionalizar indolizinas do tipo **153**, principalmente na posição 2 do anel e devido à ineficiência das reações de metalação dirigida para com este substrato, buscaram-se metodologias alternativas que permitissem o acesso a diferentes indolizinas com funcionalizações nas posições 1, 2 e 3 deste núcleo. Sabe-se que a troca halogênio-metal consiste em uma excelente e eficiente alternativa para funcionalizar substratos em uma posição não ativada de um anel aromático, ou em posições inacessíveis por metalação dirigida (efeitos eletrônicos, estéreis, entre outros) (SOTOMAYOR; LETE, 2003). Desta forma, buscou-se por meio do emprego da reação de troca halogênio-metal a funcionalização dessas indolizinas do tipo **153**. No tópico seguinte são explanados os estudos referentes a esta metodologia.

3.1.3.1. Estudo das reações de troca iodo-magnésio diante das indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3

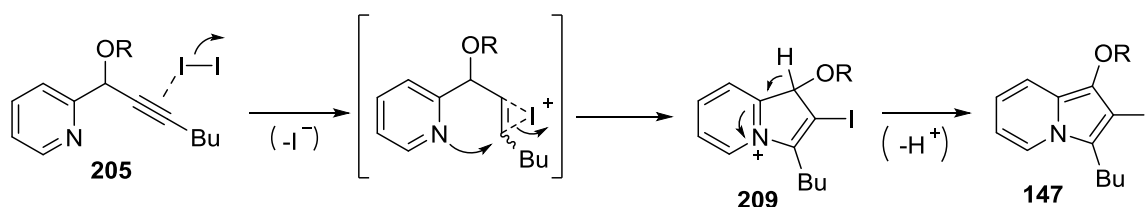
Como descrito anteriormente, foi avaliado então, a reação de troca halogênio-metal visando funcionalizar a posição 2 das indolizinas substituídas nas 1 e 3. Para tanto, se fez necessário que a posição C-2 do núcleo indolizínico desses substratos contivesse um átomo de halogênio, como iodo ou bromo. Assim, ao se buscar na literatura uma metodologia eficiente que permitisse a preparação desses substratos, deparou-se com a reação de iodociclização de álcoois e acetatos propargílicos, que permitiram a preparação de diversas indolizinas e indolizinas substituídas com um átomo de iodo na posição C-2 do núcleo em excelentes rendimentos (KIM et al., 2007; KIM; KIM, 2010). Logo se aplicou a mesma metodologia na iodociclização do pivalato propargílico **205a** e do acetato propargílico **205c**. Os produtos

ciclizados foram obtidos com sucesso em rendimentos variando de 69% a 72%, sendo que para o éster **205c** foram necessárias 2 h para que a reação fosse completa (conforme descrito na literatura) e para o éster **205a** foram necessárias 7 h (composto inédito) (Esquema 55).



Esquema 55

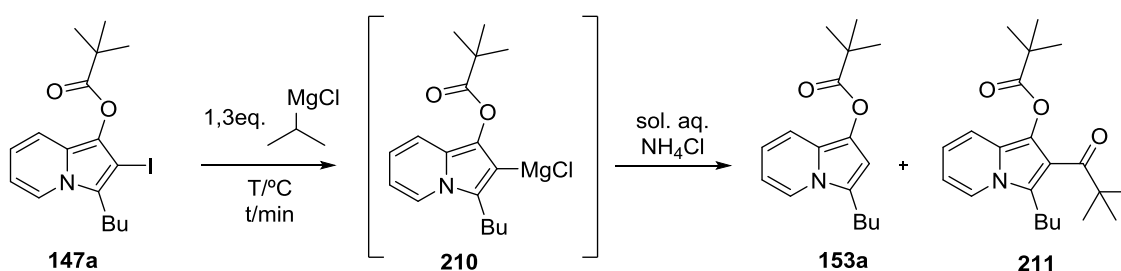
O mecanismo pelo qual se processa esta ciclização eletrofílica do tipo *5-endo-dig* segue descrito no Esquema 56. Primeiramente ocorre a ativação da tripla ligação do éster propargílico **205** pelo iodo, que induz o ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da piridina, levando à formação do anel de 5 membros **209**. Por último, a aromaticidade do sistema é restabelecida, gerando as respectivas 2-iodo-indolizinas (Esquema 56).



Esquema 56

Após a síntese das 2-iodo-indolizinas **147a-b** e com o intuito de encontrar a melhor condição reacional para a promoção de uma eficiente reação de troca iodo-metal com esses substratos, foi realizado um estudo metodológico com dois diferentes reagentes de Grignard (*i*-PrMgCl e *i*-PrMgCl·LiCl), sobre diversas condições reacionais. Logo, iniciaram-se os testes de condição via incorporação de hidrogênio (sol. aq. de NH₄Cl) envolvendo a indolizina **147a** e o cloreto de isopropilmagnésio (*i*-PrMgCl) (Tabela 8).

Tabela 8: Levantamento das condições reacionais para a troca iodo-magnésio de **147a** empregando *i*-PrMgCl



Entrada	Equiv.	<i>T</i> / °C	<i>t</i> /min	Conv. (%) ^a	Razão 153a:211 ^a
1	1,3	-20	15	69	89:11
2	1,3	-20	30	71	88:12
3	1,3	0	15	74	77:23
4	1,3	0	30	75	76:24
5	1,3	25	15	73	51:49
6	1,3	25	30	72	50:50
7	1,5	-20	15	79	90:10
8	1,8	-20	15	85	88:12
9	2,0	-20	15	96	88:12

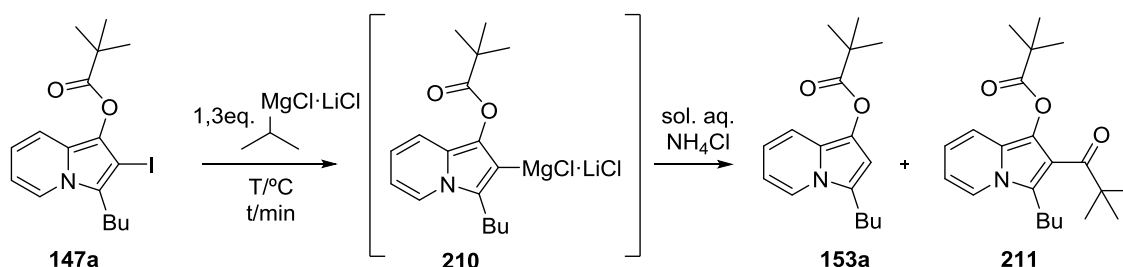
^aDeterminado via CG.

Primeiramente, foram utilizados 1,3 equivalentes do *i*-PrMgCl sob diferentes temperaturas (-20 °C, 0 °C e 25 °C) por um período de tempo que variou de 15 a 30 minutos (Tabela 8, entradas **1-6**). Em nenhum dos casos a reação de troca foi totalmente eficiente, sendo verificada, via CG-EM e caracterizado por RMN, a formação de um subproduto (**211**), resultante do ataque do intermediário organometálico **210** ao grupamento pivaloíla de outra indolizina. Observou-se também que apesar do aumento do tempo reacional (de 15 para 30 min) não propiciar nenhuma modificação considerável (entradas **2, 4 e 6**), o aumento da temperatura reacional favoreceu a formação do subproduto **211** (entradas **5 e 6**).

Desta forma, a fim de melhorar a eficiência da reação de troca iodo-magnésio sem potencializar a formação do subproduto **211**, foram realizados ainda três testes reacionais aumentando a proporção de equivalentes empregados do *i*PrMgCl (1,5 1,8 e 2,0) sob a temperatura de -20 °C (entradas **7-9**). O melhor resultado obtido foi alcançado utilizando 2,0 equivalentes deste reagente de Grignard a -20 °C, gerando uma conversão de 96% e uma razão de 88:12 dos produtos **153a** e **211**, respectivamente (entrada **9**).

Visando ainda reduzir a formação deste subproduto (**211**), realizou-se alguns testes reacionais empregando o turbo Grignard como agente de troca iodo-magnésio. Por ser mais reativo que seu correspondente reagente de Grignard (*i*-PrMgCl), esperava-se que o *i*-PrMgCl·LiCl fosse capaz de promover uma eficiente reação de troca por emprego de uma proporção menor, e que por meio de temperaturas mais baixas inibisse a formação do subproduto **211**. Os resultados obtidos com esse reagente diante da indolizina **147a** encontram-se descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Levantamento das condições reacionais para a troca iodo-magnésio de **147a** empregando *i*-PrMgCl·LiCl



Entrada	Equiv.	T/ °C	t/min	Conv. (%) ^a	Razão 153a:211 ^a
1	1,2	-20	15	100	60:40
2	1,2	-20	30	100	54:46
3	1,2	-40	15	100	80:20
4	1,2	-40	30	100	77:23
5	1,2	-60	15	82	95:5
6	1,2	-60	30	83	92:8

7	1,3	-60	15	100	97:3
---	-----	-----	----	-----	------

^a Determinado via CG.

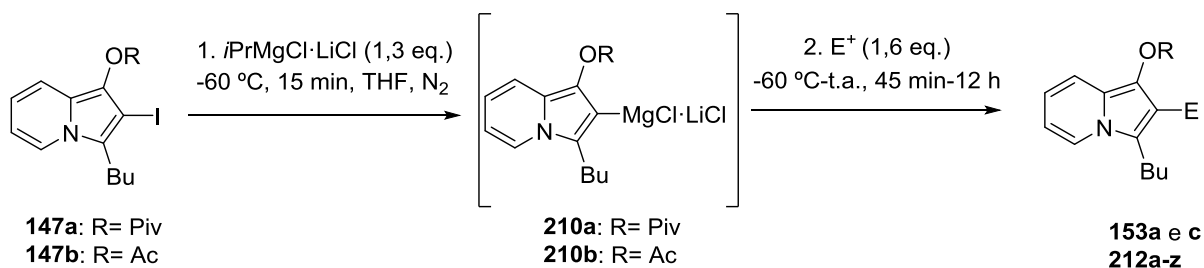
Primeiramente empregou-se a indolizina **1** com 1,2 eq. do turbo Grignard em THF a temperatura de -20 °C por 15 min (Tabela 9, entrada **1**) e observou-se uma conversão de 100%; todavia, além do produto desejado **153a**, formou-se também o subproduto **211**, na razão de 60:40, respectivamente.

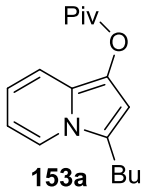
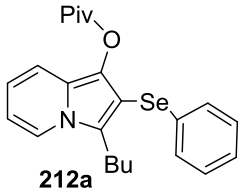
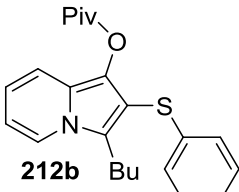
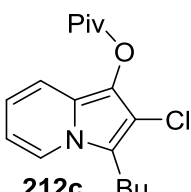
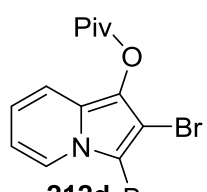
Na intenção de aprimorar a seletividade da reação, outros testes de condição foram realizados, modificando-se apenas o tempo reacional (15 min e 30 min) e a temperatura (-20 °C, -40 °C e -60 °C) (Tabela 9, entradas **2-6**), sendo observado que: (1) o aumento do tempo reacional de 15 minutos para 30 minutos não gera uma modificação considerável da razão nem da conversão e (2) a diminuição da temperatura reacional propicia uma aumento significativo na formação do produto **153a**. Assim, a melhor razão foi visualizada quando se reagiu a indolizina **147a** com turbo Grignard por 15 min à temperatura de -60 °C (entrada **5**), em que os produtos **153a** e **211** foram encontrados em uma razão de 95:5 respectivamente, entretanto, a conversão não foi completa, restando ainda 18% da a indolizina **147a** intacta.

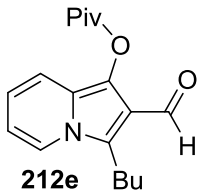
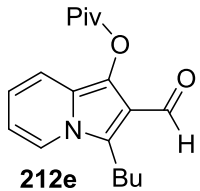
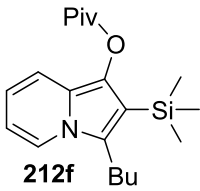
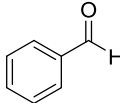
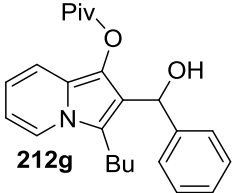
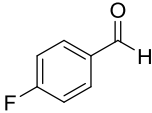
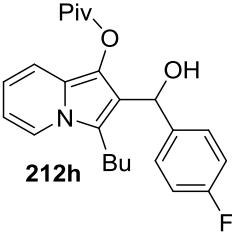
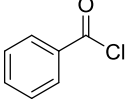
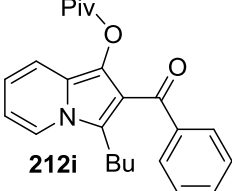

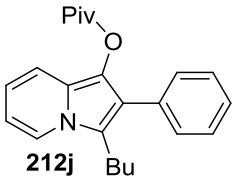
Em continuidade, aumentou-se a proporção utilizada do reagente de Grignard para 1,3 sob a temperatura de -60 °C por 15 min (entrada **7**). Com esta última condição foi possível obter o produto desejado em uma razão de 97:3 e com uma conversão de 100%, sendo portanto esta a condição mais eficiente para a reação de troca iodo-magnésio diante do substrato **147a**. Por último, ainda empregando a melhor condição encontrada para este substrato, testou-se a reprodutibilidade da metodologia perante a indolizina **147b** e constatou-se uma conversão de 100% com uma razão maior que 99%, demonstrando também uma condição altamente eficiente para com este substrato.

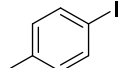
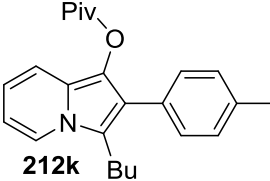
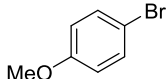
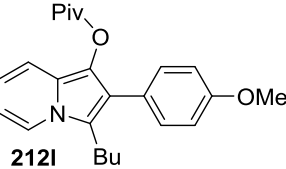
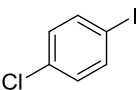
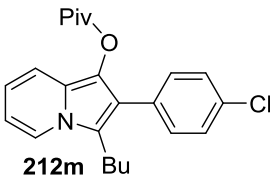
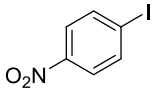
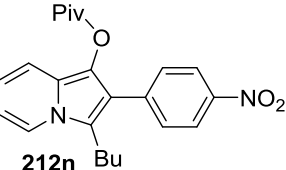
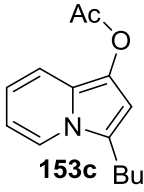
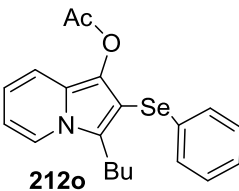
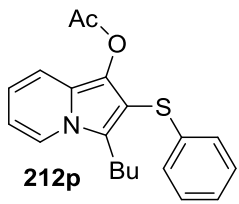
Após estabelecer as condições para uma eficiente e seletiva reação de troca iodo-magnésio diante das indolizinas **147a-b**, examinou-se a funcionalização dos intermediários organometálicos empregando diferentes eletrófilos como TMSCl, haletos, aldeídos, iodetos de arila, selenetos, sulfetos, DMF, entre outros. Os resultados estão dispostos na Tabela 10.

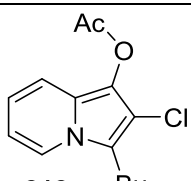
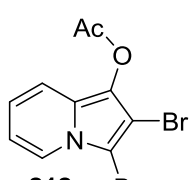
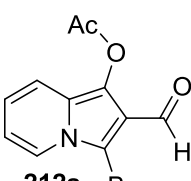
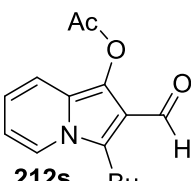
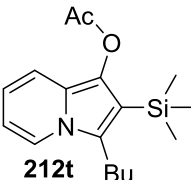
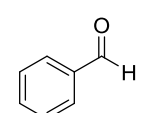
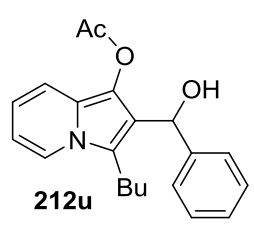
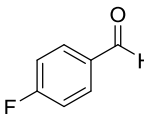
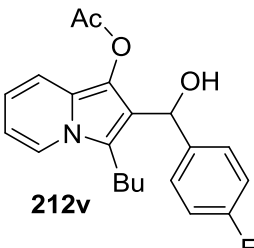
Tabela 10. Reações de troca iodo-magnésio de **147a-b** com *i*-PrMgCl·LiCl seguida por reações com eletrófilos

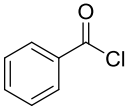
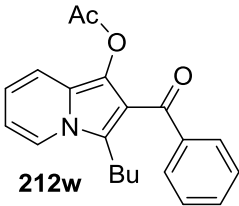
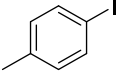
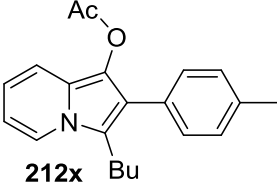
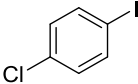
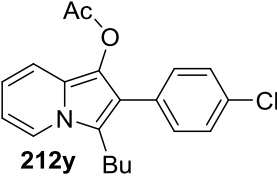
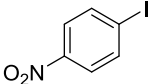
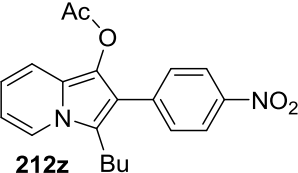


Entrada	R	Eletrófilo	Produto	Conv. (%) ^a	Rend. (%) ^b
1	Piv	Sol. aq. NH ₄ Cl	 153a	100	87
2	Piv	PhSeSePh	 212a	100	71
3	Piv	PhSSPh	 212b	100	72
4	Piv	Cl ₃ CCCl ₃	 212c	91	60
5	Piv	BrCl ₂ CCCl ₂ Br	 212d	100	79

6	Piv	DMF	 212e	7	-
7	Piv	EtOCHO	 212e	96	59
8	Piv	TMSCl	 212f	15	-
9	Piv		 212g	-	-
10	Piv		 212h	-	-
11	Piv		 212i	100 ^e	75
12	Piv		 212j	90 ^f	78

13	Piv		 212k	92 ^f	73
14	Piv		 212l	75 ^f	51
15	Piv		 212m	90 ^f	59
16	Piv		 212n	89 ^f	56
17	Ac	Sol. aq. NH ₄ Cl	 153c	100	85
18	Ac	PhSeSePh	 212o	100	15 ^c
19	Ac	PhSPh	 212p	100	- ^c

20	Ac	Cl_3CCl_3	 <p>212q</p>	64	45
21	Ac	$\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$	 <p>212r</p>	100	82
22	Ac	DMF	 <p>212s</p>	-	-
23	Ac	EtOCHO	 <p>212s</p>	100	- ^c
24	Ac	TMSCl	 <p>212t</p>	5	-
25	Ac		 <p>212u</p>	-	-
26	Ac		 <p>212v</p>	-	-

27	Ac			100 ^e	52 ^d
28	Ac			92 ^f	69
29	Ac			91 ^f	59
30	Ac			89 ^f	60

^a Conversão cromatográfica via CG; ^b Rendimento isolado; ^c Degradação; ^d Produto pouco estável; ^e catalisada por Pd(PPh₃)₄ após transmetalização com ZnCl₂; ^f Obtido por acoplamento cruzado de Negishi sob irradiação micro-ondas.

Como demonstrado na Tabela 10, a reação dos intermediários organomagnésios **147a-b** com diferentes eletrófilos possibilitou a síntese de 20 indolizinas funcionalizadas nas posições C-1, C-2 e C-3 do anel, com rendimentos que variaram de 15% a 87%. Primeiramente foi empregado como eletrófilo uma solução saturada de cloreto de amônio, diante de ambos substratos, o que possibilitou a preparação das indolizinas **153a** e **153c** em ótimos rendimentos (Tabela 10, entradas **1** e **17**). Na sequência, eletrófilos calcogenados, como o disseleneto de difenila e o dissulfeto de difenila, foram utilizados, e verificou-se que diante do pivalato de 1-(3-butil-2-iodoindolizinila) (**147a**) os produtos **212a** e **212b** foram obtidos com rendimentos de 71% e 72%, respectivamente (Tabela 10, entradas **2** e **3**). O uso do acetato de 1-(3-butil-2-iodoindolizinila) (**147b**) como substrato, apesar de possibilitar uma conversão cromatográfica de 100%, gerou produtos altamente instáveis que se decompunham no processo de purificação (Tabela 10, entradas **18** e **19**).

Ao empregar os haletos de alquila, hexacloroetano e 1,2-dibromo-tetracloroetano, foi possível trocar o átomo de iodo da posição C-2 do núcleo indolizínico por átomos de cloro e bromo, permitindo o acesso a novos reagentes halogenados (Tabela 10, entradas **4-5** e **20-21**). As reações não foram completas quando se utilizou o hexacloroetano diante dos dois substratos indolizínicos, gerando os compostos clorados **212c** e **212q** em rendimentos moderados (Tabela 10, entradas **4** e **20**).

Em continuidade, e com a finalidade de gerar indolizinas substituídas com aldeído (importantes intermediários sintéticos), reagiu-se os substratos **147a** e **147b** com a dimetilformamida, entretanto, este eletrófilo demonstrou-se pouco reativo, uma vez que somente o produto de troca com o hidrogênio foi observado ao término da reação (Tabela 10, entradas **6** e **22**). Desta forma, empregou-se então um eletrófilo mais reativo, o formiato de etila (Tabela 10, entradas **7** e **23**), o qual possibilitou a obtenção do produto **212e** em 59% de rendimento (Tabela 10, entrada **7**). Entretanto, o produto **212s** apresentou-se altamente instável ao processo de purificação, o que impossibilitou a sua obtenção (Tabela 10, entrada **23**).

Em seguida, eletrófilos reativos como TMSCl, benzaldeído e 4-fluorbenzalaldeído (Tabela 10, entradas **8-10** e **24-26**) foram empregados. Mas, surpreendentemente, esses reagentes não se mostraram reativos, gerando somente o produto de troca iodo-hidrogênio. Acredita-se que a não reatividade desses reagentes não se deva às suas características eletrônicas, mas sim a fatores estéricos, que impedem a aproximação dos intermediários organomagnésios **210a-b** dos átomos eletrofílicos (carbono ou silício).

Com exceção dos produtos **153a** e **153c**, os demais compostos sintetizados até o momento são inéditos na literatura. Todavia, os compostos obtidos via reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando o pivalato de 1-(3-butil-2-iodoindolizinila) (compostos **212j-n**) já foram descritos na literatura via ciclização/arilação de ésteres propargílicos catalisada por paládio, em que os autores obtiveram 25 exemplos com rendimentos que variaram de 50% a 96% (Esquema 57) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010).

Ao se utilizar iodetos arílicos com grupamentos retiradores de elétrons fracos (-Cl) e fortes (-NO₂), apesar da boa conversão, os rendimentos após purificação variaram de 56% a 60% (entradas **15-16** e **29-30**), indicando que possivelmente o baixo rendimento deva-se ao processo de purificação e não à ineficiência da metodologia reacional, visto que haletos de arila deficientes em elétrons sofrem adição oxidativa mais rápida que haletos de arila ricos em elétrons.

O mecanismo proposto para esta reação está apresentado na Figura 30, na qual o ciclo catalítico se inicia com a espécie de paládio (0) sofrendo uma adição oxidativa na presença do haleto de arila, resultando no complexo intermediário de paládio (II). Em seguida, esse complexo, juntamente com o composto organozinco indolizínico, passa pela etapa de transmetalção, em que este troca sua porção orgânica pelo haleto contido no complexo de paládio. O novo complexo intermediário de paládio (II) formado sofre uma reação de eliminação redutiva, levando ao produto e regenerando a espécie de paládio (0) que reinicia o ciclo catalítico.

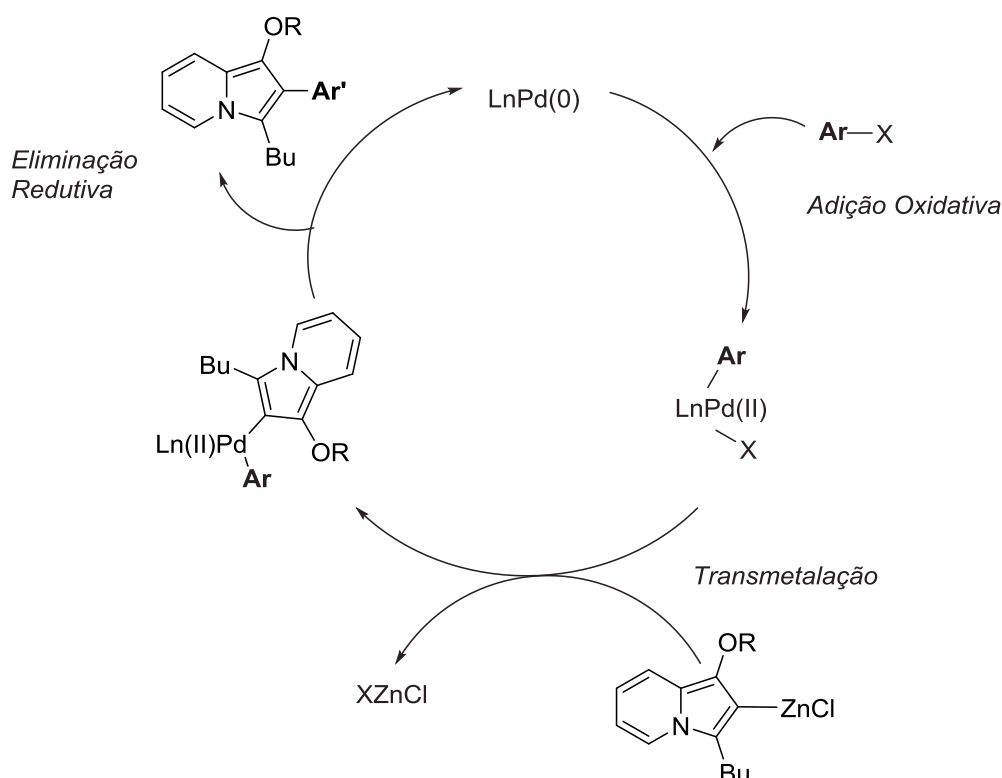
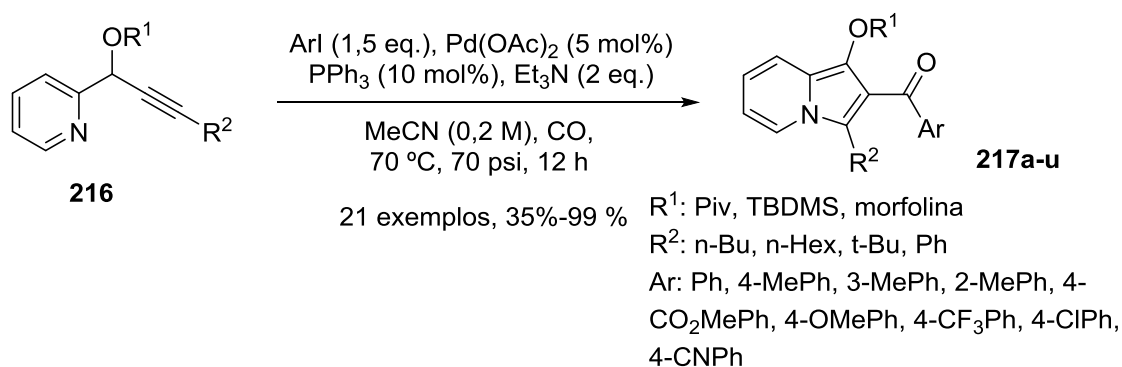


Figura 30. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento cruzado tipo Negishi

Por último, cloreto de benzoíla foi empregado como eletrófilo. Esta reação foi realizada após transmetalização com solução de cloreto de zinco e sob catálise de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, gerando os compostos **212w** e **212i** com rendimentos de 75% e 52%, respectivamente (entradas **11** e **27**). Em outra metodologia frequentemente utilizada no intuito de reagir organomagnésios e organolítios com cloretos ácidos emprega-se sais de cobre no processo de transmetalização (BOUDET; DUBBAKA e KNOCHHEL, 2008; BOUDET; LACHS e KNOCHHEL, 2007; CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHHEL, 2007).

Todavia, compostos 2-arilindolizinas tipo **217** também vêm sendo sintetizados via ciclização/arilação carbonilativa de ésteres propargílicos catalisados por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Neste trabalho, os autores sintetizaram 21 exemplos desses compostos com rendimentos que variaram de 35% a 99% (LI; CHERNYAK e GEVORGYAN, 2012) (Esquema 58).



Esquema 58

3.1.4. Reações de metalização dirigida com os substratos 2-arilindolizínicos seguida por reações de acoplamento cruzado de Negishi

3.1.4.1. Preparação das 2-arilindolizinas

Para se obter as 2-arilindolizinas desejadas, algumas α -bromocetonas do tipo **219** foram preparadas a partir da bromação direta de acetofenonas de acordo com o procedimento descrito na tabela 11 (com exceção da 2-bromoacetofenona (**219a**) e da 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (**219f**) que foram obtidas comercialmente) (SIDDIQUI; AHSAN, 2010).

Tabela 11. Síntese das α -bromo-cetonas **219b-f**

Rc1ccc(cc1)C(=O)C $\xrightarrow[25\text{ }^\circ\text{C, 2 h}]{\text{Br}_2, \text{CHCl}_3}$ Rc1ccc(cc1)C(=O)CCBr

218 **219b-g**

Entrada	Acetofenona (218)	Produto (219)	Rend. (%) ^a
1			77
2			62
3			78
4			60
5			-

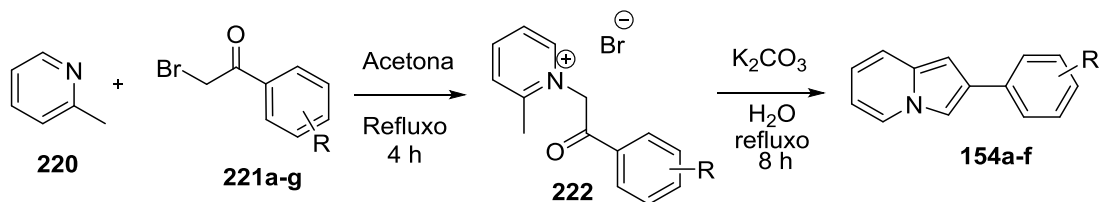
^a Rendimento isolado.

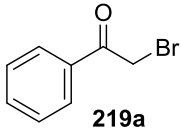
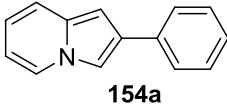
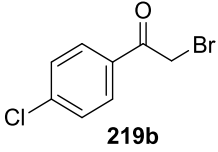
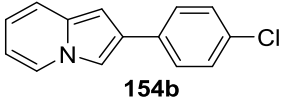
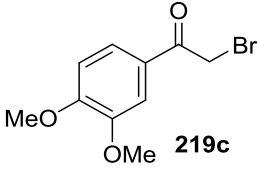
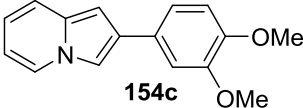
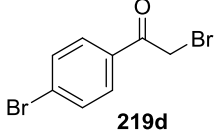
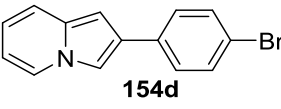
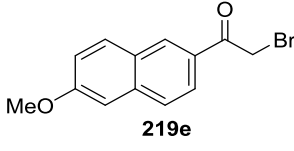
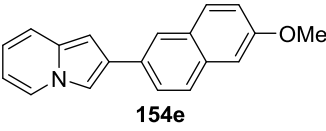
Com exceção da entrada **5**, onde se formaram diversos subprodutos não identificados, todas as α -bromo-cetonas desejadas foram obtidas em bons rendimentos. Como observado na Tabela 11, as entradas **1** e **3** foram as que apresentaram melhor rendimento reacional. Uma possível explicação baseia-se no efeito indutivo dos átomos de bromo e cloro, que tendem a espalhar a carga negativa, que, conseqüentemente, auxilia na estabilização do intermediário reacional.

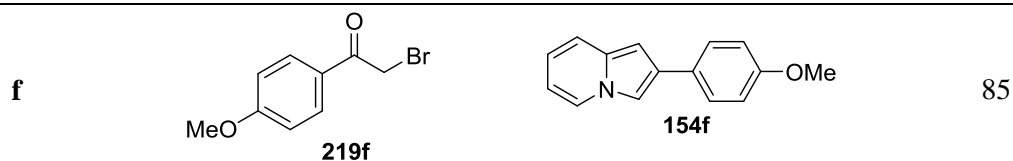
As 2-arilindolizinas **154a-f** foram então preparadas a partir da reação das diferentes α -bromocetonas **221** com a 2-picolina **220**, formando então o sal quaternário **222**, o qual foi

ciclizado em meio aquoso basicificado com K_2CO_3 para formar as indolizinas desejadas (Tabela 12) (CHAI et al., 2003).

Tabela 12. Síntese das 2-arylindolizinas **154a-f**



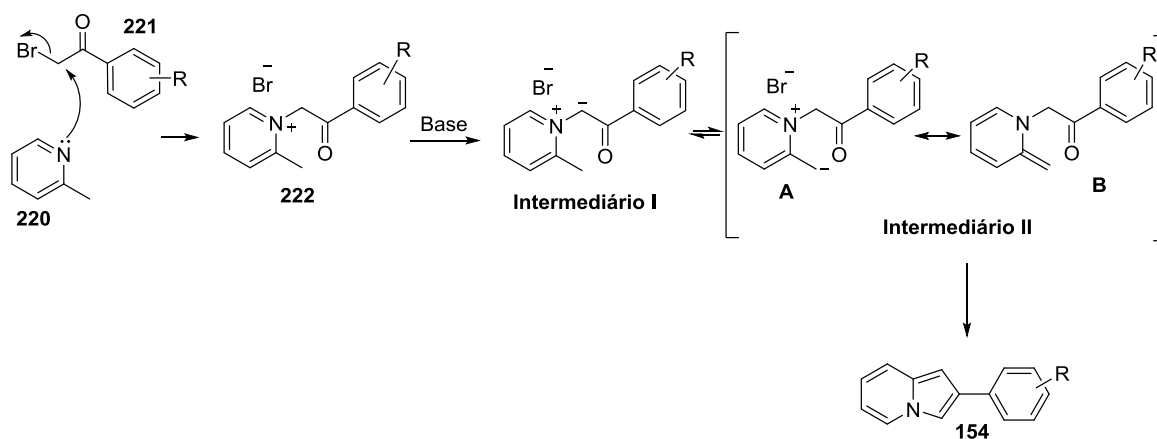
Entrada	α -bromo-cetona (221)	Produto (154)	Rend. (%) [*]
a	 219a	 154a	65
b	 219b	 154b	89
c	 219c	 154c	70
d	 219d	 154d	90
e	 219e	 154e	60



*Rendimento isolado.

Este protocolo mostrou-se bastante eficiente na preparação das diferentes 2-arilindolizinas, já que estas foram obtidas com rendimentos que vão de moderados a bons, com alto grau de pureza, mesmo sem nenhuma etapa de purificação.

Na primeira etapa dessa reação ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da 2-picolina **220** ao carbono α carbonílico da α -bromo-cetona **221**, levando à formação do sal quaternário **222**. Em seguida, para que ocorra ciclização do intermediário **222** e se tenha a formação do produto de interesse, utiliza-se a base K_2CO_3 . Esta base abstrai o próton do carbono α carbonílico do intermediário **222**, originando um equilíbrio entre os intermediários **I**, **II**, **III** mostrados no esquema 59. Após o ataque nucleofílico do carbânion benzílico à carbonila, uma etapa de desidratação leva às 2-arilindolizinas do tipo **154** (Esquema 59).

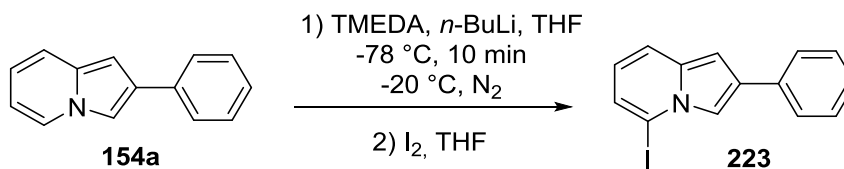


Esquema 59

3.1.4.2. Acoplamento cruzado de Negishi das 2-arilindolizinas

A fim de iniciar os estudos de acoplamento cruzado de Negishi tendo como material de partida as 2-arilindolizinas, testamos as condições reacionais descritas na literatura para a

metalação dirigida da 2-fenilindolizina **154a** com *n*-BuLi, usando o iodo como eletrófilo (Esquema 60) (KUZNETSOV; BUSH e BABAEV, 2008; KUZNETSOV et al., 2005; RENARD e GUBIN, 1992).



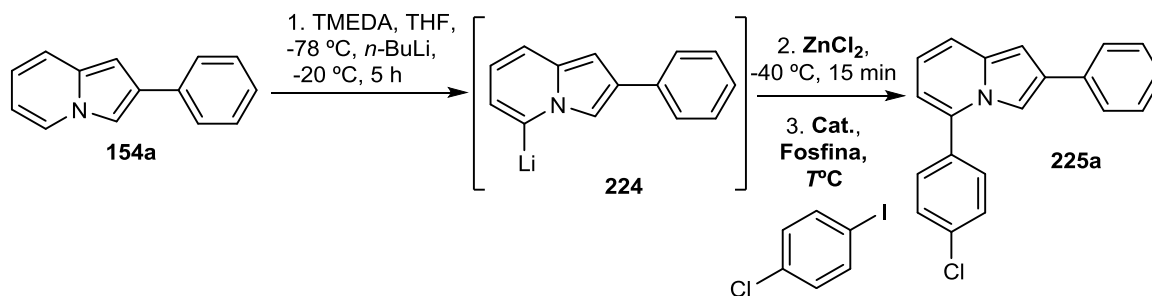
Esquema 60

De acordo com Alexey G. Kuznetsov e colaboradores, melhores resultados são alcançados quando se emprega 2 equivalentes de *n*-BuLi a -20 °C por 5 horas nesta reação de metalação dirigida, sendo que estudos realizados pelo mesmo grupo sugerem que esta reação ocorra na posição “5” do anel indolizínico (KUZNETSOV et al., 2005). Também se faz necessário o emprego de tetrametiletilenediamina (TMEDA) como aditivo, pois esta é capaz de desfazer os *clusters* tetraméricos e hexaméricos do *n*-BuLi, permitindo assim que este se torne mais reativo.

Durante este estudo observou-se que concentrações baixas de *n*-BuLi diminuam o desempenho reacional e que a temperatura de -20 °C foi essencial para o bom andamento da reação, evitando assim a formação de subprodutos decorrentes do aumento da temperatura.

Com a confirmação da boa reprodutibilidade da reação de metalação, iniciou-se o estudo de acoplamento cruzado de Negishi com a indolizina **154a**. Neste sentido, o intermediário **224** foi transmetalado com ZnCl₂ e, subsequentemente, reagido com 4-iodo-cloro-benzeno na presença de um catalisador de paládio.

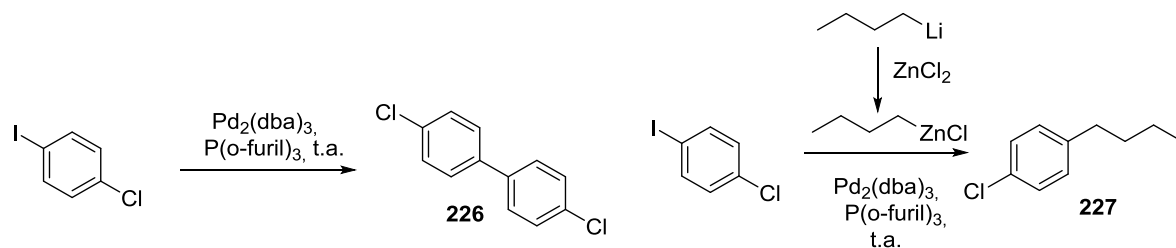
Para o início desses estudos foram testadas algumas condições reacionais para definir qual seria a melhor condição para o substrato **154a**, uma vez que não consta na literatura nenhum estudo de acoplamento cruzado de Negishi para esse tipo de molécula (Tabela 13).

Tabela 13. Condições reacionais para o acoplamento cruzado de Negishi

Ent.	Cat.	Cat. (%)	Fosfina	Fosfina (%)	$T\text{ }^\circ\text{C}$	ZnCl (eq.)	Conv.(%) ^a
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	t.a.	2	17
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	2	92
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	2,0	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	4	60	2	50
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0,8	-	-	60	2	3
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	1	91
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	1	95
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0,8	-	-	60	1	94
8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	1	90
9	PdCl_2	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	1	65
10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0,8	$\text{P}(o\text{-fural})_3$	1,6	60	1	71

^a Conversão cromatográfica via CG.

Inicialmente, a reação de Negishi foi realizada à temperatura ambiente por 24 horas, utilizando 0,8% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador e 1,6% de $\text{P}(o\text{-fural})_3$ como fosfina. A análise da reação por CG-EM nos mostrou a formação do produto esperado **225a** com 17% de conversão, sem o consumo total do material de partida, e, ainda, a constatação da formação do produto de homoacoplamento **226** em menos de 1% e a formação do 1-butil-4-cloro-benzeno (**227**) referente à reação do cloreto de butil zinco com o eletrófilo (Esquema 61).



Esquema 61

Com estes resultados promissores, a reação foi repetida; entretanto, na etapa de acoplamento, realizou-se o aquecimento do meio reacional a 60 °C, no intuito de se deslocar a reação no sentido da formação do produto desejado. Uma análise por CG nos mostrou melhora significativa na conversão, levando a 92% do produto desejado.

Durante a triagem reacional, constatou-se que o aumento da quantidade de catalisador de 0,8% para 2% (entrada 3) levou a uma maior formação do subproduto de homoacoplamento, indesejado, reduzindo para 50% a formação do produto desejado. Também se constatou que a fosfina $P(o\text{-furil})_3$ é essencial para o sucesso da reação (entrada 4).

Em um último teste com o catalisador $Pd_2(dba)_3$, reduziu-se a quantidade usada de $ZnCl_2$ pela metade e constatou-se a mesma boa reprodutibilidade (entrada 5). Acredita-se que este protocolo favoreça a formação da espécie diorganozinco, que assim como a espécie mono-organozinco também é capaz de levar a produtos de acoplamento cruzado de Negishi (Figura 31).

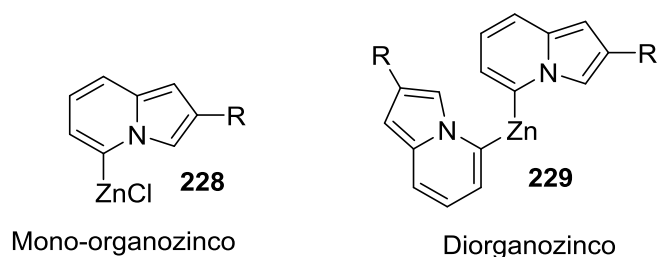


Figura 31. Espécies organozinco

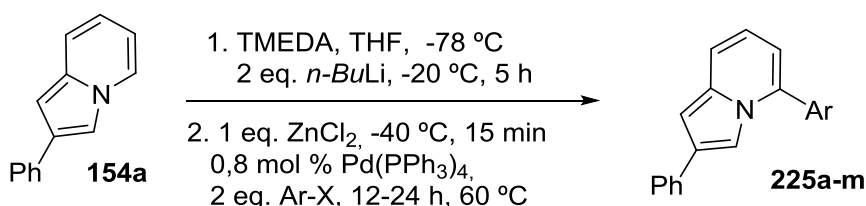
Para averiguar a reatividade dos di-organozincos, Salas e colaboradores realizaram um estudo mecanístico da reação de acoplamento de Negishi utilizando uma espécie mono-organozinco ($ZnMeCl$) e uma espécie diorganozinco ($ZnMe_2$) e constataram que a reação de acoplamento envolvendo $ZnMeCl$ é muito direta, gerando um complexo *cis* a partir do qual o produto de acoplamento é obtido. Entretanto, a reação com $ZnMe_2$, mesmo sendo uma reação de transmetalção mais rápida, gera um complexo *trans* que não pode se acoplar a menos que

se isomerize para o isômero *cis*. Esta isomerização pode ser lenta dependendo dos ligantes, permitindo que reações secundárias ocorram, como as reações de homoacoplamento (CASARES et al., 2007).

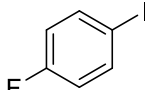
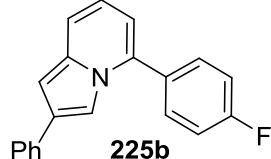
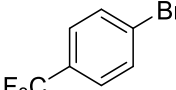
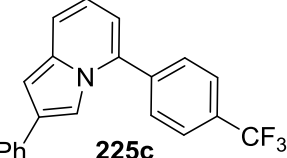
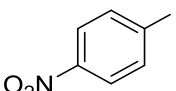
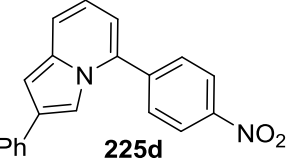
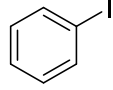
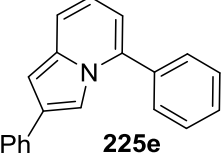
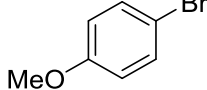
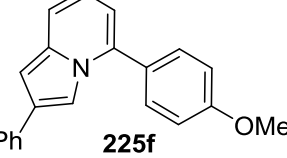
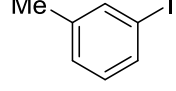
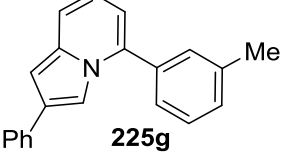
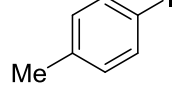
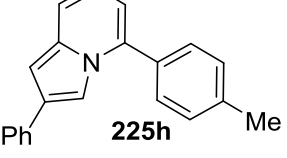
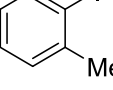
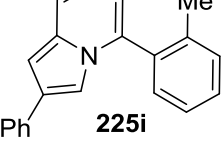
Finalizando os estudos de condições, foram testados ainda quatro diferentes catalisadores, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂ e Pd(OAc)₂, sendo que os dois últimos se mostraram menos promissores, convertendo o substrato no produto desejado em somente 65% e 71%, respectivamente. Desta forma, a melhor condição obtida foi com Pd(PPh₃)₄ como catalisador, sem fosfina, a 60 °C e com 1 equivalente de ZnCl₂ (entrada **6**).

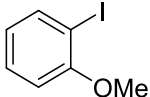
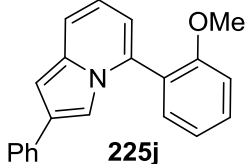
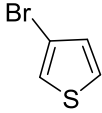
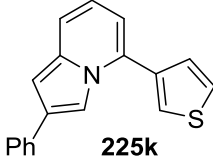
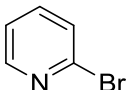
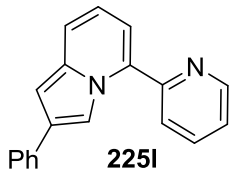
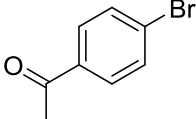
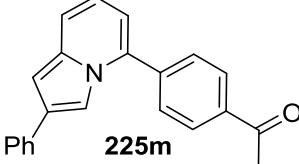
Após encontrar as condições ideais para as reações de acoplamento, explorou-se uma variedade de haletos de arila para reação com a 2-fenilindolizina. Os resultados estão apresentados na Tabela 14. Observou-se que a reação de Negishi catalisada por Pd⁰ foi extremamente eficaz, tolerando tanto grupos retiradores como grupos doadores de elétrons nos anéis aromáticos. Assim, mesmo com a incorporação de um substituinte na posição *orto* do haleto de arila (**225i** e **225j**), a reação forneceu o produto desejado com rendimento moderado (Tabela 14, entradas **9** e **10**), no qual a redução do rendimento mesmo com aumento no tempo reacional pode ser atribuída ao impedimento estérico. Contudo, nenhuma reação foi observada com o haleto de arila **225m**. Além disso, o uso de haletos heteroaromáticos como 3-bromotiofeno (**225k**) e 2-bromo-piridina (**225l**) levaram aos produtos esperados **225k** e **225l** em 45% e 65% do rendimento, respectivamente (Tabela 14, entradas **11** e **12**).

Tabela 14: Reação de Negishi com 2-fenilindolizina catalisada por Pd(PPh₃)₄



Ent.	R-X	Tempo (h)	Produto (225)	Conversão (%) ^a	Rend. (%) ^b
1		12		94	79

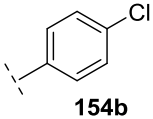
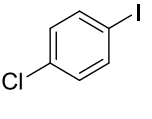
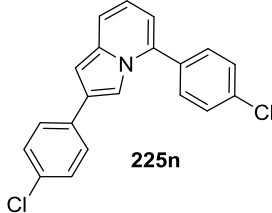
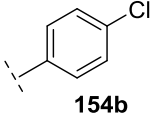
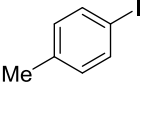
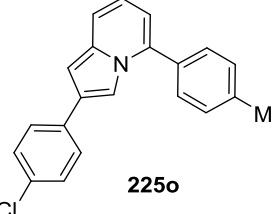
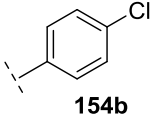
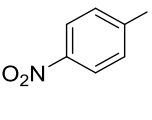
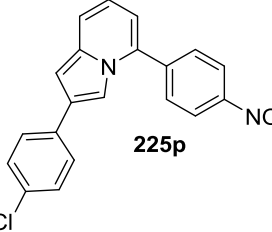
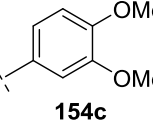
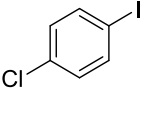
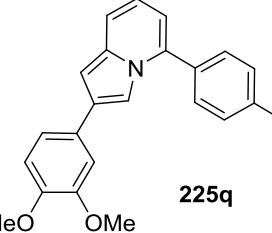
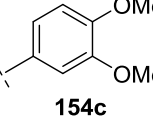
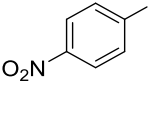
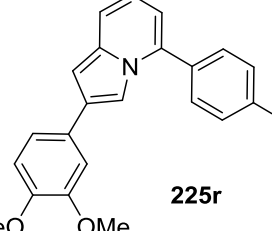
2		12		87	79
3		24		92	80
4		12		93	75
5		12		87	82
6		12		85	78
7		12		90	86
8		12		95	86
9		24		79	64

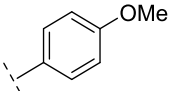
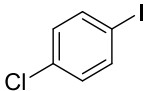
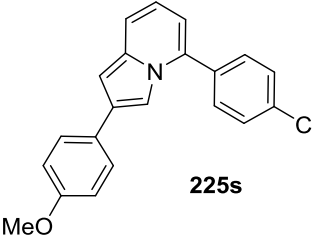
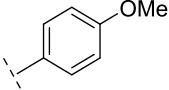
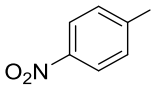
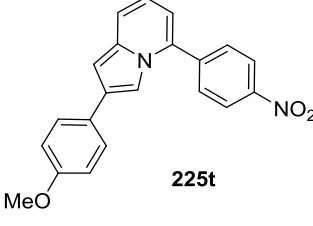
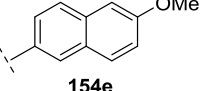
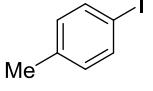
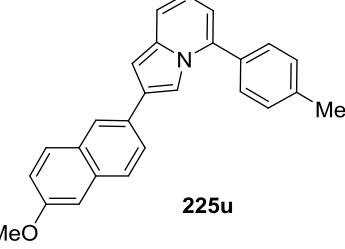
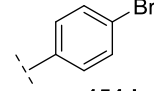
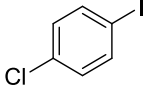
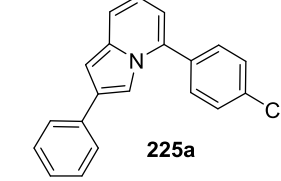
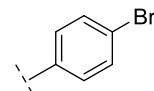
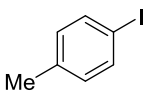
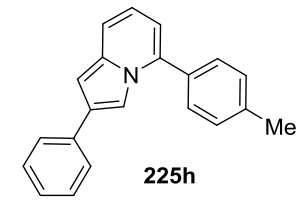
10		24		70	60
11		24		90	45
12		12		91.	65
13		24		-.	-

^a Conversão cromatográfica via CG; ^b Rendimento isolado;

Também foram exploradas diferentes 2-arylindolizinas (**154b-f**) para reações com alguns haletos de arila. Os resultados estão na Tabela 15. Deste modo, a reação de acoplamento cruzado de Negishi também se mostrou eficiente para as diversas 2-arylindolizinas utilizadas, demonstrando a sua boa reprodutibilidade. Em geral os rendimentos foram bons, contudo, o produto obtido com o uso da 2-(4-bromofenil)indolizina não era o esperado, pois não continha o átomo de bromo na molécula, provavelmente devido a uma reação de troca halogênio/metálico que deve ter ocorrido durante a etapa de metalação direta com *n*-BuLi, já que este é usado em excesso (2 equivalentes).

Tabela 15. Reação de Negishi com 2-arylindolizinas catalisadas por Pd(PPh₃)₄

Ent.	Ar (154)	RX	Produto (225)	Conv. (%) ^a	Rend. (%) ^b
1	 154b		 225n	80	68
2	 154b		 225o	86	71
3	 154b		 225p	87	72
4	 154c		 225q	88	70
5	 154c		 225r	85	71

6	 154f		 225s	89	79
7	 154f		 225t	86	69
8	 154e		 225u	80	65
9	 154d		 225a	52	35
10	 154d		 225h	55	40

^a Conversão cromatográfica via CG; ^b Rendimento isolado.

As moléculas sintetizadas nesta última etapa, por terem apresentado fortes propriedades fluorescentes, foram submetidas a um estudo minucioso sobre essas características. Os resultados encontram-se descritos do tópico a seguir.

3.2. Estudo das propriedades fotofísicas das 2,5-diarilindolizinas

As propriedades fotofísicas de 17 compostos (**225a-l**, **225n-o**, **225r-t**) foram investigadas empregando DMSO como solvente (Tabela 16). Alguns dos compostos que apresentaram maior fluorescência (**225a**, **225f**, **225k** e **225n**) também foram submetidos a estudos em outros solventes com polaridades diferentes, como clorofórmio e 1,4-dioxano, a fim de avaliar sua promissora aplicação como dispositivos optoeletrônicos.

Tabela 16. Propriedades fotofísicas das 2,5-diarilindolizinas em DMSO

Composto	$\lambda_{\text{Abs.}}/\text{nm}$ ($\epsilon \times 10^{-4}/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{Em}}/\text{nm}$	$\Delta\lambda_{\text{St.}}/\text{nm}$	Φ_{F}	$\tau_{\text{f}}/\text{ns}$
225a	262 (2,16), 379 (0,21)	489	110	0,31	12,56 ± 0,02 (98%)
225b	263 (2,63), 321 (0,59), 375 (0,34)	480	105	0,48	-
225c	261 (1,69), 324 (0,74), 382 (0,18)	515	133	0,10	-
225d	263 (5,25), 347 (0,54), 442 (0,46)	510	68	-	-
225e	259 (1,83), 377 (0,22)	483	106	0,59	-
225f	264 (4,20), 376 (0,42)	474	107	0,85	16,20 ± 0,20 (99%)
225g	270 (2,23), 376 (0,26)	482	106	0,71	-
225h	259 (1,61), 327 (0,69), 375 (0,16)	475	100	0,084	-

225i	262 (2,20), 308 (0,22), 364 (0,33)	471	107	0,26	-
225j	263 (2,73), 356 (0,35)	474	118	0,78	-
225k	265 (1,84), 377 (0,20)	472	101	0,79	14,9 ± 0,02 (97%)
225l	278 (2,01), 326 (1,34), 395 (0,04)	517	122	0,58	-
225n	265 (4,00), 377 (0,50)	487	117	0,63	12,44 ± 0,02 (99%)
225o	264 (2,68), 350 (0,48)	477	127	0,090	-
225r	264 (3,17), 349 (0,49), 375 (0,34)	501	63	-	-
225s	267 (3,07), 335 (0,96), 400 (0,36)	491	91	0,18	-
225t	264 (2,99), 346 (0,52), 438 (0,31)	510	68	-	-

As 2,5-diarilindolizinas estudadas apresentaram dados espectrais UV/Vis similares, com as absorções no comprimento de onda mais longo variando entre 350 e 382 nm (Figura 32, Tabela 16). Compostos **225d**, **225r** e **225t**, com substituintes nitro na fenila da posição C-5 do esqueleto indolizínico, apresentaram a sua absorção máxima no comprimento de onda mais longo, vermelho, deslocado para a região de 438-442 nm do espectro. Este efeito batocrômico pode ser atribuído ao forte caráter retirador de elétrons do grupo nitro, que reduz consideravelmente a energia do LUMO dos compostos aromáticos (UENO et al., 2006). As duas bandas de absorção de energia menores para a maioria das moléculas foram consistentes com a transição π - π^* ($\lambda_{\text{Abs.}} \sim 325$ nm) e a transição $n \rightarrow \pi^*$ ($\lambda_{\text{Abs.}} \sim 375$ nm), o último com valores de coeficiente de extinção molar (ϵ) menor do que $10000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Todas as indolizinas estudadas são coloridas, já que estas apresentaram uma absorção máxima na região visível do espectro (Tabela 16).

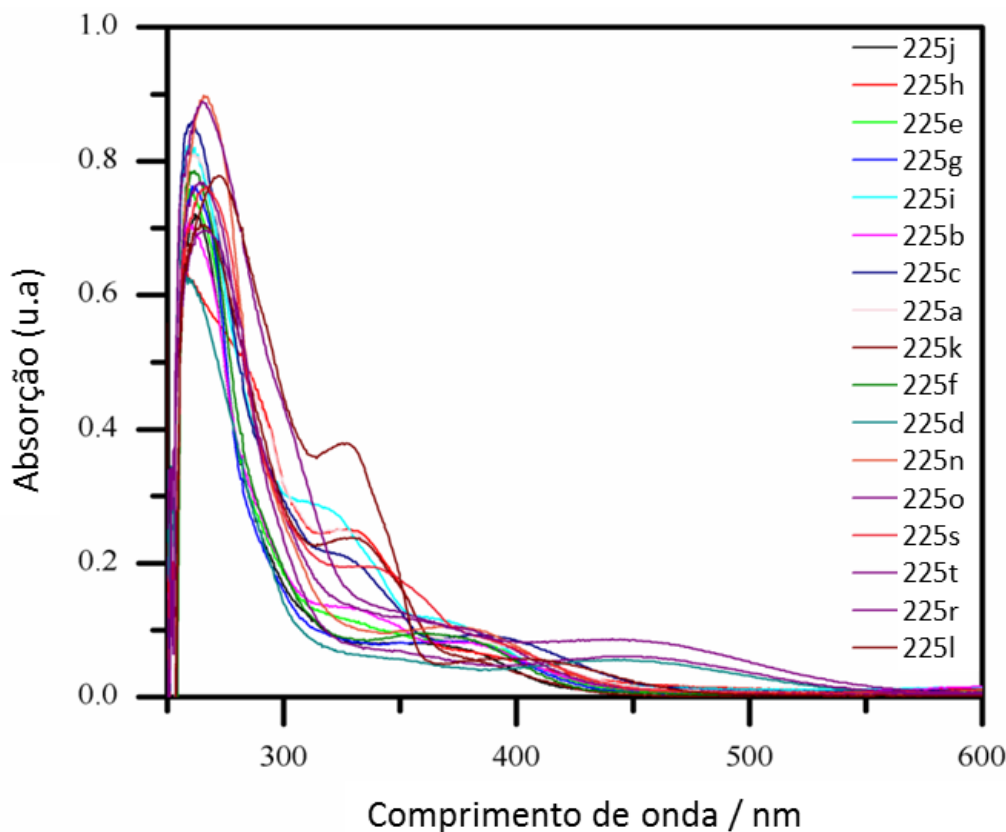
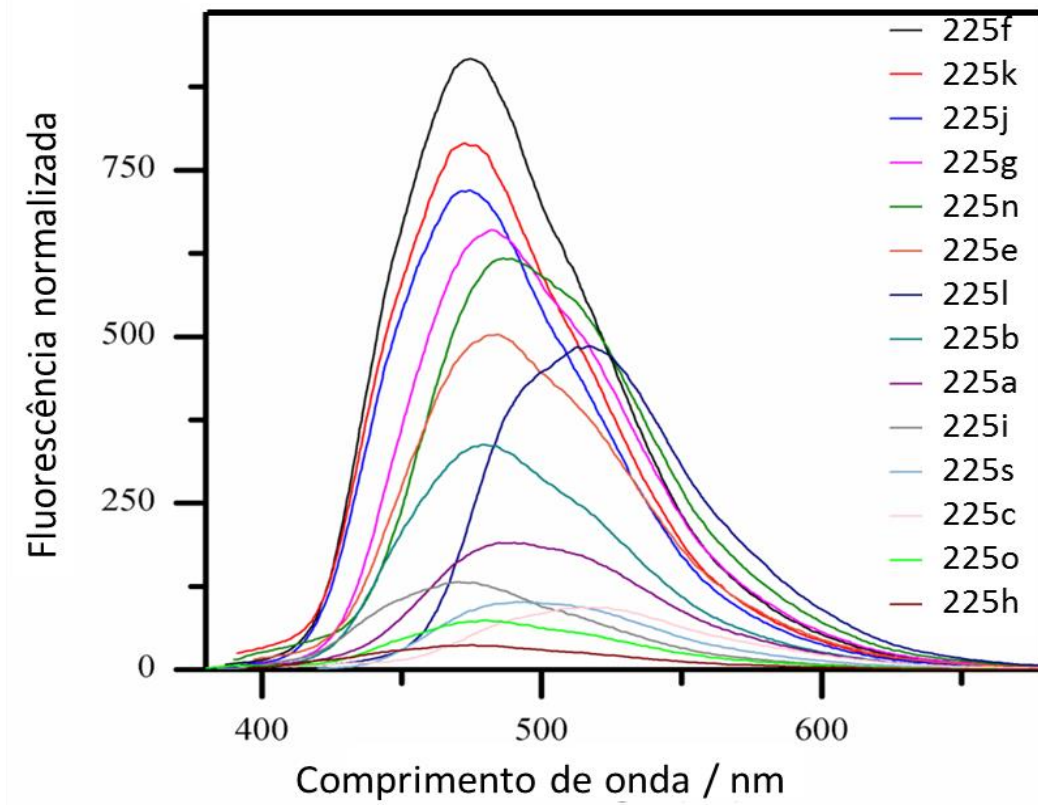
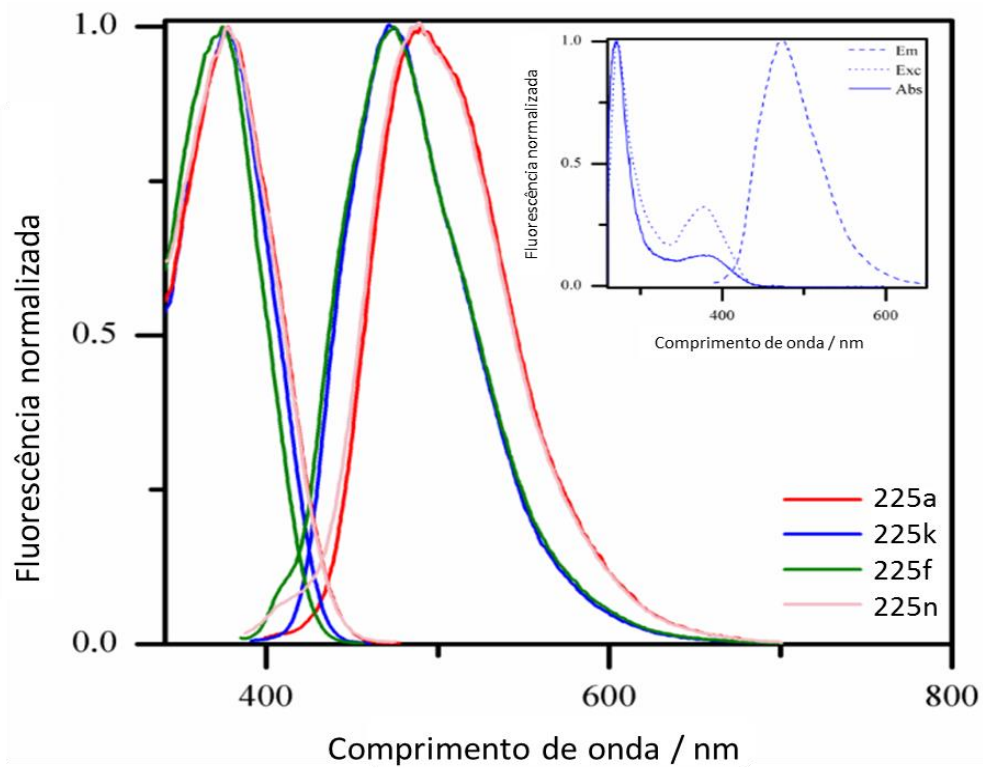


Figura 32. Espectros de absorção das 2,5-diarilindolizinas calculado nas concentrações 10^{-5} M, em DMSO (**225j**–35 μ M; **h**–35 μ M; **e**–25 μ M; **g**–23 μ M; **i**–35 μ M; **b**–23 μ M; **c**–30 μ M; **a**–33 μ M; **k**–40 μ M; **d**–33 μ M; **f**–20 μ M; **n**–20 μ M; **o**–20 μ M; **s**–20 μ M; **t**–20 μ M; **r**–27 μ M; **l**–37 μ M).

A maioria das moléculas demonstrou intensa fluorescência em 450-500 nm quando irradiadas na faixa de baixa absorção de energia, como previamente demonstrado para outros derivados indolizínicos (Figura 33 (A) e Tabela 16) (LERNER; HOROWITZ e EVLETH, 1977; TROLL; BECKEL e LENTNER-BÖHM, 1997; FLISCH, W., 1984; ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO e BARLUENGA, 2011). O gráfico inserido na Figura 33 (B) mostra o espectro de absorção, excitação e de emissão normalizada para um composto representativo (**225a**). A similaridade entre o espectro de absorção e o de excitação sugere que apenas uma espécie preenche o estado fundamental e pode ser excitada para emitir fluorescência. Comportamento semelhante foi observado para todos os compostos estudados.



(A)



(B)



(C)

Figura 33. (A) Espectro de emissão de fluorescência em DMSO^a; (B) Espectro normalizado de fluorescência e excitação das indolizinas **225a**, **225k**, **225f** e **225n** em DMSO. Espectro inserido: Absorção, excitação e fluorescência do composto **225a**; (C) Fotoluminescência em DMSO^b. Da esquerda para a direita, **225f**, **225g**, **225n** e **225c**.

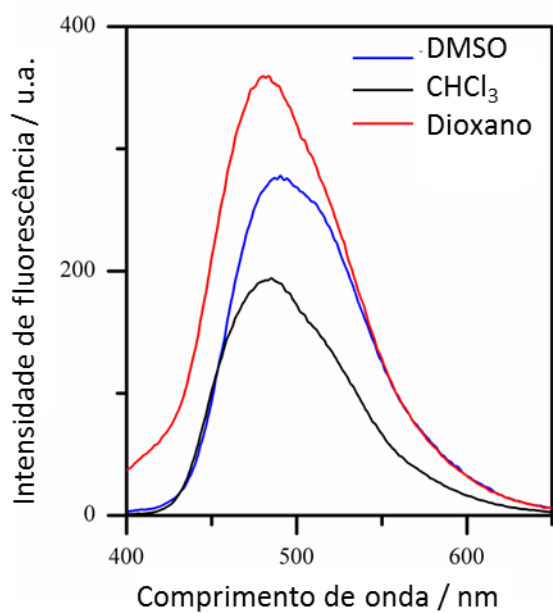
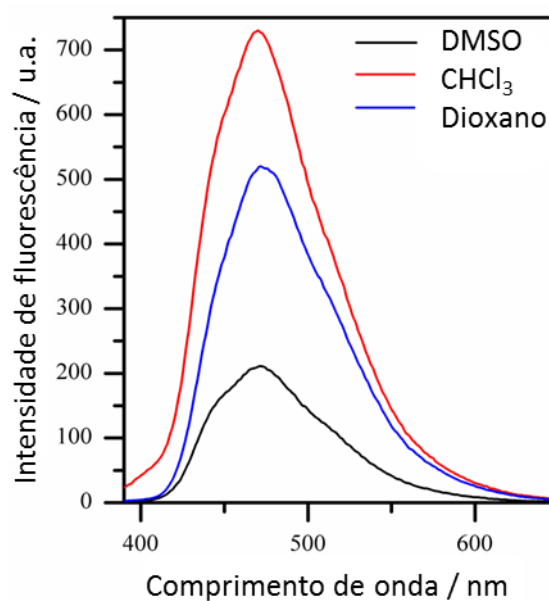
^a ($\lambda_{exc.}$ variando entre 320 nm - 442 nm) (9 μ M); ^b excitadas em 366 nm

Vale ressaltar que o comprimento de onda de emissão máxima de fluorescência dos compostos **225a**, **225f**, **225k** e **225n** foi ligeiramente deslocado para o vermelho quando a polaridade do solvente foi aumentada (clorofórmio <1,4-dioxano <DMSO) (Tabela 17 e Figura 34).

Tabela 17. Absorção no UV-Vis e propriedades fluorescentes de compostos representativos da série 2,5 diarilindolizinas (2,2 M) calculados em solventes apróticos com diferentes polaridades.

Compostos	Solventes	$\lambda_{m\acute{a}x.}(nm)$	$\lambda_{exc.}(nm)$	$\lambda_{em.}(nm)$
225a	DMSO	262, 326, 379	379	490
	Clorofórmio	261, 377	377	483
	Dioxano	262, 376	376	482
225f	DMSO	264, 376	376	473
	Clorofórmio	258, 372	372	470

	Dioxano	251, 366	366	469
	DMSO	264, 330, 377	377	472
225k	Clorofórmio	261, 376	376	470
	Dioxano	261, 376	376	471
	DMSO	265, 377	377	486
225n	Clorofórmio	264, 376	376	482
	Dioxano	264, 377	377	481

**225a****225k**

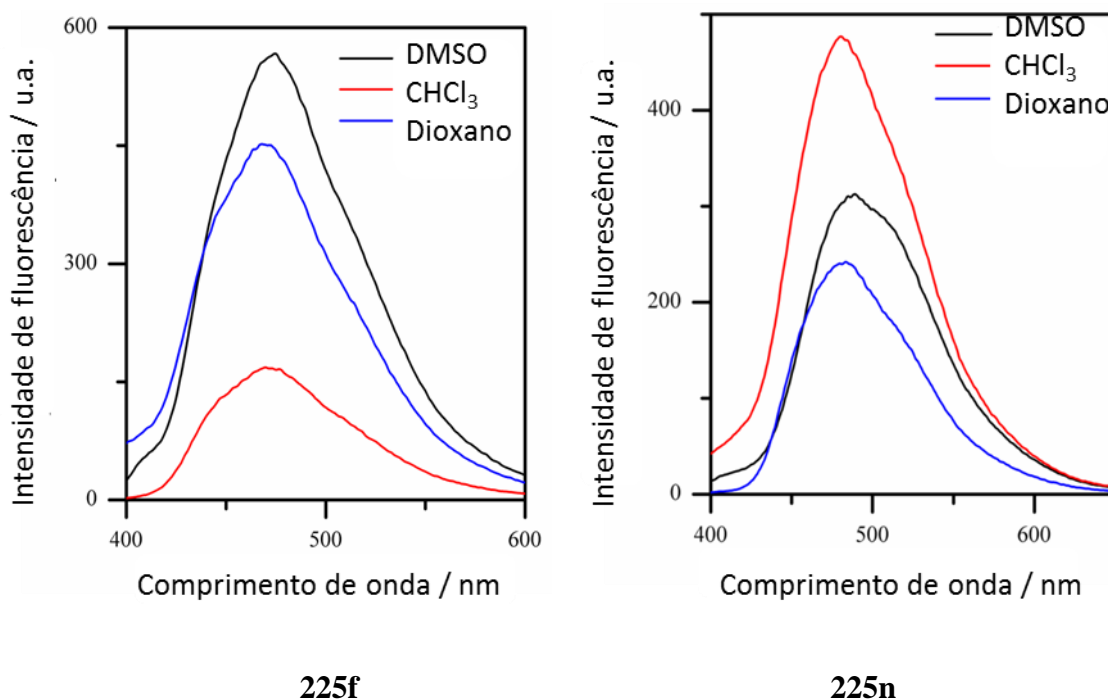


Figura 34. Espectro normalizado de absorção, excitação* e emissão de fluorescência dos compostos da série 2,5 diarilindolizinas em solventes apróticos com diferentes polaridades.

* $\lambda_{Exc.}$: utilizado o de mais baixa energia.

O deslocamento de Stoke para todos os compostos foi elevado (~ 90-133 nm), o que sugere que esses compostos sofrem alterações na geometria durante o estado excitado.

No decorrer dos estudos, verificou-se que o caráter eletrônico dos substituintes (doador ou retirador) e a sua posição em ambos os anéis benzênicos das 2,5-diarilindolizinas são cruciais para definir as propriedades fluorescentes destas moléculas. Desta forma, podemos visualizar na Tabela 16 um forte efeito batocrômico quando OCH_3 (doador de elétrons), em **225f**, é substituído por CF_3 (retirador de elétrons) em **225c**.

Por exemplo, os compostos **225a** e **225b**, 5-benzoil-*p*-substituído com cloro e flúor, respectivamente, demonstraram pequena alteração no rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_F = 0,31$ e $0,48$, respectivamente) quando comparados com o composto **225e** ($\Phi_F = 0,59$) e similar comprimento de onda de emissão (480-489 nm). Contudo, a substituição por *p*- CF_3 em **225c** comparada com a substituição em **225e** resultou em uma redução significativa do rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_F = 0,1$) e deslocamento da emissão máxima para um comprimento de onda maior (510 nm), em razão do forte efeito retirador de elétrons do CF_3 . Comportamento semelhante foi obtido para todos os análogos com substituinte nitro, tais

como os compostos **225d**, **225r** e **225t**, que não demonstraram nenhuma fluorescência. Este resultado foi consistente com outros estudos, nos quais também se observou a ausência da fluorescência em moléculas com grupo nitro (ROTARU et al., 2005; VLAHOVICI; ANDREI e DRUȚĂ, 2002).

Em contraste, o composto **225f**, na presença do grupo metoxila na posição *para* do anel 5-fenila da indolizina, resultou em um aumento do rendimento quântico ($\Phi_F = 0,85$) quando comparado com o composto **225e** ($\Phi_F = 0,59$). Não foi observado efeito significativo na fluorescência ($\Phi_F = 0,78$) ou no comprimento de onda de emissão ($\lambda_{em.} = 474$ nm) quando se alterou a posição do substituinte -OMe da posição *para* para a posição *orto*. Surpreendentemente, os compostos **225g**, **225h** e **225i** com grupamento metila na posição *meta*, *para* e *orto*, respectivamente, demonstraram comportamentos diferentes, sendo o composto *meta* substituído o que apresentou maior fluorescência (**225g**, $\Phi_F = 0,71$), seguindo-se o *orto* (**225i**) e o *para* substituído (**225h**) com $\Phi_F = 0,26$ e $0,084$, respectivamente.

Finalmente, a troca do anel benzênico por um anel piridínico na posição C-5 da indolizina (**225l**) não causou qualquer influência sobre o rendimento quântico de fluorescência em comparação com **225e**, mas a sua emissão foi batocromicamente deslocada para 517 nm. Suspeita-se que, o aumento da conjugação π -estendida resultante da introdução do anel piridínico, associada com a planaridade deste anel, em relação ao esqueleto indolizínico, proporcionou uma distribuição eletrônica elevada através dos orbitais, explicando assim o desvio batocrômico (DASILVEIRA NETO et al., 2005; SHEN et al., 2007b; VASILESCU et al., 2006). Por outro lado, quando o anel tiofeno foi usado como substituinte (**225k**), apesar do sistema π -conjugado deste anel, um comportamento contrário foi observado em relação ao **225e**, ou seja, um rendimento quântico mais elevado foi obtido sem desvio significativo na emissão de comprimento de onda.

Por fim, calculou-se o tempo de vida de fluorescência dos compostos **225a**, **225f**, **225k** e **225n** (ϕ_f variando de 0,3 a 0,85), sendo estes bi-exponenciais com tempos de vida (τ_f) em torno de 12-16 ns (Tabela 16); valores que contribuem principalmente para a emissão de fluorescência estática dos compostos. Desta forma, estes valores estão no mesmo intervalo de grandeza que aqueles encontrados para outras moléculas π -conjugadas, indicadas como candidatas potenciais para as aplicações em dispositivos eletroluminescentes (DASILVEIRA NETO et al., 2005).

Considerações finais e Conclusões

4. Considerações finais e Conclusões

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, foi possível tecer algumas generalizações referentes ao projeto desenvolvido.

A atuação ao longo do curso de Doutorado deu-se, primordialmente, acerca do estudo de reatividade de diversas indolizinas perante diferentes organometálicos, por meio de reações de metalação dirigida, troca iodo-magnésio e acoplamento cruzado de Negishi com a finalidade de construir indolizinas polifuncionalizadas.

Dessa forma, primeiramente foi realizado de maneira bastante eficaz um estudo de funcionalização das indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila e indolizina-1-carbonitrila por meio da metalação dirigida. Durante os testes reacionais foi constatado que as reações tendem a serem regioseletivas de acordo com a base, as condições reacionais e dos eletrófilos, fornecendo regioisômeros funcionalizados na posição 2, na posição 5 e/ou nas posições 2 e 5 do anel indolizínico, sendo que, de forma geral, as bases de lítio favoreceram a formação do regioisômero na posição 5 e as bases mistas de lítio e magnésio favoreceram o regioisômero na posição 2. Esta metodologia permitiu a síntese de 29 diferentes indolizinas inéditas com grupos funcionais variando desde álcool e aldeído até selenetos, todos devidamente caracterizados.

Em um segundo estágio, foram promovidos os estudos de funcionalização das indolizinas com grupamentos ésteres e nitrila na posição 2 do anel (indolizina-2-carboxilato de etila e indolizina-2-carbonitrila) por meio da metalação dirigida e, surpreendentemente, esses substratos não demonstraram o mesmo padrão de reatividade que suas semelhantes substituídas na posição 1: ambas não reagiram diante de nenhuma base de lítio, e somente a indolizina-2-carbonitrila reagiu perante as bases mistas de lítio e magnésio. Adicionalmente, as reações dos intermediários organometálicos formados pela reação com as bases $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, com diferentes eletrófilos demonstraram diferentes razões regioisoméricas proporcionando a síntese de 5 indolizinas di-funcionalizadas inéditas. Todavia, quando aldeídos foram empregados como eletrófilos, gerou-se uma mistura de produtos altamente instáveis que não foram isolados e, portanto, caracterizados.

Na sequência, foi estudada a funcionalização de indolizinas que continham em sua estrutura grupos doadores de elétrons ($-\text{CO}t\text{Bu}$ e $-\text{OP}(\text{O})(\text{NMe}_2)_2$) diante da metalação dirigida. Infelizmente, esses substratos não foram reativos diante de diferentes bases metálicas

sob as mais diversas condições experimentais. Assim os estudos foram direcionados para a funcionalização desses substratos que continham grupamentos nas posições 1 e 3 do anel empregando as reações de troca iodo-magnésio perante o reagente de turbo Grignard. Com este protocolo foi possível a síntese de 20 indolizinas polifuncionalizadas com os mais diversos grupos funcionais. Vale ressaltar que a utilização do micro-ondas permitiu a síntese de 1-éster-2-arilindolizinas em um intervalo curto de tempo e com rendimentos moderados.

Durante nossas pesquisas, também foi desenvolvida uma nova condição reacional para a funcionalização de 2-arilindolizinas, catalisadas por paládio, por meio da aplicação da reação de Negishi. Esta condição mostrou-se bastante eficiente, proporcionando a síntese de diversas indolizinas substituídas na posição 5 do anel, com rendimentos de até 86%, e intervalos de tempos reacionais que variaram de 12 a 24 horas. Foram sintetizados 19 compostos inéditos utilizando esta metodologia, caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , massa de alta resolução, ponto de fusão e infravermelho. As propriedades fotofísicas desses compostos indicaram que eles são candidatos promissores para serem usados como dispositivos optoeletrônicos e marcadores biomoleculares.

Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes visando a preparação de pequenas bibliotecas de compostos indolizínicos é de fundamental importância para a Química orgânica sintética, permitindo a preparação de compostos altamente funcionalizados por meio de metodologias simples e eficientes.

Referências Bibliográficas

5. Referências bibliográficas

ABARBRI, M. et al. Preparation of New Polyfunctional Magnesiated Heterocycles Using a Chlorine-, Bromine-, or Iodine-Magnesium Exchange. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 15, p. 4618–4634, doi:10.1021/jo000235t, 2000.

ABARBRI, M.; DEHMEL, F.; KNOCHEL, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 42, p. 7449–7453, doi:10.1016/S0040-4039(99)01404-5, 1999.

ABEL, E. W.; STONE, F. G. A.; WILKINSON, G. **Comprehensive Organometallic Chemistry 2**, vol. 11 Oxford: Elsevier, 1995.

AGEJAS, J.; GARCÍA-NAVÍO, J. L. e LAMAS, C. A straightforward synthesis of 4-substituted 3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxides. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 50, p. 9819–9823, doi:10.1016/S0040-4039(00)01778-0, 2000.

AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis-Hillman reaction: implications for asymmetric catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 11, p. 1706–8, doi:10.1002/anie.200462462, 2005.

ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, J. **Modern Heterocyclic Chemistry**, vol. 4, Weinheim: Wiley-VCH, 2011.

AMARANTE, G. W. et al. Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3031–7, doi:10.1021/jo802578t, 2009.

ANDRIKOPOULOS, P. C. et al. Selective meta-deprotonation of toluene by using alkali-metal-mediated magnesiation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3459–62, doi:10.1002/anie.200500379, 2005.

ASHBY, E. C. A detailed description of the mechanism of reaction of Grignard reagents with ketones. **Pure and Applied Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 545–569, doi:10.1351/pac198052030545, 1980.

AWAD, H. et al. Deprotonation of fluoro aromatics using lithium magnesates. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 36, p. 6697–6701, doi:10.1016/j.tetlet.2004.07.077, 2004.

BABA, S.; NEGISHI, E. A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 21, p. 6729–6731, doi:10.1021/ja00437a067, 1976.

BABAEV, E. V.; VASILEVICH, N. I.; IVUSHKINA, A. S. Efficient synthesis of 5-substituted 2-aryl-6-cyanoindolizines via nucleophilic substitution reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 9, doi:10.1186/1860-5397-1-9, 2005.

BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1-2, p. 1–46, doi:10.1016/0022-328X(88)83017-1, 1988.

BARL, N. M. et al. The Halogen/Magnesium-Exchange Using *i*PrMgCl·LiCl and Related Exchange Reagents. **Heterocycles**, v. 88, n. 2, p. 827, doi:10.3987/REV-13-SR(S)4, 2014.

BASAVAIAH, D.; DHARMA RAO, P.; SUGUNA HYMA, R. The Baylis-Hillman reaction: A novel carbon-carbon bond forming reaction. **Tetrahedron**, v. 52, n. 24, p. 8001–8062, doi:10.1016/0040-4020(96)00154-8, 1996.

BAUER, W.; CLARK, T.; SCHLEYER, P. v. R. The mechanism of directed second lithiations: detection of short proton-lithium separations by ⁶Li-1H HOESY (2D-heteronuclear Overhauser spectroscopy). **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 4, p. 970–977, doi:10.1021/ja00238a002, 1987.

BERGAUER, M.; GMEINER, P. Diethoxymethyl Protected Pyrroles: Synthesis and Regioselective Transformations. **Synthesis**, v. 2001, n. 15, p. 2281–2288, doi:10.1055/s-2001-18445, 2001.

BERKOWITZ, D. B.; CHOI, S.; MAENG, J. Enzyme-Assisted Asymmetric Total Synthesis of (–)-Podophyllotoxin and (–)-Picropodophyllin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 3, p. 847–860, doi:10.1021/jo991582+, 2000.

BERMUDEZ, J. et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. 1. Indazole and indolizine-3-carboxylic acid derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 7, p. 1924–1929, doi:10.1021/jm00169a016, 1990.

BERNHARDT, S. et al. Preparation of solid salt-stabilized functionalized organozinc compounds and their application to cross-coupling and carbonyl addition reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 39, p. 9205–9, doi:10.1002/anie.201104291, 2011.

BHANU PRASAD, A. et al. Preparation and reactions of new zincated nitrogen-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 53, n. 21, p. 7237–7254, doi:10.1016/S0040-4020(97)00427-4, 1997.

BODE, M. L.; KAYE, P. T. Indolizine studies. Part 2. Synthesis and NMR spectroscopic analysis of 2-substituted indolizines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 15, p. 1809, doi:10.1039/p19930001809, 1993.

BOLLE, L. DE et al. Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. **Biochemical Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 325–336, doi:10.1016/j.bcp.2003.08.042, 2004.

BOLM, C. Cross-coupling reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 12, p. 5221–3, doi:10.1021/jo301069c, 2012.

BORA, U.; SAIKIA, A. e BORUAH, R. C. A novel microwave-mediated one-pot synthesis of indolizines via a three-component reaction. **Organic Letters**, v. 5, n. 4, p. 435–8, doi:10.1021/ol020238n, 2003.

BOUDET, N.; DUBBAKA, S. R. e KNOCHÉL, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. **Organic Letters**, v. 10, n. 9, p. 1715–8, doi:10.1021/ol800353s, 2008.

BOUDET, N.; LACHS, J. R. e KNOCHÉL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525–8, doi:10.1021/ol702494k, 2007.

BOYMOND, L. et al. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine-Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 12, p. 1701–1703, doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19980703)37:12<1701::AID-ANIE1701>3.0.CO;2-U, 1998.

BRADSHER, C. K.; HUNT, D. A. Schiff bases as external and internal electrophiles in reactions of functionalized organolithium reagents. A new route to isoindoline derivatives and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 327–330, doi:10.1021/jo00315a021, 1981.

BRUCKNER, R. **Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms**. Massachusetts: Harcourt/Academic Press, 2002.

BURY, P. et al. Two syntheses of manoalide via heteroatom-assisted alkyne carbometallation. **Tetrahedron**, v. 50, n. 29, p. 8793–8808, doi:10.1016/S0040-4020(01)85353-9, 1994.

BUU-HOÏ, N. P. et al. 2-ARYLPYRROCOLINES AND 2-ARYLPYRIMIDAZOLES. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 19, n. 8, p. 1370–1375, doi:10.1021/jo01373a021, 1954.

CAI, D.; HUGHES, D. L.; VERHOEVEN, T. R. A study of the lithiation of 2,6-dibromopyridine with butyllithium, and its application to synthesis of L-739,010. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 15, p. 2537–2540, doi:10.1016/0040-4039(96)00336-X, 1996.

CALÍ, P.; BEGTRUP, M. Synthesis of Arylglycines by Reaction of Diethyl N-Boc-iminomalonnate with Organomagnesium Reagents. **Synthesis**, n. 01, p. 63–66, doi:10.1055/s-2002-19301, 2002.

CAREY, F. A; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part A: Structure and Mechanism**, 5^a Ed., New York: Springer, 2007.

CAREY, F. A; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis**, 5^a Ed., New York: Springer, 2007.

CARPENTER, A. J.; CHADWICK, D. J. High-yield syntheses of 2,3-disubstituted furans and thiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 14, p. 1777–1780, doi:10.1016/S0040-4039(00)98336-9, 1985.

CASARES, J. a. et al. Insights into the mechanism of the Negishi reaction: ZnRX versus ZnR₂ reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 12, p. 3508–9, doi:10.1021/ja070235b, 2007.

CAUBERE, P. Unimetal super bases. **Chemical Reviews**, v. 93, n. 6, p. 2317–2334, doi:10.1021/cr00022a012, 1993.

CELANESE CORP. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; **Reaction of acrylic type compounds with aldehydes and certain ketones**, US 3743669A, 3 jul. 1973.

CHAI, W. et al. A Practical Parallel Synthesis of 2-Substituted Indolizines. **Synlett**, n. 13, p. 2086–2088, doi:10.1055/s-2003-42042, 2003.

CHERNYAK, D.; SKONTOS, C. e GEVORGYAN, V. Two-component approach toward a fully substituted N-fused pyrrole ring. **Organic Letters**, v. 12, n. 14, p. 3242–5, doi:10.1021/ol1011949, 2010.

CHEVALLIER, F. et al. N-aryl pyrazoles: DFT calculations of CH acidity and deprotonative metallation using a combination of lithium and zinc amides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 4671–84, doi:10.1039/c1ob05267e, 2011.

CHEVALLIER, F. et al. Deproto-metallation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 25, p. 4878–85, doi:10.1039/c2ob25554e, 2012.

CHEVALLIER, F. e MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 3, p. 595–609, doi:10.1039/b709416g, 2008.

CLAYDEN, J. et al. Perilithiation and the synthesis of 8-substituted-1-naphthamides. **Tetrahedron**, v. 55, n. 49, p. 14161–14184, doi:10.1016/S0040-4020(99)00881-9, 1999.

CLAYDEN, J.; STIMSON, C. C.; KEENAN, M. Contra-Friedel-Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. **Chemical Communications**, n. 13, p. 1393–1394, doi:10.1039/b600181e, 2006.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)(2)Mg x 2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–4, doi:10.1002/anie.200701487, 2007.

COLLUM, D. B.; MCNEIL, A. J.; RAMIREZ, A. Lithium diisopropylamide: solution kinetics and implications for organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 17, p. 3002–17, doi:10.1002/anie.200603038, 2007.

COLOMBE, J. R. et al. Synthesis of solid 2-pyridylzinc reagents and their application in Negishi reactions. **Organic letters**, v. 15, n. 22, p. 5754–7, doi:10.1021/ol402798z, 2013.

COMINS, D. L.; NOLAN, J. M. A. Practical Six-Step Synthesis of (S)-Camptothecin. **Organic Letters**, v. 3, n. 26, p. 4255–4257, doi:10.1021/ol0169271, 2001.

COTTON, H. K.; HUERTA, F. F.; BÄCKVALL, J.-E. Highly Selective Negishi Cross-Coupling Reaction of a Zinc-Metallated Ferrocenyl p-Tolyl Sulfoxide: New Chiral Ferrocene-Based Quinone Ligands. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2003, n. 15, p. 2756–2763, doi:10.1002/ejoc.200300117, 2003.

CRESTEY, F.; ZIMDARS, S.; KNOCHER, P. Regioselective Functionalization of Purine Derivatives at Positions 8 and 6 Using Hindered TMP-Amide Bases of Zn and Mg. **Synthesis**, v. 45, n. 21, p. 3029–3037, doi:10.1055/s-0033-1338524, 2013.

CUNHA, S. M. D.; OLIVEIRA, R. G. De; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Microwave-Assisted Convenient Syntheses of 2-Indolizine Derivatives from Morita-Baylis-Hillman Adducts: New in silico Potential Ion Channel Modulators. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 432–438, doi:10.5935/0103-5053.20130056, 2013.

DASILVEIRA NETO, B. A. et al. Photophysical and electrochemical properties of π -extended molecular 2,1,3-benzothiadiazoles. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10975–10982, doi:10.1016/j.tet.2005.08.093, 2005.

DATE, M. et al. Lithiation of ortho-tolyl tetramethylphosphorodiamidates. A facile synthesis of 2-arylbenzofurans including neolignan, carinatin. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, n. 10, p. 2884–2886, doi:10.1248/cpb.37.2884, 1989.

DAWOOD, K. M. et al. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory activities of some new benzofuran-based heterocycles. **Archiv der Pharmazie**, v. 339, n. 3, p. 133–40, doi:10.1002/ardp.200500176, 2006.

DAYKIN, L. M. et al. Iterative and regioselective cross-couplings of 2-chloro-3,4-diiodopyridine leading to 2,3,4-triheteroarylpyridines. **Tetrahedron**, v. 66, n. 3, p. 668–675, doi:10.1016/j.tet.2009.11.066, 2010.

DELATTRE, F. et al. 1-(4-Nitrophenoxycarbonyl)-7-pyridin-4-yl indolizine: a new versatile fluorescent building block. Application to the synthesis of a series of fluorescent β -cyclodextrins. **Tetrahedron**, v. 61, n. 16, p. 3939–3945, doi:10.1016/j.tet.2005.02.063, 2005.

DESPOTOPOULOU, C. et al. Functionalization of 4,5-Dihydrobenzo[g]indazoles Using Magnesium- or Zinc-Heterocyclic Intermediates. **Synthesis**, v. 2009, n. 21, p. 3661–3671, doi:10.1055/s-0029-1217008, 2009.

DESPOTOPOULOU, C.; KLIER, L.; KNOCHER, P. Synthesis of fully substituted pyrazoles via regio- and chemoselective metalations. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3326–9, doi:10.1021/ol901208d, 2009.

DIEDERICH, F.; STANG, P. J. **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, New York: Wiley-VCH, 1998.

DUEZ, S.; BERNHARDT, S.; et al. Pd-catalyzed α -arylation of nitriles and esters and γ -arylation of unsaturated nitriles with $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. **Organic Letters**, v. 13, n. 7, p. 1690–3, doi:10.1021/ol200194y, 2011.

DUEZ, S.; STEIB, A. K.; et al. Lewis acid promoted benzylic cross-couplings of pyridines with aryl bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 33, p. 7686–90, doi:10.1002/anie.201103074, 2011.

E. SMITH, T.; S. MOURAD, M.; J. VELANDER, A. Effects of Base, Electrophile, and Substrate on the Selective Alkylation of Heteroaromatic Systems. **HETEROCYCLES**, v. 57, n. 7, p. 1211, doi:10.3987/COM-02-9479, 2002.

EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium amide bases and amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8016–8018, doi:10.1021/ja00202a054, 1989.

EATON, P. E.; MARTIN, R. M. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2728–2732, doi:10.1021/jo00247a013, 1988.

EATON, P. E.; XIONG, Y.; GILARDI, R. Systematic substitution on the cubane nucleus. Synthesis and properties of 1,3,5-trinitrocubane and 1,3,5,7-tetranitrocubane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 22, p. 10195–10202, doi:10.1021/ja00075a039, 1993.

EISCH, J. J. Henry Gilman: American Pioneer in the Rise of Organometallic Chemistry in Modern Science and Technology. **Organometallics**, v. 21, n. 25, p. 5439–5463, doi:10.1021/om0109408, 2002.

ELSCHENBROICH, Ch.; SALZER, A. **Organometallics – A concise Introduction**, 2^a Ed., Weinheim: Wiley-VCH, 1992.

FELDING, J. et al. Synthesis of 4-Substituted 1-(Benzyloxy)pyrazoles via Iodine–Magnesium Exchange of 1-(Benzyloxy)-4-iodopyrazole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 4196–4198, doi:10.1021/jo982160n, 1999.

FLEMING, F. F. et al. Metalated nitriles: organolithium, -magnesium, and -copper exchange of alpha-halonitriles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 6, p. 2200–5, doi:10.1021/jo047877r, 2005.

FLEMING, F. F.; ZHANG, Z.; KNOCHEL, P. Metalated nitriles: halogen-metal exchange with alpha-halonitriles. **Organic letters**, v. 6, n. 4, p. 501–3, doi:10.1021/ol036202s, 2004.

FLISCH, W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**; Bird, C. W.; Cheesman, G. W. M. Eds.; vol. 4; Pergamon Press: London, 1984.

FRAENKEL, G. et al. Dynamic behavior and aggregation of propyllithium from carbon-13 and lithium-6 NMR at high field. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 10, p. 3345–3350, doi:10.1021/ja00530a007, 1980.

FRAENKEL, G.; BECKENBAUGH, W. E. e YANG, P. P. Exchange and inversion in 2-methylbutyllithium: proton nuclear magnetic resonance line shapes at 300 MHz. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 22, p. 6878–6885, doi:10.1021/ja00438a019, 1976.

FRISCHMUTH, A. et al. 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**, v. 53, n. 30, p. 7928–32, doi:10.1002/anie.201403688, 2014.

FROEHLICH, H.; KALT, W. Base-catalyzed halogen dance reaction at thiophenes: a spectroscopic reinvestigation of the synthesis of 2,5-dibromo-3-(trimethylsilyl)thiophene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 10, p. 2993–2995, doi:10.1021/jo00297a003, 1990.

FUKUDA, T. et al. Directed lithiation of N-benzenesulfonyl-3-bromopyrrole. electrophile-controlled regioselective functionalization via dynamic equilibrium between C-2 and C-5 lithio species. **Organic Letters**, v. 12, n. 12, p. 2734–7, doi:10.1021/ol100810c, 2010.

GALIANO-ROTH, A. S.; COLLUM, D. B. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA). The consequences of aggregation and solvation during the metalation of an N,N-dimethylhydrazone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 17, p. 6772–6778, doi:10.1021/ja00199a042, 1989.

GARCÍA-ALVAREZ, P. et al. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 42, p. 8079–81, doi:10.1002/anie.200802618, 2008.

GE, Y. Q. et al. The synthesis, characterization and optical properties of novel 2-acyl 6-arylindolizines. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 135, p. 7–13, doi:10.1016/j.saa.2014.06.146, 2015.

GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX. Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 109–112, doi:10.1021/ja01870a037, 1939.

GILMAN, H.; LANGHAM, W.; JACOBY, A. L. Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 106–109, doi:10.1021/ja01870a036, 1939.

GOFF, D. A. Combinatorial synthesis of indolizines on solid support. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 50, p. 8741–8745, doi:10.1016/S0040-4039(99)01879-1, 1999.

GRAHAM, D. V. et al. Building an extended inverse crown motif via alkali-metal-mediated α -magnesiation of furan. **Chemical Communications**, n. 4, p. 417, doi:10.1039/b514985a, 2006.

GROLL, K. et al. Regioselective metalations of pyrimidines and pyrazines by using frustrated Lewis pairs of BF₃·OEt₂ and hindered magnesium- and zinc-amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 26, p. 6776–80, doi:10.1002/anie.201301694, 2013.

GROS, P.; FORT, Y. *n*BuLi/Lithium Aminoalkoxide Aggregates: New and Promising Lithiating Agents for Pyridine Derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 20, p. 3375–3383, doi:10.1002/1099-0690(200210)2002:20<3375::AID-EJOC3375>3.0.CO;2-X, 2002.

GUBIN, J. et al. A novel class of calcium-entry blockers: the 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 6, p. 981–988, doi:10.1021/jm00084a002, 1992.

GUBIN, J. et al. Novel heterocyclic analogs of the new potent class of calcium entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 10, p. 1425–1433, doi:10.1021/jm00062a015, 1993.

GUNDERSEN, L. et al. Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines. **Archiv der Pharmazie**, v. 336, n. 3, p. 191–5, doi:10.1002/ardp.200390019, 2003.

GUNDERSEN, L.-L. et al. Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 1, p. 26–35, doi:10.1016/j.ejps.2006.09.006, 2007.

GÜNGÖR, T.; MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Metallation regioselective en serie pyridinique: Synthèse originale d' amino-2 aroyl-3 pyridines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 215, n. 2, p. 139–150, doi:10.1016/S0022-328X(00)80124-2, 1981.

GUPTA, S. A quantitative structure–activity relationship study on a novel class of calcium-entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulphonyl]indolizines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 867–873, doi:10.1016/j.ejmech.2003.08.001, 2003.

HAAG, B. et al. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, doi:10.1002/anie.201101960, 2011.

HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. **Organic Letters**, v. 15, n. 24, p. 6162–5, doi:10.1021/ol403019c, 2013.

HAAS, D. W. et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 3, p. 392–400, doi:10.1086/318083, 2001.

HAENEL, M. W. et al. Bidentate phosphines of heteroarenes: 1,9-bis(diphenylphosphino)-dibenzothiophene and 4,6-bis(diphenylphosphino)dibenzothiophene. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 13, p. 2107–2110, doi:10.1016/S0040-4039(00)60357-X, 1993.

H Aiduc, I.; ZUCKERMAN, J. J. **Basic Organometallic Chemistry: Containing Comprehensive Bibliography**. New York: Walter de Gruyter, Inc., 1985.

HALAUKO, Y. S. et al. DFT calculations of CH acidity of substituted triazoles and experimental study of their ability to undergo mercuration. **Tetrahedron**, v. 66, n. 19, p. 3415–3420, doi:10.1016/j.tet.2010.03.053, 2010.

HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. iv. the reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides 1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162–168, doi:10.1021/jo01147a026, 1950.

HARDIN NARAYAN, A. R.; SARPONG, R. Remarkable facilitation of heterocycloisomerizations with water and other polar protic solvents: metal-free synthesis of indolizines. **Green chemistry**, v. 12, n. 9, p. 1556–1559, doi:10.1039/C0GC00198H, 2010.

HARRELL, W. B. Mannich bases from 1,2-diphenylindolizine: Ephedrine and methamphetamine as amine components. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, n. 2, p. 275–275, doi:10.1002/jps.2600590234, 1970.

HAUK, D.; LANG, S.; MURSO, A. Minimization of Side Reactions in Bromine Magnesium Exchanges with *i*-PrMgCl/LiCl and *s*-BuMgCl/LiCl Mixtures. **Organic Process Research & Development**, v. 10, n. 4, p. 733–738, doi:10.1021/op0600153, 2006.

HAUSER, C. R.; WALKER, H. G. Condensation of Certain Esters by Means of Diethylaminomagnesium Bromide 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 2, p. 295–297, doi:10.1021/ja01194a040, 1947.

HAZRA, A. et al. Amberlite-IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1,2-*a*] quinolines and isoquinolines: Antibacterial and antifungal evaluation of the products. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2132–2140, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.066, 2011.

HERNÁN-GÓMEZ, A. et al. Organozinc pivalate reagents: segregation, solubility, stabilization, and structural insights. **Angewandte Chemie International English**, v. 53, n. 10, p. 2706–10, doi:10.1002/anie.201309841, 2014.

ITO, M.; KIBAYASHI, C. An alternative enantioselective total synthesis of (+)-monomorphine I. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 35, p. 5065–5068, doi:10.1016/S0040-4039(00)97807-9, 1990.

JAMES, D. a. et al. Conjugated indole-imidazole derivatives displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 19, p. 5164–5168, doi:10.1016/j.bmcl.2006.07.020, 2006.

JENSEN, A. E. et al. Preparation and Reactions of Functionalized Arylmagnesium Reagents. **Synthesis**, v. 2002, n. 04, p. 565–569, doi:10.1055/s-2002-20955, 2002.

JOHANSSON SEECHURN, C. C. C. et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angewandte Chemie International English**, v. 51, n. 21, p. 5062–85, doi:10.1002/anie.201107017, 2012.

JOULE, J. A.; MILLES, K. **Heterocyclic Chemistry**, 5^a Ed., Chichester: Blackwell Publishing, 2010.

KADIYALA, R. R. et al. Computed CH acidity of biaryl compounds and their deprotonative metalation by using a mixed lithium/zinc-TMP base. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 24, p. 7944–60, doi:10.1002/chem.201300552, 2013.

KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, C. A.; JOULE, J. A.; ZHDANKIN, V. V. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, 3^a Ed.; Oxford: Elsevier, 2010.

KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, vol. 4, Oxford: Pergamon Press, 1984.

KEL'IN, A. V.; SROMEK, A. W.; GEVORGYAN, V. A. Novel Cu-Assisted Cycloisomerization of Alkynyl Imines: Efficient Synthesis of Pyrroles and Pyrrole-Containing Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 9, p. 2074–2075, doi:10.1021/ja0058684, 2001.

KIM, E. et al. Combinatorial discovery of full-color-tunable emissive fluorescent probes using a single core skeleton, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-beta]indolizin-3-one. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 37, p. 12206–7, doi:10.1021/ja8020268, 2008.

KIM, I. et al. Expedient synthesis of indolizine derivatives via iodine mediated 5-endo-dig cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 6863–6867, doi:10.1016/j.tetlet.2007.07.180, 2007.

KIM, I. et al. A Highly Efficient Catalyst-Free Cycloisomerization Approach to Indolizinones. **Synlett**, v. 2008, n. 15, p. 2334–2338, doi:10.1055/s-2008-1078022, 2008.

KIM, K.; KIM, I. Diversity-oriented construction of highly substituted indolizinones. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 379–82, doi:10.1021/cc100015k, 2010.

KIM, Y. J. et al. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA) in hydrocarbon solutions. Formation of unsolvated ketone, ester, and carboxamide enolates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 14, p. 4435–4439, doi:10.1021/jo00014a019, 1991.

KITADOKORO, K. et al. Crystal Structure of Human Secretory Phospholipase A₂-IIA Complex with the Potent Indolizine Inhibitor 120-1032 1. **The Journal of Biochemistry**, v. 123, n. 4, p. 619–623, 1998.

KLATT, T.; ROMAN, D. S.; et al. TMP-magnesium and TMP-zinc bases for the regioselective metalation of the cinnoline scaffold. **Organic Letters**, v. 16, n. 4, p. 1232–5, doi:10.1021/ol5001999, 2014.

KLATT, T.; MARKIEWICZ, J. T.; et al. Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 10, p. 4253–69, doi:10.1021/jo500297r, 2014.

KNIGHT, D. W.; NOTT, A. P. The generation and chemistry of dianions derived from furancarboxylic acids. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 1125, doi:10.1039/p19810001125, 1981.

KNOCHEL, P. **Handbook of functionalized organometallics**, vol 1. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

KNOCHEL, P. et al. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 42, n. 36, p. 4302–20, doi:10.1002/anie.200300579, 2003.

KOFINK, C. C.; KNOCHEL, P. Synthesis of functionalized diarylmethanes via a copper-catalyzed cross-coupling of arylmagnesium reagents with benzylic phosphates. **Organic Letters**, v. 8, n. 18, p. 4121–4, doi:10.1021/ol0616790, 2006.

KONDO, Y.; YOSHIDA, A. e SAKAMOTO, T. Magnesiumation of indoles with magnesium amide bases. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 2331, doi:10.1039/p19960002331, 1996.

KOPP, F. e KNOCHEL, P. Iodine-Magnesium Exchange on Unprotected Imidazoles in the Presence of LiCl. **Synlett**, v. 2007, n. 6, p. 0980–0982, doi:10.1055/s-2007-970784, 2007.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie International English**, v. 43, n. 25, p. 3333–6, doi:10.1002/anie.200454084, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl.LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958–2961, doi:10.1002/anie.200504024, 2006.

KRASOVSKIY, A.; STRAUB, B. F.; KNOCHEL, P. Highly efficient reagents for Br/Mg exchange. **Angewandte Chemie International English**, v. 45, n. 1, p. 159–62, doi:10.1002/anie.200502220, 2005.

KUCUKDISLI, M.; OPATZ, T. A Modular Synthesis of Polysubstituted Indolizines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 24, p. 4555–4564, doi:10.1002/ejoc.201200424, 2012.

KUCUKDISLI, M.; OPATZ, T. One-pot synthesis of polysubstituted indolizines by an addition/cycloaromatization sequence. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 13, p. 6670–6, doi:10.1021/jo400992n, 2013.

KUZNETSOV, A. G. et al. An Improved Synthesis of Some 5-Substituted Indolizines Using Regiospecific Lithiation. **Molecules**, v. 10, n. 9, p. 1074–1083, doi:10.3390/10091074, 2005.

KUZNETSOV, A. G.; BUSH, A. A.; BABAEV, E. V. Synthesis and reactivity of 5-Br(I)-indolizines and their parallel cross-coupling reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 4, p. 749–756, doi:10.1016/j.tet.2007.11.017, 2008.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, doi:10.1103/PhysRevB.37.785, 1988.

LEE, J. H.; KIM, I. Cycloaromatization approach to polysubstituted indolizines from 2-acetylpyrroles: decoration of the pyridine unit. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 1283–8, doi:10.1021/jo302590a, 2013.

LERNER, D. A.; HOROWITZ, P. M.; EVLETH, E. M. Comparative photophysics of indolizine and related heterocyclics. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 81, n. 1, p. 12–17, doi:10.1021/j100516a004, 1977.

LEWIS, H. L.; BROWN, T. L. Association of alkyllithium compounds in hydrocarbon media. Alkyllithium-base interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 15, p. 4664–4670, doi:10.1021/ja00718a032, 1970.

LI, L.; CHUA, W. K. S. One-pot multistep synthesis of 3-aminoindolizine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 12, p. 1392–1394, doi:10.1016/j.tetlet.2011.01.087, 2011.

LI, J. J.; GRIBBLE, G. W. **Palladium in Heterocyclic Chemistry – A Guide for the Synthetic Chemist**, 2^a Ed.; Oxford: Elsevier, 2007.

LI, Z.; CHERNYAK, D.; GEVORGYAN, V. Palladium-catalyzed carbonylative cyclization/arylation cascade for 2-aryloindolizine synthesis. **Organic Letters**, v. 14, n. 23, p. 6056–9, doi:10.1021/ol302947r, 2012.

LIN, W.; BARON, O.; KNOCHEL, P. Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with TMPMgCl.LiCl. **Organic Letters**, v. 8, n. 24, p. 5673–6, doi:10.1021/ol0625536, 2006.

LIN, W.; CHEN, L.; KNOCHEL, P. Preparation of functionalized 3,4-pyridynes via 2-magnesiated diaryl sulfonates. **Tetrahedron**, v. 63, n. 13, p. 2787–2797, doi:10.1016/j.tet.2007.01.027, 2007.

LINGALA, S. et al. Synthesis and comparative anti-tubercular activity of indolizine derivatives of isoniazid / pyrazinamide / ethionamide. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 6, n. 2, p. 128–131, 2011.

LIU, B. et al. Discovery of a full-color-tunable fluorescent core framework through direct C–H (hetero)arylation of N-heterocycles. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 6, p. 1599–603, doi:10.1002/chem.201103329, 2012.

LOCHMANN, L. Reaction of Organolithium Compounds with Alkali Metal Alkoxides – A Route to Superbases. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 6, p. 1115–1126, doi:doi/10.1002/(SICI)1099-0682(200006)2000:6<1115::AID-EJIC1115>3.0.CO;2-K, 2000.

MAO, Z. et al. One-pot multicomponent synthesis of polysubstituted indolizines. **Tetrahedron**, v. 68, n. 1, p. 85–91, doi:10.1016/j.tet.2011.10.083, 2012.

MARSAIS, F.; GRANGER, P.; QUEGUINER, G. Synthesis and structural study of 2,5-dihydropyridines. Competitive metalation of 2-fluoropyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 22, p. 4494–4497, doi:10.1021/jo00335a035, 1981.

MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Review on the metallation of π -deficient heteroaromatic compounds. **Tetrahedron**, v. 39, n. 12, p. 2009–2021, doi:10.1016/S0040-4020(01)91919-2, 1983.

MASTRORILLI, P.; MONOPOLI, A.; DELL'ANNA, M. M.; LATRONICO, M.; COTUGNO, P.; NACCI, A. **Topics in Organometallic Chemistry - Ionic Liquids in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, Berlin: Springer, doi: 10.1007/3418_2013_64, 2013.

MEDDA, S. et al. Phospholipid microspheres: a novel delivery mode for targeting antileishmanial agent in experimental leishmaniasis. **Journal of Drug Targeting**, v. 11, n. 2, p. 123–8, doi:10.1080/1061186031000119101, 2003.

MELZIG, L.; RAUHUT, C. B.; KNOCHER, P. 2,3-Functionalization of furans, benzofurans and thiophenes via magnesiation and sulfoxide-magnesium exchange. **Chemical communications**, n. 24, p. 3536–8, doi:10.1039/b907330b, 2009.

MICHAEL, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 5, p. 520–542, doi:10.1039/b005384h, 2001.

MILLER, R. E. et al. Combined directed ortho metalation-halogen dance (HD) synthetic strategies. HD-anionic ortho fries rearrangement and double HD sequences. **Organic Letters**, v. 12, n. 10, p. 2198–201, doi:10.1021/ol100493v, 2010.

MOLANDER, G. A.; KÖLLNER, C. Development of a Protocol for Eight- and Nine-Membered Ring Synthesis in the Annulation of sp^2 , sp^3 -Hybridized Organic Dihalides with Keto Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 24, p. 8333–8339, doi:10.1021/jo001195w, 2000.

MONGIN, F. et al. Pyridine hydrochloride: a new reagent for the synthesis of o-chloro hydroxy derivatives in pyridine and quinoline series. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 37, p. 6695–6698, doi:10.1016/S0040-4039(96)01449-9, 1996.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059–4090, doi:10.1016/S0040-4020(01)00100-4, 2001.

MONZON, G.; KNOCHER, P. Directed ortho- and meta-Magnesiation or Zincation of Polyfunctional Aryl Nonaflates. **Synlett**, v. 2010, n. 02, p. 304–308, doi:10.1055/s-0029-1219165, 2009.

MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, n. 11, p. 2815–2815, doi:10.1246/bcsj.41.2815, 1968.

MOSRIN, M.; BOUDET, N.; KNOCHER, P. Regio- and chemoselective magnesiation of protected uracils and thiouracils using $TMPMgCl \cdot LiCl$ and $TMP(2)Mg \cdot 2LiCl$. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 6, n. 18, p. 3237–9, doi:10.1039/b812528g, 2008.

MOSRIN, M.; BRESSER, T.; KNOCHER, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of chloropyrazine derivatives. Application to the synthesis of coelenterazine. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3406–9, doi:10.1021/ol901275n, 2009.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Organic Letters**, v. 10, n. 12, p. 2497–500, doi:10.1021/ol800790g, 2008.

MULVEY, R. E. et al. Deprotonative metalation using ate compounds: Synergy, synthesis, and structure building. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 21, p. 3802–3824, doi:10.1002/anie.200604369, 2007.

MUTHUSARAVANAN, S. et al. Facile three-component domino reactions in the regioselective synthesis and antimycobacterial evaluation of novel indolizines and pyrrolo[2,1-a]isoquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 49, p. 6439–6443, doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.128, 2010.

NÄSMAN, J. H.; KOPOLA, N.; PENSAR, G. Tetramethyldiamido phosphate directed β -lithiation of a π -excessive heterocycle; d₂-synthon to 2-substituted butenolides. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 12, p. 1391–1394, doi:10.1016/S0040-4039(00)84267-7, 1986.

NATH, D. et al. Arylthio-metal exchange of α -arylthioalkanenitriles. **Organic Letters**, v. 16, n. 1, p. 62–5, doi:10.1021/ol403020s, 2014.

NEGISHI, E.; MEIJERE, A. **Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis**, New York, Wiley, 2002.

NEGISHI, E. Magical power of transition metals: past, present, and future (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International English**, v. 50, n. 30, p. 6738–64, doi:10.1002/anie.201101380, 2011.

NEGISHI, E.; HORN, D. E. VAN. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 4. A novel approach to cross-coupling exemplified by the nickel-catalyzed reaction of alkenylzirconium derivatives with aryl halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 9, p. 3168–3170, doi:10.1021/ja00451a055, 1977.

NEGISHI, E.; KING, A. O.; OKUKADO, N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 10, p. 1821–1823, doi:10.1021/jo00430a041, 1977.

OLOFSON, R. A.; DOUGHERTY, C. M. Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide and related, strong, proton-specific bases. Evaluation in synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 2, p. 582–584, doi:10.1021/ja00783a045, 1973.

OOI, T.; UEMATSU, Y.; MARUOKA, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C₂-symmetric chiral quaternary ammonium bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 11, p. 4576–8, doi:10.1021/jo030032f, 2003.

OSLUND, R. C.; CERMAK, N.; GELB, M. H. Highly specific and broadly potent inhibitors of mammalian secreted phospholipases A₂. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4708–14, doi:10.1021/jm800422v, 2008.

OZAWA, F. **Em Synthesis of Organometallic Compounds – A Practical Guide**; Komiya, S. Ed.: John Wiley & Sons: Chichester, 1997.

PARK, C. et al. Palladium-catalyzed arylation and heteroarylation of indolizines. **Organic Letters**, v. 6, n. 7, p. 1159–62, doi:10.1021/ol049866q, 2004.

PARKINS, A. W.; POLLER, R. C. **An Introduction to Organometallic Chemistry**. London: Macmillan, 1986.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Oxford: Pergamon Press, 1980.

PETERSON, M. A.; MITCHELL, J. R. Efficient Preparation of 2-Bromo-6-lithiopyridine via Lithium–Bromine Exchange in Dichloromethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 23, p. 8237–8239, doi:10.1021/jo971532+, 1997.

PILLER, F. M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted thiophenes. **Organic Letters**, v. 11, n. 2, p. 445–8, doi:10.1021/ol802513q, 2009.

PRÉVOST, C. The action of α -ethylenic bromides on organomagnesium bromides-collected results. **Bulletin de la Societe Chimique de France**, v.49, p. 1372-81, 1931.

PRICE, K. E. et al. Baylis-Hillman mechanism: a new interpretation in aprotic solvents. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 147–50, doi:10.1021/ol047739o, 2005.

PRZEWLOKA, T. et al. Application of DMF–methyl sulfate adduct in the regioselective synthesis of 3-acylated indolizines. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 33, p. 5739–5742, doi:10.1016/j.tetlet.2007.06.095, 2007.

RAPPOPORT, Z.; MAREK, I.; **The Chemistry of Organomagnesium Compounds**, part 1, Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008.

REICH, H. J. Role of organolithium aggregates and mixed aggregates in organolithium mechanisms. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 9, p. 7130–78, doi:10.1021/cr400187u, 2013.

REN, H.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of trisubstituted pyridines using a bromine-magnesium exchange. **Chemical Communications**, n. 7, p. 726–8, doi:10.1039/b515168f, 2006.

REN, H.; KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using *i*-PrMgCl.LiCl. **Organic Letters**, v. 6, n. 23, p. 4215–7, doi:10.1021/ol048363h, 2004.

RENARD, M.; GUBIN, J. Metallation of 2-phenylindolizine. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 31, p. 4433–4434, doi:10.1016/S0040-4039(00)60102-8, 1992.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: a computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15513–25, doi:10.1021/ja0717865, 2007.

ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using TMP₂Mg₂ LiCl. **Angewandte Chemie International English**, v. 47, n. 8, p. 1503–7, doi:10.1002/anie.200703382, 2008.

ROHBOGNER, C. J.; WIRTH, S.; KNOCHER, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of N-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Organic Letters**, v. 12, n. 9, p. 1984–7, doi:10.1021/ol100453x, 2010.

ROTARU, A. V. et al. A Novel Coupling 1,3-Dipolar Cycloaddition Sequence as a Three-Component Approach to Highly Fluorescent Indolizines. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, n. 7, p. 1798–1812, doi:10.1002/hlca.200590141, 2005.

SAINSBURY, M. **Heterocyclic Chemistry**, Cambridge: RCS, 2001.

SCHLOSSER, M. **Organometallics in Synthesis – Third Manual**, New Jersey: JohnWiley & Sons, 2013.

SCHLOSSER, M. The Organometallic Approach to Molecular Diversity – Halogens as Helpers. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 21, p. 3975–3984, doi:10.1002/1099-0690(200111)2001:21<3975::AID-EJOC3975>3.0.CO;2-#, 2001.

SCHLOSSER, M.; JUNG, H. C.; TAKAGISHI, S. Selective mono- or dimetalation of arenes by means of superbasic reagents. **Tetrahedron**, v. 46, n. 16, p. 5633–5648, doi:10.1016/S0040-4020(01)87763-2, 1990.

SCHLOSSER, M.; MONGIN, F. Pyridine elaboration through organometallic intermediates: regiochemical control and completeness. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1161–72, doi:10.1039/b706241a, 2007.

SCHNÜRCH, M. et al. Halogen dance reactions--a review. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1046–57, doi:10.1039/b607701n, 2007.

SEREGIN, I. V.; SCHAMMEL, A. W.; GEVORGYAN, V. Base- and ligand-free room-temperature synthesis of N-fused heteroaromatic compounds via the transition metal-catalyzed cycloisomerization protocol. **Organic Letters**, v. 9, n. 17, p. 3433–6, doi:10.1021/ol701464j, 2007.

SEREGIN, I. V.; GEVORGYAN, V. Gold-catalyzed 1,2-migration of silicon, tin, and germanium en route to C-2 substituted fused pyrrole-containing heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 37, p. 12050–12051, 2006.

SHEN, K. et al. What are the pK_a values of C–H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO? **Tetrahedron**, v. 63, n. 7, p. 1568–1576, doi:10.1016/j.tet.2006.12.032, 2007.

SHEN, Y.-M. et al. Synthesis and Emitting Properties of the Blue-Light Fluorophores Indolizino[3,4,5-ab]isoindole Derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2007, n. 22, p. 3718–3726, doi:10.1002/ejoc.200700250, 2007.

SHILAI, M.; KONDO, Y.; SAKAMOTO, T. Selective metallation of thiophene and thiazole rings with magnesium amide base. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 4, p. 442–444, doi:10.1039/b007376h, 2001.

SIDDIQUI, N.; AHSAN, W. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1536–1543, doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.062, 2010.

SINHA, P.; KNOCHEL, P. Preparation of Polyfunctional Tertiary Amines via the Electrophilic Amination of Arylmagnesium Compounds Using N -Chloroamines. **Synlett**, v. 2006, n. 19, p. 3304–3308, doi:10.1055/s-2006-951560, 2006.

SKATTEBØL, L.; JONES, E. R. H.; WHITING, M. C. 1-PHENYL-1-PENTEN-4-YN-3-OL. **Organic Syntheses**, v. 39, n. September, p. 56, doi:10.15227/orgsyn.039.0056, 1959.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. New York: Mcgraw-Hill, 1994.

SMITH, C. R. et al. Pt-catalyzed cyclization/1,2-migration for the synthesis of indolizines, pyrrolones, and indolizinones. **Organic Letters**, v. 9, n. 6, p. 1169–71, doi:10.1021/ol0701971, 2007.

SNÉGAROFF, K. et al. Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH acidity relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 47, p. 13284–97, doi:10.1002/chem.201101993, 2011.

SOTOMAYOR, N.; LETE, E. Aryl and Heteroaryllithium Compounds by Metal - Halogen Exchange. Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems. **Current Organic Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 275–300, doi:10.2174/1385272033372987, 2003.

SOUZA, R. O. M. A. De; MIRANDA, L. S. de M. e. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 497–506, doi:10.1590/S0100-40422011000300023, 2011.

STAUBITZ, A.; DOHLE, W.; KNOCHEL, P. Expeditious Functionalization of Quinolines in Positions 2 and 8 via Polyfunctional Aryl- and Heteroarylmagnesium Intermediates. **Synthesis**, n. 2, p. 0233–0242, doi:10.1055/s-2003-36828, 2003.

STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, doi:10.1021/j100096a001, 1994.

SURPATEANU, G. G. et al. Photochemical behaviour upon the inclusion for some volatile organic compounds in new fluorescent indolizine β -cyclodextrin sensors. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 185, n. 2-3, p. 312–320, doi:10.1016/j.jphotochem.2006.06.026, 2007.

TATAROV, A. et al. SEAr–SNAr couplings of indolizines and related pyrrole derivatives with superelectrophilic nitrobenzoxadiazoles. **Tetrahedron**, v. 66, n. 4, p. 995–1006, doi:10.1016/j.tet.2009.11.071, 2010.

THOMPSON, A. et al. Lithium Ephedrate-Mediated Addition of a Lithium Acetylide to a Ketone : Solution Structures and Relative Reactivities of Mixed Aggregates Underlying the High Enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 9, p. 2028–2038, doi:S0002-7863(97)01379-6, 1998.

TOYOOKA, N.; ZHOU, D.; NEMOTO, H. Enantioselective syntheses of (-)- and (+)-monomorine I. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 12, p. 4575–7, doi:10.1021/jo800593n, 2008.

TROLL, T.; BECKEL, H.; LENTNER-BÖHM, C. Electrochemical synthesis of substituted indolizines; UV and fluorescence spectra. **Tetrahedron**, v. 53, n. 1, p. 81–90, doi:10.1016/S0040-4020(96)00954-4, 1997.

TSUJI, J. **Palladium Reagents and Catalysts - New Perspectives for the 21st Century**, 2^a Ed.; Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2004.

TURCK, A.; PLÉ, N.; QUÉGUINER, G. Metalation of diazines. **Heterocycles**, v. 37, n. 3, p. 2149-72, doi: 10.3987/REV-93-SR20, 1994.

TURCK, A. et al. On the metalation of 3-substituted and 3,6-disubstituted pyridazines. **Tetrahedron**, v. 49, n. 3, p. 599–606, doi:10.1016/S0040-4020(01)86263-3, 1993.

TURCK, A. et al. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489–4505, doi:10.1016/S0040-4020(01)00225-3, 2001.

TUTINO, F.; PAPEO, G.; QUARTIERI, F. Acid catalyzed halogen dance on deactivated pyrroles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, p. 112–117, doi:10.1002/jhet.276, 2010.

UENO, T. et al. Mechanism-based molecular design of highly selective fluorescence probes for nitrative stress. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 33, p. 10640–1, doi:10.1021/ja061972v, 2006.

UNSINN, A.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Directed Magnesiumation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents TMP2Mg·2 LiCl and TMPMgCl·LiCl. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 8, p. 1553–1560, doi:10.1002/adsc.201300185, 2013.

VASILESCU, M. et al. Spectrophotometric Characteristics of New Pyridylindolizine Derivatives Solutions. **Journal of Fluorescence**, v. 16, n. 5, p. 631–639, doi:10.1007/s10895-006-0114-8, 2006.

VLAHOVICI, A.; ANDREI, M.; DRUȚĂ, I. A study of the dimethyl 3-benzoyl-5(2'-pyridyl)-indolisine-1,2-dicarboxylate exciplexes with alcohols. **Journal of Luminescence**, v. 96, n. 2-4, p. 279–285, doi:10.1016/S0022-2313(01)00226-5, 2002.

WADA, A.; YAMAMOTO, J.; KANATOMO, S. Synthesis of 5-substituted pyrimidines through ortho-directed lithiation reactions. **Heterocycles**, v. 26, p. 585-9, doi: 10.3987/R-1987-03-0585, 1987.

- WAKEFIELD, B. J. **The Chemistry of Organolithium Compounds**, Oxford: Pergamon, 1974.
- WANG, X. et al. Selective monolithiation of 2,5-dibromopyridine with butyllithium. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 22, p. 4335–4338, doi:10.1016/S0040-4039(00)00664-X, 2000.
- WANG, Y. et al. A new indolizone from *Polygonatum kingianum*. **Planta Medica**, v. 69, n. 11, p. 1066–8, doi:10.1055/s-2003-45160, 2003.
- WATERS, S. P. et al. Total synthesis of (-)-scabronine G, an inducer of neurotrophic factor production. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 39, p. 13514–5, doi:10.1021/ja055220x, 2005.
- WEIDE, T. et al. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 1, p. 59–63, doi:10.1016/j.bmcl.2005.09.051, 2006.
- WHISLER, M. C. et al. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 17, p. 2206–25, doi:10.1002/anie.200300590, 2004.
- WITTIG, G. Komplexbildung und Reaktivität in der metallorganischen Chemie. **Angewandte Chemie**, v. 70, n. 3, p. 65–71, doi:10.1002/ange.19580700302, 1958.
- WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 73, n. 11, p. 1197–1218, doi:10.1002/cber.19400731114, 1940.
- WITTIG, G.; POCKELS, U.; DRÖGE, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 71, n. 9, p. 1903–1912, doi:10.1002/cber.19380710922, 1938.
- WUNDERLICH, S. H. et al. Scaleable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. **Organic Process Research & Development**, v. 14, n. 2, p. 339–345, doi:10.1021/op9002888, 2010.
- XIA, J.; WANG, X.; YOU, S. Synthesis of biindolizines through highly regioselective palladium-catalyzed C-H functionalization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 1, p. 456–8, doi:10.1021/jo802227u, 2009.
- XIA, J.; YOU, S. Synthesis of 3-haloindolizines by copper(II) halide mediated direct functionalization of indolizines. **Organic Letters**, v. 11, n. 5, p. 1187–90, doi:10.1021/ol9000872, 2009.

YAN, B. et al. Highly efficient synthesis of functionalized indolizines and indolizinones by copper-catalyzed cycloisomerizations of propargylic pyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 20, p. 7783–6, doi:10.1021/jo070983j, 2007.

YAN, B.; LIU, Y. Gold-catalyzed multicomponent synthesis of aminoindolizines from aldehydes, amines, and alkynes under solvent-free conditions or in water. **Organic Letters**, v. 9, n. 21, p. 4323–6, doi:10.1021/ol701886e, 2007.

YANG, B. et al. New routes for the synthesis of fused pyrrole scaffolds through transition metal-free tandem reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 45, p. 5994–5997, doi:10.1016/j.tetlet.2013.08.060, 2013.

YANG, Y.; CHENG, K.; ZHANG, Y. Highly regioselective palladium-catalyzed oxidative coupling of indolizines and vinylarenes via C-H bond cleavage. **Organic Letters**, v. 11, n. 24, p. 5606–9, doi:10.1021/ol902315w, 2009.

ZHANG, L. et al. A Novel and Practical Synthesis of 3-Unsubstituted Indolizines. **Synthesis**, v. 2000, n. 12, p. 1733–1737, doi:10.1055/s-2000-8195, 2000.

Parte experimental

6. Parte experimental

6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado na presença de sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados na presença de peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e etanol foi seco com óxido de cálcio.

Os reagentes de alquil-lítio foram titulados com isopropanol seco, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador e os reagentes de Grignard foram titulados com solução de iodo de concentração conhecida. Demais reagentes foram obtidos comercialmente.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (0,040 e 0,063 mm – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

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

6.1.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Os espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e RMN 2D (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC) foram obtidos a 300, 400 ou 500 MHz para ^1H e 75, 100 ou 125 para ^{13}C , em espectrômetros Bruker DPX 300, Bruker DRX 400 ou Bruker DRX 500 (Departamento de Química – FFCLRP).

Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (0 ppm) quando se utilizou CDCl_3 como solvente e em relação a H_2O (5,030 ppm) quando utilizou-se $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ como solvente, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete, tt = triplo tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multiplete)⁵, o número de hidrogênios deduzidos da integração relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Os experimentos de NOE DIFF foram realizados no espectrômetro Bruker DRX-500.

6.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF QII Bruker-Daltonics equipado com uma fonte de ionização por *electrospray*. Todas as soluções foram inseridas através de bomba de infusão com fluxo de $1 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Os espectros EMAR-ESI foram obtidos operando o espectrômetro em modo positivo, para obtenção dos íons $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ e $[\text{M}+\text{K}]^+$.

6.1.4. 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.

6.1.5. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (C.G./E.M.) marca Shimadzu, modelo GC/MS-

⁵ Nomenclatura atualizada de acordo com AUREMN – Associação dos Usuários de Ressonância Magnética Nuclear

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.

6.1.6. Ponto de fusão

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

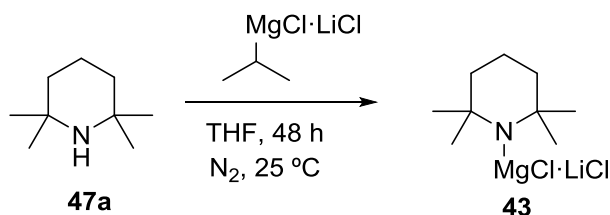
6.1.7. Cromatografia em fase gasosa

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 gasoso Shimadzu GC-2014 equipado com coluna Rtx-1, utilizando-se N₂ 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.

6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1. Síntese de compostos organometálicos e bases metálicas

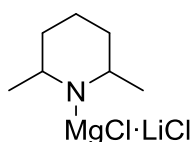
6.2.1.1. Preparação do cloreto de 2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006).



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

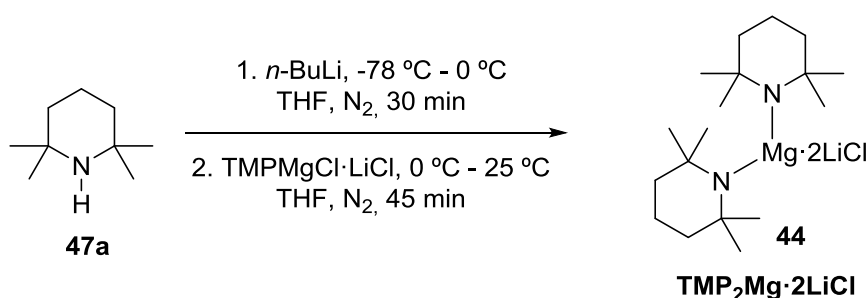
titulado. Sob este, adicionou-se gota a gota a TMPH (19,8 g; 126 mmol; 1,05 equiv) a temperatura ambiente, permanecendo assim até o término da liberação de gás (24 h). Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo ácido benzoico (0,3 mmol; 0,036 g) e uma alíquota 4-(fenilazo)difenilamina dissolvido em THF (2 mL) a 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 que a solução contida no balão muda-se de coloração, amarela para vermelha. Obtido assim, o volume gasto de TMPMgCl·LiCl na titulação, foram realizados os cálculos da concentração da solução. CAS: 215863-85-7.

6.2.1.2. Preparação do cloreto de 2,6-dimetilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - DMPMgCl·LiCl.



Procedimento realizado conforme descrito no item 6.2.1.1, entretanto utilizando a 2,6-dimetil-piperidina.

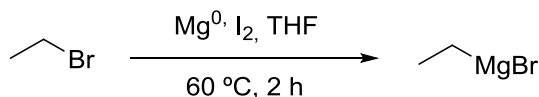
6.2.1.3. Preparação do bis-2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - TMP₂Mg·2LiCl (BOUDET; LACHS; KNOCHER, 2007; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008).



Em um balão de 100 mL, seco, sob atmosfera de nitrogênio e equipado com agitação magnética, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,05 mmol; 0,18 mL) foi dissolvida em THF (2 mL). A solução foi resfriada a -78°C e *n*-BuLi (2,48 M em hexano; 1 mmol; 0,40 mL) foi adicionado gota a gota. Após a completa adição, a mistura reacional foi aquecida a 0 °C e permaneceu sob esta temperatura por 30 min. TMPMgCl·LiCl previamente titulado (1,0 M em THF; 1 mmol; 1 mL) foi então adicionado gota a gota a mistura reacional. Esta

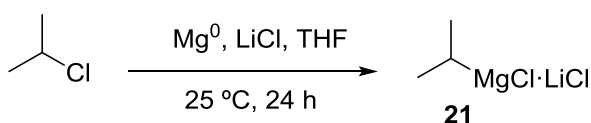
permaneceu por 15 min a 0 °C e 30 minutos a temperatura ambiente. Rendimento quantitativo. O produto obtido foi usado imediatamente. CAS: 960012-04-8.

6.2.1.4. Preparação do brometo de etilmagnésio – EtMgBr (SKATTEBØL, JONES, WHITING, 1959).



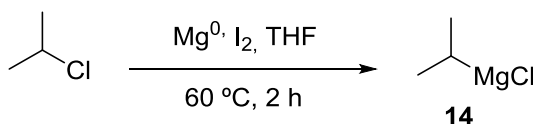
Em um balão de 3 bocas com capacidade de 250 mL, munido de agitação magnética, condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de N₂, magnésio (Mg⁰) (1,1 eq.; 55 mmol; 1,340 g) foi adicionado juntamente com I₂ (0,07 mmol; 0,017 g) em 20 mL THF. A fim de se iniciar a reação uma quantidade pequena de bromoetano (0,7 mmol, 0,0762 g) foi adicionada à mistura e com o auxílio de uma pistola de aquecimento o balão reacional foi aquecido a 35 °C. Em seguida, uma solução de bromoetano (1 eq.; 50 mmol; 5,448 g) em 30 mL de THF foi gotejado lentamente na reação com auxílio do funil de adição. Após a adição, a reação permaneceu sob aquecimento moderado de 60° C por 2 h. Com o auxílio de uma cânula, a solução recém-preparada e resfriada a temperatura ambiente, foi transferida para uma frasco vedado sob atmosfera de N₂. Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo I₂ (0,5 mmol; 0,129 g) dissolvido em THF (2 mL) sob atmosfera de N₂. Adicionou-se gota a gota a solução de EtMgBr, com o auxílio de uma seringa de 1 mL, até que a solução contida no balão muda-se de coloração, roxo para amarelo claro. Obtido assim, o volume gasto de EtMgBr na titulação, foram realizados os cálculos da concentração da solução. CAS: 2386-64-3.

6.2.1.5. Preparação do cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio - *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004).



Em um balão de 3 bocas com capacidade de 250 mL, munido de agitação magnética, condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de N₂, Mg⁰ (1,1 eq.; 110 mmol; 2,673 g) e LiCl anidro (100 mmol; 4,230 g) foram adicionados juntamente com THF (25 mL). Posteriormente uma solução de *i*-PrCl (100 mmol; 9,8 mL) em THF (25 mL) foi lentamente gotejada na reação sob temperatura ambiente. Após o término da adição a reação permaneceu sob agitação por 24 h á temperatura ambiente. Com o auxílio de uma cânula, a solução recém-preparada foi transferida para um frasco vedado sob atmosfera de N₂. Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo I₂ (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 amarelo claro. Obtido assim, o volume gasto de *i*-PrMgCl·LiCl na titulação, foram realizados os cálculos da concentração da solução. CAS: 745038-86-2.

6.2.1.6. Preparação do cloreto de isopropilmagnésio – *i*-PrMgCl (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004).

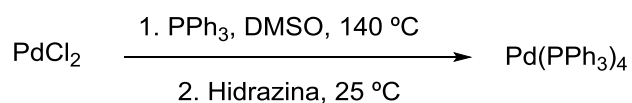


Em um balão de 3 bocas com capacidade de 250 mL, munido de agitação magnética, condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de N₂, Mg⁰ (1,1 eq.; 55 mmol; 1,340 g) foi adicionado juntamente com I₂ (0,07 mmol; 0,017 g) em 20 mL THF. A fim de se iniciar a reação uma quantidade pequena de *i*-PrCl (0,7 mmol; 0,06 mL) foi adicionado à mistura e com o auxílio de uma pistola de aquecimento o balão reacional foi aquecido a 35 °C. Em seguida uma solução de *i*-PrCl (1 eq.; 50 mmol; 4,9 mL) em 30 mL de THF foi gotejada lentamente na reação com auxílio do funil de adição. Após o término da adição a reação permaneceu sob aquecimento moderado de 60° C por 2 h. Com o auxílio de uma cânula, a solução recém-preparada e resfriada à temperatura ambiente, foi transferida para um frasco vedado sob atmosfera de N₂. Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo I₂ (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, com o auxílio de uma seringa de 1 mL, até que a solução contida no balão muda-se de coloração, roxo para amarelo claro. Obtido assim, o

volume gasto de *i*-PrMgCl na titulação, foram realizados os cálculos da concentração da solução. CAS: 1068-55-9.

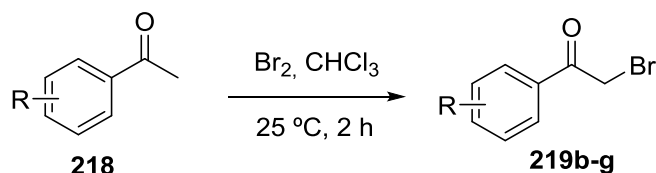
6.2.2. Síntese de catalisadores

6.2.2.1. Preparação do tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) - Pd(PPh₃)₄ (OZAWA, 1997).



Em um balão de 200 mL, isento de umidade, munido de agitação magnética e banho de óleo de silicone, sob atmosfera de N₂, foram adicionados PdCl₂ (0,89g; 5 mmol), trifenilfosfina (6,56 g; 25 mmol) e DMSO anidro (degaseificado por borbulhamento de gás nitrogênio por 30 minutos) (60 mL). Em seguida, a mistura foi aquecida a 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, sendo seco sob vácuo, resultando em um sólido cristalino amarelo em 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. CAS: 14221-01-3.

6.2.3. Procedimento geral para a síntese de α -bromo cetonas (219b-g) (SIDDIQUI; AHSAN, 2010).

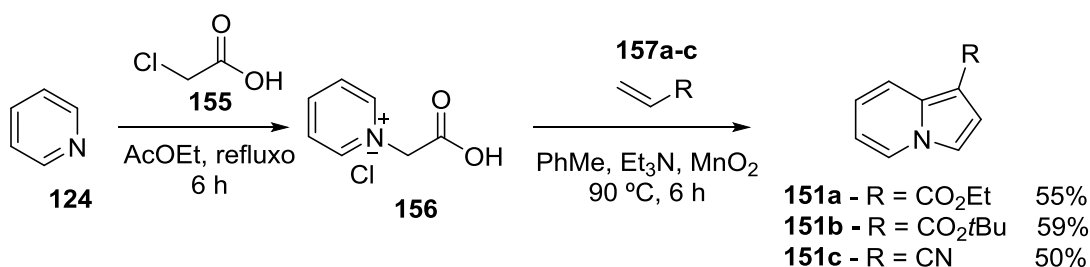


A uma solução de acetofenona (5 mmol) em clorofórmio (5 mL) foi adicionado gota a gota o bromo previamente dissolvido em CHCl₃ (5,1 mmol em 5 ml) por um período de 15 minutos. A mistura reacional foi deixada a temperatura ambiente por 2 horas e então

concentrada e resfriada para gerar as respectivas acetofenonas bromadas. Estas foram utilizadas sem prévia purificação.

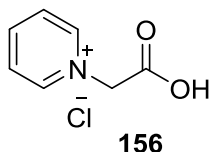
6.2.4. Síntese das indolizinas empregadas como materiais de partida nas reações de metalação, troca halogênio metal e acoplamento cruzado de Negishi.

6.2.4.1. Procedimento geral para a síntese de indolizinas funcionalizadas na posição 1 com $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2t\text{Bu}$ e $-\text{CN}$, (**151a-c**) (LINGALA et al., 2011; XIA; YOU, 2009; ZHANG et al., 2000).

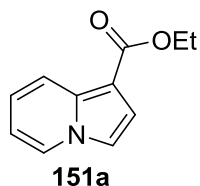


Em um balão de 100 mL munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se a piridina (100 mmol; 8 mL), EtOAc (60 mL) e por último o ácido cloro acético (100 mmol; 9,4 g). Após 6 horas sob refluxo, o sólido formado foi filtrado e seco sob pressão reduzida para fornecer o sal de piridínio **156** como um sólido branco.

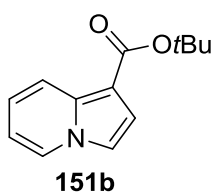
Em um balão de 2 bocas com capacidade de 200 mL, munido de condensador de refluxo e sob agitação magnética reagiu-se o sal de piridínio (**156**) (10 mmol; 1,736 g), o acrilato (**157a-c**) (50 mmol), a Et₃N (1,5 mL) e o MnO₂ (8 eq.; 80 mmol; 6,952 g) em tolueno (80 mL) a 90 °C por 6 horas. Após este período a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, o sólido filtrado sob pressão reduzida e lavado com acetona. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente, para fornecer as correspondentes indolizinas.

Cloreto de 1-(carboximetil)-piridin-1-íon (156).

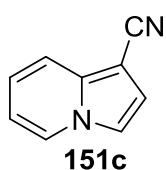
O produto foi obtido como um sólido branco em 90% (15,6 g) de rendimento. CAS: 152968-00-8; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H); 8,59 (t, $J = 7,79$ Hz, 1H); 8,13 (t, $J = 6,89$ Hz, 2H), 5,57 (s, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 167,9; 146,69 (2C); 146,64; 128,1 (2C); 61,4; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2$ 138,0549; encontrado 138,0555.

Indolizina-1-carboxilato de etila (151a).

O produto foi obtido como um óleo amarelo escuro em 55% (1,040 g) de rendimento. CAS: 93476-46-1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,87 (dt, $J = 6,8$ Hz, 1 Hz, 1H); 7,15 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,92 (ddd, $J = 9,1$ Hz, 6,7 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,57 (td, $J = 6,7$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,8; 135,5; 125,8; 122,0; 119,6; 115,9; 113,5; 112,1; 103,7; 59,3; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 189 (44, M^+); 161 (26); 144 (100); 117 (25); 116 (19); 89 (46); 63 (17); EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 190,0862; encontrado 190,0866.

Indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (151b).

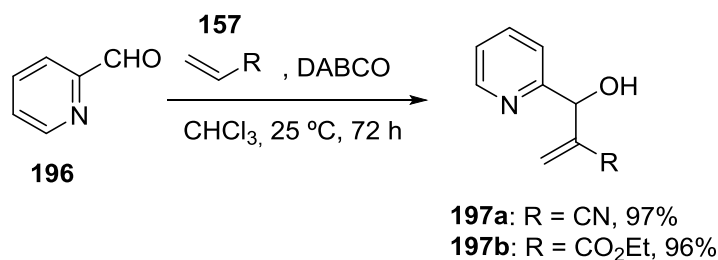
O produto foi obtido como um óleo amarelo escuro em 59% (1,281 g) de rendimento. CAS: 1092776-25-4. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,0 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,8 (dt, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,85 (ddd, $J = 9,1$ Hz, $J = 6,7$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H); 6,49 (td, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 1,51 (s, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,4; 135,0; 125,8; 121,6; 119,6; 116,1; 113,2; 111,9; 105,4; 79,2; 28,4 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 217 (23, M^+); 161 (100); 144 (76); 116 (11); 89 (41); 63 (10); EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 240,0994; encontrado 240,0999.

Indolizina-1-carbonitrila (151c).

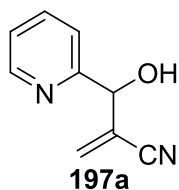
O produto foi obtido como um sólido verde escuro em 50% (0,710 g) de rendimento. CAS: 3352-05-4. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 7,03 (ddd, $J = 8,9$ Hz, $J = 6,7$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 6,73 (dt, $J = 6,8$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 137,6; 126,3; 122,2; 117,5; 116,8; 116,6; 113,8; 112,7; 81,2; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 142 (100, M^+), 115 (30); 88 (9); 71 (6); 63 (9); p.f.: 58-59 °C (não descrito p.f. na literatura) (YANG; CHENG; ZHANG, 2009); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3095; 2958; 2208; 1514; 1481; 1356; 1237; 1040; 740; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 143,0603; encontrado 143,0592.

6.2.4.2. Procedimento geral para a síntese de Indolizinas funcionalizadas na posição 2 com $-\text{CO}_2\text{Et}$ e $-\text{CN}$.

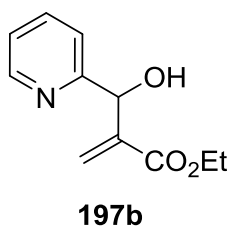
6.2.4.2.1. Preparação do álcool alílico via Baylis-Hillman (197a-b) (BODE; KAYE, 1993).



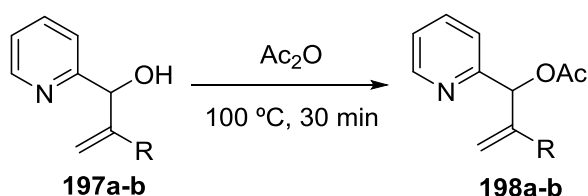
Em um balão com capacidade de 10 mL foi deixada em repouso uma solução de acrilato (15 mmol), DABCO (0,15 mmol; 0,08 mL) e piridina-2-carbaldeído (1,60 g; 15 mmol; 1,42 mL) em CHCl_3 (1 mL) à temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente, para fornecer o composto puro.

2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)acrilonitrila (197a).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 97% (2,330 g) de rendimento. CAS: 153274-57-8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,58 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,78 (td, $J = 7,7$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,32 (ddd, $J = 7,7$ Hz, 4,9 Hz, 0,6 Hz, 1H); 6,21 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 6,04 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 155,9; 148,3; 137,4; 130,9; 125,6; 123,6; 121,1; 116,6; 72,8; p.f.: 65-66 °C (p.f.: literatura 66-67 °C) (BODE; KAYE, 1993).

2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)acrilato de etila (197b).

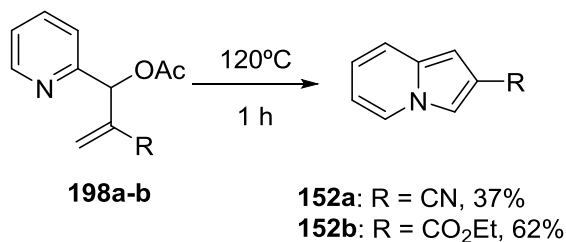
O produto foi obtido como um óleo amarelo em 96% (2,983 g) de rendimento. CAS: 153274-52-3. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,51 (m, 1H), 7,65 (td, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,94 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 166,0, 159,6; 148,2; 142,0; 136,7; 126,6; 122,5; 121,2; 72,2; 60,7; 14,0.

6.2.4.2.2. Acetilação do álcoois alílicos (198a-b) (BODE; KAYE, 1993).

Em um balão com capacidade de 100 mL, munido de condensador de refluxo e sob agitação magnética, foi aquecido o hidroxiprecursor **197** (14,4 mmol) em anidrido acético (13,8 mL) a 100 °C por 30 min. A mistura resfriada foi vertida em uma solução saturada aquosa de NaHCO_3 em banho de gelo e agitou-se por 30 min. O produto foi extraído com AcOEt (3 x 100 mL) e a fase orgânica reunida foi lavada com NaHCO_3 (3 x 50 mL) e então

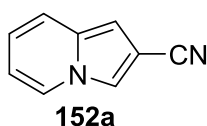
NaCl (1 x 50 mL). O produto foi concentrado e utilizado na etapa seguinte de ciclização sem previa purificação.

6.2.4.2.3. Ciclização dos ésteres alílicos (152a-b) (BODE; KAYE, 1993).

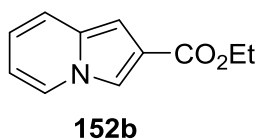


Em um balão com capacidade de 10 mL, munido de condensador de refluxo e sob agitação magnética, foi aquecido o intermediário acetilado **198** (10 mmol) por 1 h a 100 °C e a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente, para fornecer as correspondentes indolizinas.

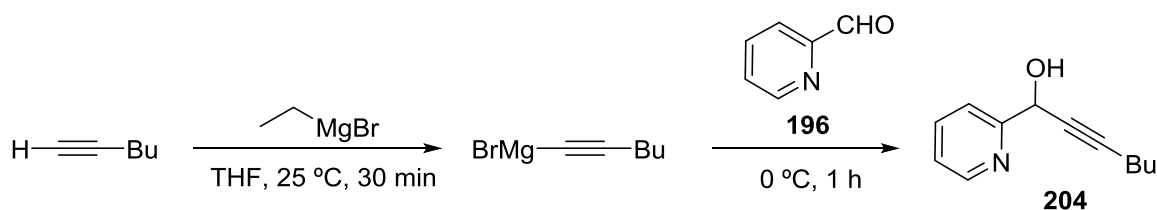
Indolizina-2-carbonitrila (152a).



O produto foi obtido como um sólido verde escuro em 37% (0,535 g) de rendimento. CAS: 153274-67-0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,87 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 1,5$ Hz, 0,6 Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 6,77 (ddd, $J = 9,2$ Hz, 6,6 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,66 (sl, 1H); 6,62 (td, $J = 7,0$ Hz, 1,1 Hz, 1H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 132,5; 125,0; 119,5; 119,4; 117,4; 116,4; 112,9; 102,3; 97,1; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 142 (100, M⁺); 115 (46); 88 (12); 63 (10); 51 (9); p.f.: 66-67 °C (não descrito p.f. na literatura) (BODE; KAYE, 1993); EMAR-ESI m/z calculado para C₉H₆N₂ + H⁺ 143,0603; encontrado 143,0610.

Indolizina-2-carboxilato de etila (152b).

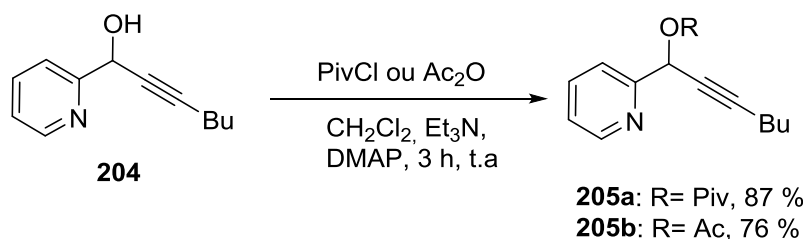
O produto foi obtido como um óleo marrom escuro em 62% (1,173 g) de rendimento. CAS: 153274-63-6. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,82-7,85 (m, 1H); 7,78-7,79 (m, 1H); 7,34 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 6,82 (sl, 1H); 6,65 (ddd, $J = 9,1$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,48-6,53 (m, 1H); 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165,1; 132,7; 125,3; 120,2; 120,1; 118,0; 115,8; 112,2; 100,4; 60,1; 14,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 189 (69, M^+); 161 (41); 144 (53); 117 (100); 116 (49); 89 (42); 63 (21); EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 190,0862; encontrado 190,0863.

6.2.4.3. Procedimento geral para a síntese de indolizinas funcionalizadas na posição 1 e 3.**6.2.4.3.1. Preparação do álcool propargílico 204 (SMITH et al., 2007).**

Em um balão com capacidade de 25 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado uma solução de 1-hexino (1,2 eq.; 2,4 mmol; 0,197 g; 0,27 mL) em THF e gotejado brometo de etilmagnésio (1,1 eq.; 1 M; 2,2 mL) à temperatura ambiente. Após 30 min uma solução de piridina-2-carbaldeído (1,0 eq.; 2 mmol; 0,214 g; 0,19 mL) foi lentamente adicionada e a mistura reacional permaneceu por 1 h a 0 °C. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL) e secas com MgSO_4 . O produto foi concentrado e utilizado na etapa seguinte de proteção sem previa purificação.

6.2.4.3.2. Proteção do álcool propargílico 204.

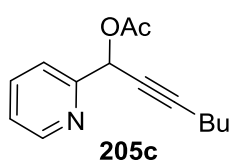
6.2.4.3.2.1. Proteção com cloreto de pivaloíla ou anidrido acético (205a e 205 c) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010).



Em um balão de 100 mL munido de agitação magnética foi adicionado um solução do álcool propargílico 11 (1,0 eq.; 20 mmol; 3,785 g) em diclorometano (0,2 M), o cloreto de pivaloíla ou Ac₂O (1,25 eq.; 25 mmol), a trietilamina (3,0 eq.; 60 mmol; 6,107 g; 8,4 mL) e o DMAP (0,1 eq.; 2,0 mmol; 0,244 g) sob temperatura ambiente. A reação permaneceu sob agitação por 3 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila 300 mL e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 60 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (60 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

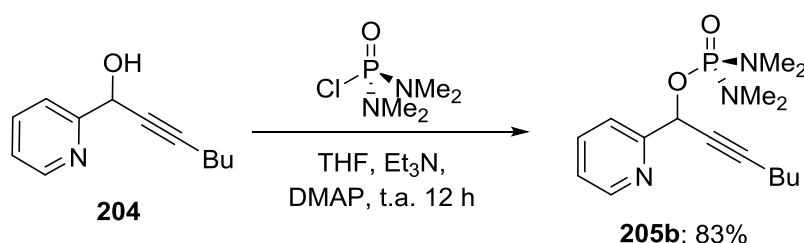
Pivalato de 1-(piridin-2-il)-hept-2-in-1-ila (205a).

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 87% (4,756 g) de rendimento. CAS: 934399-68-5. RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,59 (dd, *J* = 4,8 Hz, 0,8 Hz, 1H); 7,71 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,6 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 7,7 Hz, 4,8 Hz, 1H); 6,45 (s, 1H), 2,24 (td, *J* = 7,0 Hz, 2,0 Hz, 2H); 1,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,38 (m, 2H); 1,23 (s, 9H); 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 176,9; 156,9; 149,3; 136,8; 123,2; 123,1; 121,1; 88,3; 76,1; 66,8; 38,7; 26,9 (3C); 21,8; 18,5; 13,5; CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 273 (5, M⁺); 188 (68); 146 (69); 130 (48); 117 (21); 106 (26); 78 (55); 57 (100); 41 (71); IV (filme KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 2958; 2930; 2861; 2251; 1741; 1542; 1492; 1431; 1261; 1170; 930; 735; EMAR-ESI *m/z* calculado para C₁₇H₂₃NO₂ + H⁺ 274,1801; encontrado 274,1812.

Acetato de 1-(piridin-2-il)-hept-2-in-1-ila (205c).

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 76% (3,51 g) de rendimento. CAS: 952144-55-7. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,61 (dt, $J = 4,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,72 (td, $J = 7,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,24 (ddd, $J = 7,8$ Hz, 4,8 Hz, 1 Hz, 1H); 6,45 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 2,25 (td, $J = 7,0$ Hz, 2,0 Hz, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,56-1,32 (m, 4H); 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 169,6; 156,4; 149,5; 136,9; 123,3; 121,5; 88,8; 75,8; 67,0; 30,3; 21,8; 21,0; 18,5; 13,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 231 (9, M^+); 188 (27); 146 (100); 130 (76); 117 (22); 106 (24); 78 (80); 43 (50); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2957; 2926; 2861; 2251; 1751; 1561; 1490; 1412; 1258; 1209; 1015; 957; 732; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 232,1332; encontrado 232,1327.

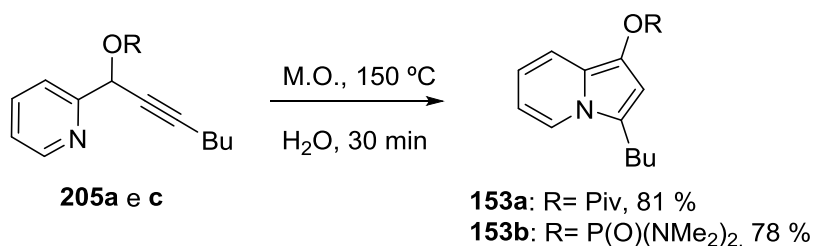
6.2.4.3.2.2. Proteção com cloreto de N,N,N',N' -tetrametil-fosfordiamida - N,N,N',N' -tetrametil-fosfordiamideto de 1-(piridin-2-il)-hept-2-in-1-ila (205b) (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007).



Em um balão de 100 mL munido de agitação magnética foi adicionado o álcool propargílico (20,0 mmol; 3,785 g) diluído em THF (20 mL), o DMAP (0,1 eq.; 2,0 mmol; 0,244 g), o CIPO (NMe_2)₂ (1,2 eq.; 24 mmol; 4,093g; 3,5 mL) e a trietilamina (1,2 eq.; 24 mmol; 2,428 g; 3,3 mL) sob temperatura ambiente. A reação permaneceu sob agitação por 12 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila 300 mL e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl (3 x 60 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (60 mL) e secas com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

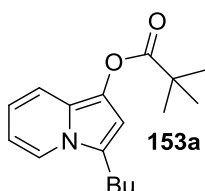
O produto foi obtido como um óleo marrom escuro em 83% (5,3 g) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,52 (ddd, $J = 4,8$ Hz, 1,7 Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,65 (td, $J = 7,7$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,16 (ddd, $J = 7,7$ Hz, 4,8 Hz, 1,1 Hz, 1H); 6,0 (dt, $J_{\text{HCOP}} = 8,5$ Hz, 2,0 Hz, 1H); 2,64 (d, $J_{\text{HCNP}} = 10$ Hz, 6H); 2,44 (d, $J_{\text{HCNP}} = 10$ Hz, 6H); 2,15 (td, $J = 7,0$ Hz, 2,0 Hz, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157,2 (d, $J^3_{\text{POCC}} = 6,26$ Hz); 148,8; 136,6; 122,8; 120,8; 88,2; 76,6; 67,9 (d, $J^2_{\text{POC}} = 3,58$ Hz); 36,2 (d, $J^2_{\text{PNC}} = 4,07$ Hz, 2C); 35,9 (d, $J^2_{\text{PNC}} = 4,07$ Hz, 2C); 30,0; 21,5; 18,2; 13,1; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 323 (40, M^+); 280 (100); 235 (12); 188 (29); 135 (55); 106 (24); 78 (71).

6.2.4.3.3. Ciclização dos intermediários 205a-c em H_2O sob irradiação micro-ondas (KIM et al., 2008b).



Em um frasco de 30 mL munido de agitação magnética, adicionou-se uma solução do intermediário **205a** ou **205c** (10 mmol) em H_2O destilada e deionizada. Em seguida esta solução foi submetida a irradiação micro-ondas a 150 °C por 30 minutos. Após este período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila 200 mL e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (50 mL) e secas com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente, para fornecer as correspondentes indolizinas.

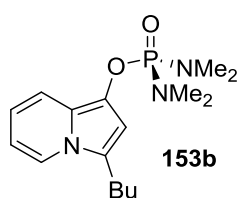
Pivalato de 1-(3-butilindolizinila) (**153a**).



O produto foi obtido como um óleo esverdeado em 81% (2,2 g) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 934399-77-6. RMN de ^1H

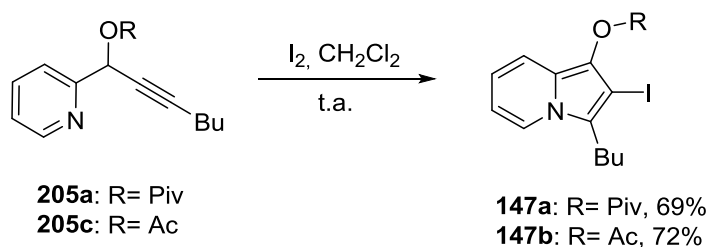
(400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,17 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,53 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,40-6,44 (m, 1H); 2,74-2,78 (m, 2H); 1,67-1,75 (m, 2H); 1,41-1,48 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 176,9; 126,1; 121,2; 120,8; 115,9; 114,5; 109,9; 104,5; 39,1; 29,2; 27,3 (3C); 25,4; 22,5; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 273 (16, M⁺); 168 (100); 146 (47); 106 (26); 78 (49); 57 (24); 41 (17); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 2959; 2930; 2871; 1749; 1553; 1457; 1361; 1277; 1152; 1118; 886; 805; 729; EMAR-ESI m/z calculado para C₁₇H₂₃NO₂ + H⁺ 274,1801; encontrado 274,1809;

N,N,N',N'-tetrametil-fosforodiamideto de 1-(3-butilindolizina) (**153b**).



O produto foi obtido como um óleo marrom escuro em 78% (2,5 g) de rendimento; hexano/acetato de etila (6:4). RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,49-7,48 (m, 1H); 7,29 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 6,4 (m, 2H); 6,31 (m, 1H); 2,64-2,67 (m, 14H); 1,57-1,63 (m, 2H); 1,32-1,37 (m, 2H); 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 126,2 (d, $J^3_{\text{POCC}} = 6,1$ Hz); 121,1 (d, $J^2_{\text{POC}} = 6,6$ Hz); 120,8; 120,7; 116,3; 113,8; 109,8; 103,6 (d, $J^3_{\text{POCC}} = 2$ Hz); 36,7 (d, $J^2_{\text{PNC}} = 3,7$ Hz, 4C); 29,2; 25,4; 22,5; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 323 (4, M⁺); 279 (71); 173 (80); 172 (79); 156 (25); 144 (52); 130 (100); 117 (31); 93 (26); 78 (42); 51 (22).

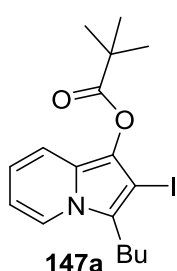
6.2.4.3.4. Iodociclicização dos intermediários **205a** e **205c** (KIM et al., 2007).



Em um balão de 250 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado uma solução do composto **205a** ou **205c** (20 mmol) em CH₂Cl₂ (80 mL) e I₂ (30 mmol; 1,5 eq; 3,8 g) à temperatura ambiente. Após 1 h, adicionou-se mais 0,5 equivalente de I₂ (10 mmol; 0,5 eq, 1,2 g). A reação permaneceu sob esta condição por 2 horas (se composto **205c**) ou 7 horas (se

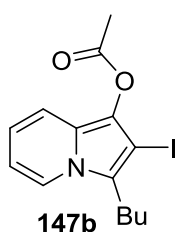
composto **205a**). Após este período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila 300 mL e lavada com uma solução saturada de NaHSO₃ (3 x 80 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (80 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

Pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**).



O produto foi obtido a partir do intermediário **205a** como um sólido amarelo claro em 69% (5,5 g) de rendimento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,06 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,54 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,41 (m, 1H); 2,88-2,92 (m, 2H); 1,52-1,66 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,34-1,42 (m, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 176,7; 127,2; 122,8; 122,5; 121,2; 115,5; 115,4; 110,3; 68,0; 39,1; 29,4; 27,4 (3C); 25,9; 22,4; 13,9; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 399 (26, M⁺); 314 (100); 272 (54); 145 (24); 106 (29); 78 (69); 57 (41); 41 (18); p.f.: 65-66 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 2957; 2929; 2862; 1756; 1402; 1341; 1189; 739; EMAR-ESI m/z calculado para C₁₇H₂₂INO₂ + H⁺ 400,0768; encontrado 400,0749.

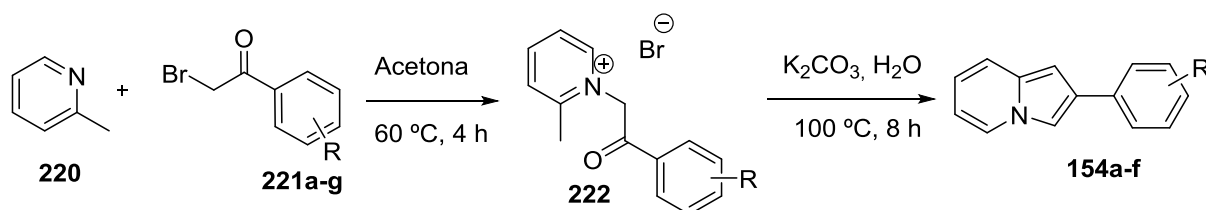
Acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**).



O produto foi obtido a partir do intermediário **205c** como um sólido verde em 72% (5,1 g) de rendimento. CAS: 955092-45-2; RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,13 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,13 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1 Hz, 1H); 6,39-6,43 (m, 1H); 2,88-2,92 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,52-1,60 (m, 2H); 1,35-1,45 (m, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 169,2; 127,3; 123,0; 122,6; 121,2; 115,7; 115,4; 110,4; 68,0; 29,4; 26,0; 22,4; 20,7; 13,9; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 357 (23, M⁺); 315 (71); 272 (100); 145 (22); 106 (29); 78 (68); 43 (20); p.f.: 62-63 °C (não descrito p.f. na literatura) (KIM et al., 2007); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3056; 2952; 2859;

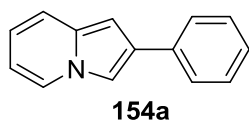
1759; 1468; 1359; 1202; 898; 735; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{16}INO_2 + H^+$ 358,0298; encontrado 358,0307.

6.2.4.4. Procedimento geral para a síntese de 2-arylindolizinas (**154a-f**) (CHAI et al., 2003).

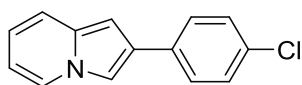


Em um balão de 250 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado uma solução de 2-picolina (20 mmol; 1,86 g; 2 mL) e acetofenona (20 mmol) em acetona (100 mL) e refluxada por 4 h. O sal quaternário foi isolado via filtração e redissolvido em água (100 mL) sob aquecimento (60 °C). K_2CO_3 (2,76 g; 20,0 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 100 °C por 8 h. Após filtração e secagem sob pressão reduzida, as 2-arylindolizinas (**154a-f**) foram obtidas.

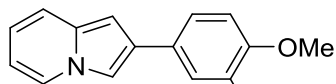
2-fenilindolizina (**154a**).



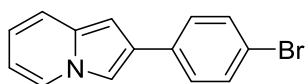
O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218a**) (3,98 g) como um sólido branco em 65% (2,51 g) de rendimento. CAS: 25379-20-8. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,80 (dd, $J = 6,9$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,55-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,23-7,32 (m, 3H); 7,13-7,18 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,55 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,6 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,36 (td, $J = 6,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 135,3; 133,6; 129,4; 128,7 (2C); 126,5; 126,2 (2C); 125,0; 119,0; 117,3; 110,5; 109,2; 96,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 193 (100, M^+); 165 (15); 115 (20); 83 (10); 77 (5); 52 (2); p.f.: 218-220 °C (p.f.: literatura 214-215 °C) (TATAROV et al., 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 3101; 3072; 3028; 1514; 1454; 759; 690; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{11}N + H^+$ 194,0964; encontrado 194,0966.

2-(4-clorofenil)-indolizina (154b).**154b**

O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218b**) (4,6 g) como um sólido branco em 89% (4,05 g) de rendimento. CAS: 7496-73-3. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 8,0 (dd, $J = 6,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,43-7,38 (m, 3H); 6,82 (s, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 134,0; 133,4; 131,4; 128,5 (2C); 127,6; 127,1 (2C); 125,1; 118,6; 117,3; 110,3; 109,6; 96,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 229 (32, M^{2+}); 227 (100, M^+); 192 (15); 165 (10); 95 (17); 63 (6); p.f.: 220 °C (dec) (p.f.: literatura 240-242 °C) (TATAROV et al., 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3079; 3028; 1598; 1467; 1090; 780; 690; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN} + \text{H}^+$ 228,0575; encontrado 228,0593.

2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (154c).**154c**

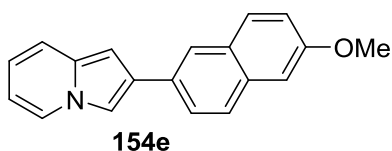
O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218c**) (5,18 g) como um sólido branco em 70% (3,54 g) de rendimento. CAS: 169210-15-5. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 8,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,41-7,48 (m, 3H); 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,64 (m, 1H); 6,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 150,2; 149,0; 133,9; 129,9; 129,1; 125,6; 119,1; 118,9; 117,6; 113,0; 110,8; 110,6; 109,8; 97,0; 55,95; 55,90; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 253 (100, M^+); 238 (32); 210 (32); 192 (20); 180 (15); 167 (33); 117 (12); p.f.: 165-167 °C (p.f.: literatura 179 °C) (BUU-HOÏ et al., 1954); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3099; 2954; 2837; 1516; 1450; 1259; 1024; 775; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 254,1176; encontrado 254,1176.

2-(4-bromofenil)-indolizina (154d).**154d**

O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218d**) (5,58 g) como um sólido branco em 90% (4,89 g) de rendimento. CAS: 7496-72-2.

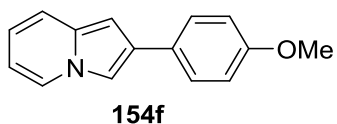
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 7,96 (dd, $J = 6,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,60-7,62 (m, 2H); 7,50-7,52 (m, 2H); 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,57 (m, 1H); 6,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 135,1; 134,04; 132,1 (2C); 128,2; 128,1 (2C); 125,7; 120,3; 119,3; 118,0; 111,0; 110,3; 97,0; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 273 (95, M^{2+}); 271 (100, M^+); 191 (77); 164 (12); 136 (10); 95 (65); 77 (3); p.f.: 221-223 °C (p.f.: literatura 233-236 °C) (TATAROV et al., 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3107; 3080; 1508; 1456; 1298; 775; 729; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN} + \text{H}^+$ 272,0069; encontrado 272,0069.

2-(6-metoxinaftalen-2-il)-indolizina (154e).

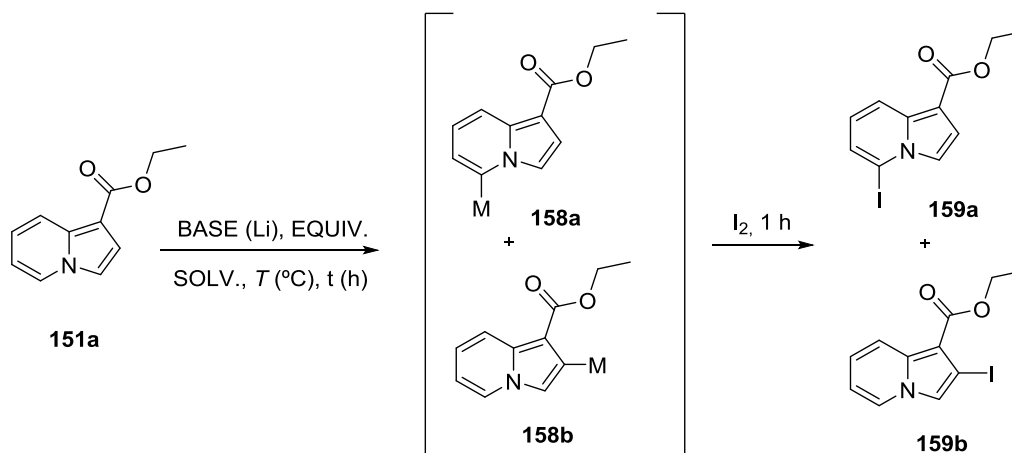


O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218e**) (5,58 g) como um sólido amarelo claro em 60% (3,27 g) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,95 (s, 1H); 7,80-7,74 (m, 1H); 7,69-7,67 (m, 2H); 7,31 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 7,20-7,17 (m, 3H); 7,08-7,05 (m, 2H); 6,72-6,65 (m, 1H); 6,48-6,43 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); p.f.: 225 °C (dec); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3078; 3002; 1599; 1511; 1246; 1036; 790; 726; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}^+$ 274,1232; encontrado 274,1221.

2-(4-metoxifenil)-indolizina (154f).

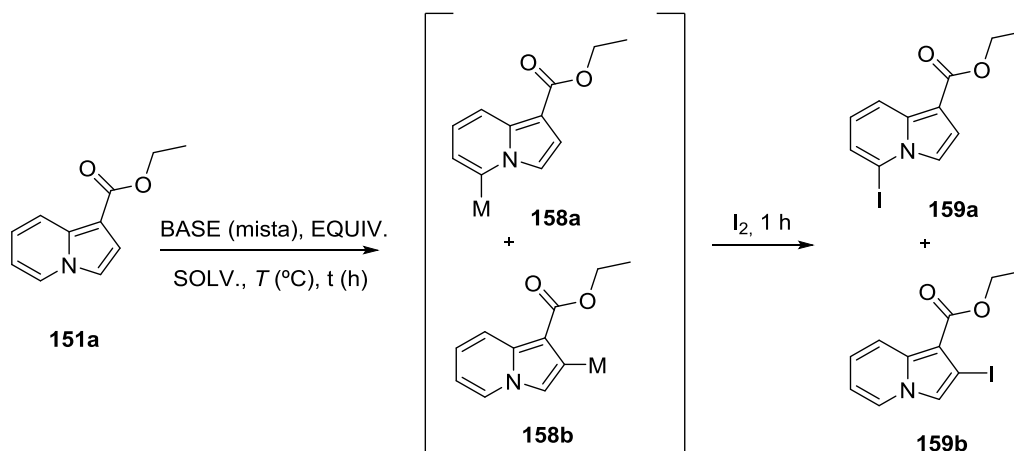


O produto foi obtido a partir da acetofenona (**218f**) (4,58 g) como um sólido marrom esverdeado em 85% (3,79 g) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 7,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 7,72 (m, 3H); 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,77 (s, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,59 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 159,0; 133,9; 129,6; 128,5; 127,6 (2C); 125,6; 119,0; 117,6; 114,7 (2C); 110,5; 109,5; 96,8; 55,1; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 223 (100, M^+); 208 (54); 180 (32); 152 (17); 89 (5); 77 (10); p.f.: 187 °C (dec.) (p.f.: literatura 184 °C) (TATAROV et al., 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3090; 3007; 1608; 1521; 1244; 1031; 781; 731; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO} + \text{H}^+$ 224,1070; encontrado 224,1075.

6.2.5. Estudo das condições reacionais para a litiação regioseletiva de 151a (Tabela 2 – entrada 1-15). Procedimento Geral.

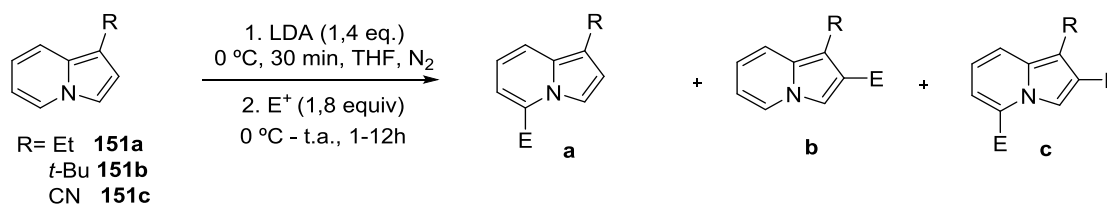
A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de *n*-butilítio em hexano (2,48 M) foi adicionado gota a gota a uma solução da respectiva amina secundária em THF (2,0 mL) a -78 °C (veja quantidades de equivalentes na Tabela 2). Após 10 min, a mistura reacional foi aquecida para 0 °C e passados 20 min, adicionou-se gota a gota uma solução da indolizina **1a** (57 mg; 0,3 mmol) em THF (2,0 mL) sob uma temperatura pré-determinada (veja Tabela 2). Após um tempo apropriado (veja Tabela 2), uma solução de iodo (138 mg; 0,54 mmol; 1,8 eq.) em THF (2,0 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional aquecida à temperatura ambiente permaneceu sob esta condição por 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de $NaHSO_3$ (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de $NaCl$ (30 mL), secas com $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A porcentagem de formação dos produtos iodados **159a-b** foi determinado por cromatografia em fase gasosa.

6.2.6. Estudo das condições reacionais para a magnesiação regioselectiva de **151a** (Tabela 2 – entrada 16-22). Procedimento Geral.



A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, a respectiva amida mista de Li/Mg (veja a proporção na Tabela 2) foi adicionada gota a gota a uma solução da indolizina **1a** (57 mg; 0,3 mmol) em THF (2,0 mL) sob uma temperatura pré-determinada (veja Tabela 2). Após um tempo apropriado (veja Tabela 2), uma solução de iodo (138 mg; 0,54 mmol; 1,8 eq.) em THF (2,0 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional aquecida a temperatura ambiente permaneceu sob esta condição por 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NaHSO₃ (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL), secas com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A porcentagem de formação dos produtos iodados **159a-b** foi determinado por cromatografia em fase gasosa.

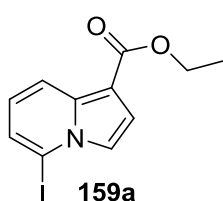
6.2.7. Seletiva litação de **151a-c** e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 3). Procedimento Geral.



A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de *n*-butyllítio em hexano (2,48 M; 0,28 mL; 0,7 mmol) foi adicionado gota a gota

a uma solução de di-isopropilamina (0,1 mL; 0,7 mmol) em THF (5,0 mL) a -78 °C. Após 10 min, a mistura reacional foi aquecida para 0 °C e passados 20 min, adicionou-se lentamente uma solução da respectiva indolizina em THF (2,0 mL) a 0 °C. Após 30 min, uma solução do devido eletrófilo (0,9 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional aquecida à temperatura ambiente, permaneceu sob esta condição por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (descrita pra cada produto individualmente) como eluente. Os resultados foram descritos na Tabela 3.

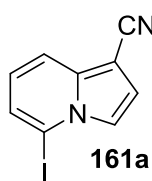
5-iodo-indolizina-1-carboxilato de etila (159a).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e I₂ (228,4 mg; 0,9 mmol) como um sólido marrom-escuro em 80% (126,4 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,26 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,77 (dd, *J* = 8,8 Hz, 7,2 Hz, 1H); 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 164,9; 136,5; 124,8; 122,1; 119,5; 118,8; 115,9; 106,5; 87,7; 59,7; 14,5; CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 315 (100, M⁺); 286 (45); 269 (96); 242 (30); 143 (19); 115 (67); 88 (25); 77 (11); 62 (30); p.f.: 93-94 °C; IV (pastilha KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 3076; 2978; 2900; 1672; 1530; 1491; 1372; 1287; 1241; 1191; 1049; 784; 724; 531; EMAR-ESI *m/z* calculado para C₁₁H₁₀INO₂+ H⁺ 315,9829; encontrado 315,9830.

5-iodo-indolizina-1-carbonitrila (161a).

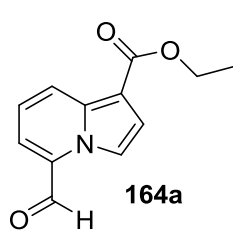


O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e I₂ (228,4 mg; 0,9 mmol) como um sólido verde em 78% (104 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 6,80 (dd, *J* = 8,8 Hz, 7,0 Hz, 1H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃,

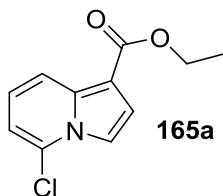
ppm) δ 138,3; 125,3; 122,4; 119,1; 117,6; 116,5; 113,8; 88,1; 84,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 267 (93, M^+); 140 (100); 114 (66); 88 (17); 63 (23); p.f.: 131°C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2976; 2917; 2211; 1490; 1293; 1179; 765; 725; 684; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_5\text{IN}_2 + \text{H}^+$ 268,9570; encontrado 268,9573.

5-formil-indolizina-1-carboxilato de etila (164a).

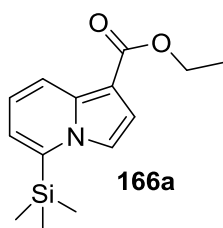


O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido verde escuro em 79% (85,8 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,88 (s, 1H); 8,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,59 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,41-7,44 (m, 2H); 7,20 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 4,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 185,2; 164,5; 135,5; 131,0; 127,7; 126,5; 119,5; 118,0; 116,5; 107,2; 59,9; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 217 (62, M^+); 189 (23); 172 (100); 161 (30); 144 (25); 115 (16); 88 (15); 62 (17); p.f.: 101-103 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3072; 2983; 2902; 2686; 1668; 1630; 1523; 1502; 1449; 1301; 1227; 1115; 1041; 805; 743; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 218,0817; encontrado 218,0810.

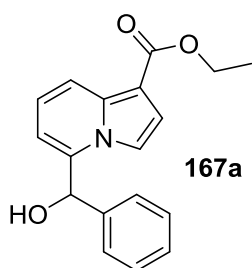
5-cloro-indolizina-1-carboxilato de etila (165a).



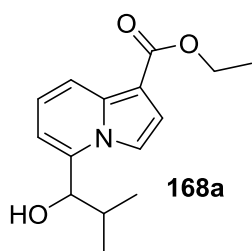
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e hexacloroetano (214 mg; 0,9 mmol) como um óleo verde em 72% (80,6 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,99 (dd, $J = 8,8$ Hz, 7,2 Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,6; 137,0; 126,7; 122,0; 118,0; 116,4; 112,1; 112,0; 106,0; 59,6; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 225 (18, M^{2+}); 223 (47, M^+); 197 (11); 195 (33); 180 (31); 178 (100); 153 (8); 151 (29); 125 (12); 123 (45); 88 (17); 62 (15); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3152; 2981; 2905; 1704; 1532; 1500; 1360; 1297; 1238; 1193; 1177; 1092; 1048; 913; 788; 723; 542; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2 + \text{H}^+$ 224,0478; encontrado 224,0473.

5-(trimetilsilano)-indolizina-1-carboxilato de etila (166a).

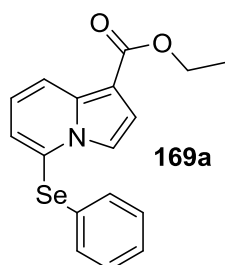
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e TMSCl (0,12 mL; 0,9 mmol) como um sólido bege em 75% (98,2 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,24 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1,4 Hz, 1H); 7,33 (sl, 1H); 7,27 (sl, 1H); 6,99 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,84 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,4 Hz, 1H); 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,44 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165,0; 139,6; 135,6; 121,2; 120,68; 120,63; 115,6; 114,6; 103,7; 59,3; 14,6; -2,0 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 261 (100, M^+); 246 (7); 233 (14); 216 (75); 189 (34); 188 (20); 174 (16); 157 (40); 130 (21); 100 (18); 73 (25); 59 (10); p.f.: 97-99 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3090; 2991; 2959; 2900; 1679; 1534; 1509; 1432; 1347; 1280; 1248; 1208; 1179; 1085; 1050; 843; 761; 730; 682; 649; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Si} + \text{H}^+$ 262,1263; encontrado 262,1257.

5-(hidroxi(fenil)metil)-indolizina-1-carboxilato de etila (167a).

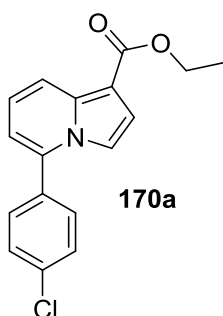
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e benzaldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um sólido verde em 81% (119,8 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,35-7,32 (m, 5H); 7,14 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,0 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,8 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 5,88 (s, 1H); 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165,4; 138,8; 137,9; 136,3; 128,8 (2C); 128,5; 126,9 (2C); 121,8; 118,8; 115,9; 112,1; 111,2; 103,9; 72,7; 59,5; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 295 (100, M^+); 266 (4); 250 (37); 222 (51); 221 (93); 204 (56); 192 (29); 144 (22); 105 (20); 89 (42); 79 (20); 77 (39); 63 (11); p.f.: 140-142 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3343; 3162; 2980; 2935; 1649; 1518; 1452; 1292; 1175; 1119; 1036; 795; 740; 713; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 296,1287; encontrado 296,1283.

5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carboxilato de etila (168a).

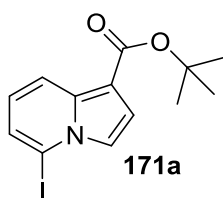
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um óleo verde escuro em 70% (91,4 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,94 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,26 (m, 1H); 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165,4; 139,0; 136,6; 122,0; 118,1; 115,8; 111,6; 110,4; 103,3; 59,5; 30,1; 19,7; 17,1; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 261 (M^+ , 58), 244 (40), 218 (51), 216 (30), 189 (10), 172 (51), 156 (10), 146 (100), 117 (93), 63 (10); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3446; 3144; 2966; 2934; 2898; 2875; 1648; 1522; 1490; 1435; 1378; 1290; 1239; 1183; 1096; 1054; 789; 732; 702; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 262,1443; encontrado 262,1438.

5-(fenilselanyl)-indolizina-1-carboxilato de etila (169a).

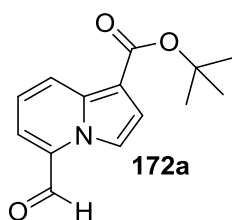
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e disseleneto de difenila (281 mg; 0,9 mmol) como um sólido amarelo em 72% (124 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,36-7,38 (m, 2H); 7,25-7,27 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,07 (dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 6,98 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,8; 136,2; 131,7 (2C); 129,8 (2C); 128,1; 127,5; 126,3; 121,6; 121,4; 120,0; 115,9; 115,0; 105,7; 59,6; 14,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 345 (79, M^+); 300 (29); 272 (22); 271 (29); 237 (18); 220 (26); 193 (100); 144 (30); 88 (17); 77 (18); p.f.: 79-81 $^\circ\text{C}$; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3125; 3062; 2985; 2969; 2923; 1684; 1527; 1494; 1369; 1280; 1234; 1190; 1048; 795; 738; 689; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Se} + \text{H}^+$ 346,0346; encontrado 346,0342.

5-(4-clorofenil)-indolizina-1-carboxilato de etila (170a).**170a**

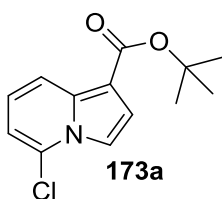
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (214,6 mg; 0,9 mmol) como um sólido amarelo claro em 69% (103 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,49-7,53 (m, 4H), 7,21-7,22 (m, 2H); 7,11 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,38 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 1,41 (t, $J = 7$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,9; 136,7; 136,5; 135,5; 132,9; 129,9 (2C); 129,4 (2C); 122,4; 119,0; 116,0; 113,3; 111,9; 104,6; 59,5; 14,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 301 (32, M^{+2}); 299 (98, M^+); 273 (17); 271 (52); 256 (33); 254 (100); 229 (15); 227 (50); 201 (12); 199 (38); 164 (43); 127 (11); 95 (46); 63 (12); p.f.: 149-151 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2979; 2958; 2902; 1674; 1526; 1488; 1387; 1290; 1236; 1181; 1126; 1050; 907; 793; 736; 687; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 + \text{H}^+$ 300,0791; encontrado 300,0788.

5-iodo-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (171a).**171a**

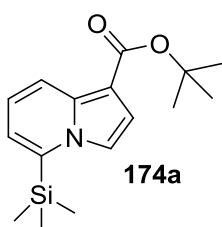
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e I_2 (228,4 mg; 0,9 mmol) como um óleo marrom-escuro viscoso em 85% (145,8 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,19 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,71 (dd, $J = 8,7$ Hz, 7,0 Hz, 1H); 1,62 (s, 9H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,4; 136,0; 124,5; 121,7; 119,5; 118,5; 116,1; 108,1; 87,6; 79,8; 28,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 343 (15, M^+); 286 (100); 269 (33); 132 (11); 115 (23); 88 (9); 62 (10); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2974; 2924; 1683; 1489; 1386; 1363; 1300; 1181; 1136; 779; 678; 531; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}_2 + \text{Na}^+$ 365,9967; encontrado 365,9962.

5-formil-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (172a).

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo escuro em 69% (92,4 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,88 (s, 1H); 8,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J = 8,5$ Hz, 7,0 Hz, 1H); 1,56 (s, 9H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 185,2; 164,0; 135,2; 130,9; 127,6; 126,6; 119,1; 118,3; 116,3; 108,9; 80,2; 28,4 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 245 (20, M^+); 189 (86); 172 (32); 161 (100); 144 (12); 115 (10); 89 (42); 62 (8); p.f.: 111-113 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3074; 2995; 2973; 2927; 2860; 1704; 1681; 1523; 1456; 1436; 1365; 1314; 1247; 1144; 1107; 1042; 857; 798; 756; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 268,0950; encontrado 268,0944.

5-cloro-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (173a).

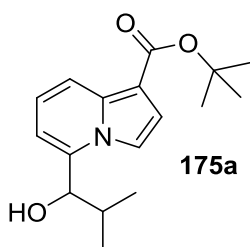
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e hexafluoroetano (214 mg; 0,9 mmol) como um sólido verde escuro em 62% (84,9 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J = 9,2$ Hz, 7,2 Hz, 1H); 6,80 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 1,63 (s, 9H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,1; 136,6; 126,6; 121,6; 118,1; 116,7; 111,8; 111,7; 107,7; 79,8; 28,5 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 253 (5, M^{+2}); 251 (14, M^+); 197 (33); 195 (100); 180 (19); 178 (60); 125 (7); 123 (23); 62 (6); p.f.: 40-43 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3124; 2961; 2924; 1690; 1531; 1501; 1386; 1361; 1304; 1243; 1186; 1160; 1041; 912; 784; 717; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 + \text{Na}^+$ 274,0611; encontrado 274,0606.

5-(trimetilsilil)-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (174a).

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e TMSCl (0,12 mL; 0,9 mmol) como um óleo marrom em 72% (104,4 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila

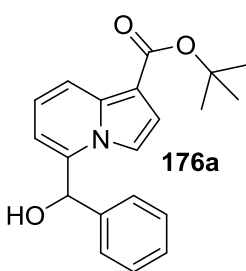
(8:2). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 6,5$, 1H); 1,62 (s, 9H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,6; 139,4; 135,1; 120,9; 120,7; 120,4; 115,8; 114,4; 105,4; 79,3; 28,6 (3C); -2,08 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 289 (21, M^+); 233 (100); 216 (31); 187 (27); 174 (11); 157 (54); 130 (20); 73 (22); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2969; 2929; 1693; 1506; 1388; 1364; 1292; 1254; 1208; 1160; 1082; 1020; 847; 788; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si} + \text{H}^+$ 290,1576; encontrado 290,1575.

5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carboxilato de *terc*-butila (175a).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *terc*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo em 80% (124,8 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,94 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,71 (d, 6,8 Hz, 1H); 4,66 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,61 (s, 9H); 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165,0; 138,9; 136,1; 121,6; 118,2; 116,0; 111,3; 110,2; 105,1; 79,6; 75,6; 30,1; 28,5 (3C); 19,7; 17,0; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 289 (28, M^+); 233 (48); 216 (61); 190 (100); 175 (12); 172 (17); 146 (52); 117 (40); 90 (19); p.f.: 120-122 $^\circ\text{C}$; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3443; 2974; 2934; 2875; 1653; 1519; 1429; 1366; 1301; 1160; 1093; 1032; 790; 685; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 312,1576; encontrado 312,1581.

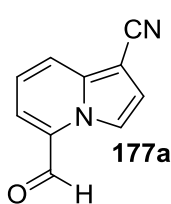
5-(hidroxi(fenil)metil)-indolizina-1-carboxilato de *terc*-butila (176a).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *terc*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e benzaldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um sólido verde em 65% (105,3 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila 7:3). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,31-7,35 (m, 5H); 7,08-7,10 (m, 2H); 7,01 (dd, $J = 9,1$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 5,97 (s, 1H); 1,59 (s, 9H); RMN de ^{13}C

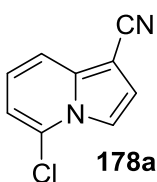
(125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 164,8; 138,8; 137,7; 135,9; 128,8 (2C); 127,6; 127,0 (2C); 121,4; 119,0; 116,2; 111,8; 111,0; 105,7; 79,6; 72,8; 28,5 (3C). CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 323 (28, M⁺); 267 (100); 250 (27); 221 (97); 204 (38); 192 (22); 144 (15); 89 (30); 77 (29); p.f.: 129-131 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3380; 2964; 1663; 1523; 1451; 1389; 1366; 1314; 1248; 1152; 1103; 791; 732; EMAR-ESI m/z calculado para C₂₀H₂₁NO₃ + H⁺ 324,1600; encontrado 324,1588.

5-formil-indolizina-1-carbonitrila (177a).

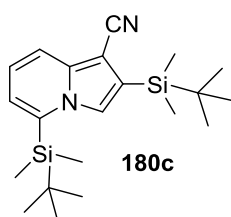


O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo fluorescente em 60% (51 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,92 (s, 1H); 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,0 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,5 (dd, J = 6,9 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 9,0 Hz, 6,9 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 184,8; 137,7; 131,5; 127,7; 124,2; 119,9; 118,8; 117,1; 115,8; 85,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 170 (100, M⁺); 169 (66); 141 (42); 114 (32); 88 (11); 78 (9); 63 (10); p.f.: 158°C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 2959; 2868; 2217; 1673; 1311; 1238; 1202; 1172; 1120; 1050; 979; 793; 745; EMAR-ESI m/z calculado para C₁₀H₆N₂O + H⁺ 171,0552; encontrado 171,0559.

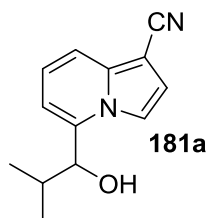
5-cloro-indolizina-1-carbonitrila (178a).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e hexafluoroetano (214 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 52% (45 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 8,9 Hz, 7,1 Hz, 1H); 6,89 (dd, J = 7,1 Hz, 1 Hz, 1H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 139,0; 127,4; 122,3; 117,2; 116,2; 116,1; 112,7; 112,5; 84,1; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 176 (100, M⁺); 178 (33); 140 (43); 114 (29); 88 (16); 63 (10); p.f.: 100-101°C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 2959; 2930; 2863; 2209; 1542; 1499; 1298; 1241; 952; 758; 731; EMAR-ESI m/z calculado para C₉H₅ClN₂ + H⁺ 177,0214; encontrado 177,0219.

2,5-bis(*tert*-butildimetilsilil)-indolizina-1-carbonitrila (180c).

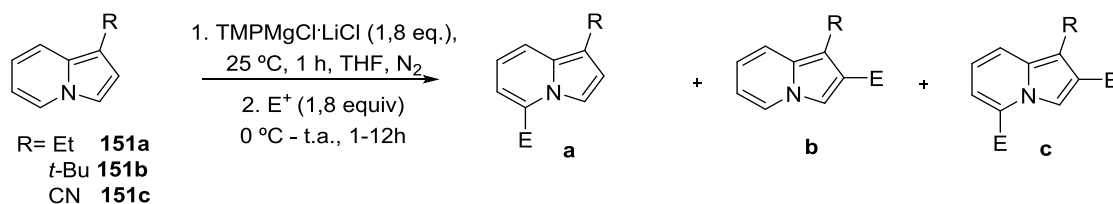
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e TBDMSCl (135 mg; 0,9 mmol) como um sólido cinza em 32% (59 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 6,96 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,6 Hz, 1H); 6,83 (dd, $J = 6,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 0,97 (s, 9H); 0,94 (s, 9H); 0,46 (s, 6H); 0,37 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 140,3; 123,6; 123,0; 122,8; 121,0; 118,5; 118,4; 86,68; 27,0 (3C); 26,4 (3C); 18,3; 17,2; -4,7 (2C); -5,6 (2C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 370 (19, M^+); 258 (15); 252 (100); 241 (6); 73 (30); p.f.: 121-122 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2955; 2930; 2855; 2204; 1498; 1471; 1397; 1371; 1265; 1180; 1097; 960; 836; 820; 779; 714; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Si}_2 + \text{H}^+$ 371,2333; encontrado 371,2335.

5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carbonitrila (181a).

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 m; 0,9 mmol) como um óleo marrom viscoso em 74% (65 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,44-7,46 (m, 2H); 7,05 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 4,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 2,29 (sext, $J = 6,6$ Hz, 1H); 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 139,5; 138,9; 122,1; 117,2; 116,4; 116,3; 112,4; 111,1; 81,1; 77,3; 77,0; 76,6; 75,9; 30,1; 19,7; 17,3; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 214 (25, M^+); 197 (13); 171 (100); 142 (34); 116 (20); 88 (9); 63 (60); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3426; 3104; 2962; 2928; 2867; 2203; 1520; 1464; 1389; 1259; 1159; 1010; 787; 695; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}^+$ 237,0998; encontrado 237,1003.

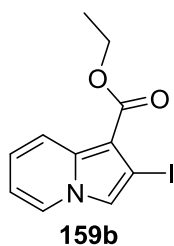
6.2.8. Seletiva magnesiação de 151a-c e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 4).

Procedimento Geral.

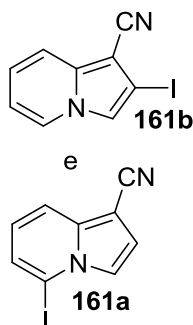


A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de TMPMgCl·LiCl (1 M in THF; 0,9 mL; 0,9 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução da indolizina em THF (2,0 mL) sob temperatura ambiente. Após 1 hora, uma solução do devido eletrófilo (0,9 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionada lentamente e a mistura reacional permaneceu sob esta condição por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2) como eluente. Os resultados foram descritos na Tabela 4.

2-iodo-indolizina-1-carboxilato de etila (159b).

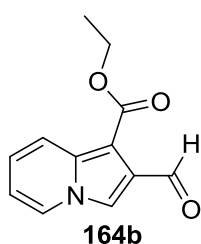


O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e I₂ (228,4 mg; 0,9 mmol) como um sólido marrom escuro em 85% (133 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,03 (ddd, *J* = 9,2 Hz, 6,8 Hz, 0,8 Hz, 1H); 6,67 (td, *J* = 6,8 Hz, 0,8 Hz, 1H); 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 163,6; 136,3; 124,6; 122,6; 120,4; 119,5; 112,6; 104,7; 72,8; 59,7; 14,4; CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 315 (100, M⁺); 286 (19); 269 (96); 242 (31); 144 (42); 115 (38); 88 (28); 78 (9); 62 (19); p.f.: 96-98 °C; IV (pastilha KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 3117; 3045; 2977; 2899; 1674; 1530; 1506; 1474; 1349; 1330; 1298; 1221; 1155; 1045; 777; 736; 608; EMAR-ESI *m/z* calculado para C₁₁H₁₀INO₂ + H⁺ 315,9829; encontrado 315,9829.

2-iodo-indolizina-1-carbonitrila e 5-iodo-indolizina-1-carbonitrila (161a e 161b).

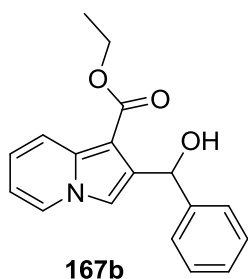
Produto isolado para acompanhamento reacional (verificação dança do halogênio); hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,10 (dd, $J = 7$ Hz, 1H, 1H); 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1,07 H); 7,62 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1,0 Hz, 0,92 H); 7,55 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,92 H); 7,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,20 H); 7,21 (s, 0,93 H); 7,10-7,14 (m, 1,96 H); 6,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 1,17 H); 6,80 (dd, $J = 9,0$ Hz, 7,0 Hz, 1,02 H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 140,4; 138,3; 127,2; 125,3; 125,2; 122,7; 122,4; 119,1; 117,7; 117,6; 116,5; 115,7; 113,8; 88,1; 84,7. Nota: Integração proporcional.

2-formil-indolizina-1-carboxilato de etila (164b).

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo em 55% (66 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 10,74 (s, 1H); 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,11 (ddd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,80

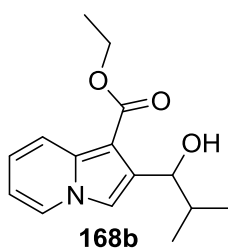
(td, $J = 6,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 190,3; 164,3; 136,7; 128,1; 126,3; 123,6; 121,1; 116,2; 114,4; 103,4; 60,1; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 217 (M^+ , 52); 189 (12); 172 (35); 161 (30); 144 (100); 115 (15); 88 (56); 78 (7); 62 (10); p.f.: 155°C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3079; 3054; 2974; 2845; 1693; 1677; 1523; 1445; 1305; 1248; 1155; 1096; 1040; 793; 754; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 240,0637; encontrado 240,0631.

2-(hidroxi(fenil)metil)-indolizina-1-carboxilato de etila (167b).

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e benzaldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um sólido marrom em 75% (119,2 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,38 (t, $J = 7,2$

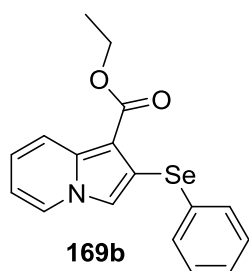
Hz, 2H); 7,29-7,32 (m, 1H); 7,06 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,8 Hz, 0,8 Hz, 1H); 6,68 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 4,41 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 166,5; 142,4; 137,0; 136,0; 128,0 (2C); 127,2; 126,7 (2C); 126,0; 123,2; 120,1; 114,1; 112,6; 101,3; 69,4; 60,2; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 295 (22, M^+); 248 (100); 220 (11); 204 (13); 191 (13); 172 (14); 144 (13); 116 (13); 105 (15); 89 (13); 77 (17); p.f.: 122-124 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3402; 3138; 2980; 2924; 1646; 1508; 1457; 1436; 1379; 1290; 1127; 1080; 788; 698; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 318,1106; encontrado 318,1106.

5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carboxilato de etila (168b).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um sólido marrom claro em 69% (97,9 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,94 (dt, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,05 (ddd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,70 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 4,43-4,35 (m, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 166,69; 137,07; 134,7; 125,84; 122,96; 120,07; 113,61; 112,52; 100,6; 60,17; 33,8; 20,3; 19,0; 14,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 261 (M^+ , 4); 218 (15); 172 (100); 144 (8); 116 (8); 89 (10); 63 (2); p.f.: 111-113 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3496; 3138; 2956; 2923; 2859; 1654; 1515; 1429; 1380; 1302; 1255; 1236; 1120; 1078; 785; 752; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 284,1263; encontrado 284,1263.

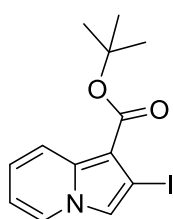
2-(fenilselenil)-indolizina-1-carboxilato de etila (169b).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de etila (**151a**) (94,6 mg; 0,5 mmol) e disseleneto de difenila (281 mg; 0,9 mmol) como um óleo marrom em 41% (73 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,77 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,3 Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,37-7,44 (m, 3H); 6,97 (m, 1H); 6,59 (dt, $J = 6,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,39 (s, 1H); 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (125

MHz, CDCl₃, ppm) δ 164,9; 136,8; 136,3 (2C); 129,4 (2C); 128,6; 128,1; 124,8; 123,4; 122,0; 118,9; 112,3; 112,1; 102,5; 59,8; 14,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 345 (100, M⁺); 300 (26); 272 (76); 271 (42); 237 (52); 220 (50); 193 (94); 165 (23); 115 (71); 88 (40); 77 (46); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3108; 3047; 2978; 2896; 2852; 1681; 1509; 1479; 1328; 1293; 1220; 1155; 1049; 780; 739; 693; EMAR-ESI m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂Se + Na⁺ 368,0166; encontrado 368,0162.

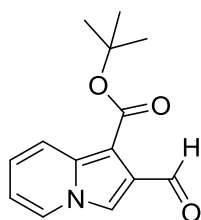
2-iodo-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (171b).



171b

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e I₂ (228,4 mg; 0,9 mmol) como um óleo viscoso marrom escuro em 60% (103 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,88 (dt, $J = 6,9$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 6,99 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,9 Hz, 1,0 Hz 1H); 6,65 (td, $J = 6,9$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 1,66 (s, 9H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 163,0; 136,0; 124,5; 122,2; 120,2; 119,6; 112,5; 105,9; 80,6; 72,7; 28,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 343 (22, M⁺); 286 (100); 269 (55); 241 (9); 115 (16); 88 (13); 62 (7); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 2977; 2922; 1672; 1508; 1452; 1410; 1296; 1252; 1150; 777; 608; EMAR-ESI m/z calculado para C₁₃H₁₄INO₂ + Na⁺ 365,9967; encontrado 365,9961.

2-formil-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (172b).

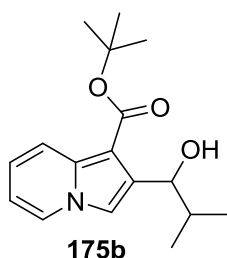


172b

O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo em 50% (67 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10,72 (s, 1H); 8,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,97 (dt, $J = 6,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,06 (ddd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,77 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 1,65 (s, 9H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 190,4; 163,6; 136,4; 128,0; 126,2; 123,2; 121,1; 116,0; 114,3; 104,9; 80,9; 28,5 (3C); CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 245 (19, M⁺); 189 (51); 172 (29); 161 (100); 144 (100); 116 (30); 89 (65); 78 (9); 63 (27); p.f.: 191°C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3003; 2977; 2924; 2890; 2850; 1704; 1668; 1522; 1438; 1365; 1304; 1233; 1169;

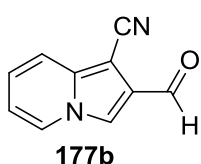
1103; 847; 787; 744; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{15}NO_3 + Na^+$ 268,0950; encontrado 268,0944.

2-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila (175b).



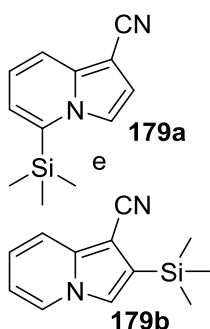
O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carboxilato de *tert*-butila (**151b**) (108,6 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um óleo marrom viscoso em 75% (117 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8,04 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 6,65 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 4,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,63 (s, 9H); 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 166,1; 136,6; 134,4; 125,7; 122,4; 119,8; 113,2; 112,2; 102,1; 80,7; 74,7; 33,7; 28,5 (3C); 20,3; 19,0; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 289 (M^+ , 3); 246 (4); 190 (2); 172 (100); 144 (11); 116 (12); 89 (17); 78 (2); IV (filme KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 3440; 2977; 2923; 2873; 1656; 1509; 1363; 1318; 1232; 1164; 1073; 1021; 786; 744; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{17}H_{23}NO_3 + Na^+$ 312,1576; encontrado 312,1582.

2-formol-indolizina-1-carbonitrila (177b).



O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo claro em 55% (46 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 9,78 (s, 1H); 9,73 (dd, $J = 7,0$ Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,83 (dd, $J = 8,8$ Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,54 (ddd, $J = 8,8$ Hz, 7,0 Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,15 (m, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 178,1; 141,2; 129,6; 129,1; 128,5; 124,1; 117,5; 116,2; 114,7; 85,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 170 (100, M^+); 169 (69); 141 (50); 114 (43); 88 (17); 78 (13); 63 (20); p.f.: 170 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 2959; 2924; 2843; 2221; 1654; 1493; 1356; 1260; 1140; 802; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{10}H_6N_2O + H^+$ 171,0552; encontrado 171,0559.

2-(trimetilsilil)-indolizina-1-carbonitrila e 5-(trimetilsilil)-indolizina-1-carbonitrila (179a e 179b)

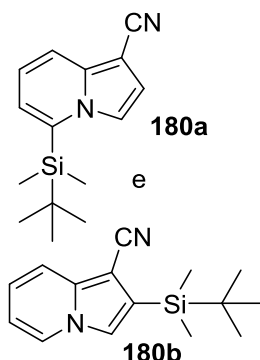


A mistura de produtos foi obtida a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e TMSCl (0,12 mL; 0,9 mmol) como um sólido cinza em 65% (69 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,02 (dt, $J = 7,0$ Hz, 1,0 Hz, 0,95 H); 7,57 (m, 1,80 H); 7,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,86 H); 7,06 (s, 0,95 H); 7,02 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,7 Hz, 1 Hz, 1,05 H); 6,94 (m, 1,68 H); 6,80 (dd, $J = 6,7$ Hz, 1,2 Hz, 0,83 H); 6,70 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1 H); 0,37 (s, 8 H); 0,32 (s, 9 H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 141,3; 140,3; 137,8; 127,3; 126,3; 126,1; 122,5; 121,4; 121,0; 118,5; 118,1; 117,0; 116,9; 116,2; 114,8; 112,8; 82,5; 81,5; -1,6 (3C); -2,1 (3C);

Nota: Integração proporcional.

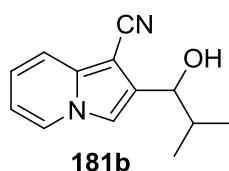
2-(*tert*-butildimetilsilil)-indolizina-1-carbonitrila e 5-(*tert*-butildimetilsilil)-indolizina-1-carbonitrila (180a e 180b).



A mistura de produtos foi obtida a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e TBDMSCl (135 mg; 0,9 mmol) como um sólido cinza em 43% (55 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,17 (dt, $J = 7,0$ Hz, 1 Hz, 1,02 H); 7,65 (m, 1,64 H); 7,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,73 H); 7,17 (s, 1,04 H); 7,08 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,7 Hz, 1,0 Hz, 1,12 H); 6,99 (m, 1,43H); 6,89 (dd, $J = 6,7$ Hz, 1,2 Hz, 0,70 H); 6,73 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,3 Hz, 1,01 H); 0,96 (s, 6,47 H); 0,93 (s, 9,12 H); 0,47 (s, 4 H); 0,41 (s, 5,85 H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 141,4; 133,2; 128,1; 127,8; 124,7; 123,1; 122,5; 121,0; 118,6; 118,0; 117,1; 116,9; 116,3; 115,9; 112,6; 82,8; 26,9 (3C); 26,6 (3C); 18,34; 18,32; -4,6 (2C); -5,2 (2C); Nota: Integração proporcional.

2-(1-hidroxi-2-metilpropil)-indolizina-1-carbonitrila (181b).

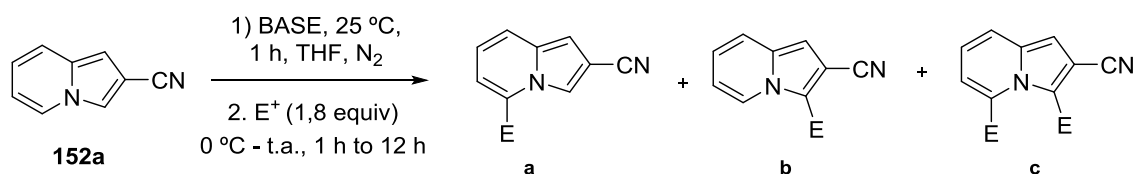


O produto foi obtido a partir da indolizina 1-carbonitrila (**151c**) (71 mg; 0,5 mmol) e isobutiraldeído (0,09 mL; 0,9 mmol) como um óleo marrom

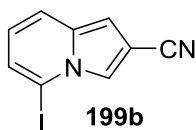
viscoso em 82% (87 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (7:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,05 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 7,0 Hz, 0,8 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,76 (td, $J = 7,0$ Hz, 1,1 Hz, 1H); 4,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,29 (sext, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 6,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 138,6; 126,8; 125,4; 122,2; 117,6; 117,1; 115,0; 112,5; 80,1; 72,5; 31,9, 19,7; 18,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 214 (11, M^+); 171 (100); 143 (20); 116 (10); 88 (5); 78 (5); IV (filme KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3429; 2962; 2873; 2211; 1513; 1461; 1368; 1311; 1162; 1011; 829; 745; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}^+$ 237,0998; encontrado 237,1000.

6.2.9. Seletiva magnesiação de 152a e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 6).

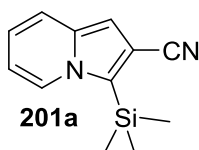
Procedimento Geral.



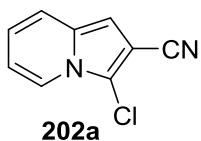
A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1 M in THF; 1,5 mL; 1,5 mmol) ou uma solução de $\text{TMPMg}\cdot 2\text{LiCl}$ (preparada *in situ*; 1,0 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução da indolizina-2-carbonitrila (0,5 mmol; 71 mg) em THF (2,0 mL) sob temperatura ambiente. Após 1 hora, uma solução do devido eletrófilo (1,5 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionada lentamente e a mistura reacional permaneceu sob esta condição por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL) e secas com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente. Os resultados foram descritos na Tabela 6.

5-iodo-indolizina-2-carbonitrila (199b).

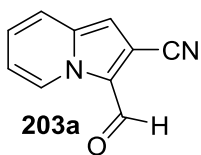
O produto foi obtido a partir da indolizina 2-carbonitrila (**152a**) (71 mg; 0,5 mmol) e I₂ (228,4 mg; 0,9 mmol) como um sólido amarelo claro em 78% (104 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,95 (m, 1H); 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,19 (dd, *J* = 6,9 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 6,56 (dd, *J* = 9,0 Hz, 6,9 Hz, 1H); RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 133,2; 125,5; 122,9; 119,9; 119,6; 115,9; 105,0; 97,2; 85,8; CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 268 (100, M⁺); 141 (71); 114 (49); 88 (11); 63 (13); p.f.: 140-142 °C-dec; IV (pastilha KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 3133; 3119; 2962; 2229; 1493; 1288; 1207; 1125; 788; 721; EMAR-ESI *m/z* calculado para C₉H₅IN₂ + H⁺ 268,9570; encontrado 268,9574.

3-(trimetilsilil)-indolizina-2-carbonitrila (201a).

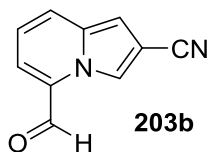
O produto foi obtido a partir da indolizina 2-carbonitrila (**152a**) (71 mg; 0,5 mmol) e TMSCl (0,12 mL; 0,9 mmol) como um óleo cinza em 67% (71 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,03 (dd, *J* = 7,1 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,41 (dt, *J* = 9,0 Hz, 1,1 Hz, 1H); 6,83 (ddd, *J* = 9,0 Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,63 (m, 1H); 0,52 (s, 9H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 136,1; 128,9; 126,2; 120,0; 119,6; 118,0; 112,8; 105,8; 105,4; -0,77 (3C); CG-EM (70 eV; *m/z*, abundância relativa %): 214 (26, M⁺); 199 (100); 155 (22); 142 (12); 130 (5); 106 (6); 78 (7); IV (filme KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 3128; 3055; 2960; 2226; 1519; 1422; 1349; 1310; 1249; 1120; 772; 627; EMAR-ESI *m/z* calculado para C₁₂H₁₄N₂Si + H⁺ 215,0999; encontrado 215,1005.

3-cloro-indolizina-2-carbonitrila (202a).

O produto foi obtido a partir da indolizina 2-carbonitrila (**152a**) (71 mg, 0,5 mmol) e hexafluoroetano (214 mg, 0,9 mmol) como um óleo cinza em 51% (44 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 6,77-6,86 (m, 2H); 6,73 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 131,7; 121,6; 119,8; 119,3; 114,4; 113,7; 112,5; 102,0; 96,6;

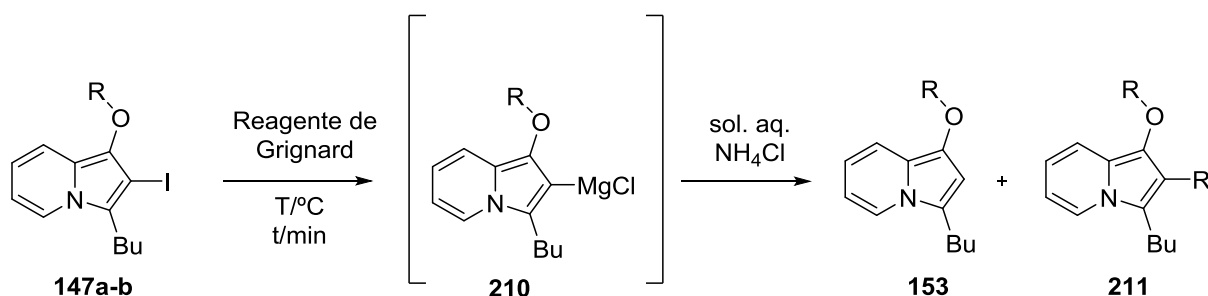
3-formil-indolizina-2-carbonitrila (203a).

O produto foi obtido a partir da indolizina 2-carbonitrila (**152a**) (71 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido bege em 60% (51 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,97 (s, 1H); 9,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,94 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 176,0; 137,5; 127,9; 126,4; 124,2; 119,5; 116,8; 113,7; 108,0; 107,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 170 (69, M^+); 142 (100); 115 (78); 88 (25); 63 (23); p.f.: 147-148 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3120; 2970; 2917; 2848; 2234; 1650; 1503; 1488; 1424; 1379; 1245; 1018; 869; 805; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ 171,0552; encontrado 171,0550.

5-formil-indolizina-2-carbonitrila (203b).

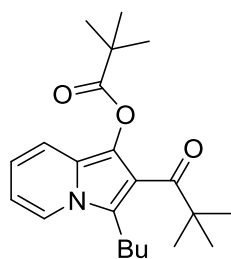
O produto foi obtido a partir da indolizina 2-carbonitrila (**152a**) (71 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido bege em 22% (19 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,86 (s, 1H); 9,3 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,05 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,9 Hz, 1H); 6,98 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 184,7; 133,4; 130,7; 128,8; 126,6; 121,1; 117,6; 115,7; 106,0; 99,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 170 (100, M^+); 142 (74); 114 (69); 88 (31); 63 (26); p.f.: 126 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3126; 3068; 2951; 2837; 2232; 1678; 1503; 1324; 1294; 1178; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ 171,0552; encontrado 171,0561.

6.2.10. Estudo das condições reacionais para a troca iodo-magnésio dos compostos **147a-b** (Tabelas 8 e 9). Procedimento Geral.



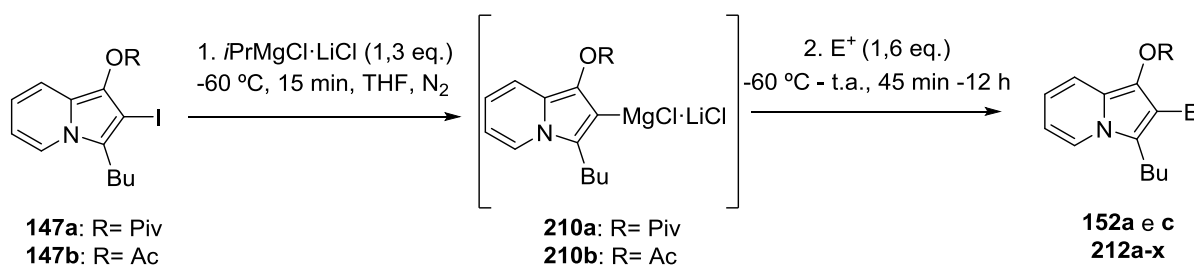
Em um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de N_2 , adicionou-se a uma solução das indolizinas **147a** ou **147b** (0,3 mmol) em THF (2 mL) o respectivo reagente de Grignard (veja quantidade na Tabelas 8 e 9) sob uma temperatura pré-determinada (veja Tabelas 8 e 9). Após 15, 30 ou 45 minutos adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (10 mL), secas com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A porcentagem de formação dos produtos foi determinada por cromatografia gasosa.

Pivalato de 3-butil-2-pivaloil-indolizin-1-ila (**211**).



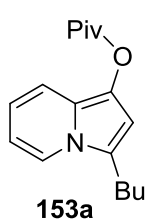
Subproduto isolado para identificação da estrutura; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,01 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,60 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1 Hz, 1H); 6,49 (m, 1H); 2,77-2,82 (m, 2H); 1,23 (s, 9H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 357 (12, M^+), 300 (14); 272 (53); 230 (25); 172 (21); 106 (26); 78 (51); 57 (100); 41 (27).

6.2.11. Reação de troca iodo-magnésio de 147a-b e subsequente reação com eletrófilos (Tabela 10). Procedimento Geral.



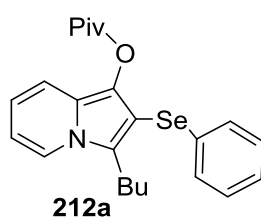
Em um balão de 25 mL munido de agitador magnético e sob atmosfera de N₂, adicionou-se a uma solução da indolizina (0,5 mmol) em THF (2 mL) o turbo Grignard (1,3 eq.; 1 M; 0,65 mL) a -60 °C. A mistura reacional permaneceu sob esta temperatura por 15 min, então uma solução do devido eletrófilo (1,5 eq.; 0,75 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional permaneceu sob esta condição por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 70 mL e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se um gradiente de hexano puro até uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente. Os resultados foram descritos na Tabela 10.

Pivalato de 3-butil-indolizin-1-ila (153a).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e sol. aq. NH₄Cl (5 mL) como um óleo esverdeado em 87% (118 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). Dados espectrais já descritos anteriormente na seção 6.2.4.3.3.

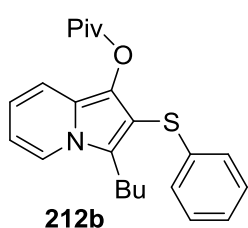
Pivalato de 3-butil-2-(fenilselanil)-indolizin-1-ila (212a).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e disseleneto de difenila (281 mg; 0,9 mmol) como um sólido marrom em 71% (151 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ

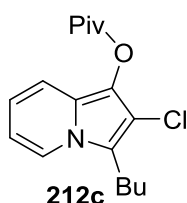
7,67 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,19-7,22 (m, 2H); 7,08-7,15 (m, 4H); 6,57 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,43-6,47 (m, 1H); 2,95-2,99 (m, 2H); 1,41-1,49 (m, 2H); 1,27-1,33 (m, 11H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 177,0; 133,1; 129,0 (2C); 128,8 (2C); 127,9; 125,7; 125,6; 122,1; 121,5; 116,3; 115,5; 110,7; 103,2; 39,0; 29,7; 27,1 (3C); 24,8; 22,4; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 429 (26, M^+); 344 (94); 342 (51); 302 (25); 106 (32); 78 (100); 57 (27); 41 (17); p.f.: 62-63 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3116; 2958; 2929; 1747; 1577; 1463; 1411; 1356; 1310; 1122; 731; 689; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Se} + \text{H}^+$ 430,1279; encontrado 430,1279.

Pivalato de 3-butil-2-(tiofenil)-indolizin-1-ila (212b).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e dissulfeto de difenila (210 mg; 0,9 mmol) como um sólido marrom em 72% (137 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,68 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1 Hz, 1H); 7,18-7,14 (m, 2H); 7,10 (dt, $J = 9,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,02-7,07 (m, 3H); 6,59 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,46-6,50 (m, 1H); 2,94-2,97 (m, 2H); 1,45-1,53 (m, 2H); 1,26-1,33 (m, 2H); 1,22 (s, 9H); 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 176,7; 138,2; 128,5 (2C); 127,4; 126,1 (2C); 125,7; 124,8; 122,2; 121,4; 116,4; 115,7; 110,8; 106,2; 39,0; 29,6; 27,0 (3C); 23,9; 22,4; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 381 (27, M^+); 296 (100); 254 (35); 106 (22); 78 (53); 57 (23); 41 (11); p.f.: 59-60 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2959; 2930; 2862; 1748; 1568; 1471; 1359; 1302; 1119; 730; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}^+$ 382,1835; encontrado 382,1831.

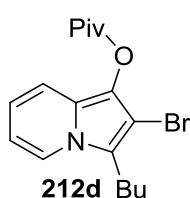
Pivalato de 3-butil-2-cloro-indolizin-1-ila (212c).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e hexacloroetano (214 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 60% (92 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,62 (dt, $J = 7,1$ Hz, 1 Hz, 1H); 7,06

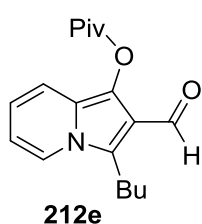
(dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,60 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,44-6,48 (m, 1H); 2,87-2,91 (m, 2H); 1,56-1,62 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,32-1,40 (m, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 176,8; 122,1; 121,2; 121,0; 118,2; 115,8; 115,3; 110,3; 109,2; 39,1; 29,2; 27,3 (3C); 23,1; 22,3; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 307 (27, M^+); 309 (9, M^{2+}); 222 (100); 180 (100); 106 (24); 78 (52); 57 (48), 41 (20); p.f.: 79-80 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2971; 2920; 2859; 1746; 1480; 1437; 1362; 1347; 1320; 1123; 879; 730; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 + \text{H}^+$ 308,1411; encontrado 308,1417.

Pivalato de 2-bromo-3-butil-indolizin-1-ila (212d).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e 1,2-dibromotetracloroetano (292 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 79% (139 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (9:1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,09 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,58 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,43-6,48 (m, 1H); 2,89-2,94 (m, 2H); 1,50-1,63 (m, 2H); 1,34-1,43 (m, 11H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 176,7; 123,9; 121,8; 121,1; 119,8; 115,7; 115,4; 110,3; 97,0; 39,2; 29,3; 27,3 (3C); 24,1; 22,3; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 351 (24, M^+); 353 (26, M^{2+}); 268 (86); 266 (85); 226 (71); 224 (73); 188 (24); 145 (25); 106 (41); 78 (100); 57 (76); 41 (26); p.f.: 76-77 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2963; 2924; 2859; 1747; 1481; 1431; 1346; 1313; 1111; 800; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2 + \text{H}^+$ 352,0906; encontrado 352,0907.

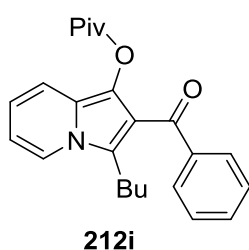
Pivalato de 3-butil-2-formil-indolizin-1-ila (212e).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e DMF (0,07 mL; 0,9 mmol) como um sólido amarelo claro em 59% (88 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 10,09 (s, 1H); 7,65 (dt, $J = 7,1$ Hz, 1 Hz 1H); 7,12 (dt, $J = 9,1$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,60 (ddd, $J = 9,1$ Hz,

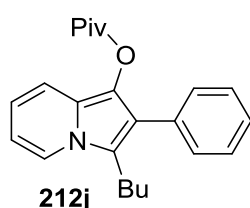
6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,50-6,54 (m, 1H); 3,17-3,18 (m, 2H); 1,58-1,66 (m, 2H); 1,37-1,44 (m, 11H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm δ 185,5; 177,1; 123,9; 127,1; 126,2; 122,1; 121,2; 117,4; 117,0; 115,5; 112,9; 39,2; 30,0; 27,7 (3C); 23,5; 22,4; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 301 (19, M^+); 217 (52); 174 (100); 106 (31); 78 (76); 57 (49); 41 (21); p.f.: 105-106 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2964; 2926; 2872; 1759; 1676; 1482; 1444; 1259; 1109; 1018; 734; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 324,1577; encontrado 324,1570.

Pivalato de 2-benzoil-3-butil-indolizin-1-ila (212i).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e cloreto de benzoila (0,11 mL; 0,9 mmol) como um sólido alaranjado escuro em 75% (141 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1415416-01-1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm δ 7,78-7,81 (m, 2H); 7,72 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1 Hz 1H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,39-7,45 (m, 2H); 7,08 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,63 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,51-6,56 (m, 1H); 3,07-3,02 (m, 2H); 1,57-1,68 (m, 2H); 1,32-1,42 (m, 2H); 0,95 (s, 9H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm δ 192,2; 176,2; 139,8; 132,1; 130,5; 129,5 (2C); 128,8; 128,1 (2C); 125,2; 124,3; 121,4; 117,2; 116,5; 112,0; 38,7; 29,9; 26,6 (3C); 23,9; 22,5; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 377 (27, M^+); 293 (59); 250 (71); 172 (21); 105 (100); 78 (41); 77 (49); 57 (39); 41 (19); p.f.: 105-106 °C (não descrito p.f. na literatura) (LI; CHERNYAK; GEVORGYAN, 2012); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2958; 2929; 2861; 1766; 1689; 1499; 1322; 1250; 1109; 734; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 378,2063; encontrado 378,2064.

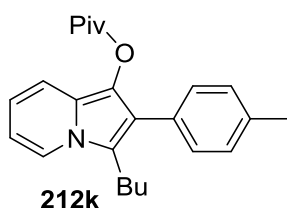
Pivalato de 3-butil-2-fenil-indolizin-1-ila (212j).



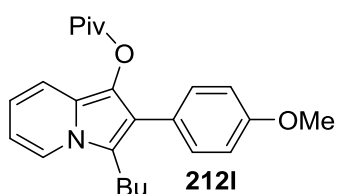
O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e iodobenzeno (186 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 78% (136 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1233882-93-3. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 ,

ppm) δ 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,27-7,33 (m, 4H); 7,18-7,23 (m, 1H); 7,02 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 6,51 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,36-6,40 (m, 1H); 2,78-2,82 (m, 2H); 1,49-1,57 (m, 2H); 1,21-1,28 (m, 2H); 1,18 (s, 9H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 177,2; 133,2; 129,8 (2C); 128,0 (2C); 126,5; 123,6; 121,6; 121,3; 119,8; 119,1; 115,8; 115,3; 110,1; 38,9; 29,8; 27,2 (3C); 23,9; 22,5; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 349 (18, M^+); 264 (100); 222 (23); 106 (22); 78 (44); 57 (16); p.f.: 91-92 °C (p.f.: literatura 91-92 °C) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3056; 2961; 2929; 2870; 1744; 1481; 1405; 1365; 1322; 1275; 1114; 886; 802; 727; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 350,2114; encontrado 350,2118.

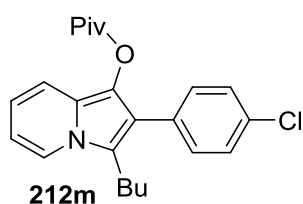
Pivalato de 3-butil-2-(*p*-tolil)-indolizin-1-ila (212k).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg, 0,5 mmol) e 4-iodotolueno (196 mg, 0,9 mmol) como um sólido amarelo escuro em 73% (132 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1233883-00-5. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,67 (dt, $J = 7,1$ Hz, 1 Hz 1H); 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,08 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,58 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,44-6,47 (m, 1H); 2,86-2,90 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,57-1,65 (m, 2H); 1,30-1,36 (m, 2H); 1,27 (s, 9H); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 177,3; 136,1; 130,2; 129,6 (2C); 128,8 (2C); 123,6; 121,5; 121,3; 119,7; 119,1; 115,8; 115,2; 110,0; 38,9; 29,8; 27,2 (3C); 23,9; 22,6; 21,2; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 363 (24, M^+); 278 (100); 236 (18); 106 (21); 78 (42); 57 (12); p.f.: 84-85 °C (p.f.: literatura 91-92 °C) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3021; 2962; 2930; 1745; 1457; 1275; 1122; 803; 722; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 364,2271; encontrado 364,2276.

Pivalato de 3-butil-2-(4-metoxifenil)-indolizin-1-ila (212l).

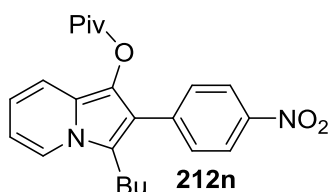
O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodoindolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e 4-bromoanisol (169 mg; 0,9 mmol) como um sólido marrom-escuro em 51% (96 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1233883-01-6. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,68 (dt, $J = 7,1$ Hz, 1 Hz, 1H); 7,27 (dt, $J = 8,8$ Hz, 2,1 Hz, 2H); 7,09 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,94 (dt, $J = 8,8$ Hz, 2,1 Hz, 2H); 6,57 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,43-6,48 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,84-2,89 (m, 2H); 1,57-1,65 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 1,27 (s, 9H); 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 177,3; 158,4; 130,9 (2C); 125,6; 123,7; 121,5; 121,3; 119,5; 119,0; 115,7; 115,1; 113,6 (2C); 110,0; 55,1; 38,9; 29,8; 27,2 (3C); 23,9; 22,5; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 379 (21, M^+); 294 (100); 252 (18); 106 (21); 78 (40); 57 (16); 41 (10); p.f.: 96-97 °C (p.f.: literatura 106-107 °C) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2960; 2867; 1745; 1494; 1460; 1366; 1250; 1170; 1115; 1030; 830; 735; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 380,2223; encontrado 380,2220.

Pivalato de 3-butil-2-(4-clorofenil)-indolizin-1-ila (212m).

O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodoindolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (214 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 59% (112 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1233883-04-9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,69 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1 Hz 1H); 7,36 (dt, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 2H); 7,29 (dt, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 2H); 7,09 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 6,60 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,46-6,50 (m, 1H); 2,83-2,87 (m, 2H); 1,55-1,62 (m, 2H); 1,27-1,36 (m, 11H); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 177,3; 132,5; 131,8; 131,0 (2C); 128,3 (2C); 123,5; 121,7; 121,3; 119,1; 118,6; 115,8; 115,6; 110,4; 38,9; 29,8; 27,2 (3C); 23,8; 22,5; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 383 (19, M^+); 385 (7, M^{2+}); 298 (100); 256 (27); 106 (25); 78 (69); 57 (24); p.f.: 97-98 °C (p.f.: literatura 96-97 °C) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}):

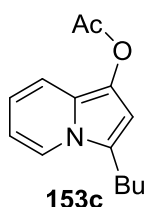
3072; 2957; 2868; 1746; 1484; 1389; 1327; 1258; 1114; 887; 731; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{23}H_{26}ClNO_2 + H^+$ 384,1724; encontrado 384,1725.

Pivalato de 3-butil-2-(4-nitrofenil)-indolizin-1-ila (**212n**).



O produto foi obtido a partir do pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147a**) (199 mg; 0,5 mmol) e 1-iodo-4-nitrobenzeno (225 mg; 0,9 mmol) como um sólido alaranjado em 56% (110 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2); CAS: 1233883-02-7. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,62-6,67 (m, 1H); 6,50-6,55 (m, 1H); 2,87-2,93 (m, 2H); 1,56-1,66 (m, 2H); 1,29-1,39 (m, 11H); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 177,1; 146,4; 140,7; 130,2 (2C); 129,6; 123,4 (2C); 122,1; 121,4; 119,5; 117,7; 116,2; 112,1; 110,9; 39,0; 29,8; 27,2 (3C); 23,9; 22,4; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 394 (16, M^+); 309 (58); 293 (55); 267 (43); 106 (27); 78 (100); 57 (78); 41 (27); p.f.: 115-116 °C (p.f.: literatura 119-120 °C) (CHERNYAK; SKONTOS; GEVORGYAN, 2010); IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 2957; 2930; 2869; 1746; 1516; 1345; 1106; 731; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{23}H_{26}N_2O_4 + H^+$ 395,1965; encontrado 395,1967.

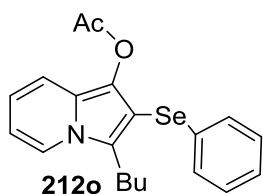
Acetato de 3-butil-indolizin-1-ila (**153c**).



O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e sol. aq. NH_4Cl (5 mL) como um óleo esverdeado em 85% (98 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (9:1); CAS: 952145-34-5. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,21 (dt, $J = 9$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,56 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,42-6,47 (m, 1H); 2,79-2,73 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,66-1,77 (m, 2H); 1,38-1,50 (m, 2H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 169,5; 125,9; 121,4; 120,9; 116,0; 114,7; 110,0; 104,5; 105,50; 29,2; 25,5; 22,5; 20,8; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 231

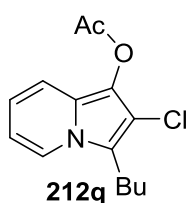
(21, M^+); 189 (28); 188 (24); 146 (100); 106 (23); 78 (48); EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{17}NO_2 + H^+$ 232,1332 ; encontrado 232,1334

Acetato de 3-butil-2-(fenilselanyl)-indolizina-1-ila (212o).

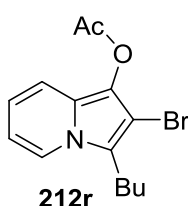


O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizina-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e disseleneto de difenila (281 mg; 0,9 mmol) como um óleo amarelo em 15% (29 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,13-7,18 (m, 3H); 6,60 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,45-6,50 (m, 1H); 2,93-2,99 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,39-1,49 (m, 2H); 1,23-1,30 (m, 2H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 169,6; 136,4; 132,8; 129,5 (2C); 128,8 (2C); 125,8; 122,2; 121,5; 116,2; 115,7; 110,7; 103,4; 29,6; 24,9; 22,4; 20,4; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 387 (12, M^+); 245 (27); 302 (38); 106 (39); 78 (100); 43 (21); IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 2957; 2930; 2873; 1766; 1476; 1360; 1319; 1199; 1021; 736; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{20}H_{21}INO_2Se + H^+$ 388,0810 ; encontrado 388,0806.

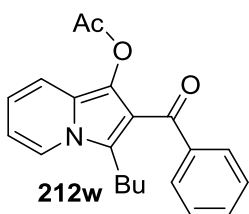
Acetato de 3-butil-2-cloro-indolizina-1-ila (212q).



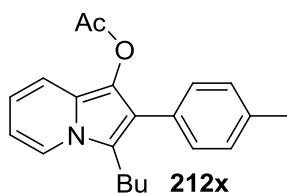
O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizina-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e hexacloroetano (214 mg; 0,9 mmol) como um óleo amarelo claro em 45% (59 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (9:1). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,13 (dt, $J = 9$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,62 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,45-6,50 (m, 1H); 2,86-2,91 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,54-1,64 (m, 2H); 1,34-1,43 (m, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 169,1; 122,0; 121,2; 121,0; 118,3; 116,1; 115,3; 110,4; 109,2; 29,2; 23,2; 22,3; 20,4; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 265 (11, M^+); 267 (4, M^{2+}); 223 (26); 180 (100); 106 (22); 78 (53); 43 (23); IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 2956; 2929; 2856; 1777; 1435; 1367; 1199; 732; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{16}ClNO_2 + H^+$ 266,0942 ; encontrado 266,0950

Acetato de 2-bromo-3-butil-indolizin-1-ila (212r).

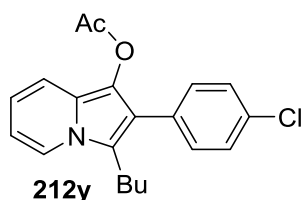
O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e 1,2-dibromotetracloroetano (292 mg; 0,9 mmol) como um sólido bege em 82% (126 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,13 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,60 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,44-6,47 (m, 1H); 2,87-2,91 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,54-1,61 (m, 2H); 1,34-1,42 (m, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 169,2; 123,7; 121,8; 121,1; 119,9; 116,0; 115,3; 110,4; 96,8; 29,2; 24,2; 22,3; 20,4; 13,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 309 (6, M^+); 311 (7); 269 (24); 267 (26); 225 (64); 223 (64); 188 (14); 145 (16); 117 (12); 106 (34); 78 (100); 43 (40); p.f.: 55-56 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3104; 2957; 2930; 2855; 1764; 1465; 1429; 1369; 1318; 1205; 894; 739; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2 + \text{H}^+$ 310,0437; encontrado 310,0440.

Acetato de 2-benzoil-3-butil-indolizin-1-ila (212w).

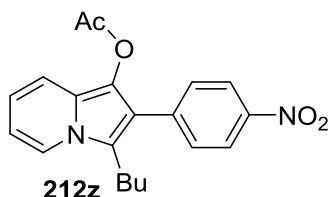
O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e cloreto de benzoila (0,11 mL; 0,9 mmol) como um sólido marrom em 52% (87 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,73-7,78 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,42-7,47 (m, 2H); 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,61-6,66 (m, 1H); 6,52-6,57 (m, 1H); 3,03-3,09 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 1,57-1,67 (m, 2H); 1,32-1,42 (m, 2H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 192,3; 169,2; 139,8; 131,9; 129,2 (2C); 128,0 (2C); 125,6; 124,4; 121,6; 121,4; 117,3; 116,7; 116,4; 112,1; 29,8; 24,0; 22,5; 19,8; 13,7; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 335 (10, M^+); 293 (73); 250 (100); 172 (32); 105 (95); 78 (61); 77 (69); 51 (17); 43(27); p.f.: 72-73 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3056; 2954; 2857; 1765; 1686; 1494; 1425; 1325; 1282; 1209; 976; 739; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ 336,1594; encontrado 336,1598.

Acetato de 3-butil-2-(*p*-tolil)-indolizin-1-ila (212x).

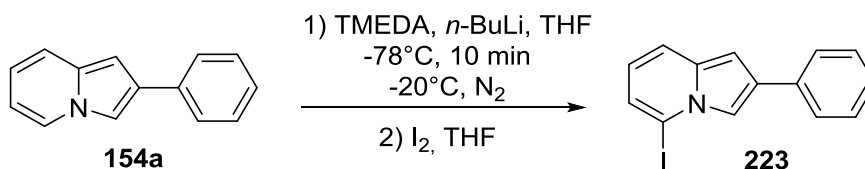
O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e 4-iodotolueno (196 mg; 0,9 mmol) como um sólido verde em 69% (110 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,20-7,12 (m, 4H); 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,52 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,36-6,41 (m, 1H); 2,76-2,81 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,47-1,57 (m, 2H); 1,19-1,31 (m, 2H); 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170,0; 136,2; 130,3; 129,5 (2C); 129,0 (2C); 123,6; 121,7; 121,3; 119,6; 119,2; 115,8; 115,4; 110,1; 29,8; 23,9; 22,5; 21,1; 20,5; 13,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 321 (18, M^+); 279 (55); 236 (100); 127 (6); 106 (27); 78 (71); 43 (11); p.f.: 106-107 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2957; 2867; 1746; 1511; 1447; 1354; 1260; 1104; 1030; 803; 726; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ 322,1801; encontrado 322,1804.

Acetato de 3-butil-2-(4-clorofenil)-indolizin-1-ila (212y).

O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (214 mg; 0,9 mmol) como um sólido verde escuro em 59% (100 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,61-6,66 (m, 1H); 6,49-6,53 (m, 1H); 2,84-2,89 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,55-1,65 (m, 2H); 1,27-1,29 (m, 2H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 169,9; 132,7; 131,9; 130,9 (2C); 128,5 (2C); 123,5; 121,8; 121,3; 119,2; 118,6; 115,9; 115,8; 110,4; 29,8; 23,8; 22,5; 20,5; 13,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 341 (12, M^+); 343 (4, M^{2+}); 299 (42); 256 (81); 106 (29); 78 (100); 43 (22); p.f.: 106-107 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2957; 2924; 2865; 1765; 1486; 1438; 1364; 1326; 1201; 900; 824; 722; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2 + \text{H}^+$ 342,1255 encontrado 342,1253.

Acetato de 3-butil-2-(4-nitrofenil)-indolizina-1-ila (212z).

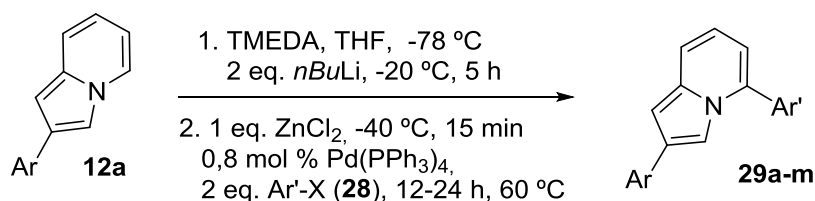
O produto foi obtido a partir do acetato de 3-butil-2-iodo-indolizina-1-ila (**147b**) (179 mg; 0,5 mmol) e 1-iodo-4-nitrobenzeno (225 mg; 0,9 mmol) como um sólido vermelho em 60% (103 mg) de rendimento; hexano/acetato de etila (8:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,20 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1H, 1H); 6,67 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 6,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,52-6,56 (m, 1H); 2,87-2,91 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,57-1,65 (m, 2H); 1,28-1,37 (m, 2H); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 169,7; 146,4; 140,7; 130,0 (2C); 123,7 (2C); 123,2; 122,2; 121,2; 120,4; 119,6; 117,6; 116,4; 116,1; 111,0; 29,7; 23,9; 22,5; 20,5; 13,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 352 (11, M^+); 310 (52); 267 (100); 221 (22); 106 (24); 78 (81); 43 (23); p.f.: 140 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2948; 2925; 2859; 1766; 1599; 1512; 1343; 1195; 856; 733; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$ 353,1495 encontrado 353,1490.

6.2.12. Metalação regioseletiva da 2-fenilindolizina utilizando *n*-BuLi - 5-iodo-2-fenilindolizina (223) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008; KUZNETSOV et al., 2005)

Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N_2 , adicionou-se a 2-fenilindolizina (0,5 mmol; 96,5 mg), THF (6mL) e TMEDA (1,0 mmol). A mistura reacional foi resfriada a -78°C antes da adição gota a gota de *n*-BuLi (1,0 mmol; 2 eq.; 2,47 mol/L). Após a completa adição do *n*-BuLi a reação foi controlada a -20°C por um período de 5 h. O iodo (1,2 mmol; 304,6 mg) foi então adicionado sob esta temperatura e mantido por 1 h a t.a. Em seguida adicionou-se AcOEt (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 15 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL). A fase orgânica resultante foi seca (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo um óleo escuro que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se hexano puro como eluente.

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 78% (124 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,82 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,68 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 7,38 (m, 2H); 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,26 (tt, $J = 7,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 6,9$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 6,37 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 134,8; 134,2; 129,1; 128,7 (2C); 126,8; 126,2 (2C); 123,0; 118,7; 117,7; 114,7; 99,5; 86,1; p.f.: 105-106 °C (p.f.: literatura 105-107 °C) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2993; 2948; 1473; 1417; 1269; 1168; 768; 713; 689; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN} + \text{H}^+$ 319,9930; encontrado 319,9933.

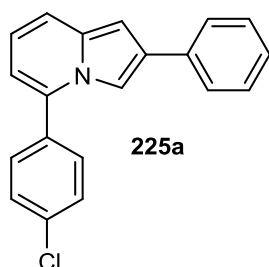
6.2.13. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi com a 2- arilindolizina (225a-u) (Tabelas 14 e 15).



Em um balão de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, sob agitação e atmosfera de N_2 , adicionou-se a 2-arilindolizina (0,5 mmol), THF (6 mL) e TMEDA (1,0 mmol). A mistura reacional foi resfriada a -78 °C antes da adição gota a gota de $n\text{-BuLi}$ (1,0 mmol; 2 eq.; 2,47 mol/L). Após a completa adição do $n\text{-BuLi}$ a reação foi controlada a -20 °C por um período de 5 h. Em seguida a reação foi resfriada a -40 °C e uma solução de ZnCl_2 em THF (1 M; 1,0 mL) foi adicionada. Após 15 min, adicionou-se o $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,8 mol %; 4,5 mg) previamente dissolvido em THF (1 mL) e o respectivo haleto de arila RX (1 mmol; 2 eq.) (se sólido, foi previamente dissolvido em THF, se líquido, foi adicionado diretamente a mistura reacional). A reação foi lentamente aquecida até 60 °C e mantida sob refluxo. Após consumo de toda 2-arilindolizina, a mistura reacional foi resfriada, em seguida adicionou-se acetato de etila (100 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL) e a fase aquosa resultante foi então extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secos (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por extração quimicamente ativa. Primeiramente o óleo viscoso foi solubilizado em 50 mL de AcOEt e extraído com solução aquosa de HCl (5 M; 50 mL). A fase aquosa foi neutralizada com NaHCO_3 , até a mistura

atingir pH 7 e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). As fases orgânica combinadas foram extraídas novamente com solução aquosa de HCl (10%; 50 mL). Após separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL). Por último, as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e secas com MgSO₄. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer a desejada 2,5-diarilindolizinas.

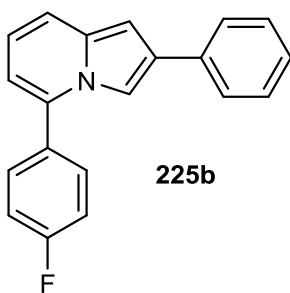
5-(4-clorofenil)-2-fenil-indolizina (225a).



O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (238,5 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 79% (120 mg) de rendimento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,60-7,55 (m, 5H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,38-7,32 (m, 3H); 7,22 (tt, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 6,74 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,6 Hz, 1H); 6,37 (dd, $J = 6,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 135,5; 135,1; 134,9; 134,7; 133,7; 129,8 (2C); 129,36 (2C); 129,33; 128,6 (2C); 126,5; 126,1 (2C); 118,4; 117,7; 111,5; 107,6; 97,5; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 303 (M⁺, 100); 236 (3); 267 (63); 191 (10); 115 (3); 77 (3); p.f.: 101 - 103 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3066; 2962; 1597; 1487; 1091; 786; 698; EMAR-ESI m/z calculado para C₂₀H₁₄ClN + H⁺ 304,0888; encontrado 304,0884.

5-(4-fluorofenil)-2-fenil-indolizina (225b).

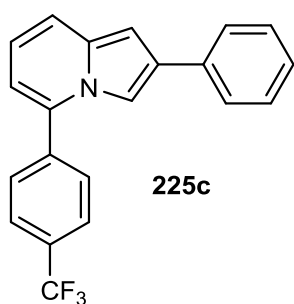


O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 4-fluoriodobenzene (222 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 79% (113 mg) de rendimento. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,63-7,58 (m, 4H); 7,54 (s, 1H); 7,38-7,33 (m, 3H); 7,23-7,20 (m, 3H); 6,80 (s, 1H); 6,75 (m, 1H); 6,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 162,9 (d, $J^1 = 247,6$ Hz, C-F); 135,7; 135,1; 134,8; 131,4 (d, $J^4 = 3,3$ Hz, C-F); 130,4 (d, $J^3 = 8,1$ Hz, C-F); 128,6

(2C); 128,0; 126,5; 126,1 (2C); 118,2; 117,8; 116,1 (d, $J^2 = 21,5$ Hz, C-F); 111,4; 107,6; 97,5;

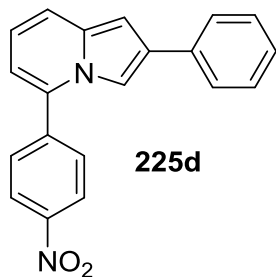
CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 287 (M^+ , 100); 268 (1); 209 (16); 142 (5); 77 (3); p.f.: 101 - 103 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3070; 3030; 1602; 1502; 1222; 767; 692; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN} + \text{H}^+$ 288,1183; encontrado 288,1179.

5-(4-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-indolizina (225c).



O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 4-bromobenzotrifluoreto (225 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 80% (134 mg) de rendimento. CAS: 1006591-29-2. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,76-7,79 (m, 4H); 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,75 (m, 1H); 6,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 138,9; 135,1; 134,9; 134,8; 131,1 (q, $J = 32,8$, C-F); 129,5; 128,8 (2C); 128,6 (2C); 128,0; 127,8; 126,6; 126,16 (2C); 126,1; 118,8; 117,7; 111,9; 107,6; 97,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 337 (M^+ , 100); 260 (15); 192 (7); 145 (3); 115 (2); 77 (35); p.f.: 124 - 126 °C (p.f. literatura 129-131 °C) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3072; 3032; 1616; 1429; 1327; 771; 696; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N} + \text{H}^+$ 338,1157; encontrado 338,1159.

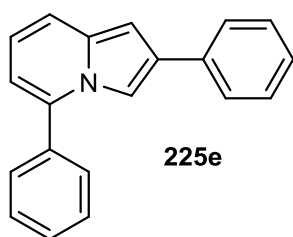
2-fenil-5-(4-nitrofenil)-indolizina (225d).



O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 1-iodo-4-nitrobenzeno (249 mg; 1 mmol) como um sólido vermelho escuro em 75% (117 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,52-7,50 (m, 3H); 7,35 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,25-7,29 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 1H); 6,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 6,69 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,38 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 147,9; 141,6; 134,8; 134,7; 134,2; 129,8; 129,2 (2C); 128,7 (2C); 126,7; 126,1 (2C); 124,4 (2C); 119,4; 117,6; 112,6; 107,5; 98,2; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 314 (M^+ , 100);

284 (9); 267 (50); 241 (10); 191 (25); 132 (16); 77 (5); p.f.: 154 - 156 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3078; 3037; 2985; 1597; 1510; 1348; 860; 773; 698; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 315,1128; encontrado 315,1123.

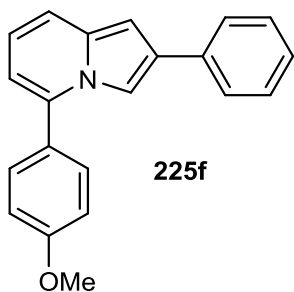
2,5-difenil-indolizina (225e).



225e

O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e iodobenzeno (204 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 60% (80 mg) de rendimento. CAS: 1006591-28-1; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,66-7,59 (m, 5H); 7,54-7,48 (m, 3H); 7,37-7,32 (m, 3H); 7,23-7,19 (m, 1H); 6,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,40 (dd, $J = 6,6$ Hz, 1,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 136,7; 135,3; 135,2; 134,7; 129,1; 129,07; 129,03 (2C); 128,6 (2C); 128,4 (2C); 126,4; 126,1 (2C); 118,0; 117,9; 111,3; 107,8; 97,3; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 269 (M^+ , 100); 191 (15); 133 (6); 127 (5); 115 (3); 77 (3); 63 (3); p.f.: 96-98 °C (p.f.: literatura 92-94 °C) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3057; 3028; 2990; 1600; 1487; 1446; 761; 698; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N} + \text{H}^+$ 270,1277; encontrado 270,1280.

5-(4-metoxifenil)-2-fenilindolizina (225f).

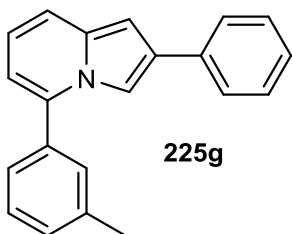


225f

O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 4-bromoanisol (187 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 78% (116 mg) de rendimento. CAS: 1006591-27-0; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,53-7,48 (m, 5H); 7,28-7,24 (m, 3H); 7,15-7,11 (m, 1H); 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,66 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,8 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 160,0; 136,6; 135,3; 132,1; 132,0; 129,8 (2C); 128,6 (2C); 127,7; 126,4; 126,1 (2C); 117,9; 117,7; 114,3 (2C); 111,1; 107,8; 97,2; 55,3; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 299 (M^+ , 100); 284 (8); 267 (5); 254 (18); 178 (8); 77 (3); p.f.: 139 - 141 °C (p.f.: literatura 146-148 °C) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008);

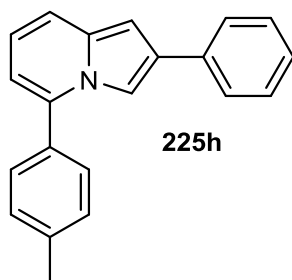
IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3076; 3008; 2933; 1606; 1502; 1247; 1026; 773; 698; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}^+$ 300,1383; encontrado 300,1384.

2-fenil-5-*m*-tolil-indolizina (225g).

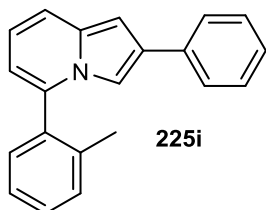


O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 3-iodotolueno (218 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 86% (121 mg) de rendimento. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,52 (m, 3H); 7,21-7,37 (m, 7H); 7,11-7,15 (m, 1H); 6,66-6,71 (m, 2H); 6,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 2,43 (s, 3H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 138,8; 137,0; 135,3; 134,8; 134,0; 130,5; 129,8; 129,1; 128,9; 128,6 (2C); 126,4; 126,1 (2C); 125,5; 117,9; 117,6; 111,3; 107,9; 97,2; 21,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 283 (M^+ , 100); 267 (31); 206 (35); 191 (5); 91 (15); 77 (2); p.f.: 101-103 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3064; 3068; 2962; 2922; 1602; 1483; 781; 767; 698; %); EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N} + \text{H}^+$ 284,1434; encontrado 284,1437.

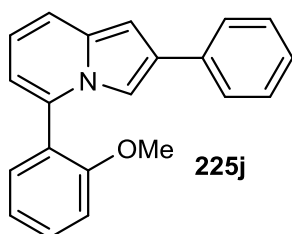
2-fenil-5-*p*-tolil-indolizina (225h).



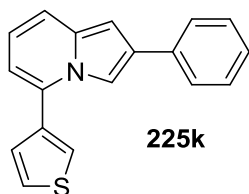
O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 4-iodotolueno (218 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 86% (121 mg) de rendimento. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,58 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,27-7,30 (m, 6H); 6,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 6,70 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1H); 6,33 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1Hz, 1H); 2,40 (s, 3H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 139,1; 136,9; 135,3; 134,7; 132,5; 129,6 (2C); 128,9; 128,6 (2C); 128,3 (2C); 126,4; 126,1 (2C); 117,9; 117,8; 111,1; 107,9; 97,2; 21,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 283 (M^+ , 100); 268 (27); 206 (4); 191 (9); 91 (3); 77 (2); p.f.: 100 - 102 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3062; 3030; 2947; 2920; 1560; 1452; 798; 698; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}$: 284,1434; encontrado 284,1436.

2-fenil-5-*o*-tolil-indolizina (225i).

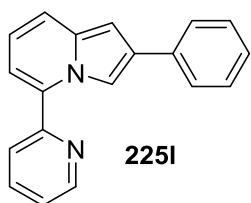
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 2-iodotolueno (218 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 64% (90 mg) de rendimento. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,23-7,35 (m, 7H); 7,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 6,70 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 137,2; 136,3; 135,3; 134,6; 134,2; 130,5; 129,9; 129,3; 129,2; 128,6 (2C); 126,43; 126,41; 126,1; (2C); 117,8; 117,6; 111,1; 108,0; 97,0; 19,0; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 283 (M^+ , 100), 268 (25), 206 (5), 191 (7), 91 (2), 77 (4); p.f.: 86 – 88 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3064; 2947; 2927; 1604; 1481; 761; 694; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N} + \text{H}^+$ 284,1434; encontrado 284,1442.

5-(2-metoxifenil)-2-fenilindolizina (225j).

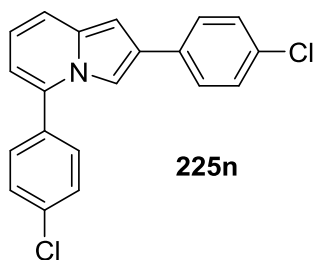
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 2-iodoanisol (234 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 60% (89 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,58 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 7,48 (ddd, $J = 8,2$ Hz, 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 7,4$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H); 7,21-7,17 (m, 2H); 7,09 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,2, 1H); 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 6,74 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,6 Hz, 1H); 6,43 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157,4; 135,6; 134,4; 134,1; 131,3; 130,7; 128,6; 128,5 (2C); 126,2; 126,1 (2C); 124,0; 120,9; 117,9; 117,3; 111,7; 111,0; 108,7; 96,8; 55,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 299 (M^+ , 100); 191 (13); 284(5); 268 (84); 222 (4); 77 (4); p.f.: 98 - 100 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3074; 2999; 2935; 1598; 1487; 1269; 1024; 775; 694; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$: 300,1383; encontrado 300,1383.

5-(tiofen-3-il)-2-fenilindolizina (225k).

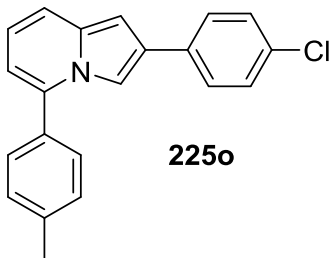
O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 3-bromotiofeno (163 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 45% (61 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,64 (s, 1H); 7,57 (dd, $J = 3,0$ Hz, 1,28 Hz, 1H); 7,54 (dd_{ap}, $J = 8,3$ Hz, 1,3 Hz, 2H); 7,42 (dd, $J = 5,0$ Hz, 3,0 Hz, 1H); 7,37 (dd, $J = 5,0$ Hz, 1,3 Hz, 1H); 7,30-7,26 (m, 3H); 7,17-7,13 (m, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,65 (dd, $J = 9,0$ Hz, 6,7 Hz, 1H); 6,42 (dd, $J = 6,7$ Hz, 1,2 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 135,8; 135,2; 134,8; 132,2; 129,2; 128,6 (2C); 127,1; 126,56; 126,51; 126,1 (2C); 124,9; 118,1; 117,6; 111,4; 108,1; 97,4; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 275 (M^+ , 100); 237 (17); 160 (22); 116 (7); 89 (10); 77 (56); p.f.: 102-104 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3058; 3010; 2996; 1598; 1486; 1440; 761; 755; 697; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NS} + \text{H}^+$ 276,0841; encontrado 276,0840.

2-fenil-5-(piridin-2-il)-indolizina (225l).

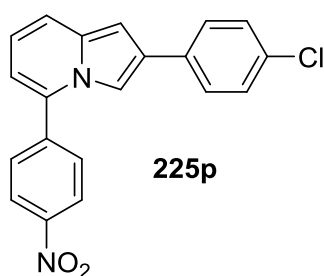
O produto foi obtido a partir da 2-arylindolizina (**154a**) (96,5 mg; 0,5 mmol) e 2-bromopiridina (156 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 65% (87 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,82-8,83 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,92 (td, $J = 8,0$ Hz, 2 Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 7,41-7,47 (m, 2H); 7,34-7,38 (m, 2H); 7,23 (tt, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,74-6,70 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 152,8; 149,4; 140,2; 138,1; 137,3; 133,3; 130,1; 128,8 (2C); 128,1 (2C); 127,8; 124,9; 122,1; 119,6; 117,0; 112,9; 109,2; 97,8; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 270 (M^+ , 5); 193 (18); 192 (12); 115 (5); 78 (9); 77 (2); p.f.: 80 °C-dec; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}^+$ 271,1230; encontrado 271,1239.

2,5-bis(4-clorofenil)-indolizina (225n).**225n**

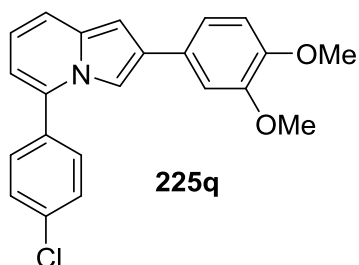
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154b**) (114 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (238,5 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 68% (115 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,51-7,55 (m, 4H); 7,37-7,41 (m, 2H); 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,76-6,80 (m, 2H); 6,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 135,6; 135,2; 133,7; 132,2; 132,0; 129,9(2C); 129,5 (2C); 129,0; 128,8 (2C); 128,2; 127,3 (2C); 118,5; 118,2; 111,8; 107,6; 97,6; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 341 (11, M^{+4}); 339 (65, M^{+2}); 337 (100, M^+); 302 (20); 265 (16); 239 (5); 191 (10); 150 (7); 77 (2); p.f.: 80 °C (dec); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3066; 2980; 1485; 1089; 785; 727; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N} + \text{H}^+$ 338,0498; encontrado 338,0507.

2-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-indolizina (225o).**225o**

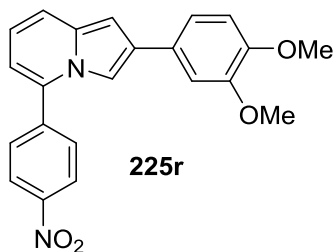
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154b**) (114 mg; 0,5 mmol) e 4-iodotolueno (218 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 71% (112 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,41-7,44 (m, 4H); 7,25-7,19 (m, 5H); 7,14-7,12 (m, 1H); 6,69-6,65 (m, 2H); 6,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 2,36 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 139,1; 136,9; 134,8; 133,8; 132,3; 131,9; 129,7 (2C); 128,6 (2C); 129,3 (2C); 127,7; 127,2 (2C); 118,1; 117,8; 111,3; 107,8; 97,0; 21,3; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 319 (32, M^{+2}); 317 (100, M^+); 301 (17); 281 (18); 204 (6); 139 (15); 132 (37); 77 (3); p.f.: 92 - 94 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3057; 2927; 2866; 1608; 1502; 1091; 785; 729; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN} + \text{H}^+$ 318,1044; encontrado 318,1067.

2-(4-clorofenil)-5-(4-nitrofenil)indolizina (225p).

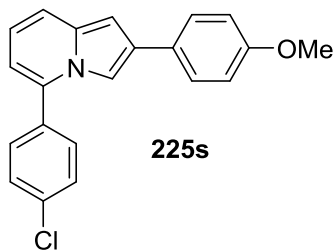
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154b**) (114 mg; 0,5 mmol) e 1-iodo-4-nitrobenzeno (249 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 72% (134 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,32 (dt, $J = 8,8$ Hz, 2 Hz, 2H); 7,77 (dt, $J = 8,8$ Hz, 2Hz, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,43 (dt, $J = 8,6$ Hz, 2 Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,24 (dt, $J = 8,6$ Hz, 2Hz, 2H); 6,70-6,74 (m, 2H); 6,40 (dd, $J = 6,7$ Hz, 1,1 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 148,0; 141,5; 134,9; 134,3; 133,3; 132,4; 129,3 (2C); 128,8 (2C); 128,6; 127,3 (2C); 124,5, (2C); 119,4; 117,9; 112,8; 107,5; 98,1; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 350 (100, M^{2+}); 348 (100, M^+); 301 (24); 267 (41); 191 (19); 132 (35); p.f.: 145 °C-dec; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 2965; 1515; 1490; 1344; 1262; 1161; 1091; 858; 799; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 349,0738; encontrado 349,0739.

5-(4-clorofenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (225q).

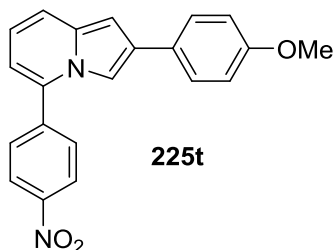
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154c**) (126 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (238,5 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 70% (127 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,62-7,68 (m, 3H); 7,39-7,53 (m, 4H); 7,10-7,16 (m, 2H); 6,79-6,87 (m, 2H); 6,43 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 149,1; 147,9; 141,7; 134,9; 134,1; 132,0; 129,9; 129,2 (2C); 128,8 (2C); 128,3; 119,2; 118,6; 117,5; 112,5; 111,4; 109,6; 107,0; 98,0; 55,98; 55,90; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 363 (100, M^+); 348 (10); 320 (22); 241 (12); 181 (8); 164 (7); 120 (17); 77 (2); p.f.: 93 °C (dec); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3086; 2956; 2929; 1624; 1514; 1255; 1024; 732; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 + \text{H}^+$ 364,1099; encontrado 364,1115.

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-nitrofenil)-indolizina (225r).

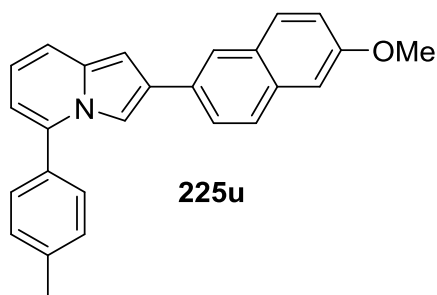
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154c**) (126 mg; 0,5 mmol) e 1-iodo-4-nitrobenzeno (249 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 69% (129 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,84-7,79 (m, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,07 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,8 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,71 (m, 2H); 6,39 (dd, $J = 6,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 149,1; 148,1; 141,7; 138,5; 134,8; 134,1; 129,9; 129,2 (2C); 127,8; 124,4 (2C); 119,2; 118,6; 117,5; 112,5; 111,4; 109,6; 107,0; 98,0; 55,91; 55,90; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 374 (100, M^+); 343 (21); 312 (12); 237 (10); 122 (19); 77 (45); p.f.: 97 °C (dec); IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3072; 2958; 2835; 1593; 1516; 1342; 1255; 1026; 856; 794; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$ 375,1339; encontrado 375,1341.

5-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-indolizina (225s).

O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154f**) (112 mg; 0,5 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzene (238,5 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 79% (131 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,36-7,43 (m, 5H); 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,79-6,83 (m, 2H); 6,63-6,66 (m, 2H); 6,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 158,4; 140,1; 134,9; 133,8; 131,9; 130,1; 129,8 (2C); 129,3 (2C); 128,7; 127,2 (2C); 118,1; 114,0 (2C); 113,4; 111,3; 107,0; 97,2; 55,2; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 335 (33, M^{2+}); 333 (100, M^+); 318 (22); 290 (155); 254 (135); 166 (4); 149 (17); 127 (23); 77 (2); p.f.: 108 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3086; 2937; 2833; 1600; 1427; 1251; 1089; 1028; 790; 725; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO} + \text{H}^+$ 334,0993; encontrado 334,0999.

2-(4-metoxifenil)-5-(4-nitrofenil)-indolizina (225t).

O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154f**) (112 mg; 0,5 mmol) 1-iodo-4-nitrobenzeno (249 mg; 1 mmol) como um sólido vermelho escuro em 70% (120 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,70-6,74 (m, 2H); 6,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 158,7; 147,9; 141,6; 132,0; 131,99; 129,3 (2C); 128,5; 128,4; 127,3 (2C); 124,4 (2C); 119,3; 117,9; 114,1 (2C); 112,6; 106,2; 98,2; 55,2; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 344 (100, M^+); 298 (16); 255 (18); 228 (8); 172 (4); 148 (12); 127 (15); 77 (2); p.f.: 100 - 102 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3078; 3001; 2954; 1600; 1514; 1431; 1344; 1253; 1031; 856; 790; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 345,1234; encontrado 345,1241.

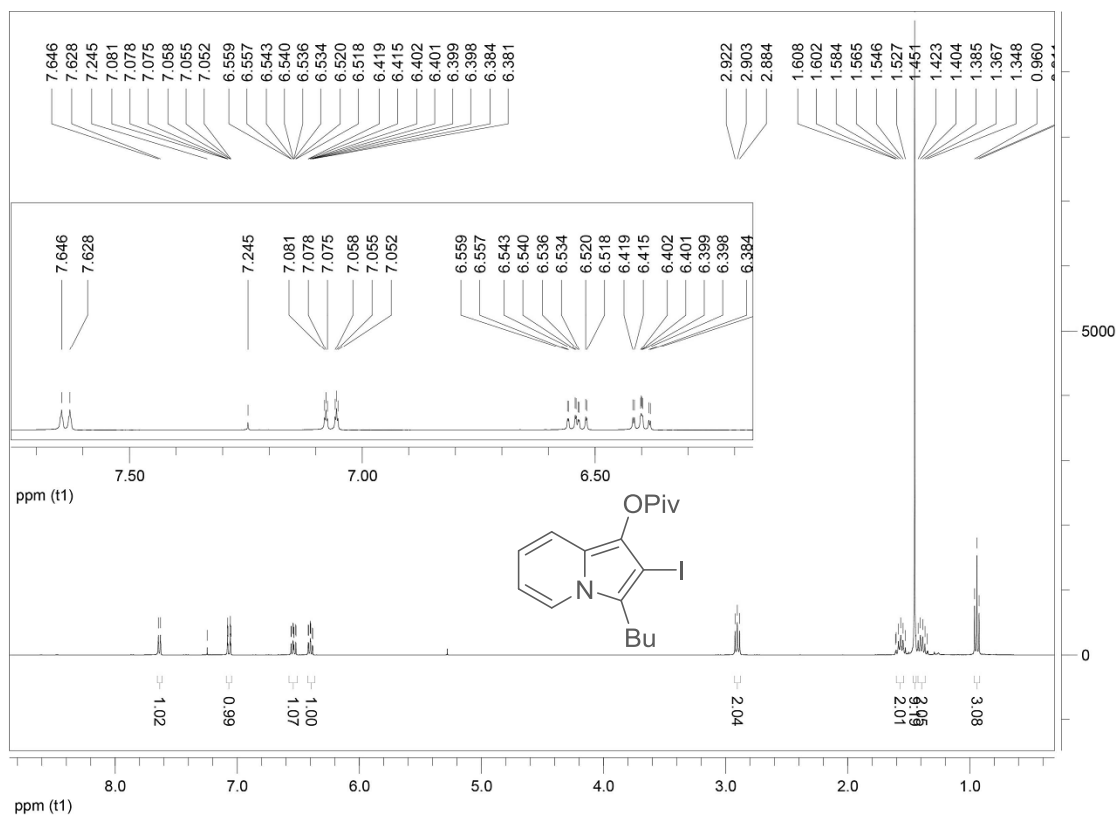
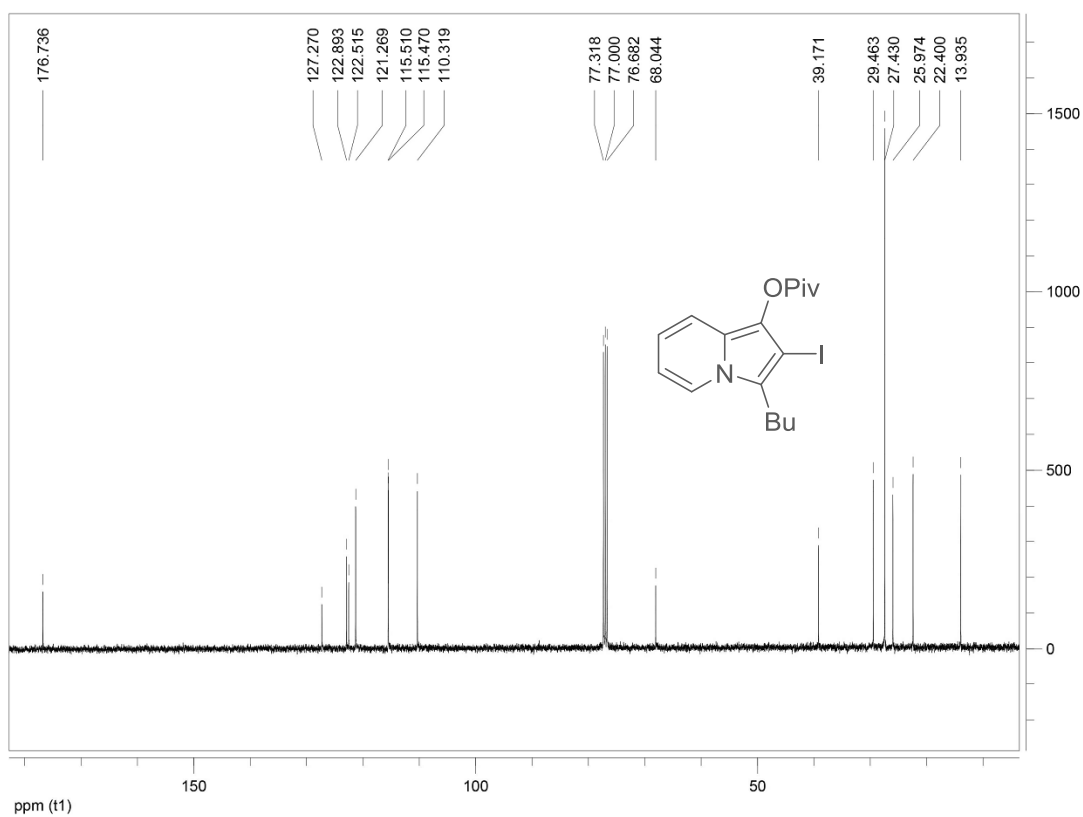
2-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-(*p*-tolil)-indolizina (225u).

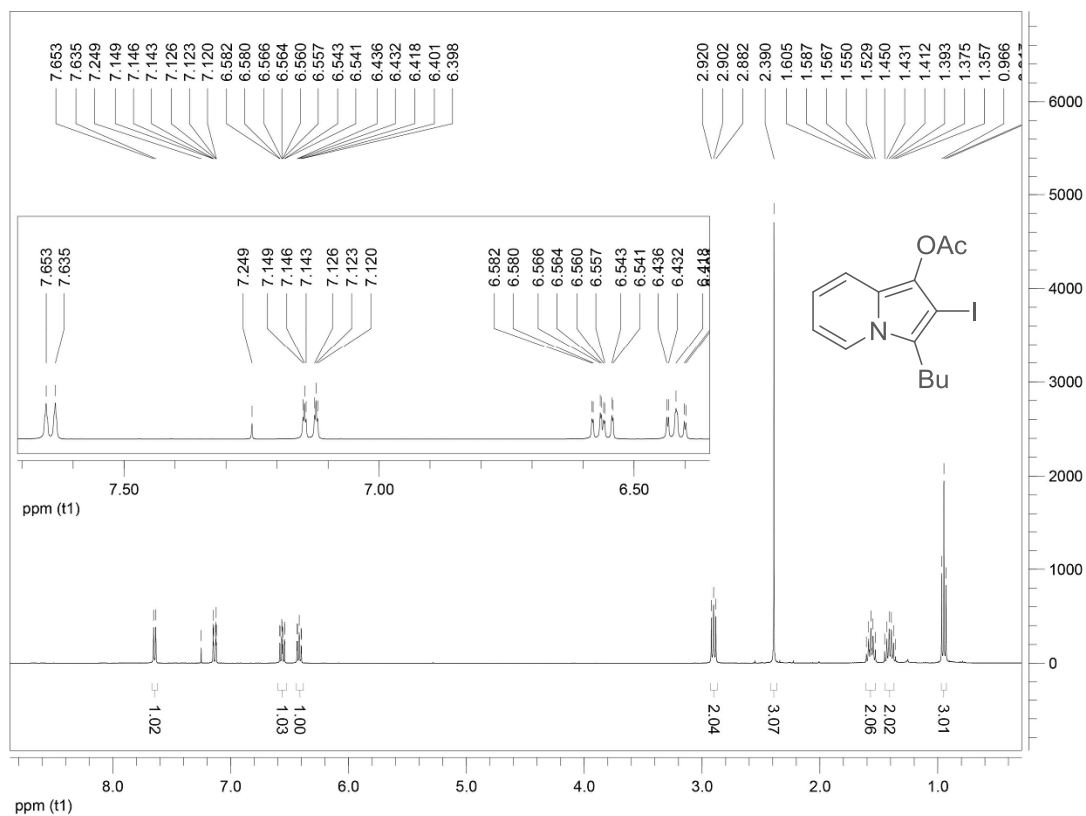
O produto foi obtido a partir da 2-arilindolizina (**154e**) (136 mg; 0,5 mmol) 4-iodotolueno (218 mg; 1 mmol) como um sólido verde escuro em 65% (117 mg) de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,90-7,94 (m, 1H); 7,63,7,65 (m, 3H); 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,27-7,31 (m, 3H); 7,17-7,22 (m, 2H); 6,81 (s, 1H); 6,69 (m, 1H); 6,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157,2; 155,0; 153,4; 139,1; 136,8; 134,9; 132,4; 130,7; 129,7 (2C); 129,5; 128,6; 128,3 (2C); 126,9; 125,5; 123,9; 118,8; 117,7; 113,9; 111,1; 107,9; 105,6; 97,1; 55,2; 21,3; p.f.: 90 - 93 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3026; 2953; 2916; 2868; 1604; 1502; 1255; 1033; 783; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}^+$ 364,1696; encontrado 364,1694.

6.2.14. Medidas fotofísicas

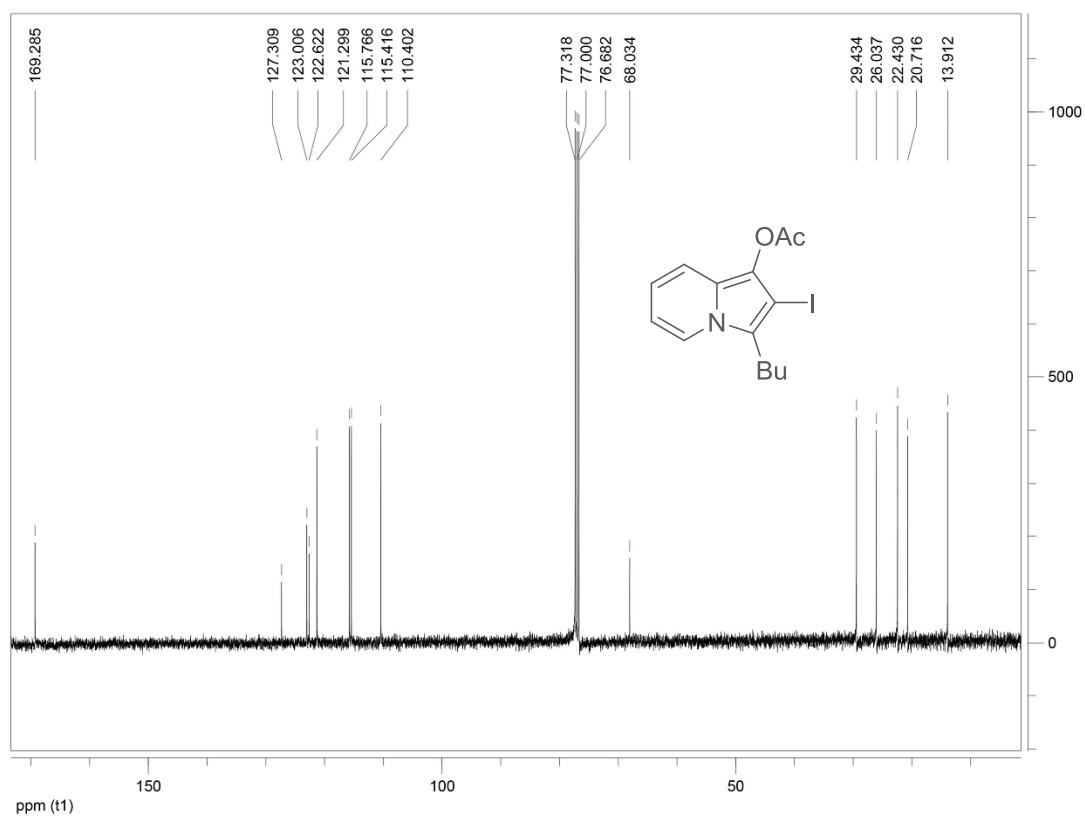
Os espectros de absorção foram determinados em DMSO, utilizando um espectrofotômetro de UV-VIS Shimadzu-2550. Os espectros de fluorescência foram registrados no Perkin Elmer LS-55 pela excitação das amostras em seus comprimentos de onda de mais baixa energia (320-395 nm). A fenda de excitação e emissão foram de 10 nm e 3 nm, respectivamente. Os rendimentos quânticos de emissão (Φ_f) foram determinados, a partir de espectros de fluorescência corrigidos, usando uma solução de sulfato de quinina em 0,1 N H₂SO₄ como um padrão ($\Phi_f = 0,55$). Todas as medidas espectrofotométricas foram realizadas em uma cubeta de quartzo com 1 cm comprimento. Decaimentos de fluorescência foram baseados na técnica estroboscópico (strobe). A fonte de excitação foi a luz pulsada (LED), que mede a intensidade da fluorescência em diferentes intervalos de tempo após o pulso. Tempo de vida de fluorescência foram determinados a partir dos decaimentos, usando o Software da Easy Life VTM e corrigidos para mono e bi-decaimento exponencial.

Anexos

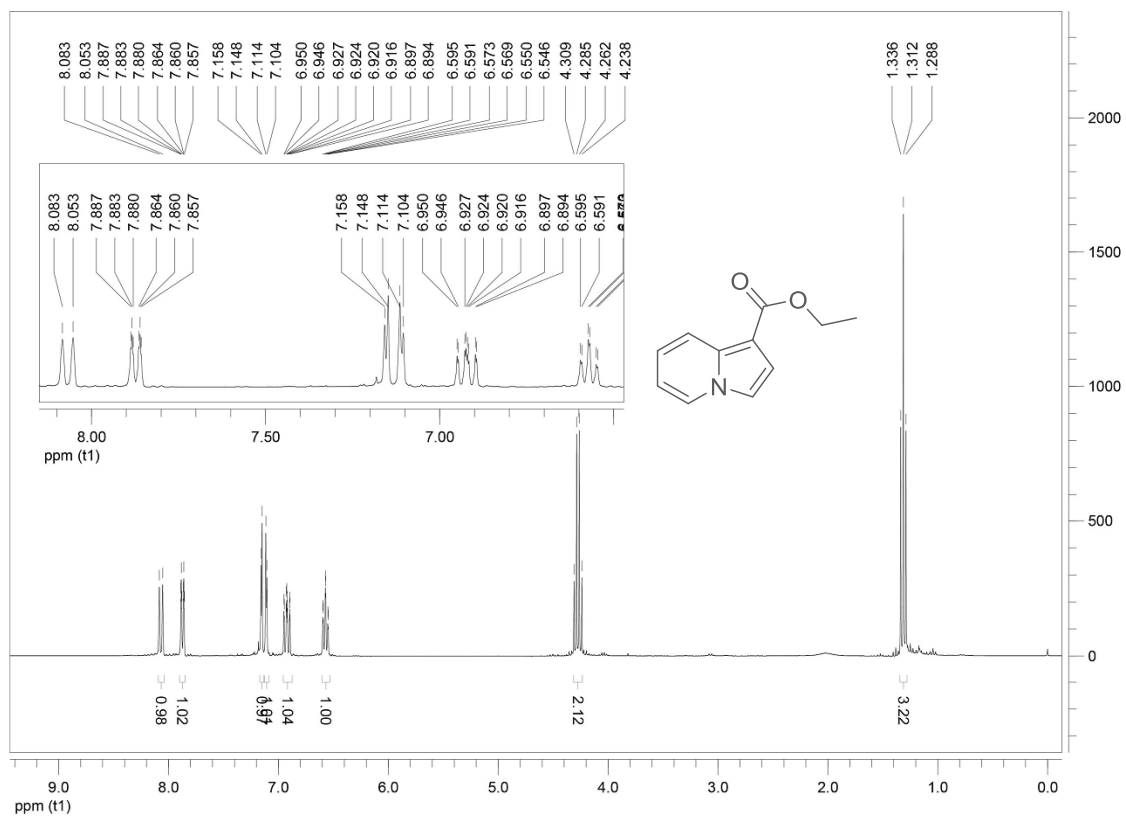
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 147aEspectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 147a



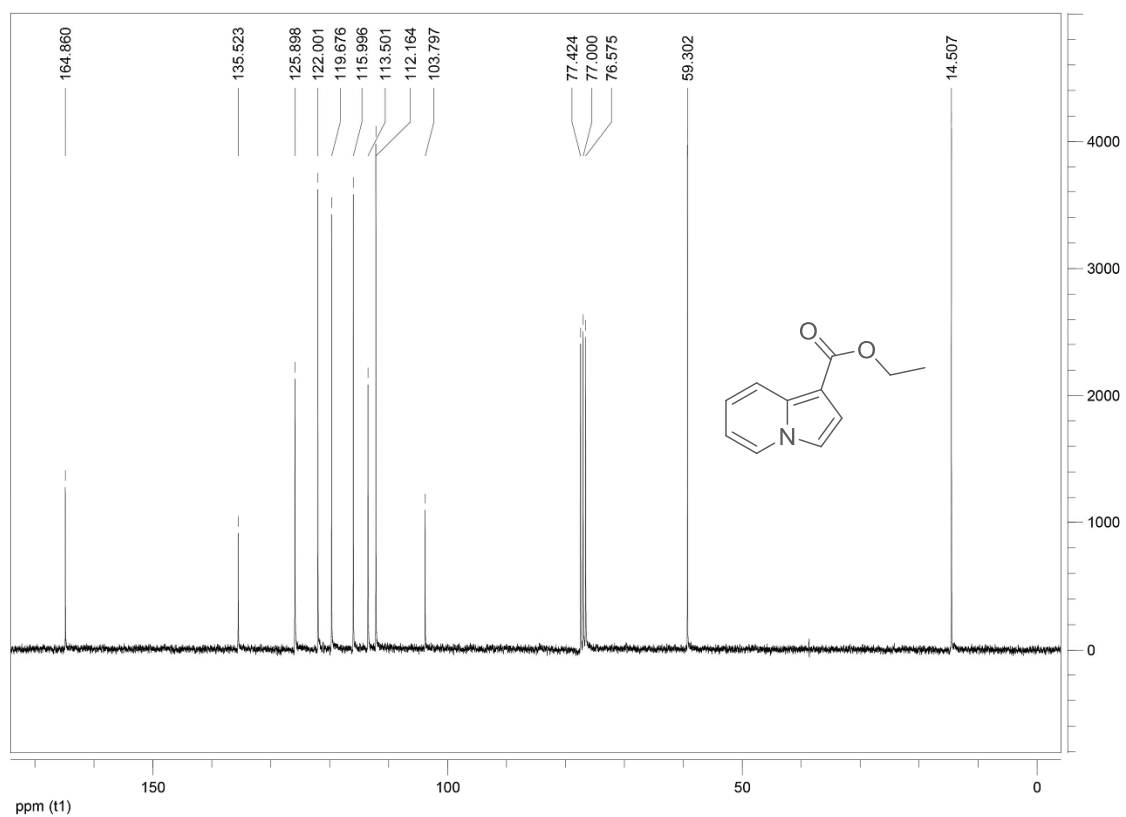
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 147b



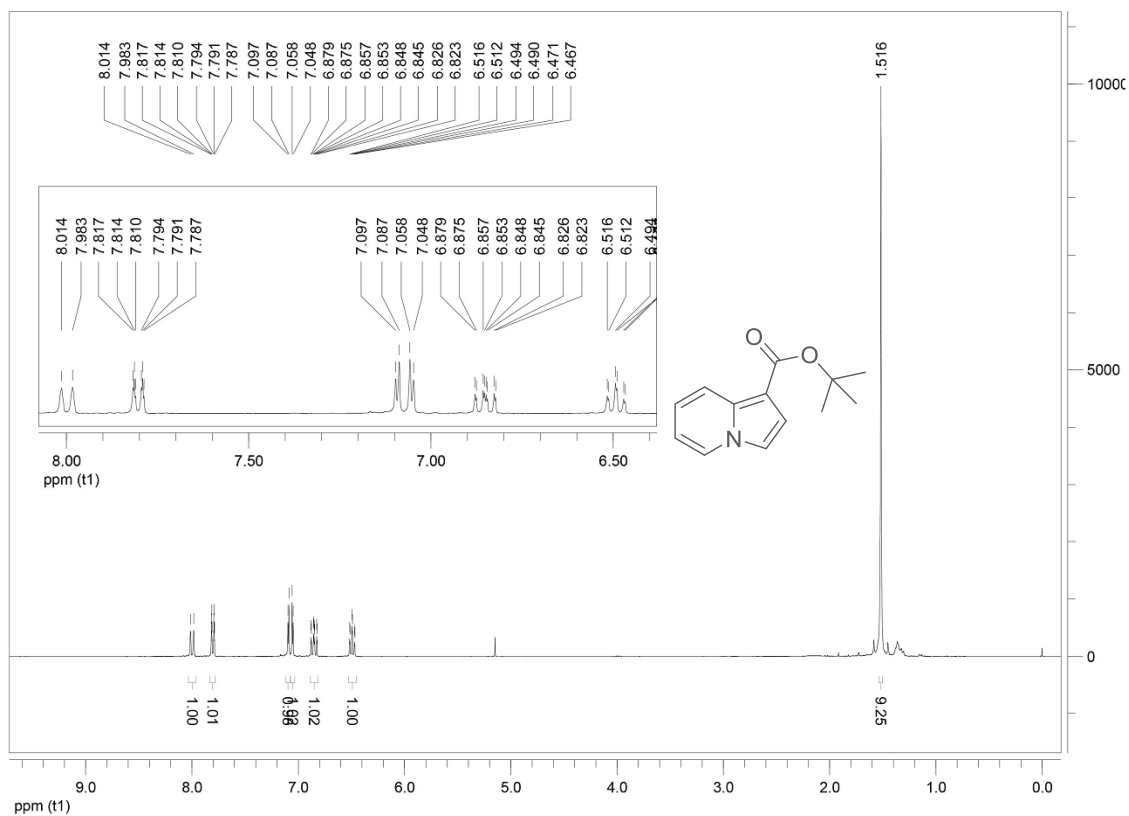
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 147b



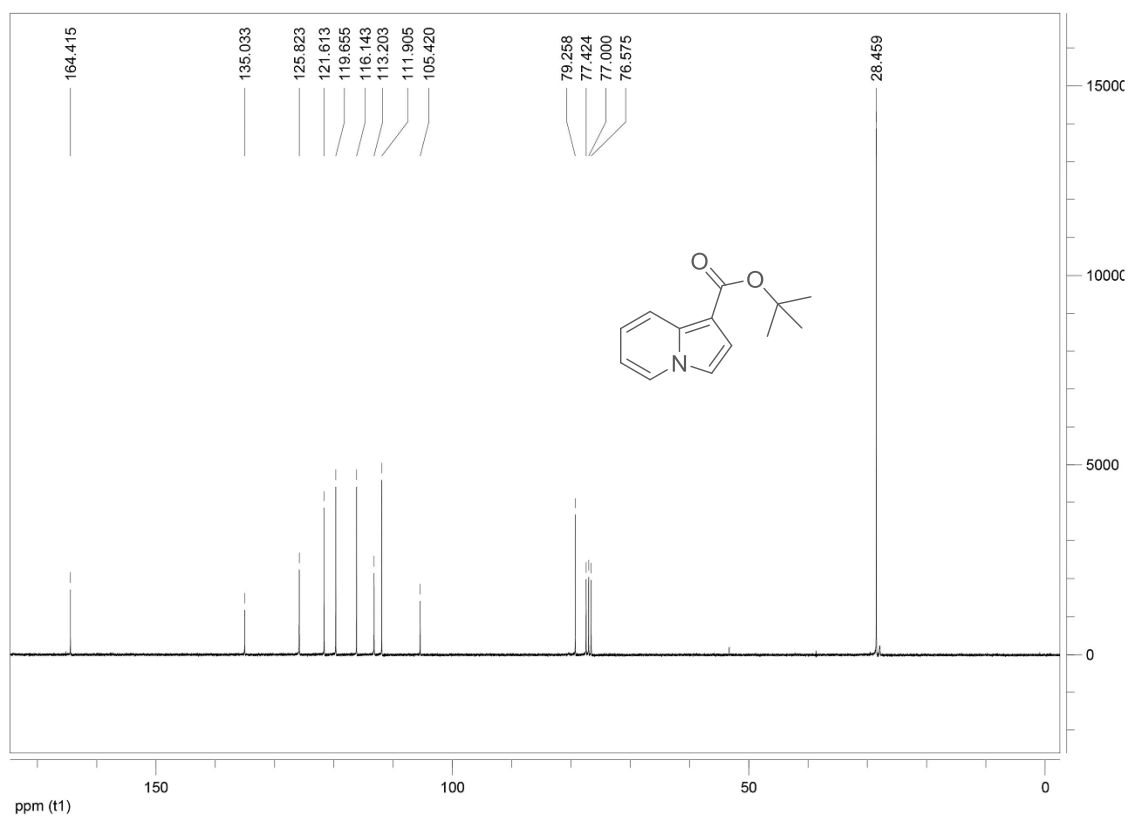
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 151a



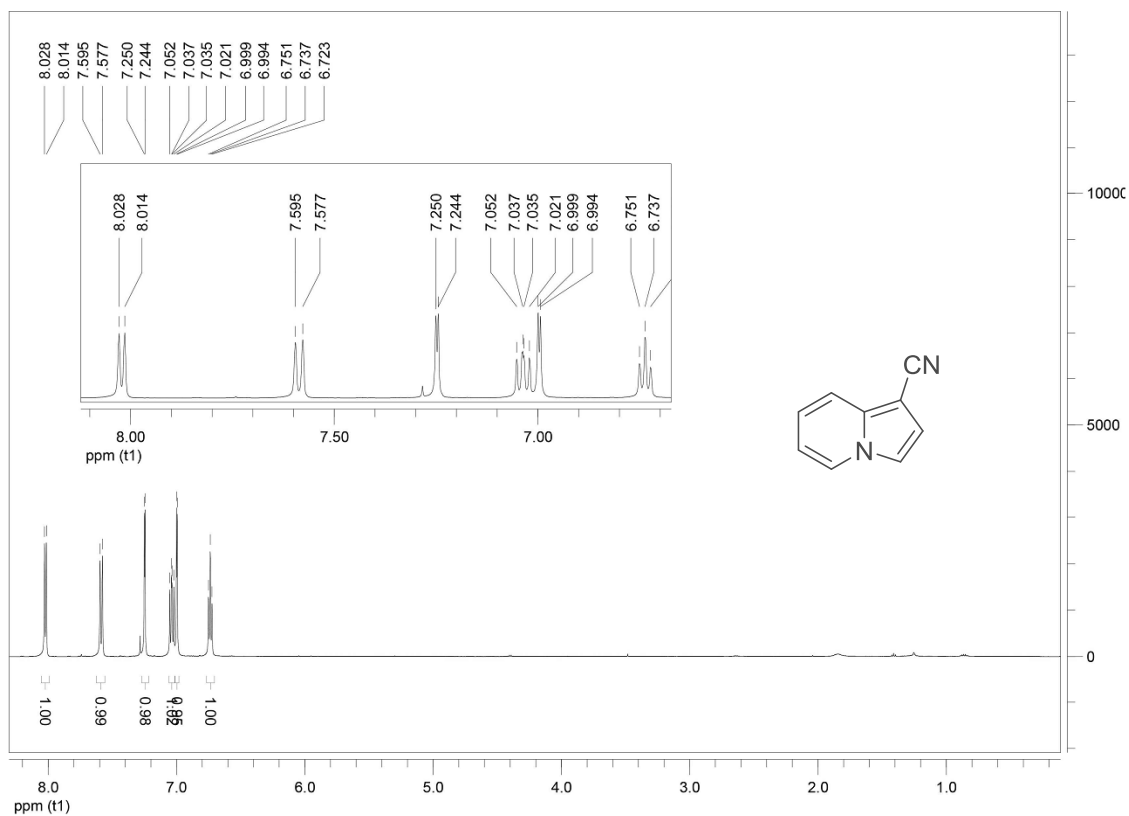
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 151a



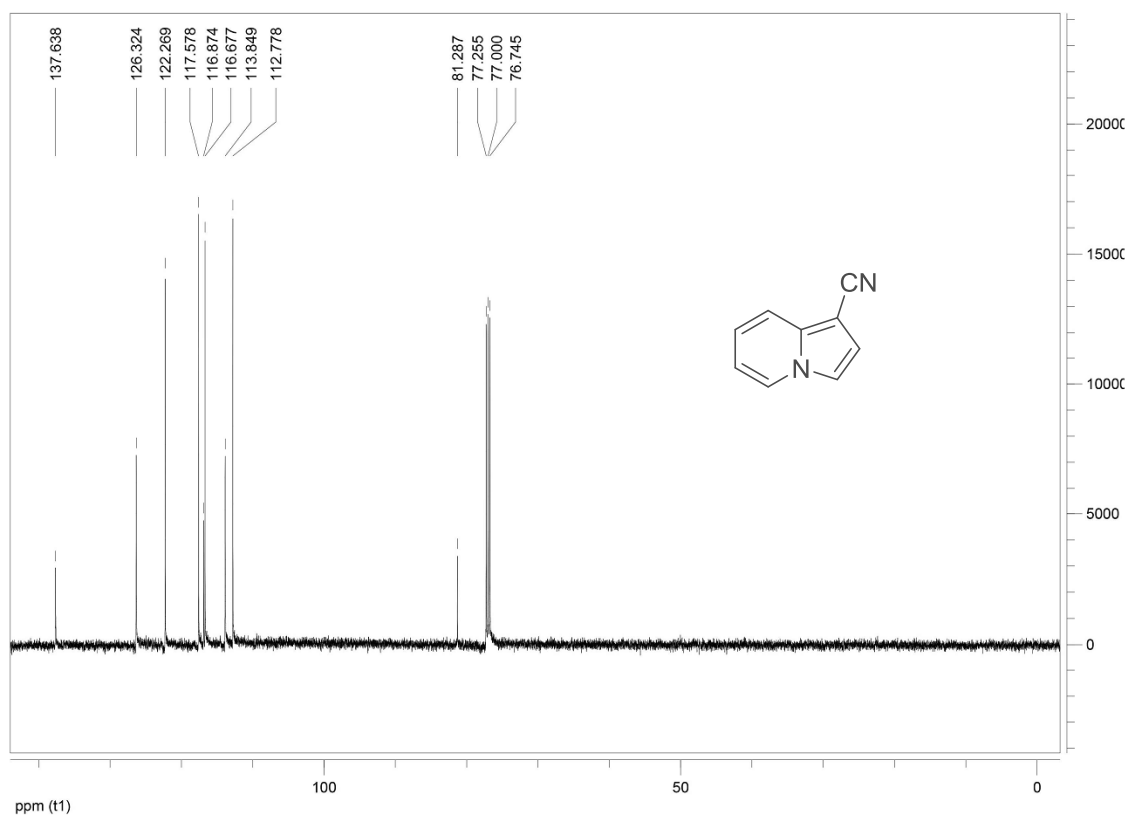
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 151b



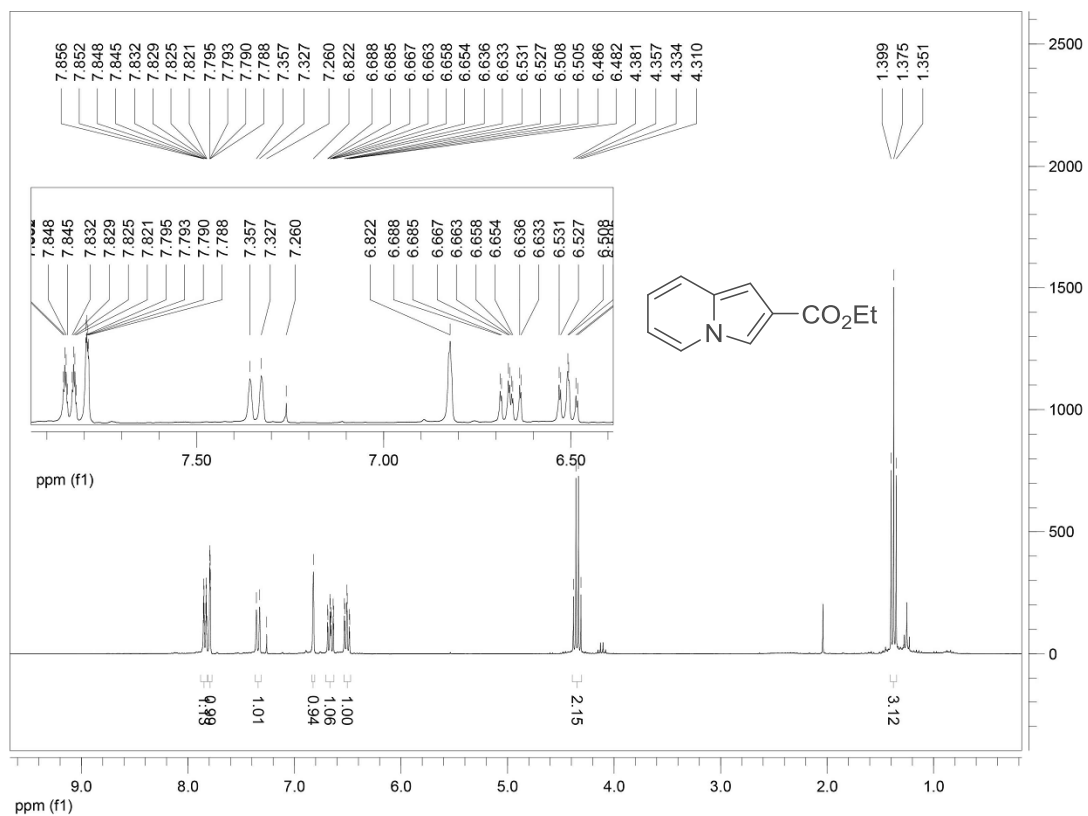
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 151b



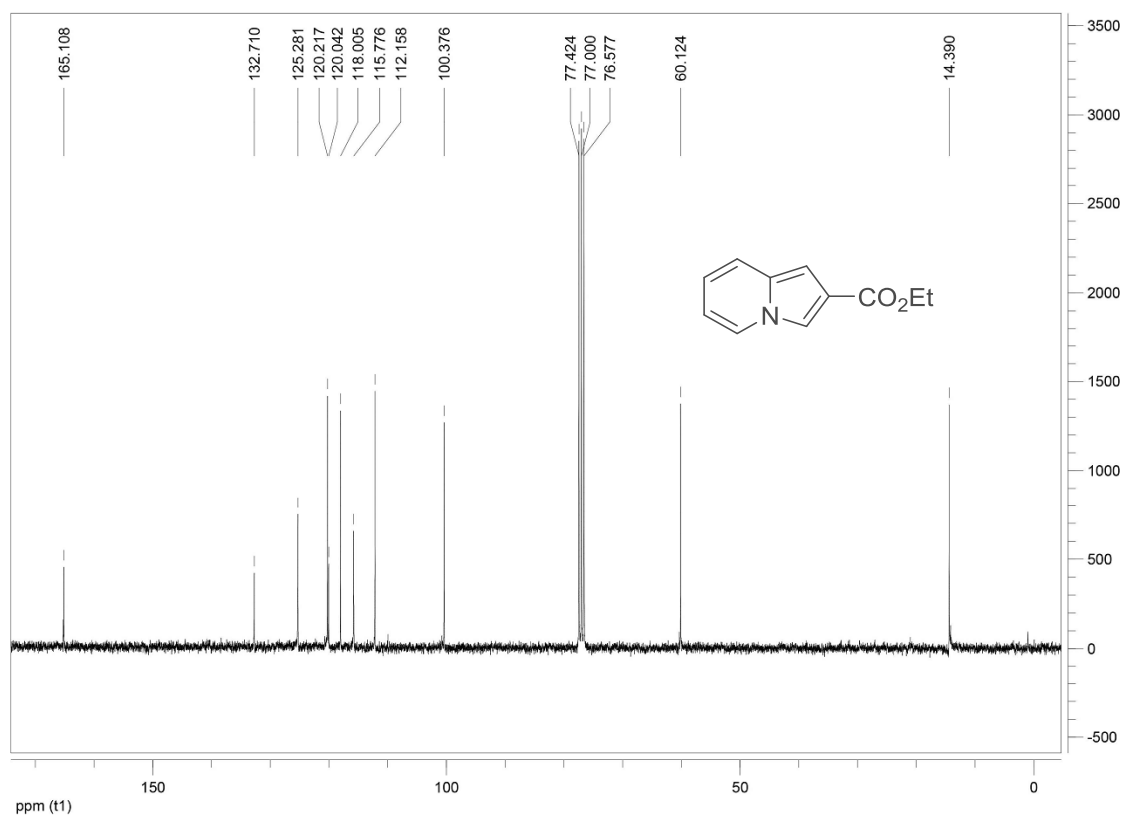
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 151c



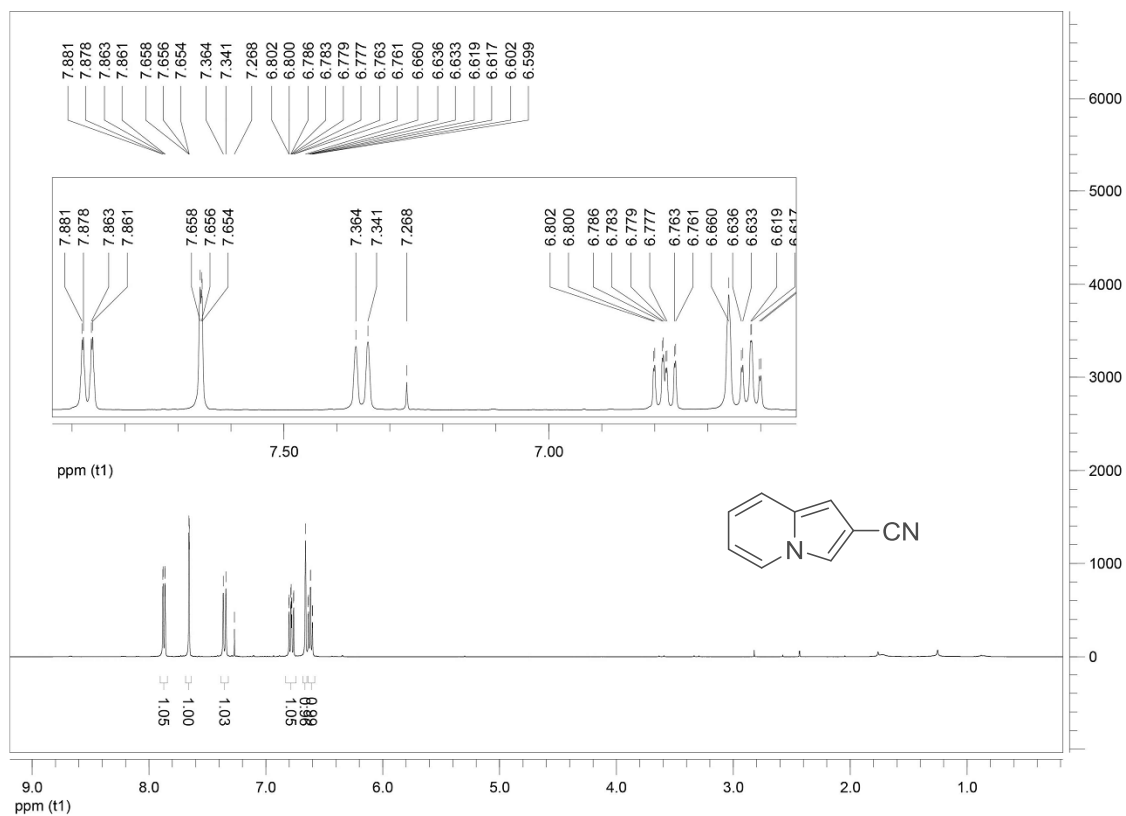
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 151c



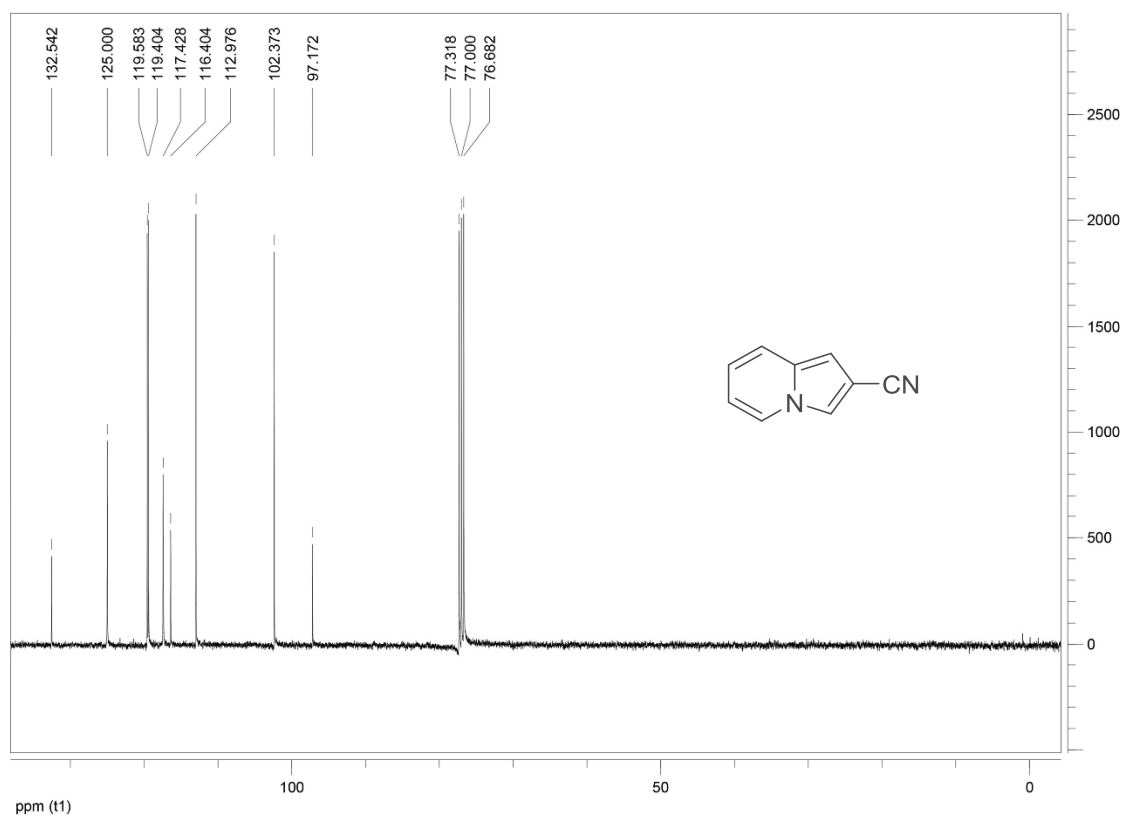
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 152a



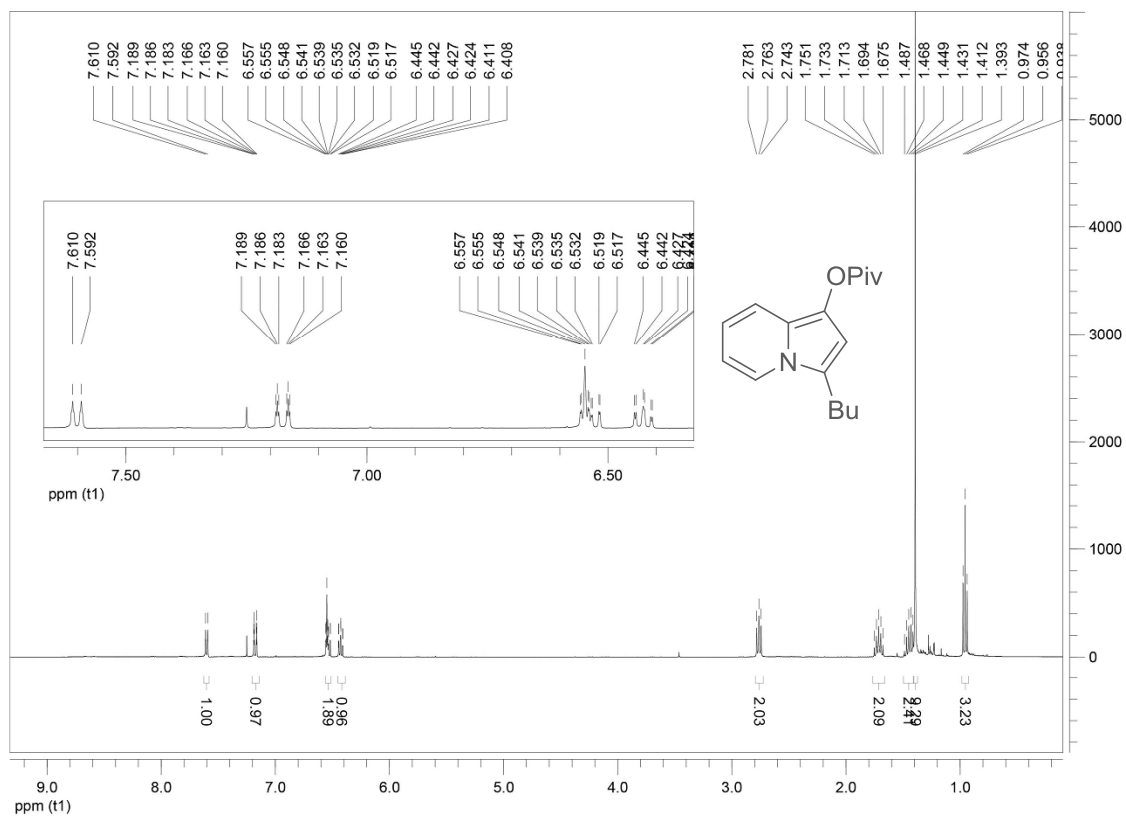
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 152a



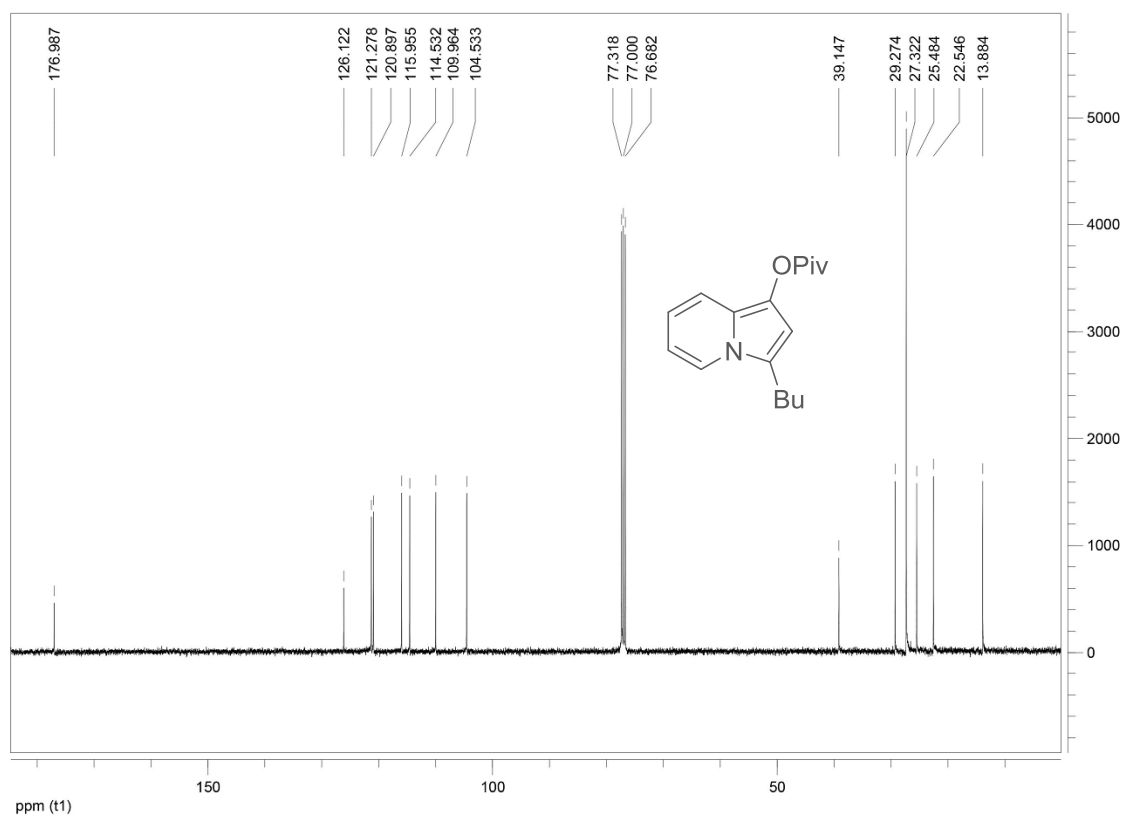
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 152b



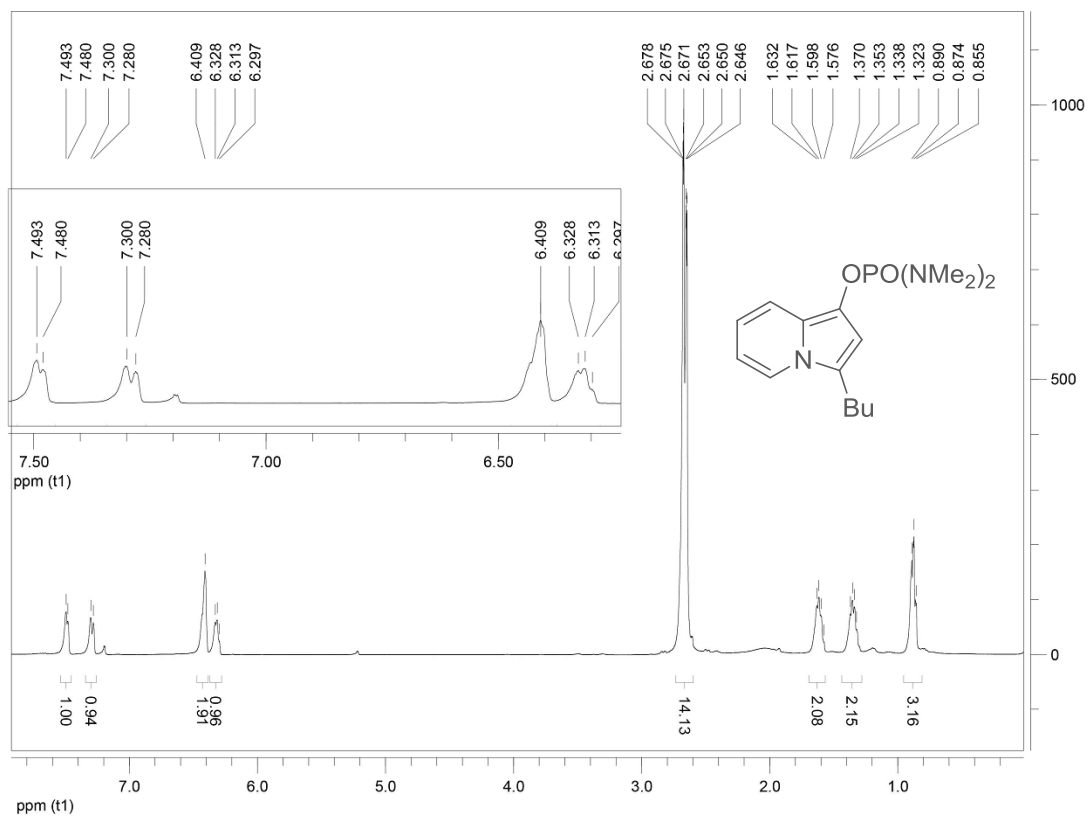
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 152b



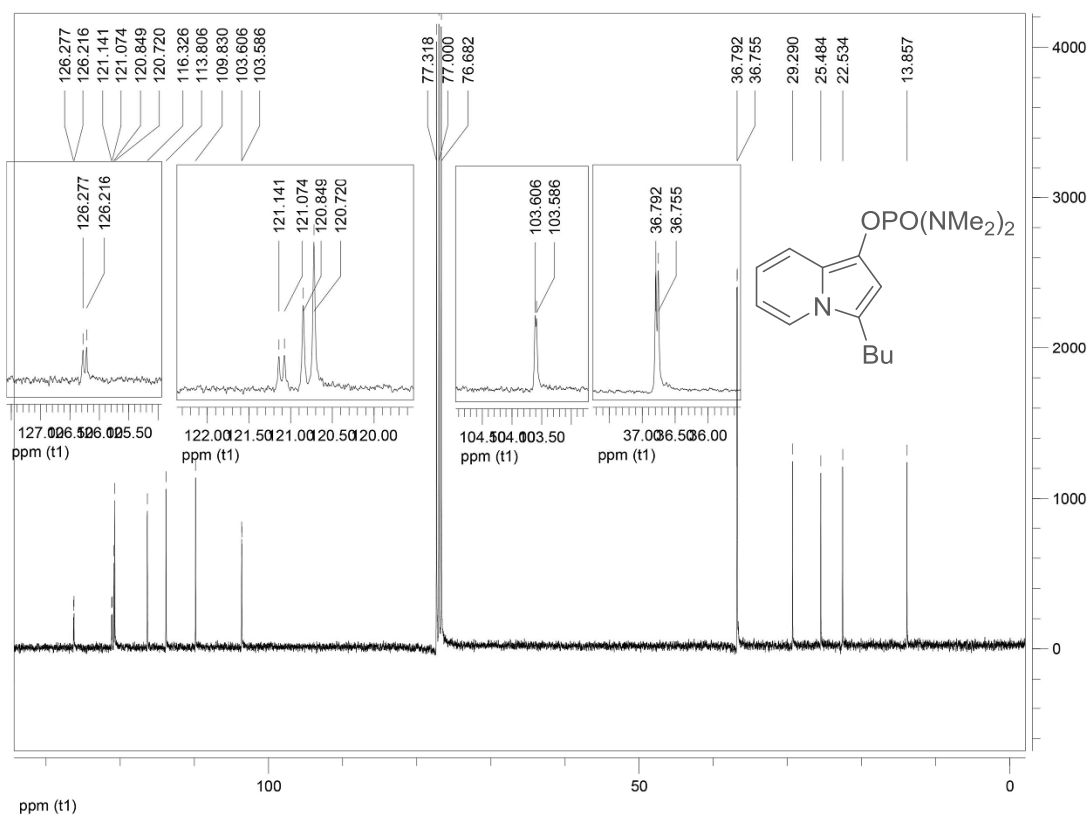
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 153a



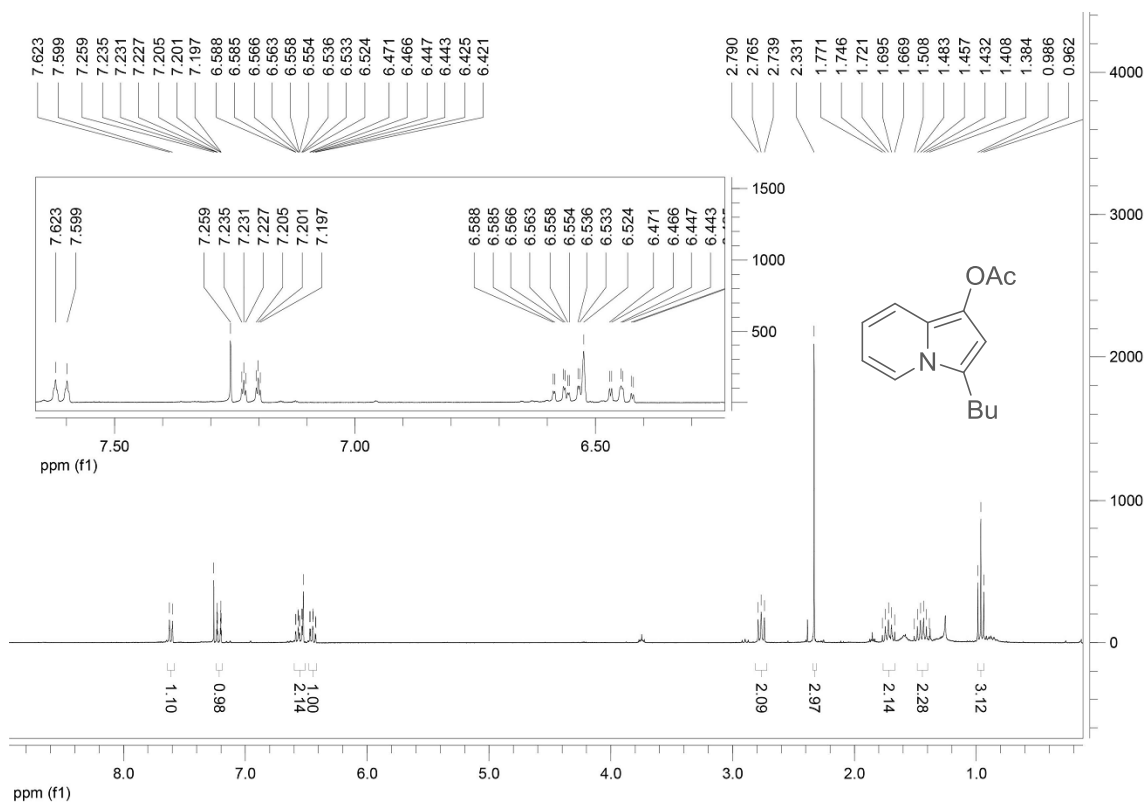
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 153a



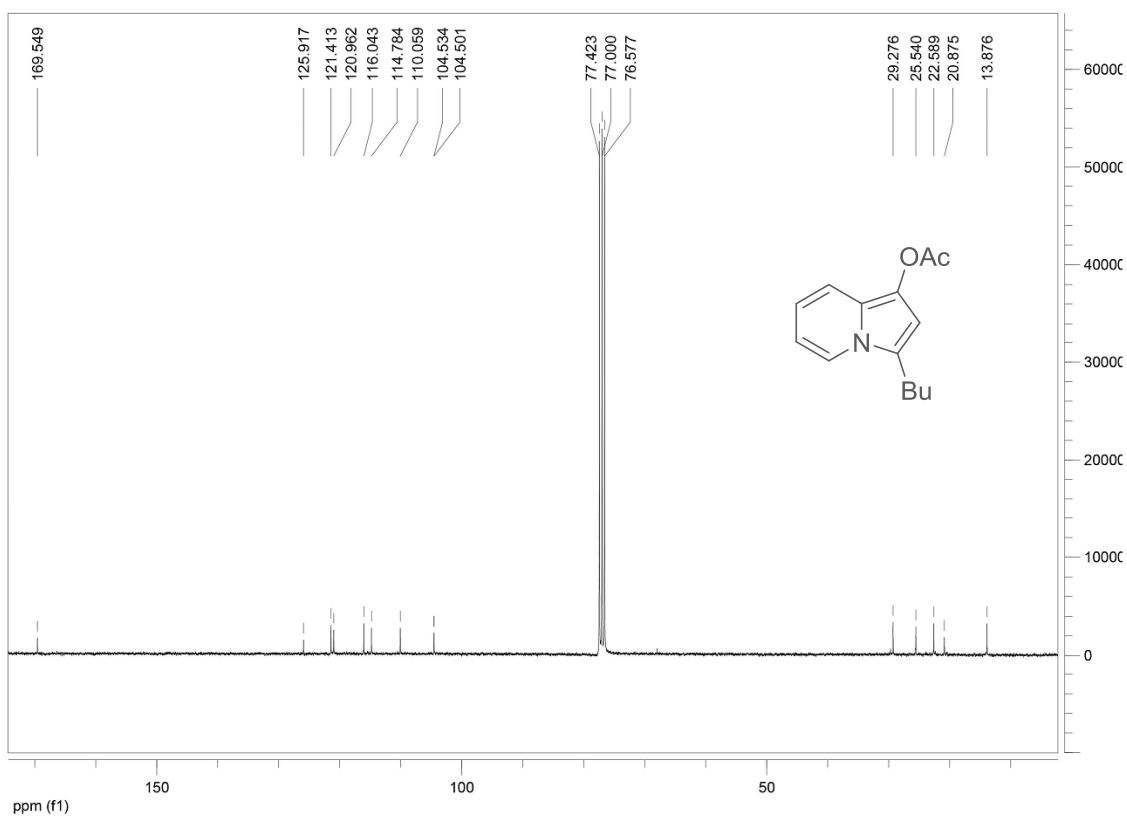
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 153b



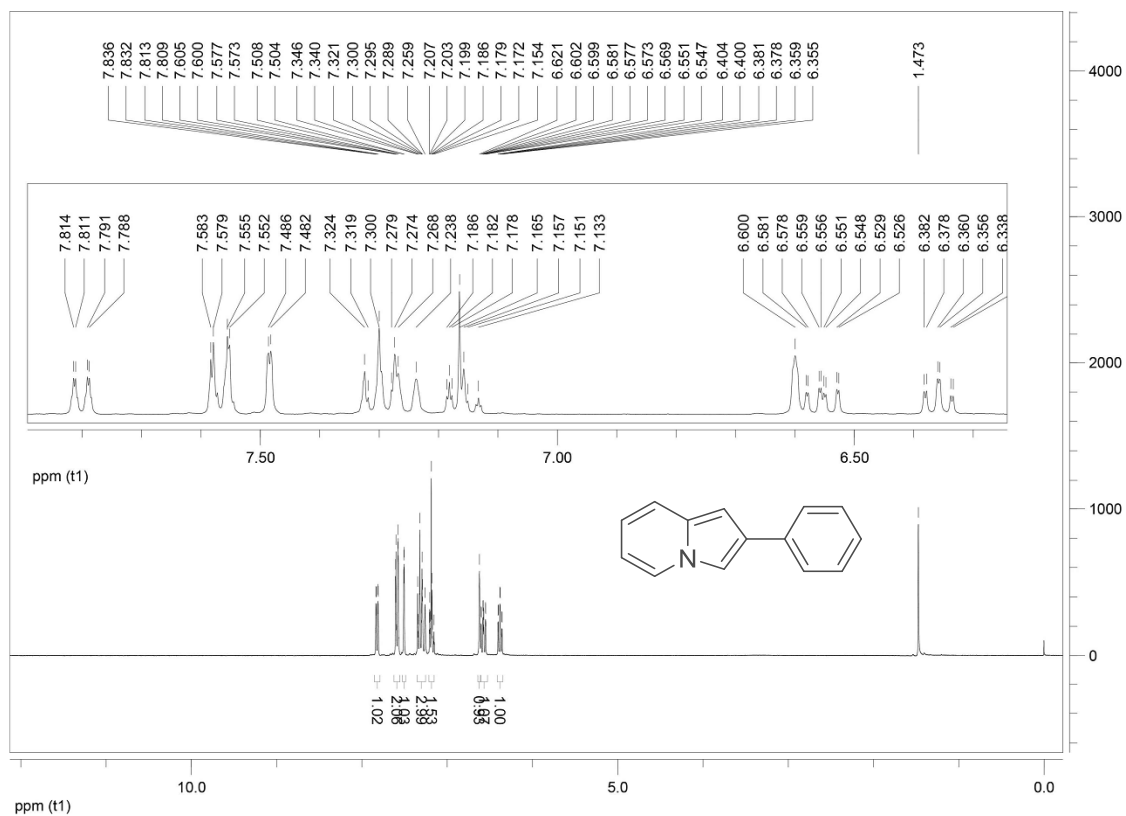
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 153b



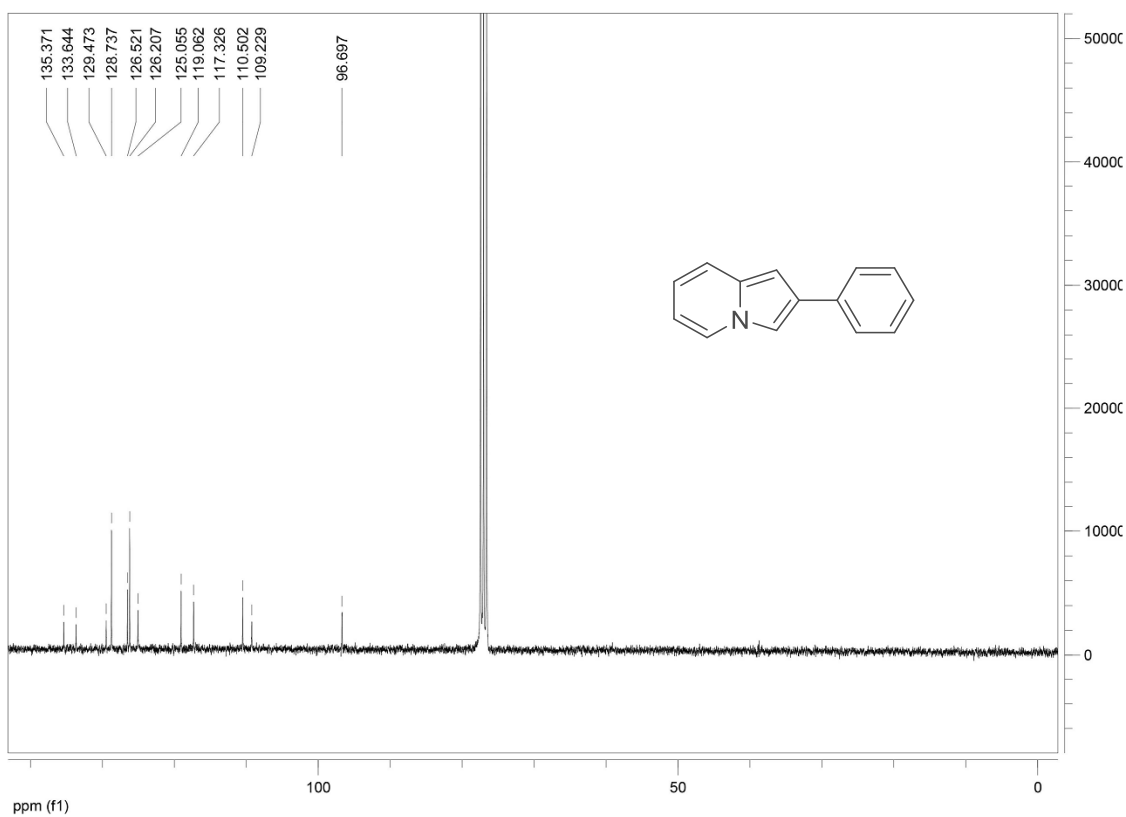
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 153c



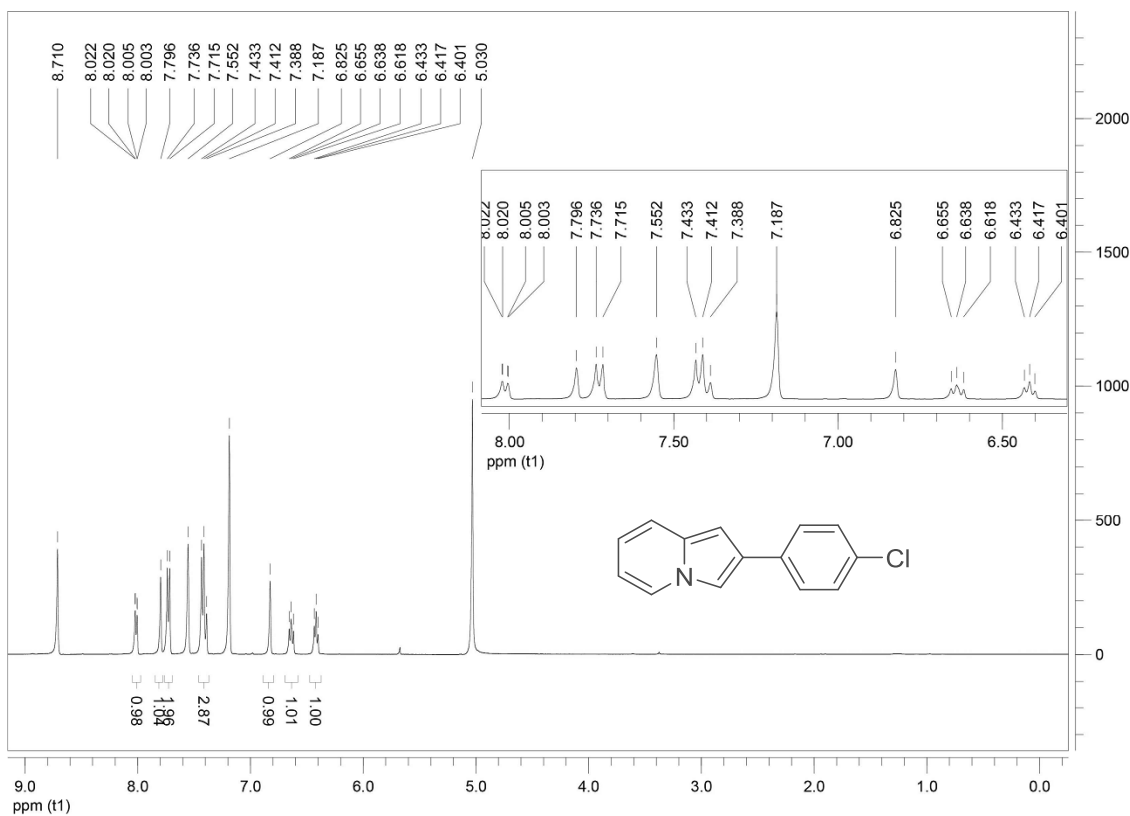
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 153c



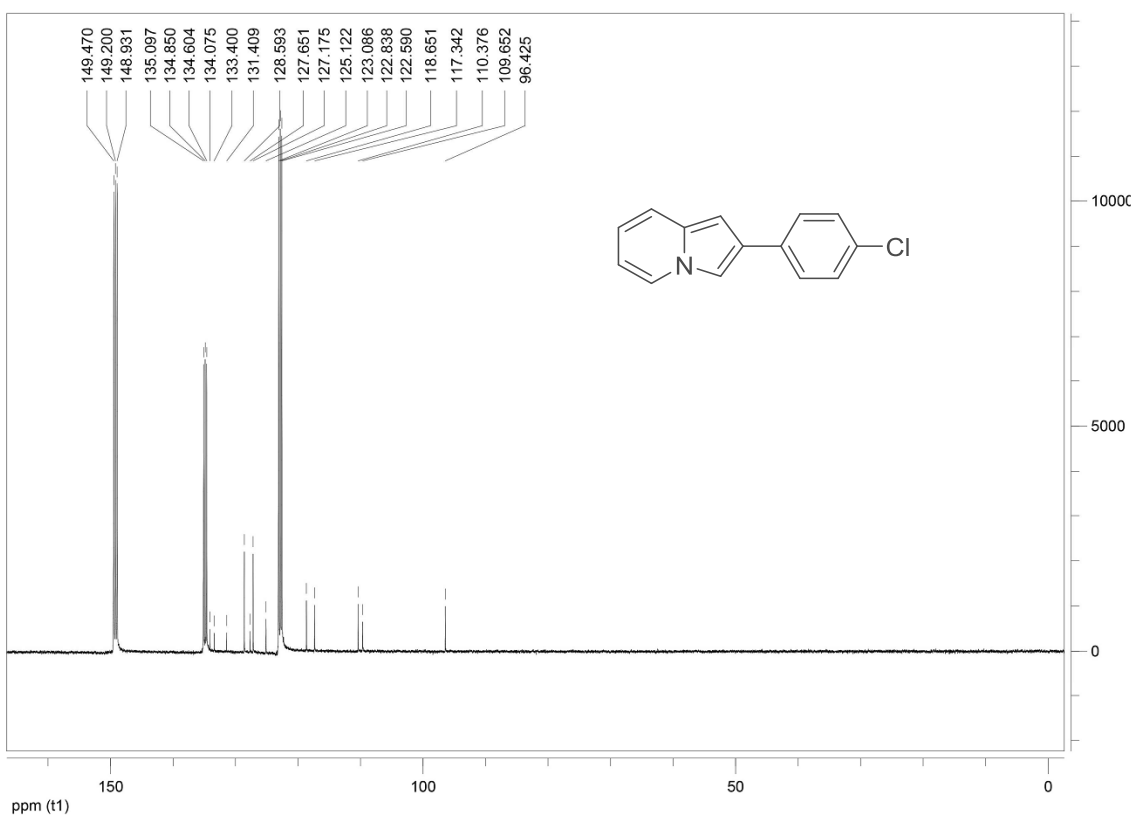
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 154a



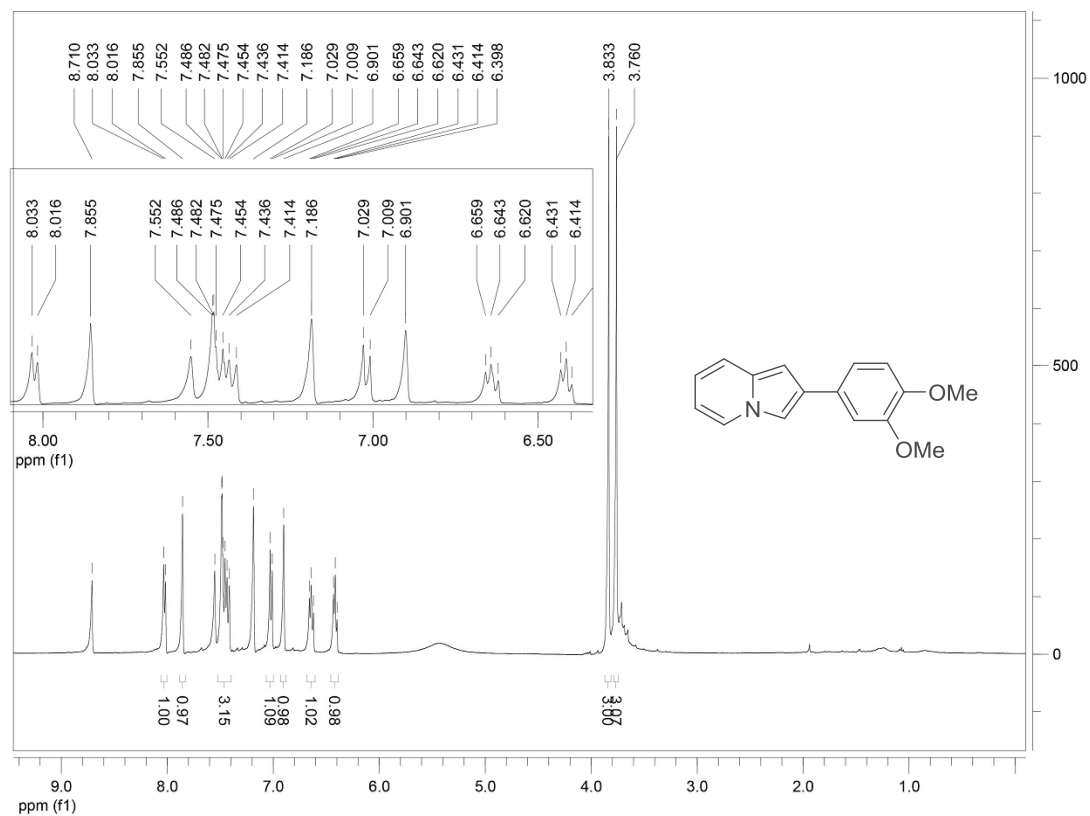
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 154a



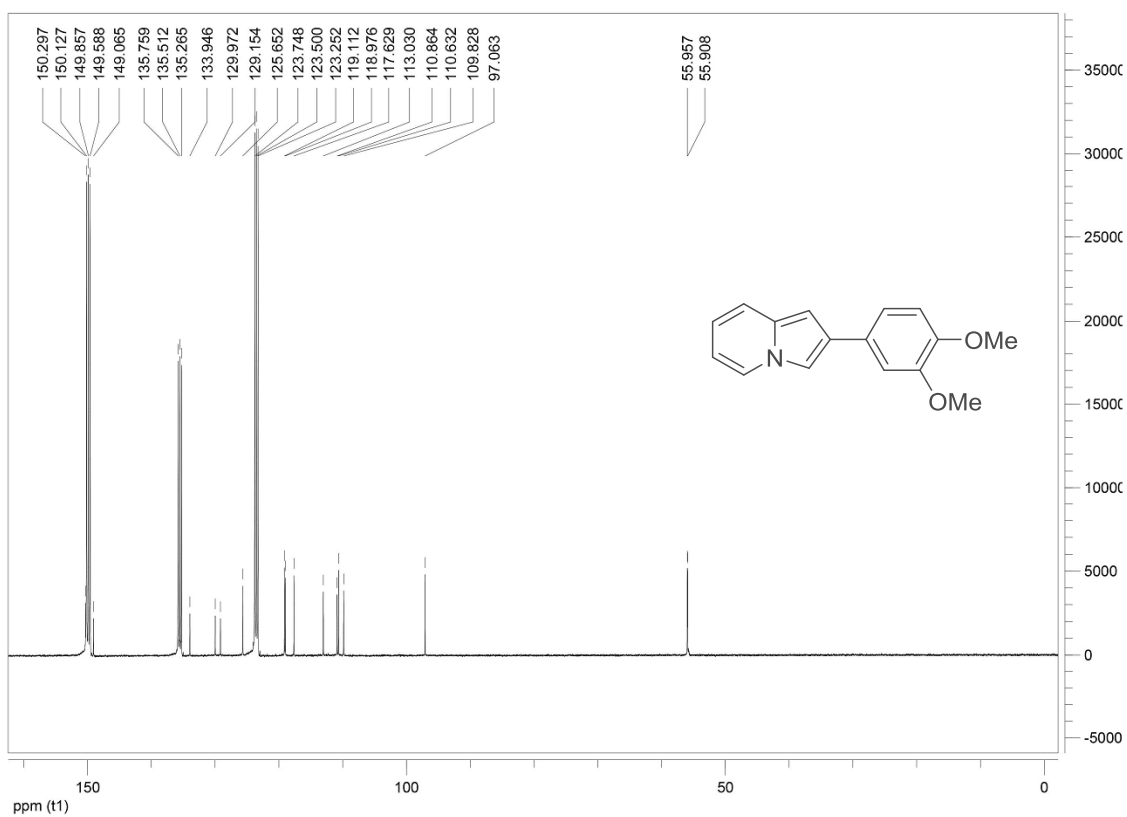
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154b



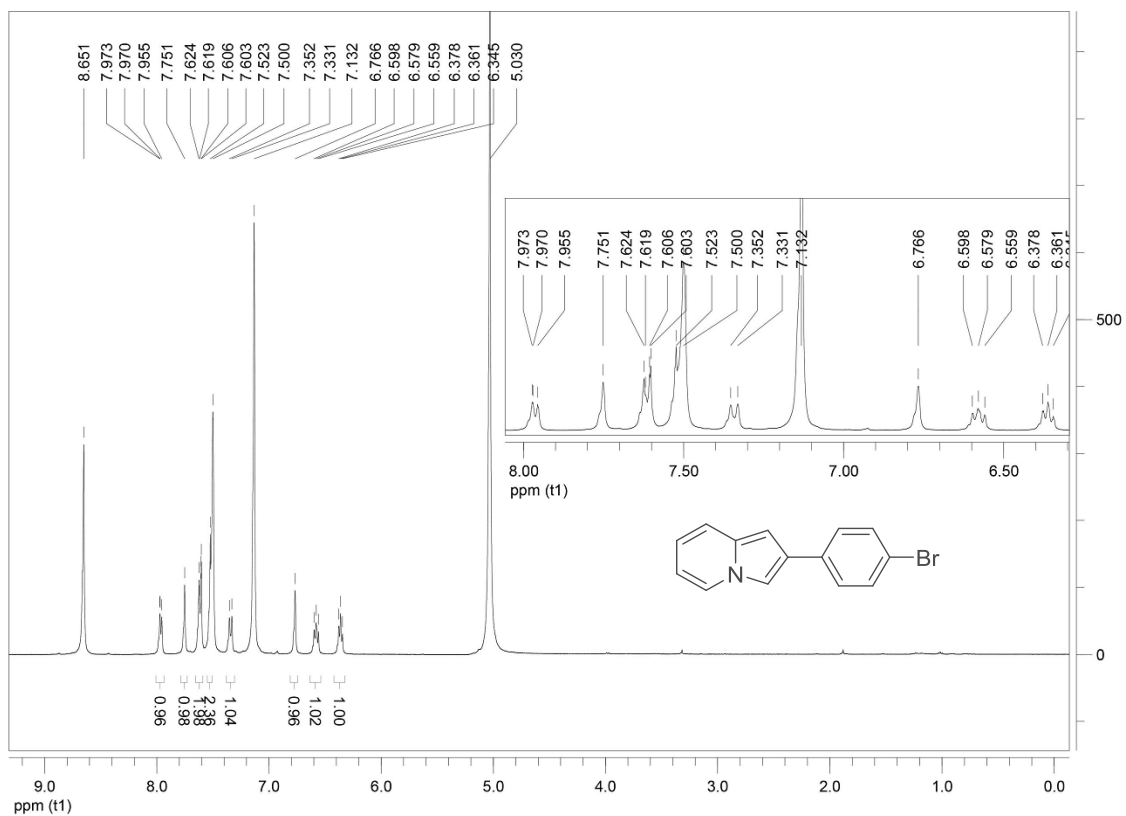
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154b



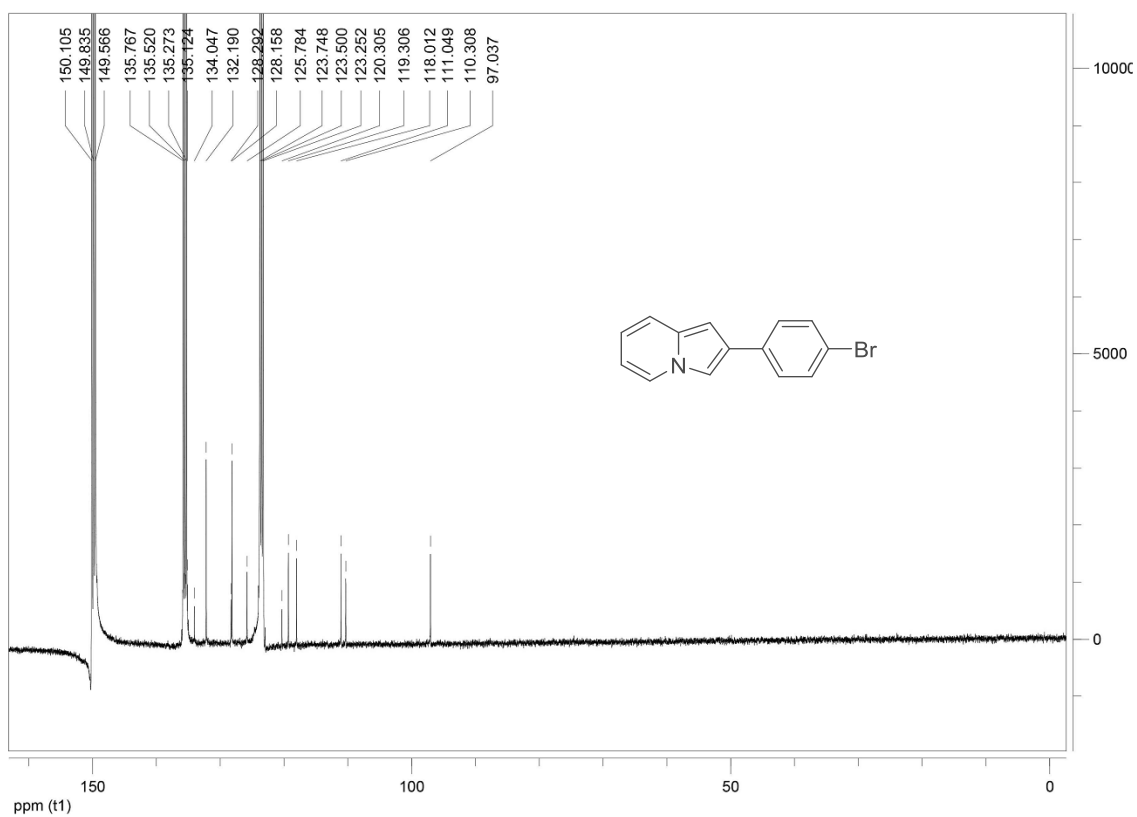
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, C₅D₅N) do composto 154c



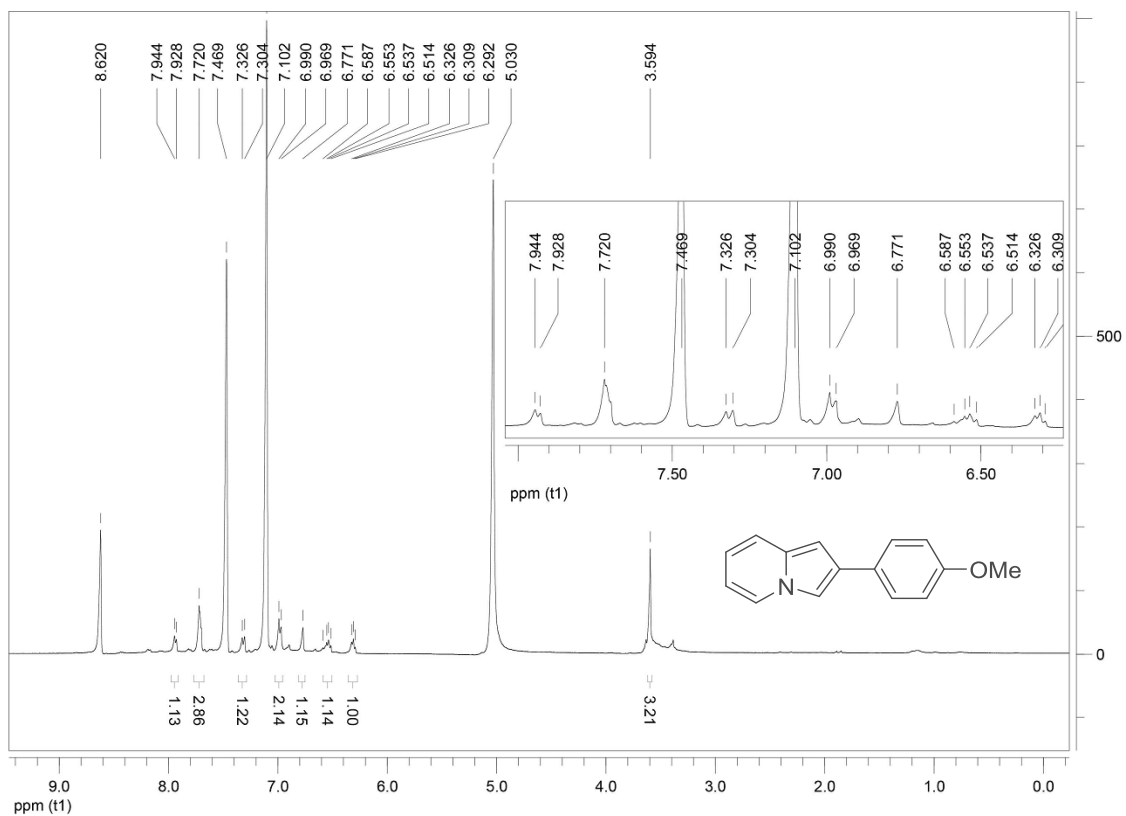
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, C₅D₅N) do composto 154c



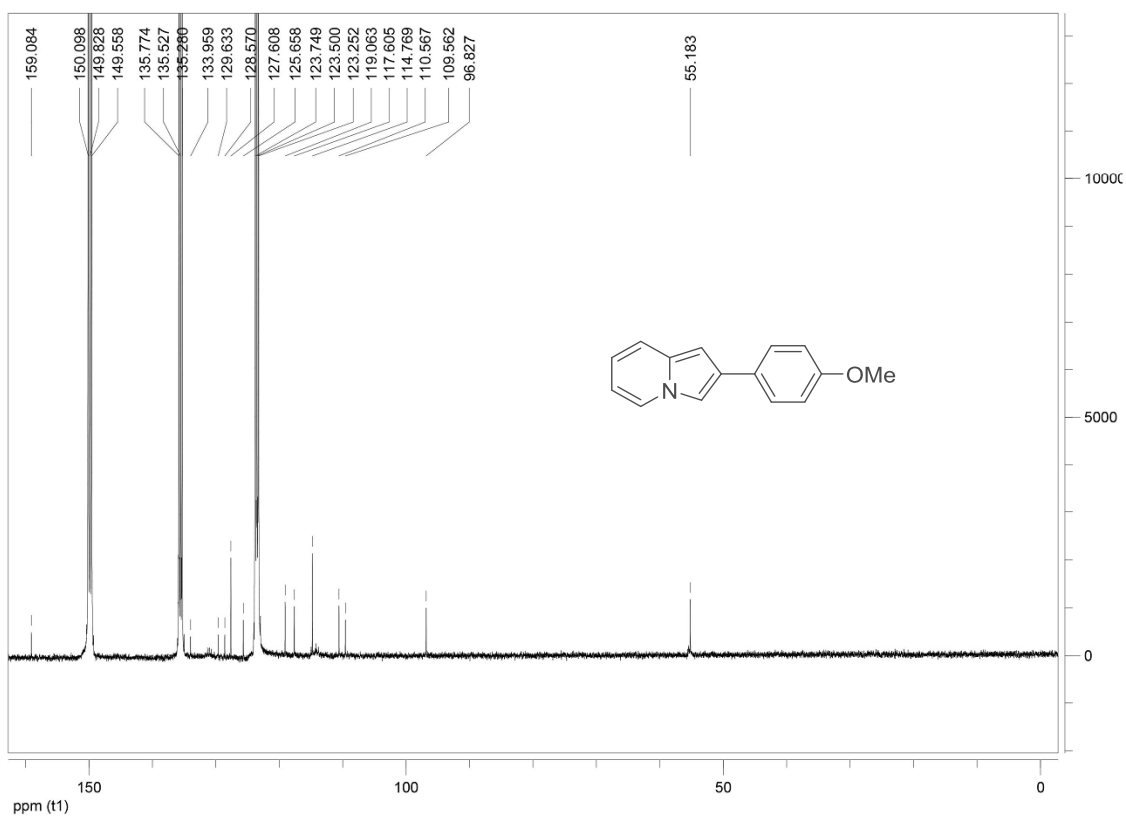
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154d



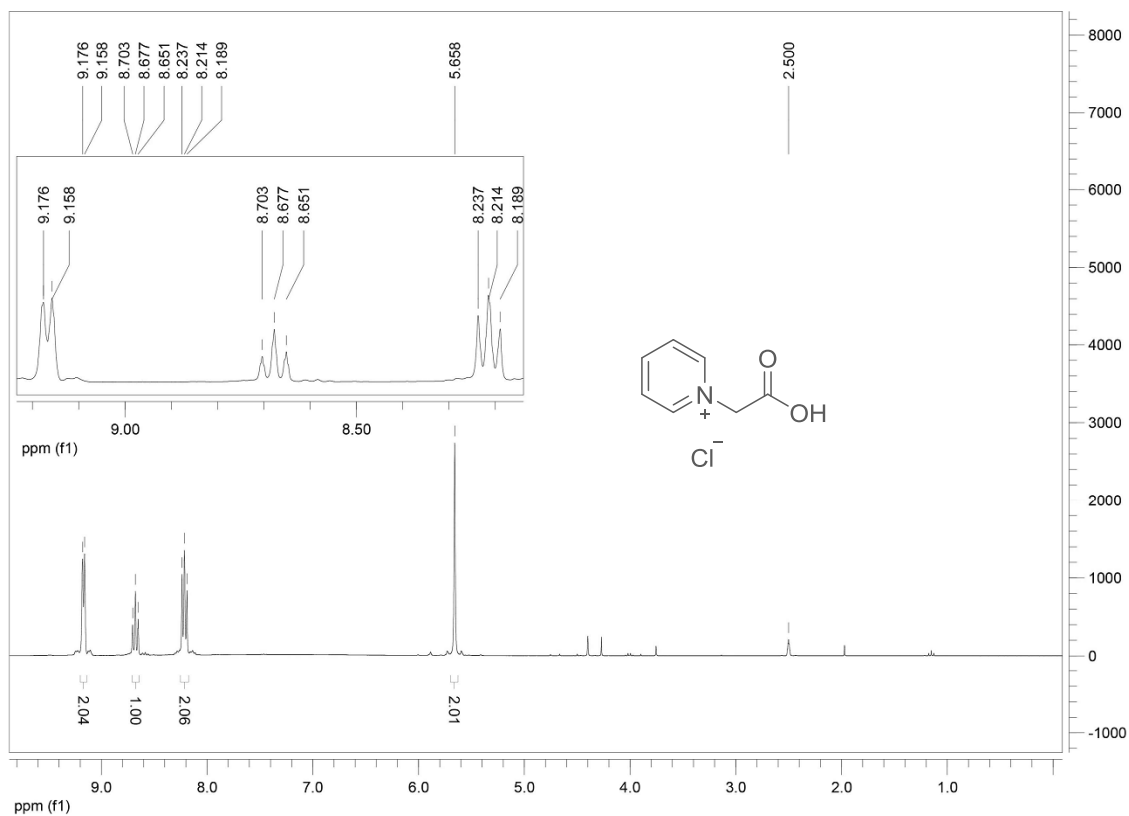
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154d



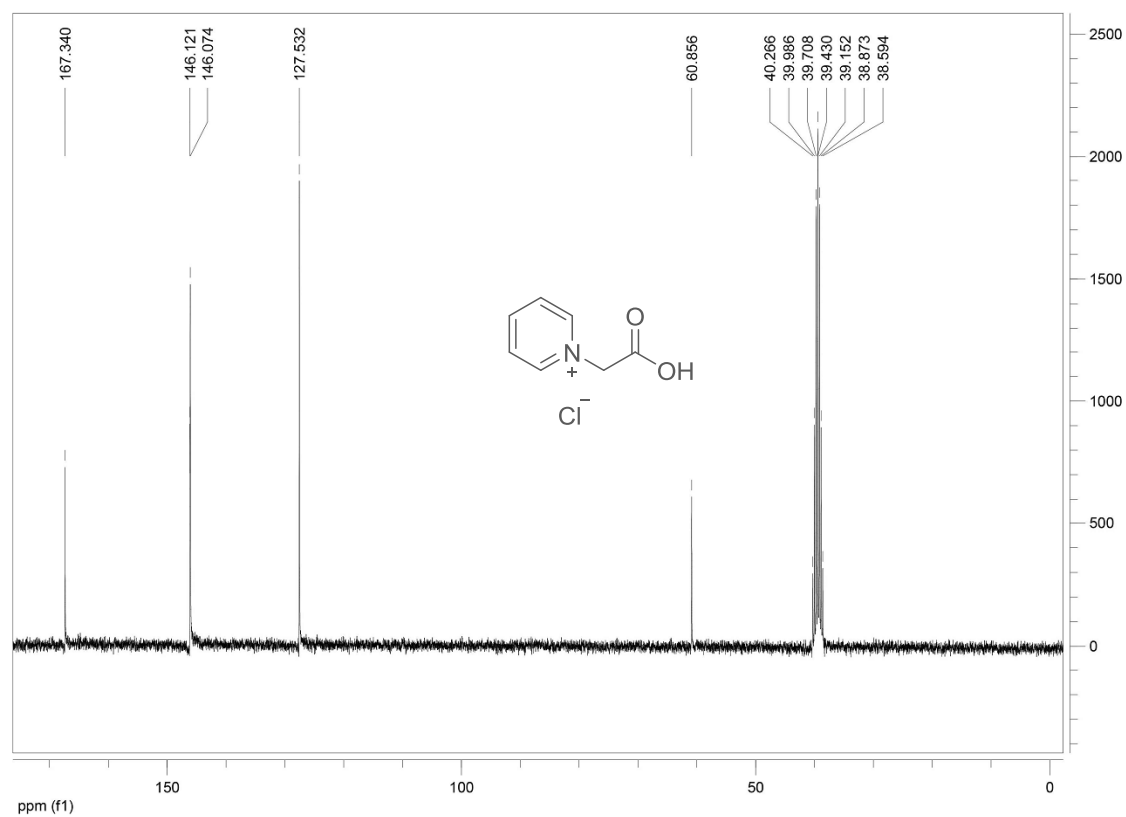
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154f



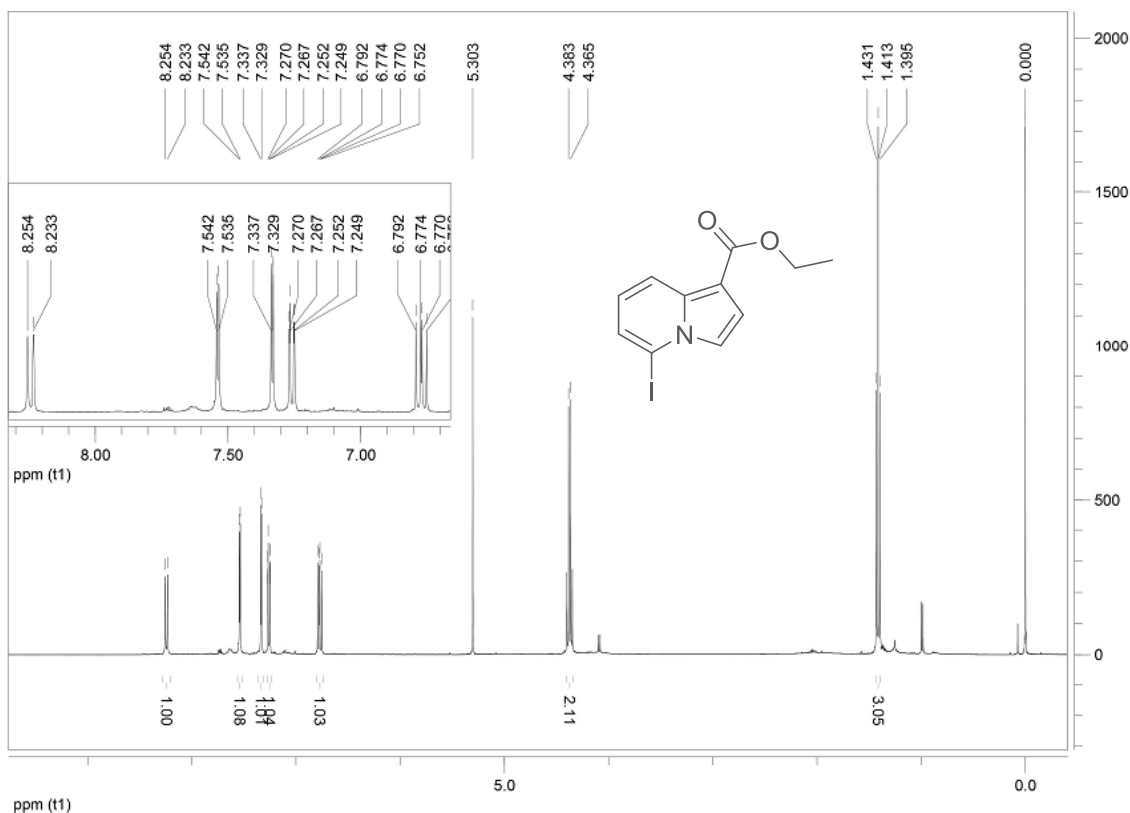
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) do composto 154f



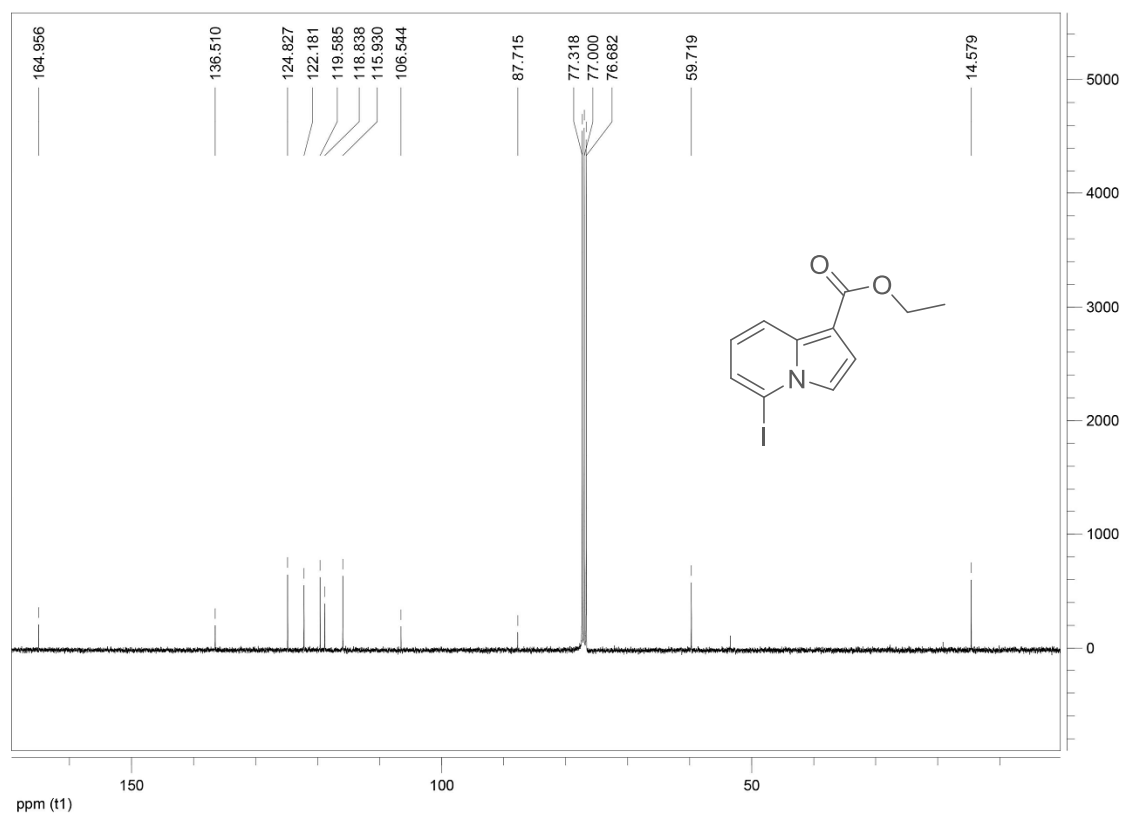
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 156



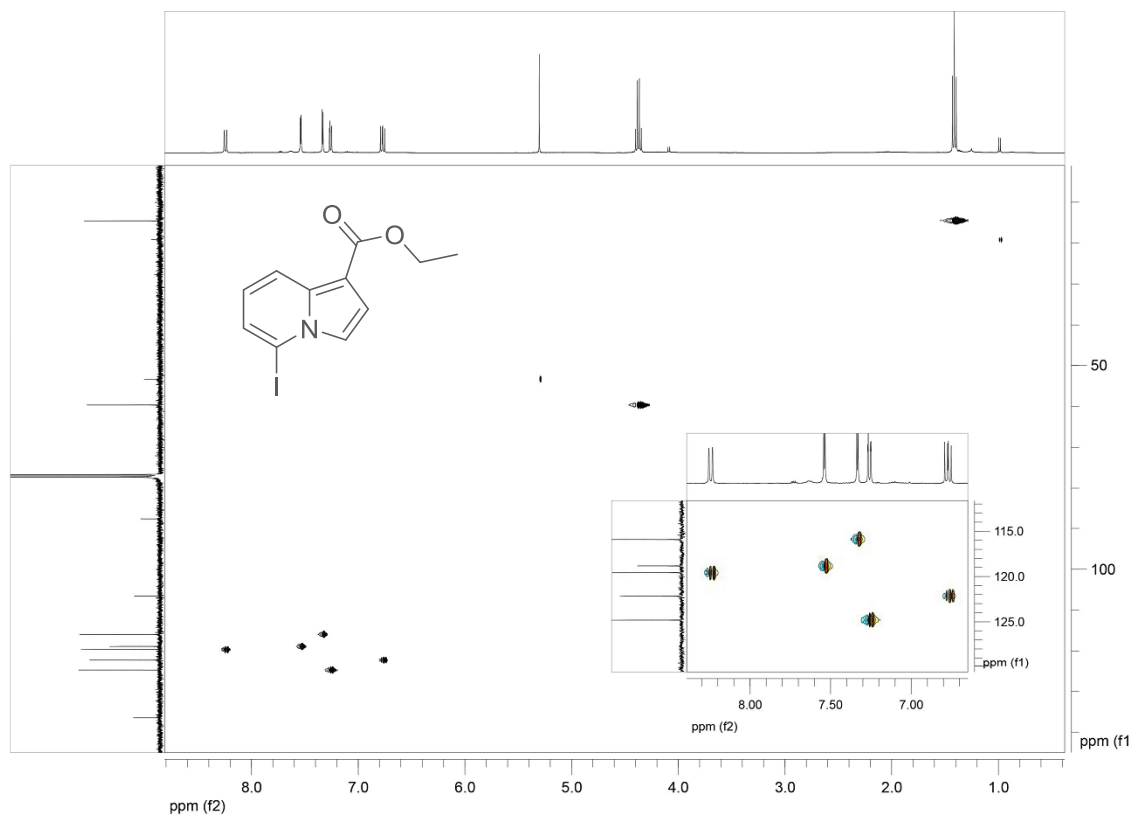
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto 156



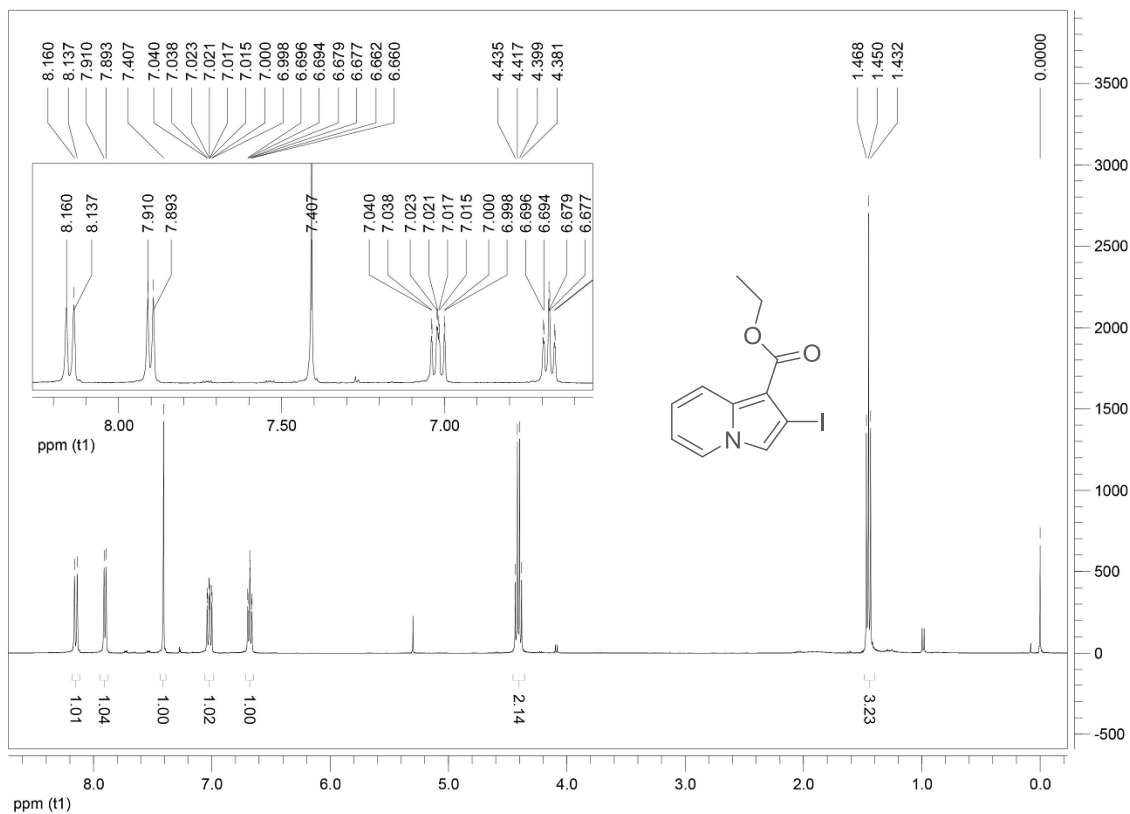
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 159a



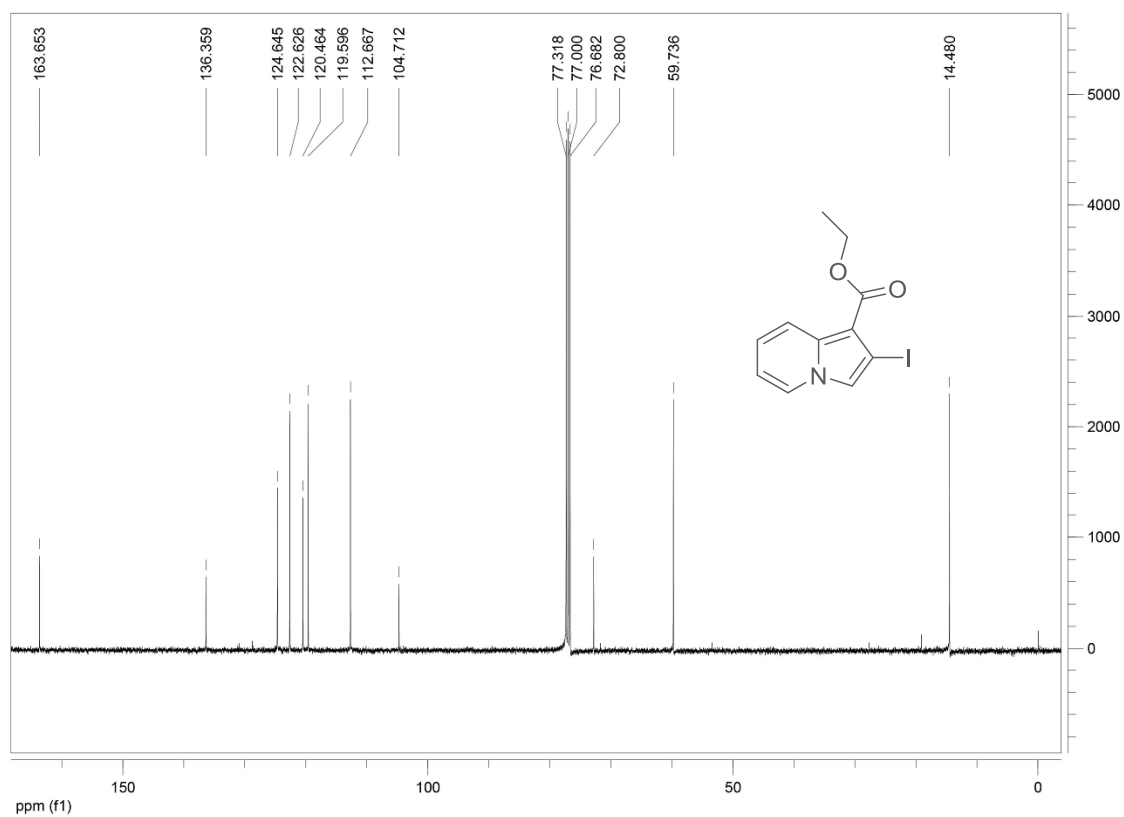
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 159a



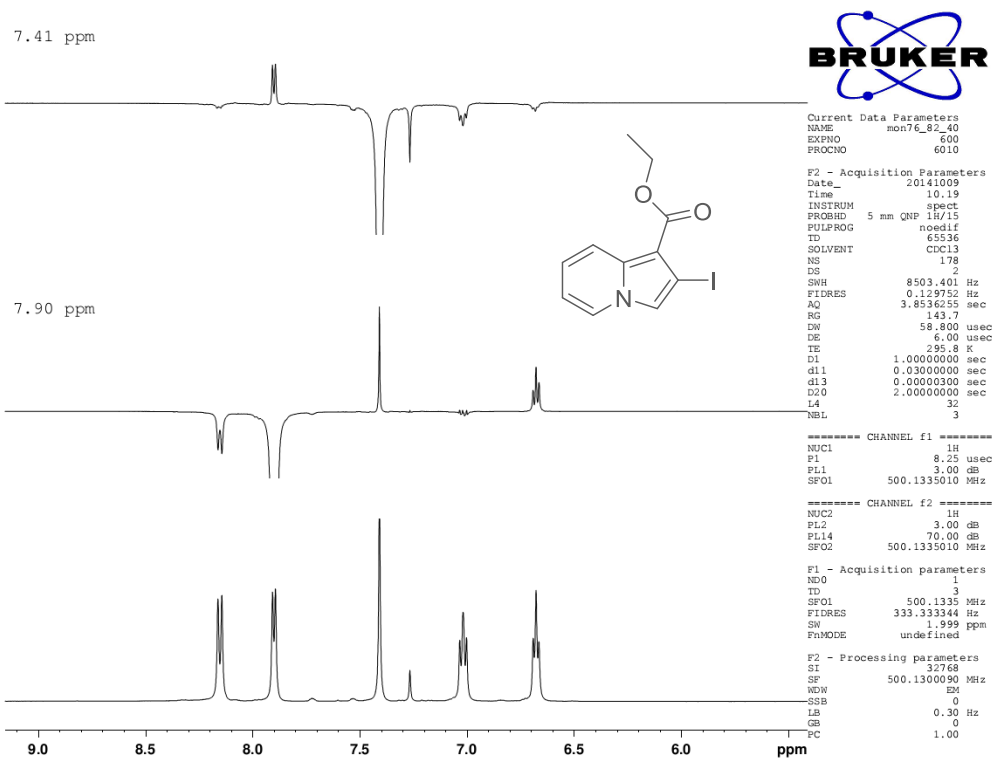
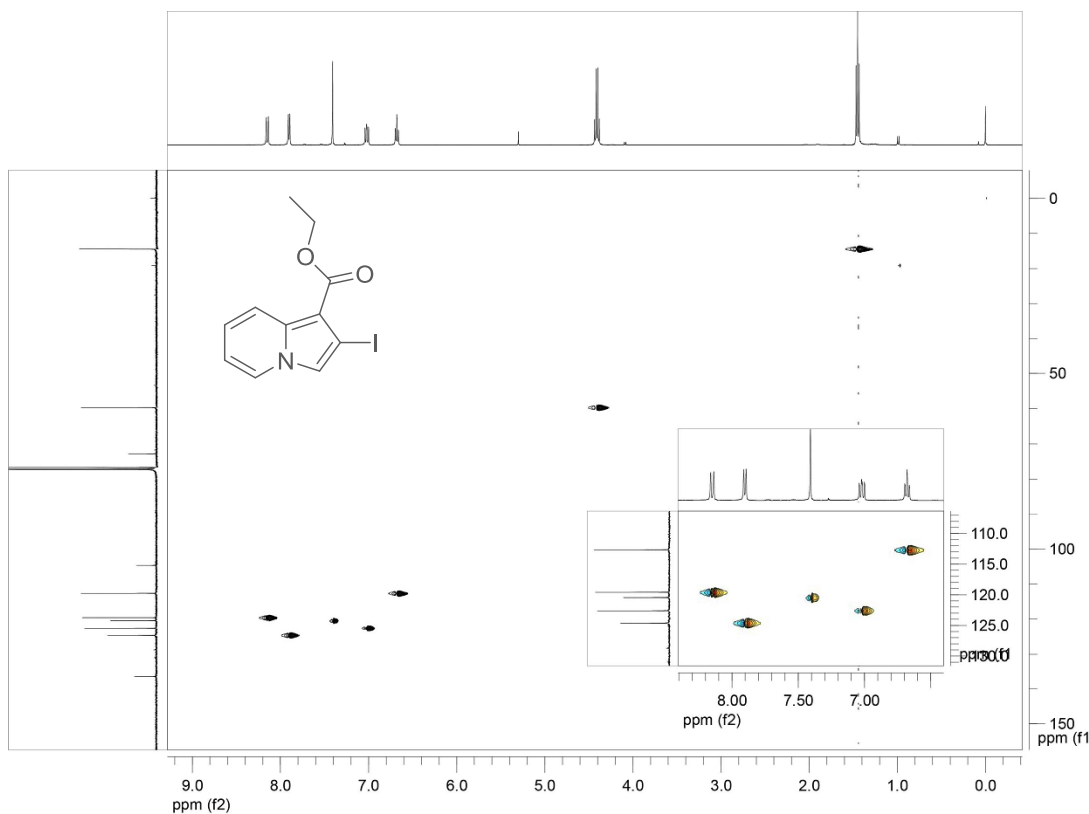
Mapa de contorno de HMQC do composto 159a (CDCl₃, 400 e 100 MHz)

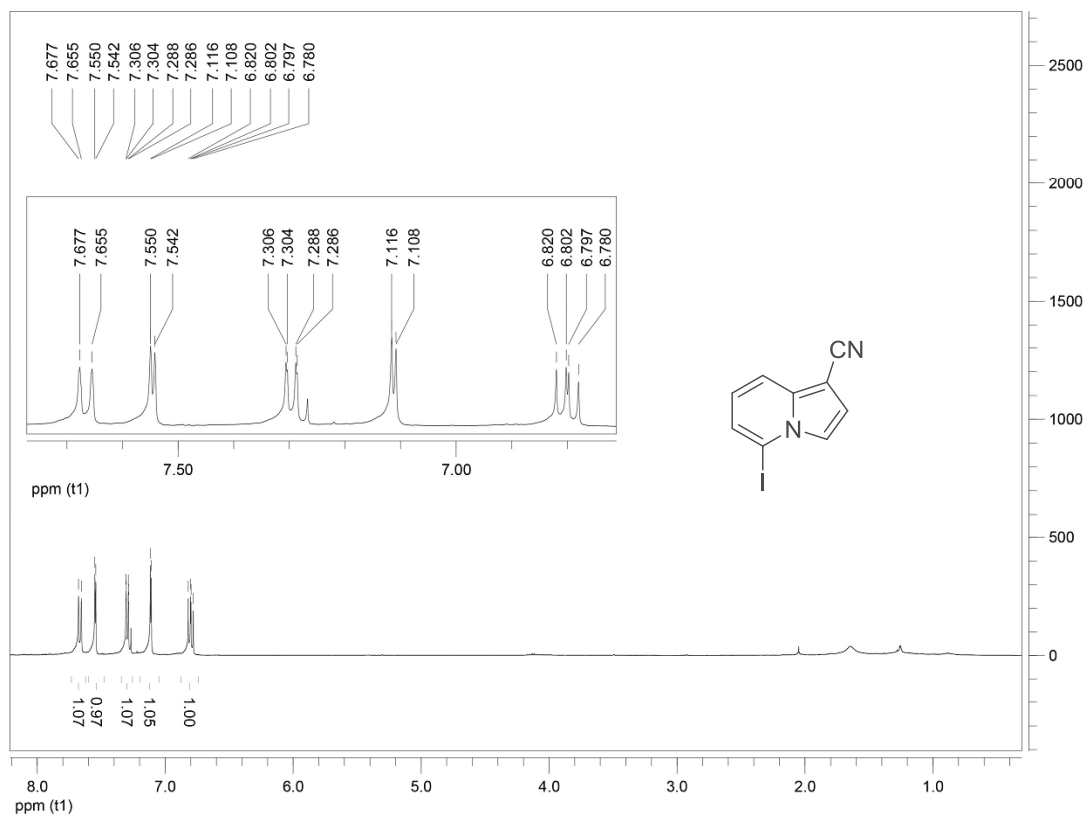


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 159b

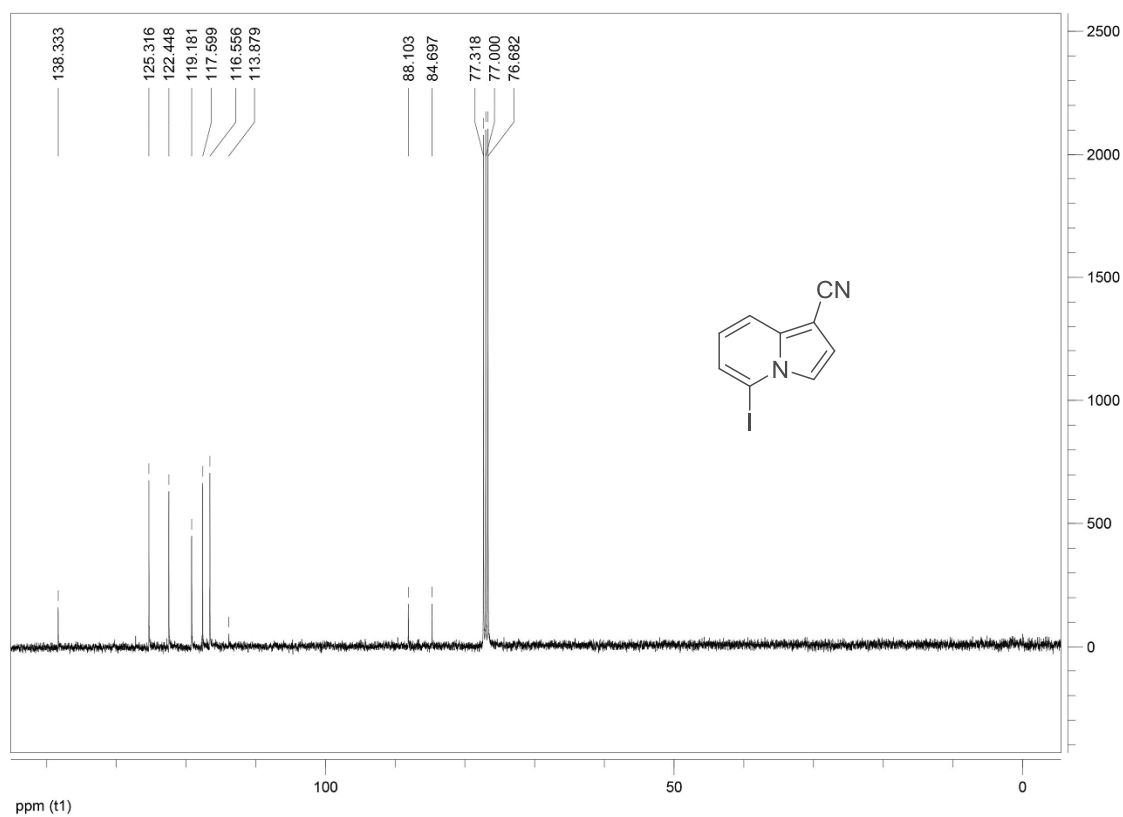


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 159b

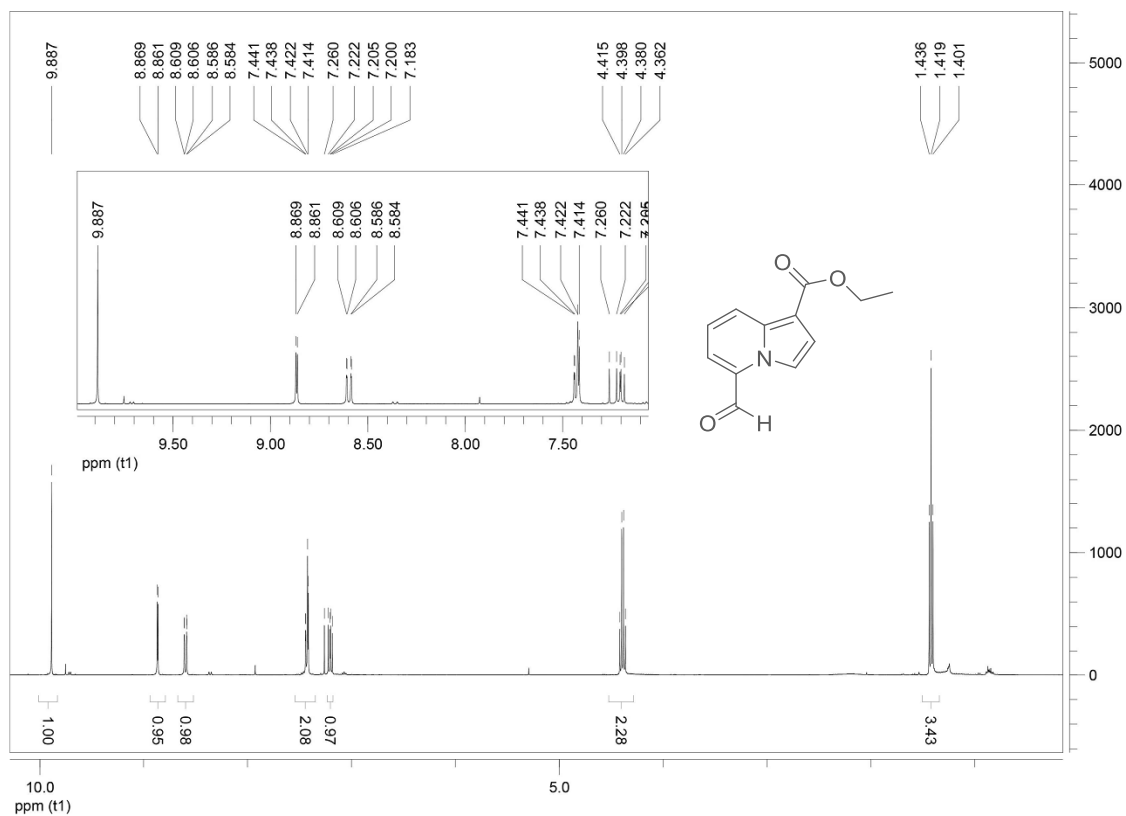
Espectro de NOEDIFF do composto 159b (CDCl₃, 400 MHz)Mapa de contorno HMQC do composto 159b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



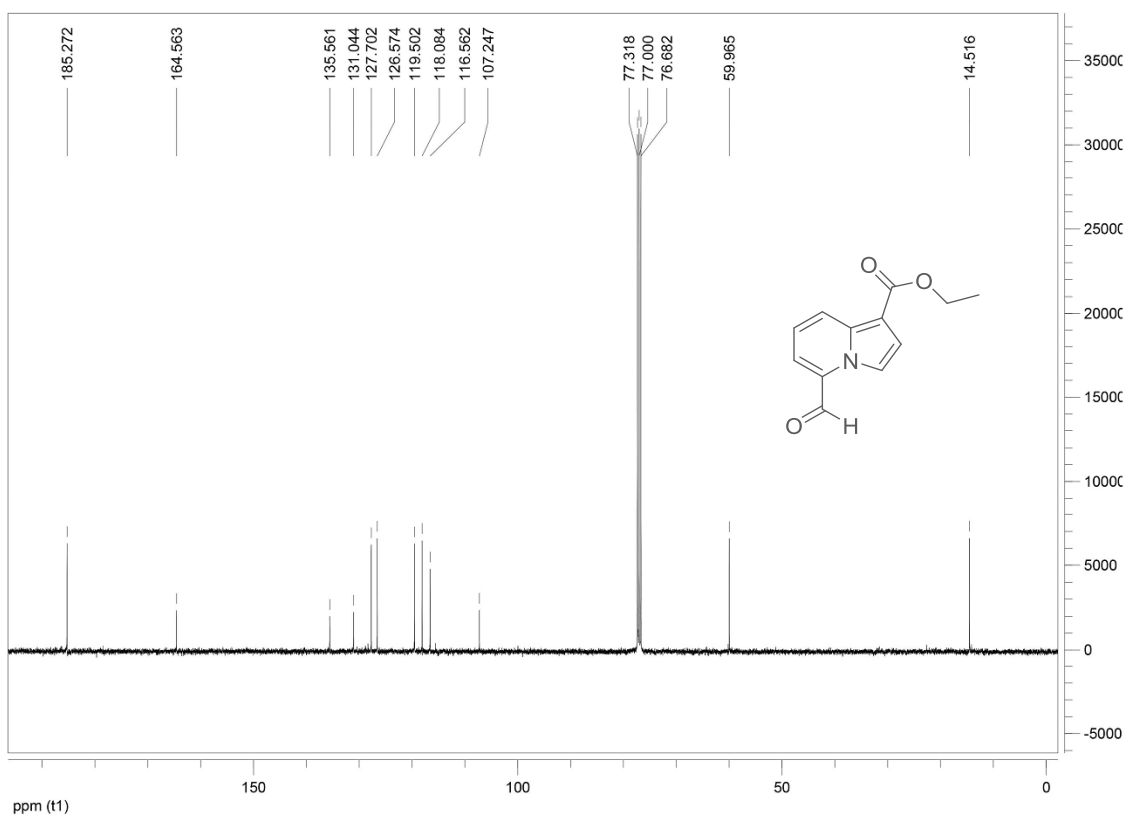
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 161a



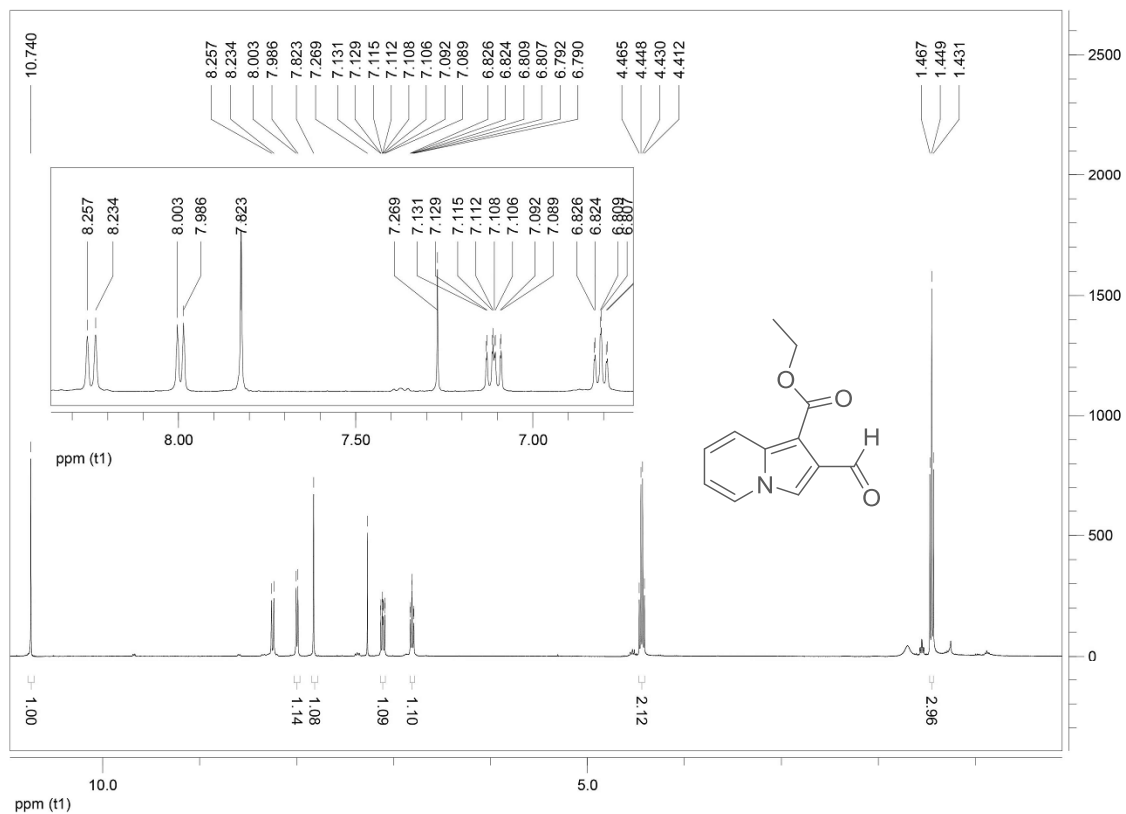
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 161a



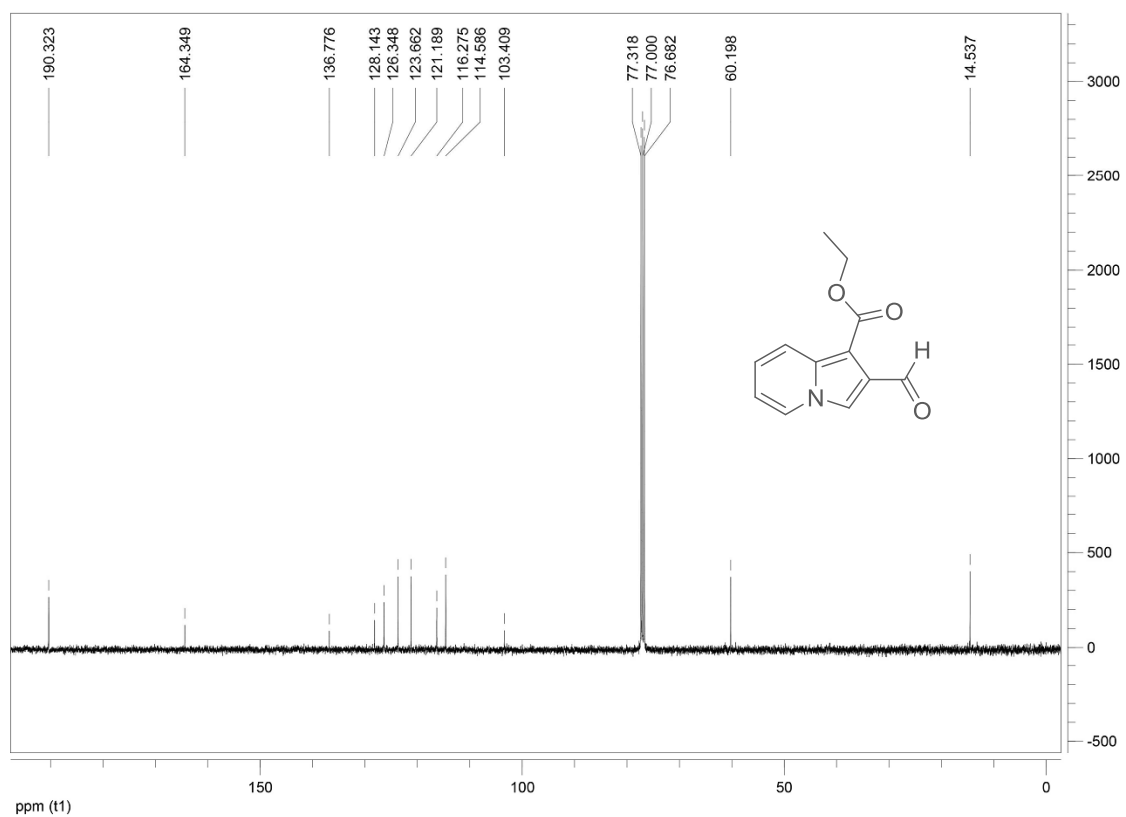
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 164a



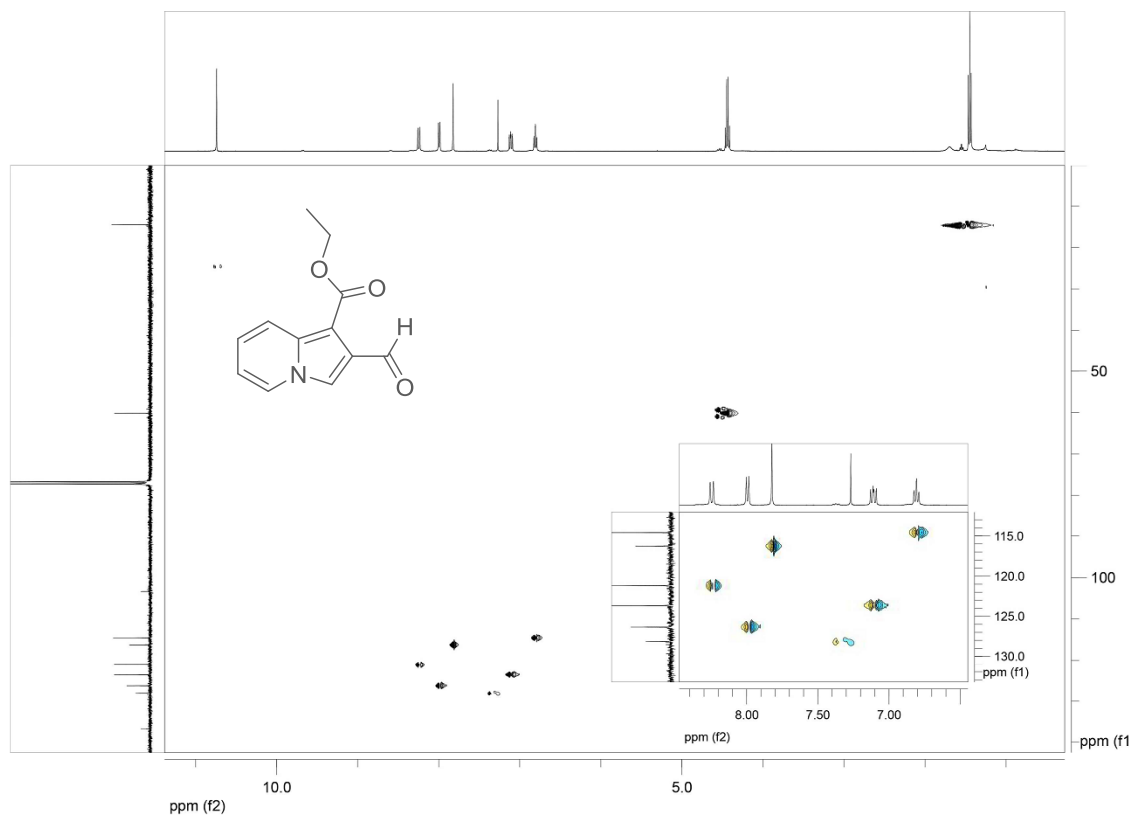
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 164a



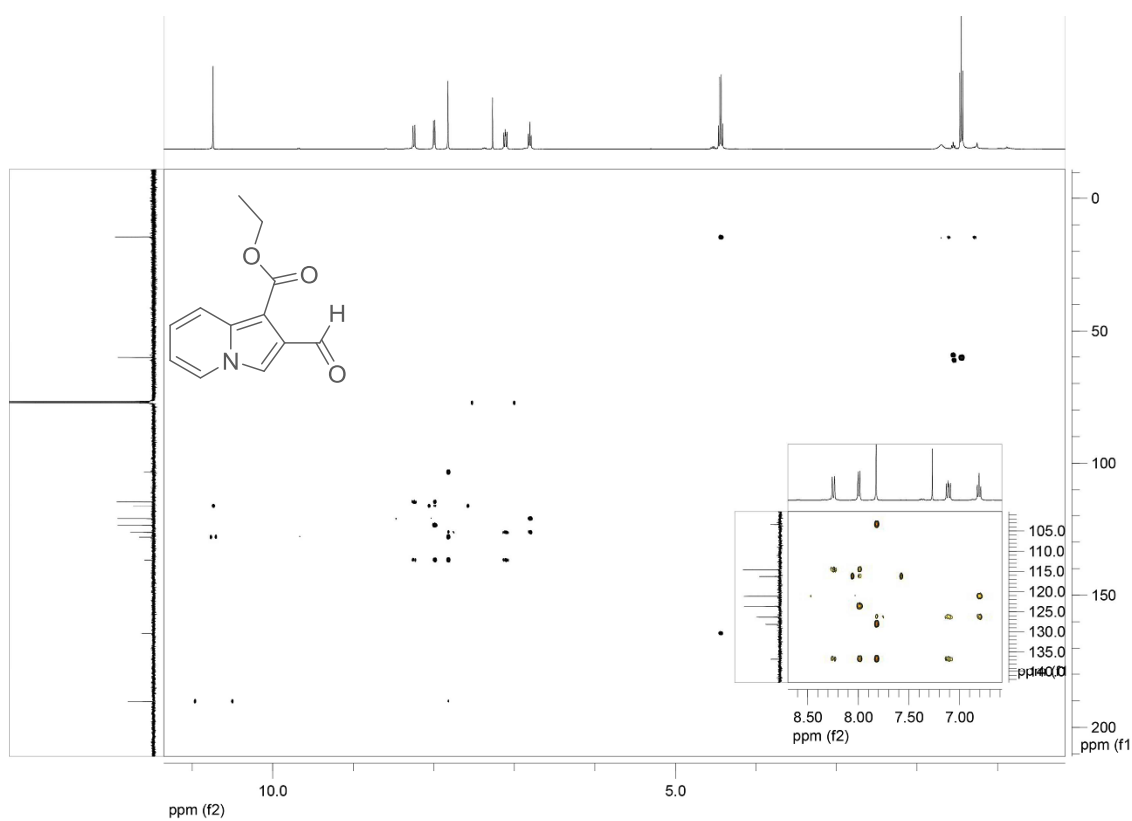
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 164b



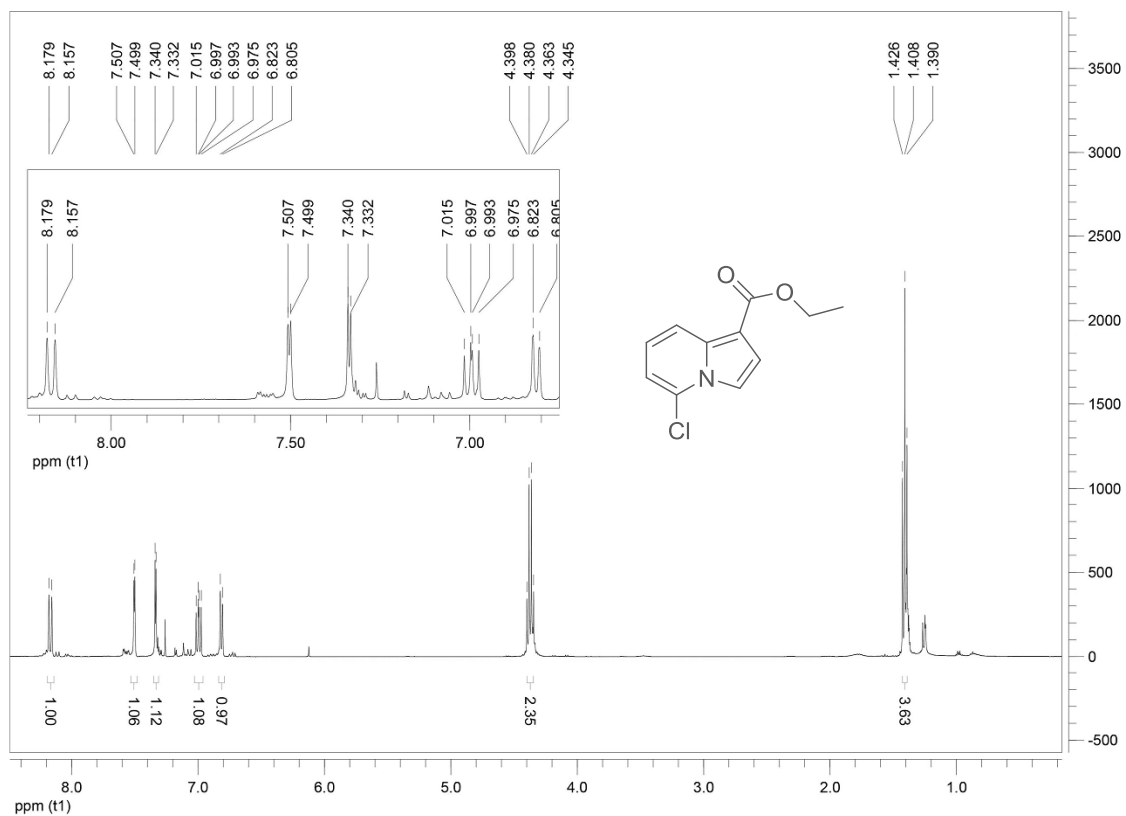
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 164b



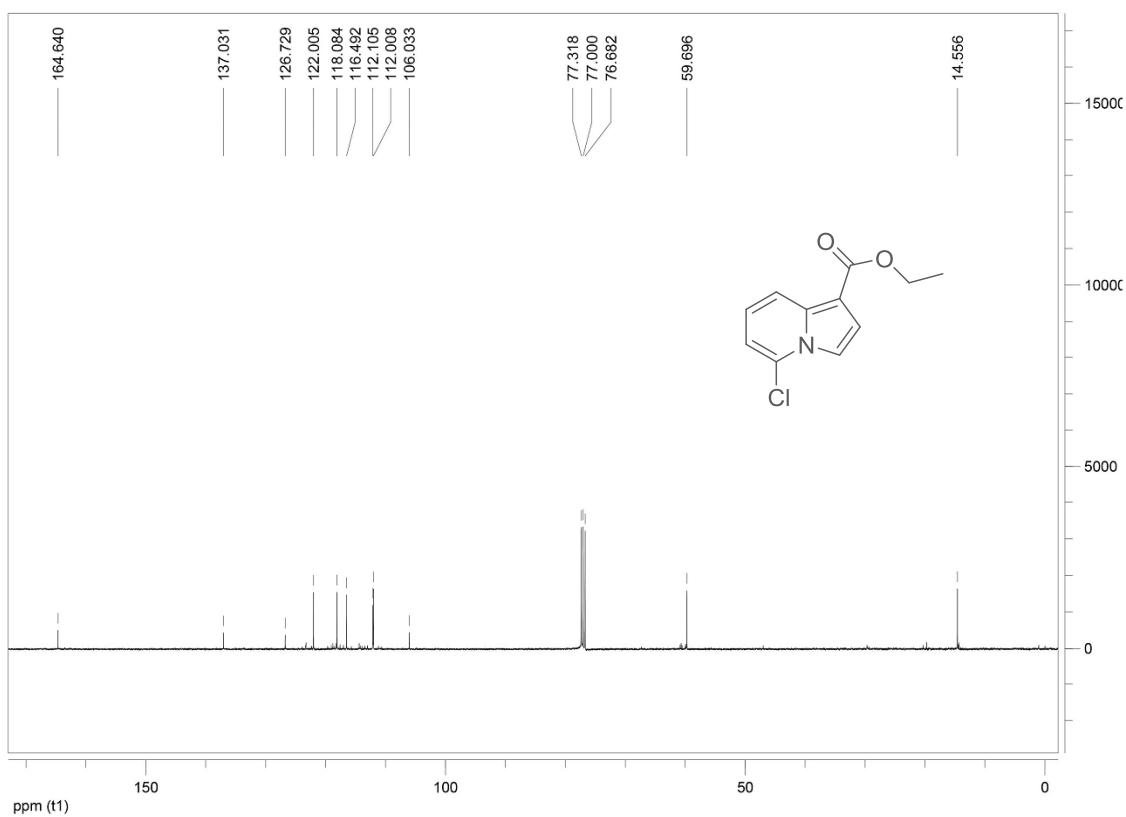
Mapa de contorno de HMQC do composto 164b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



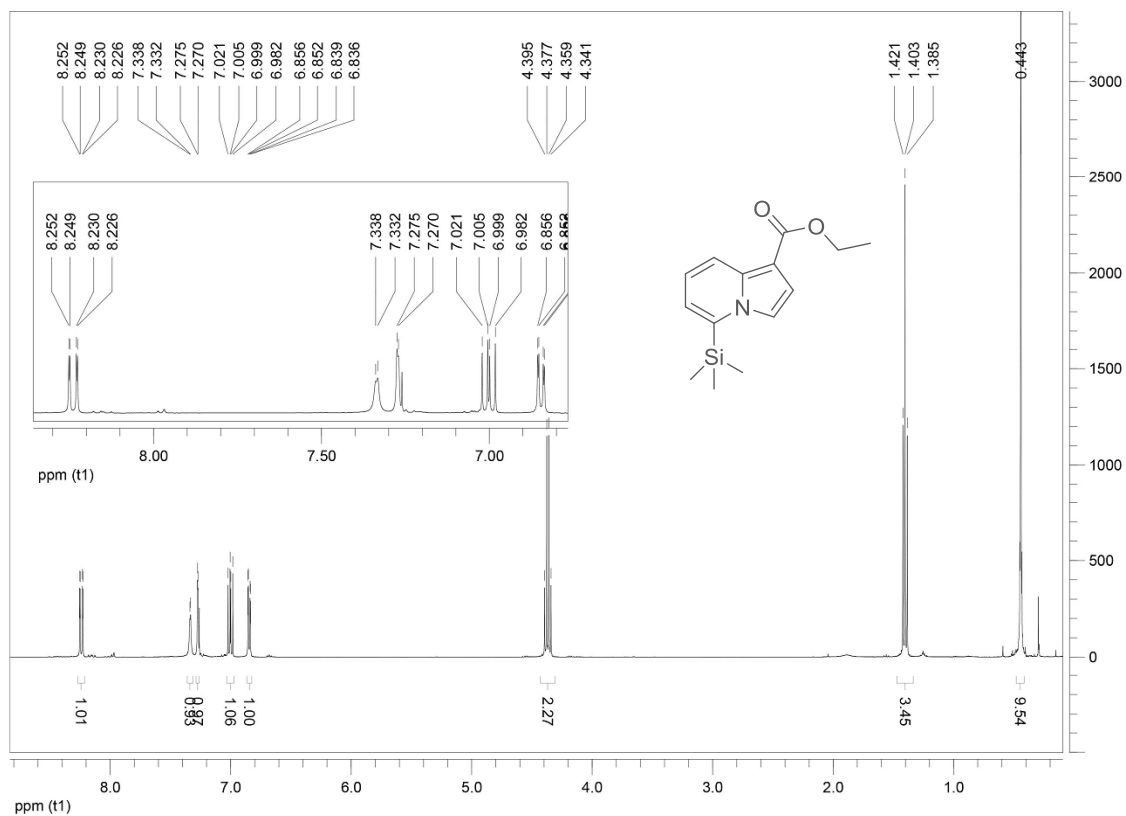
Mapa de contorno HMBC do composto 164b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



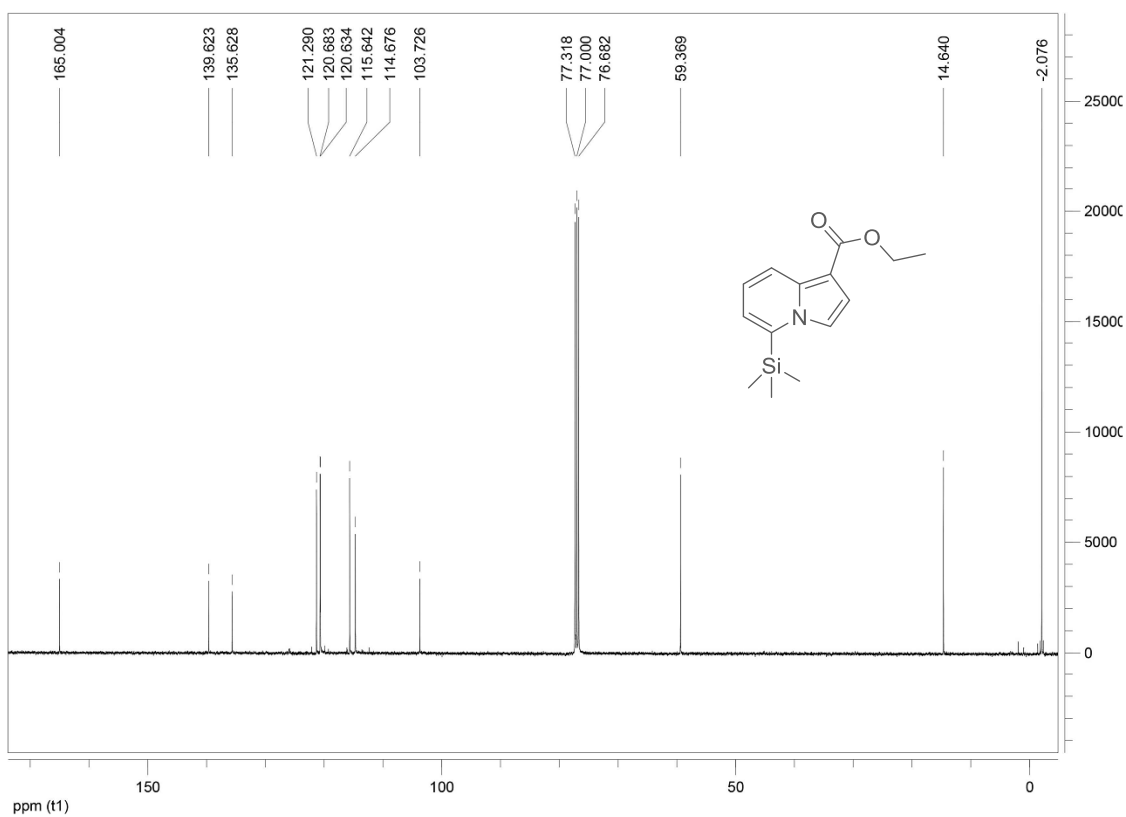
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 165a



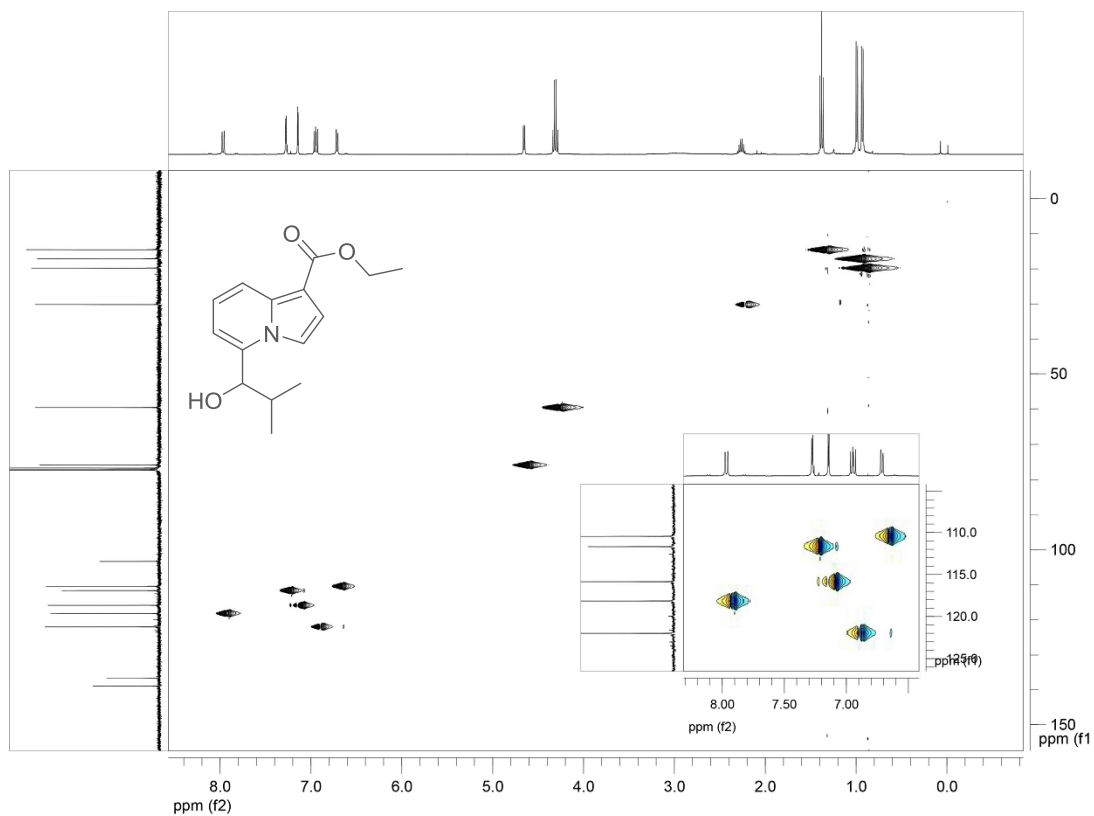
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 165a



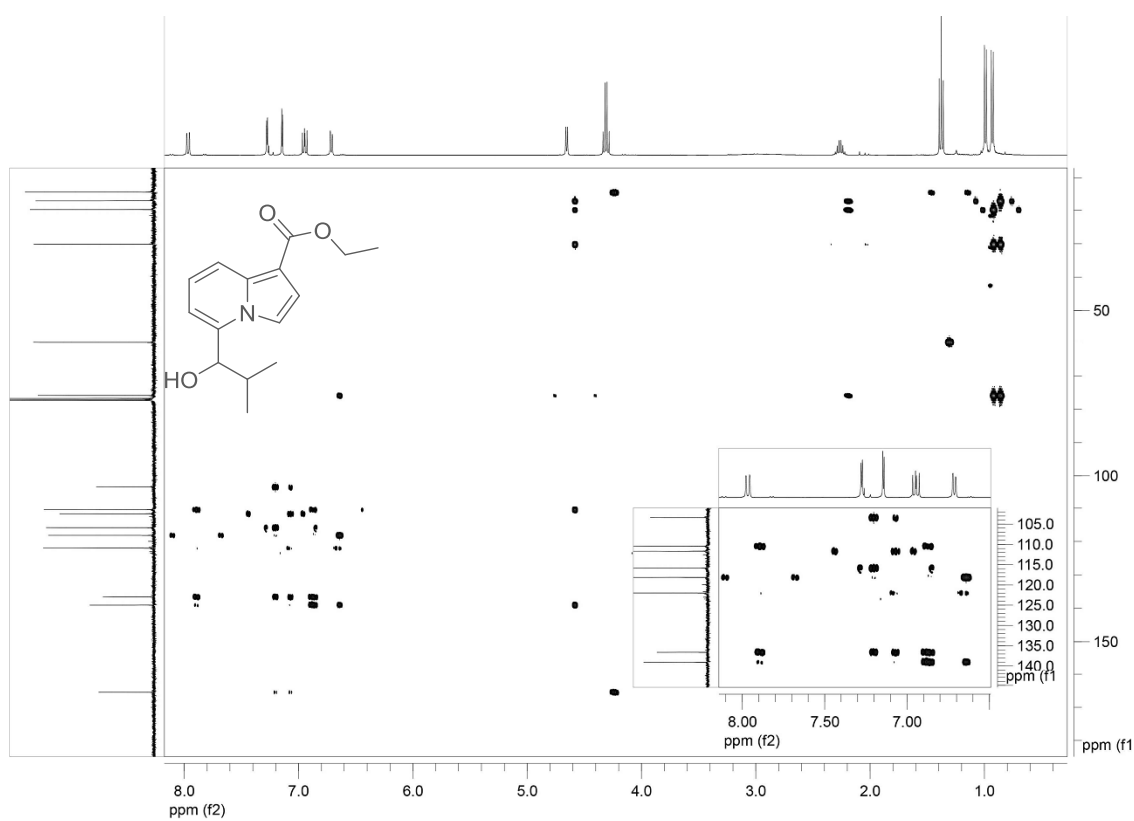
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 166a



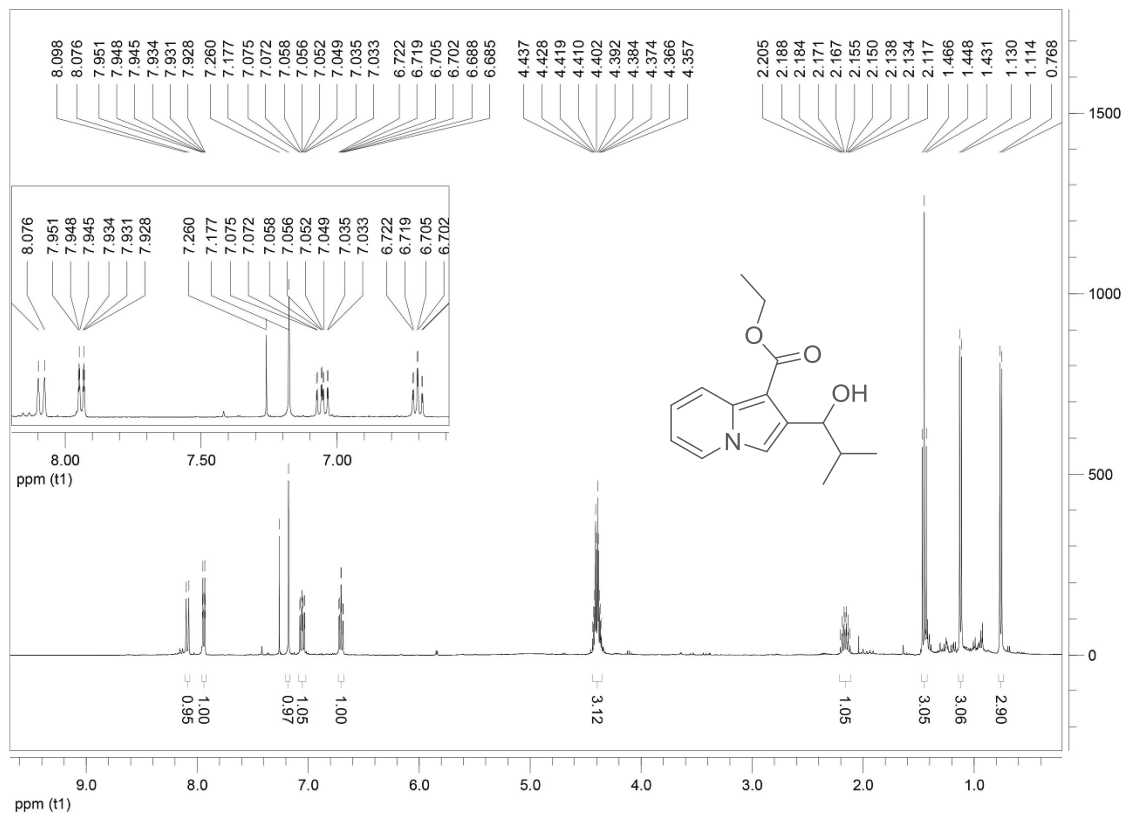
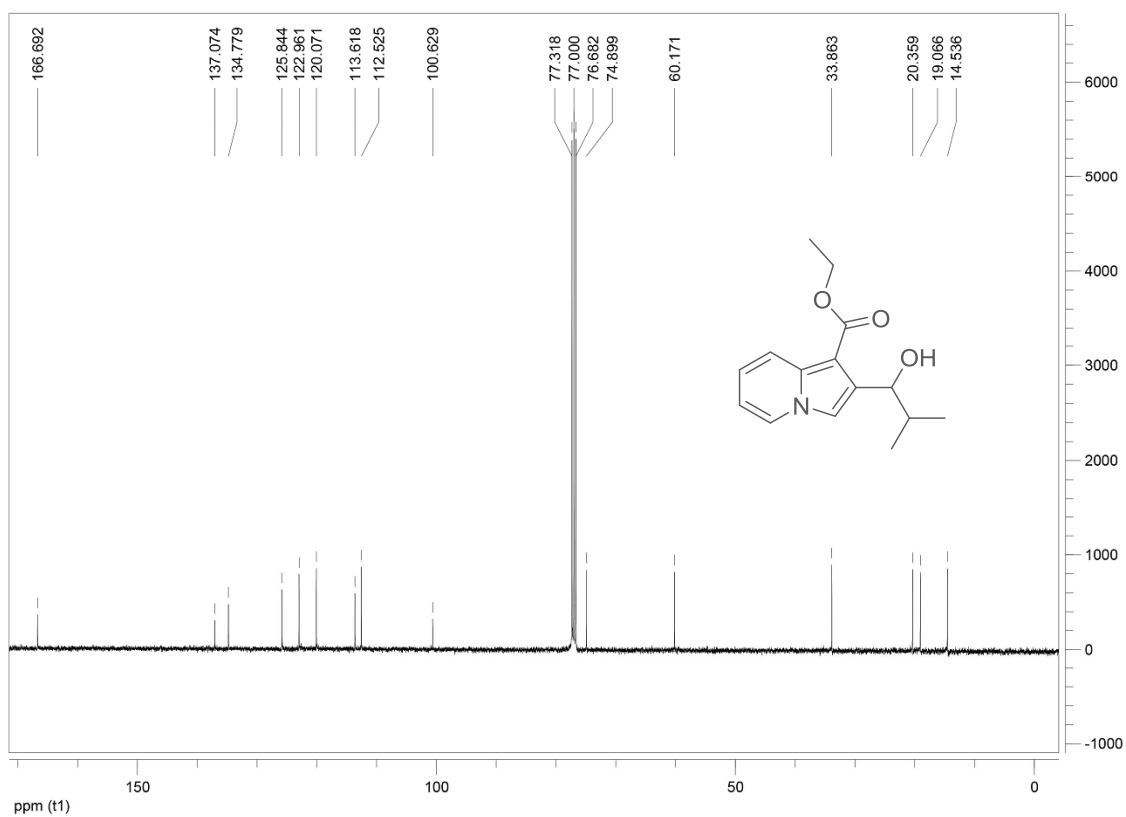
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 166a

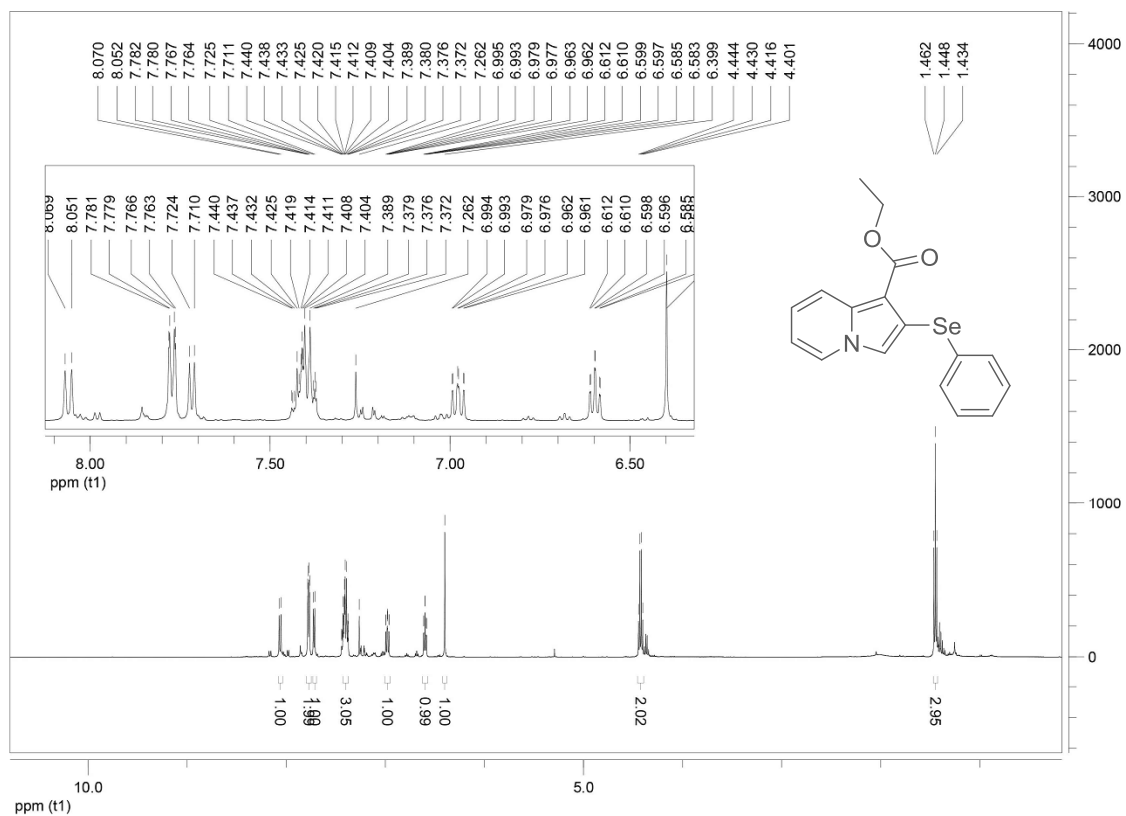


Mapa de contorno de HMQC do composto 168a (CDCl₃, 400 e 100 MHz)

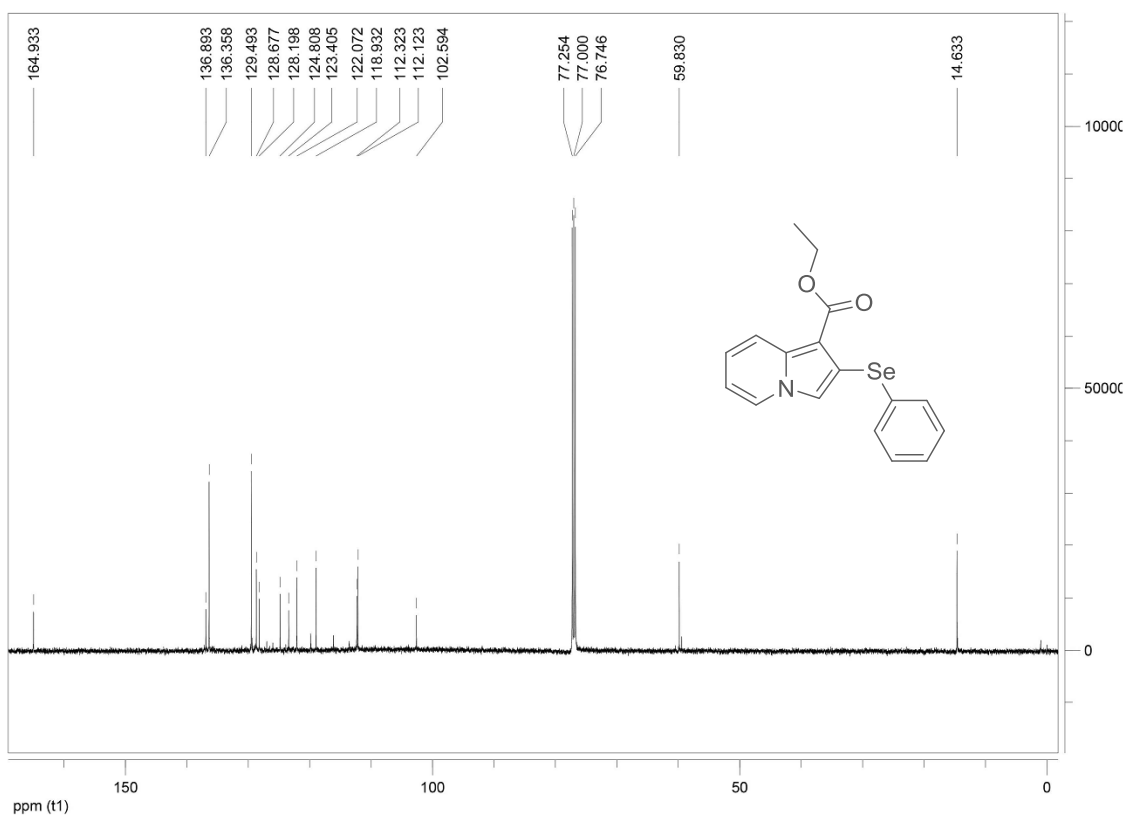


Mapa de contorno HMBC do composto 168a (CDCl₃, 400 e 100 MHz)

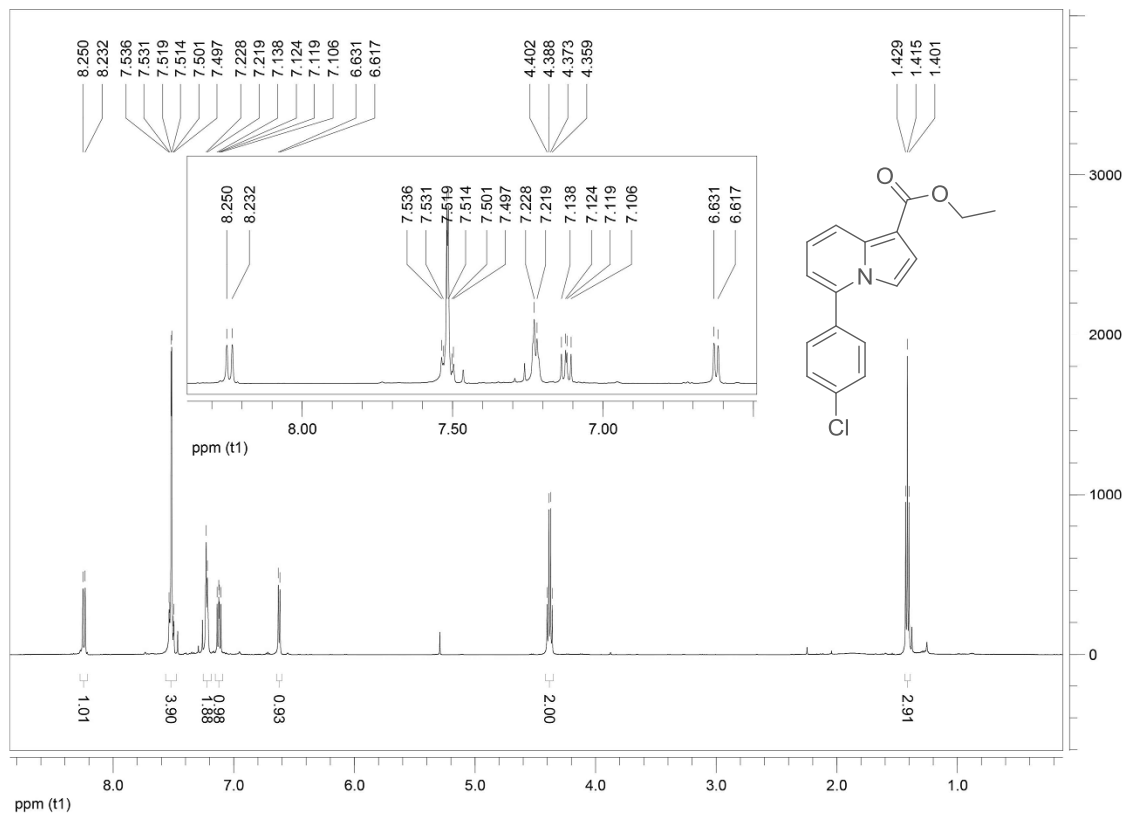
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 168bEspectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 168b



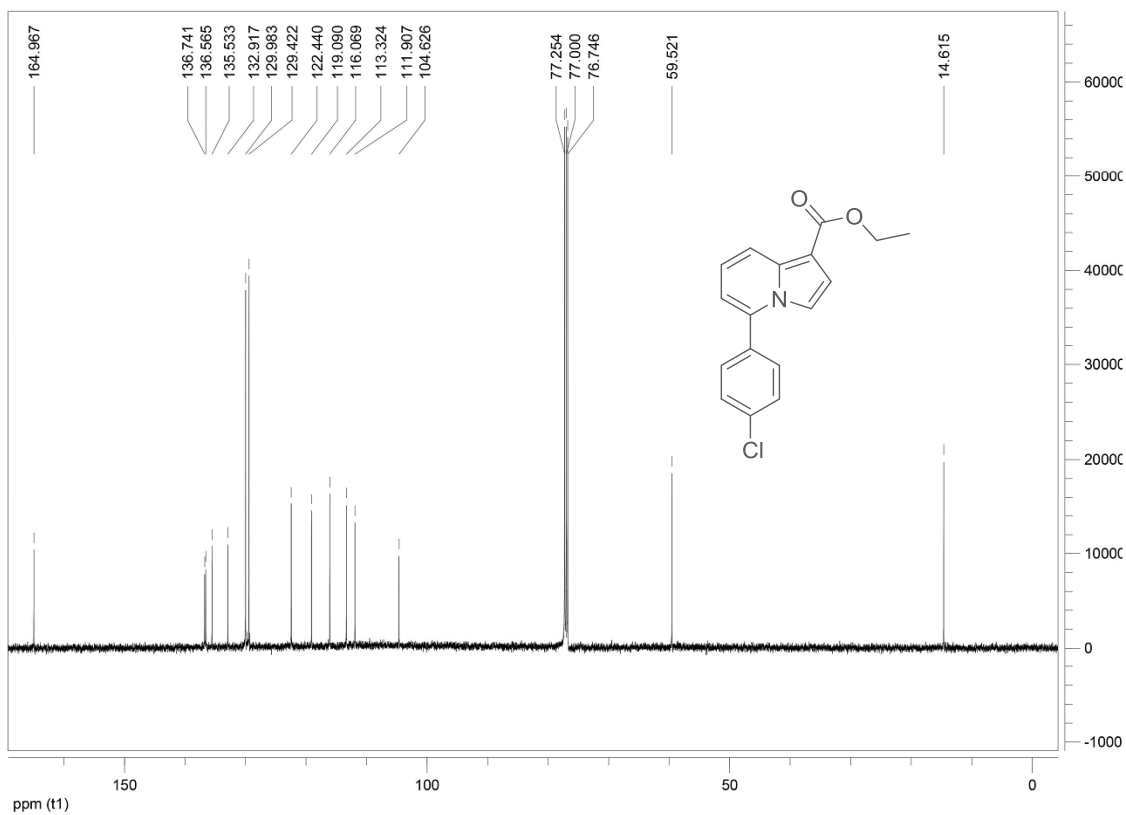
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 169b



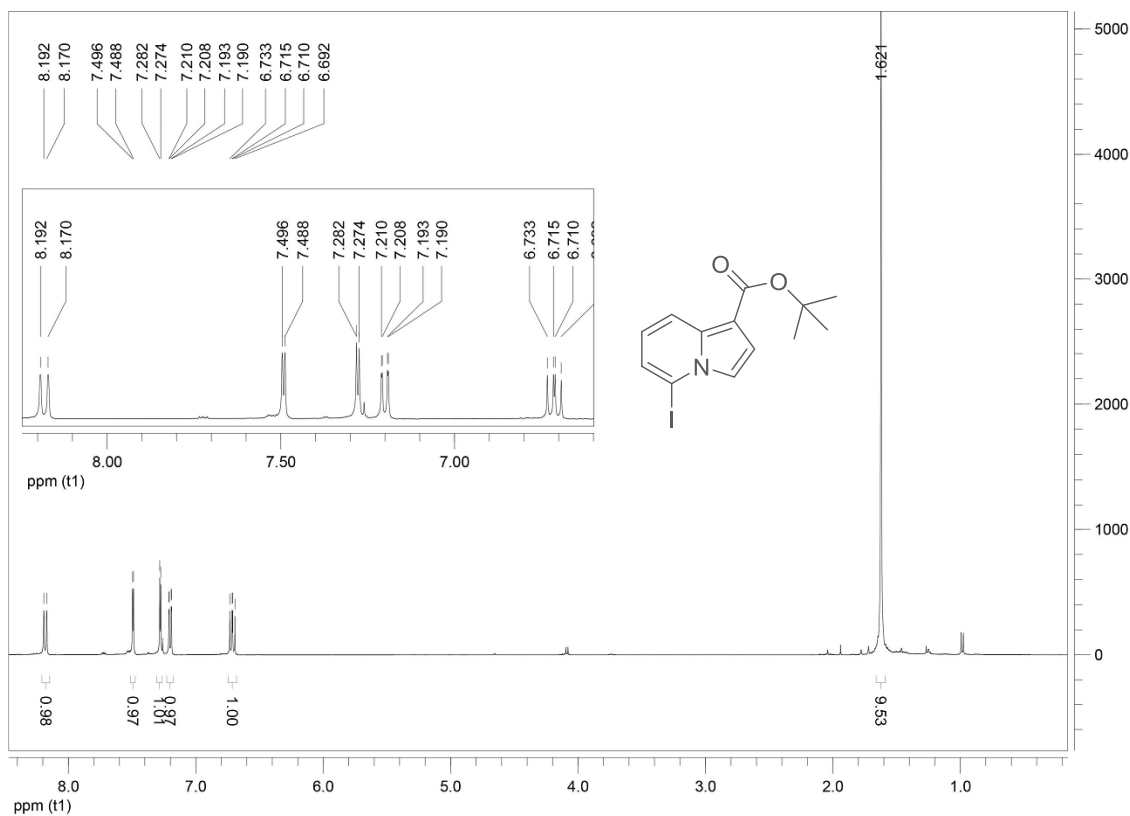
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 169b



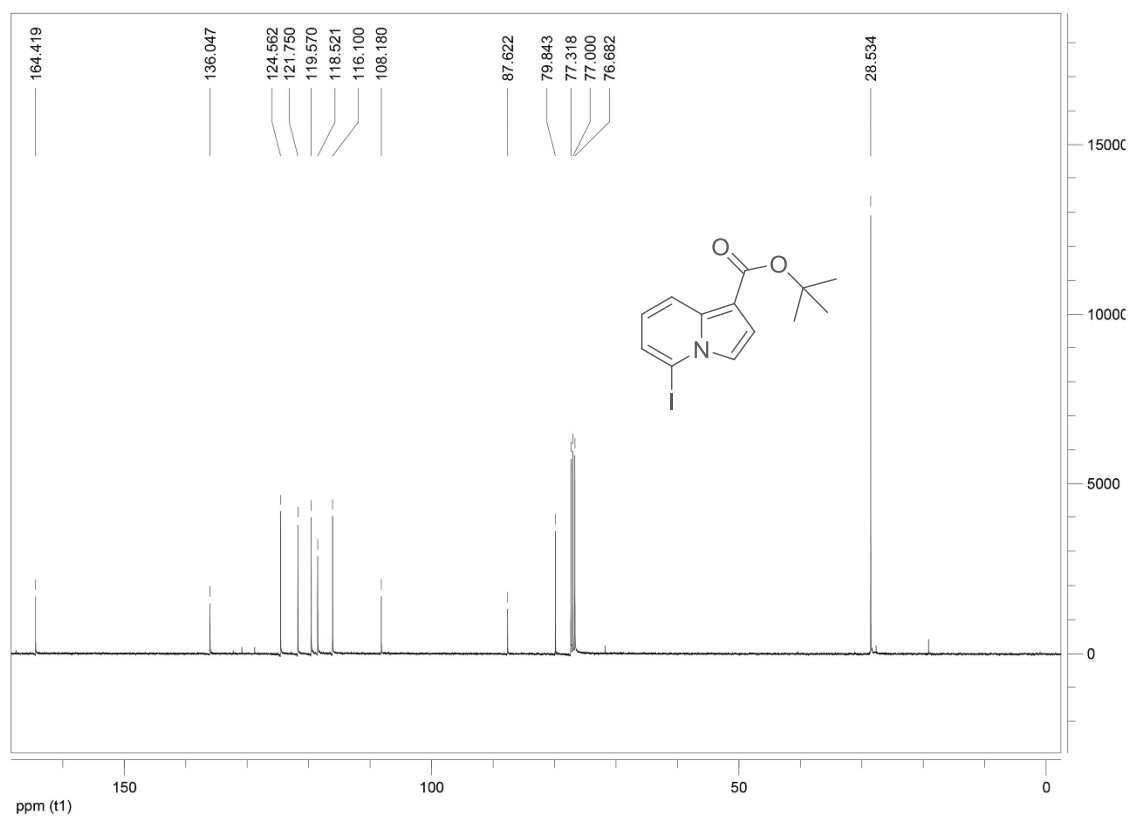
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 170a



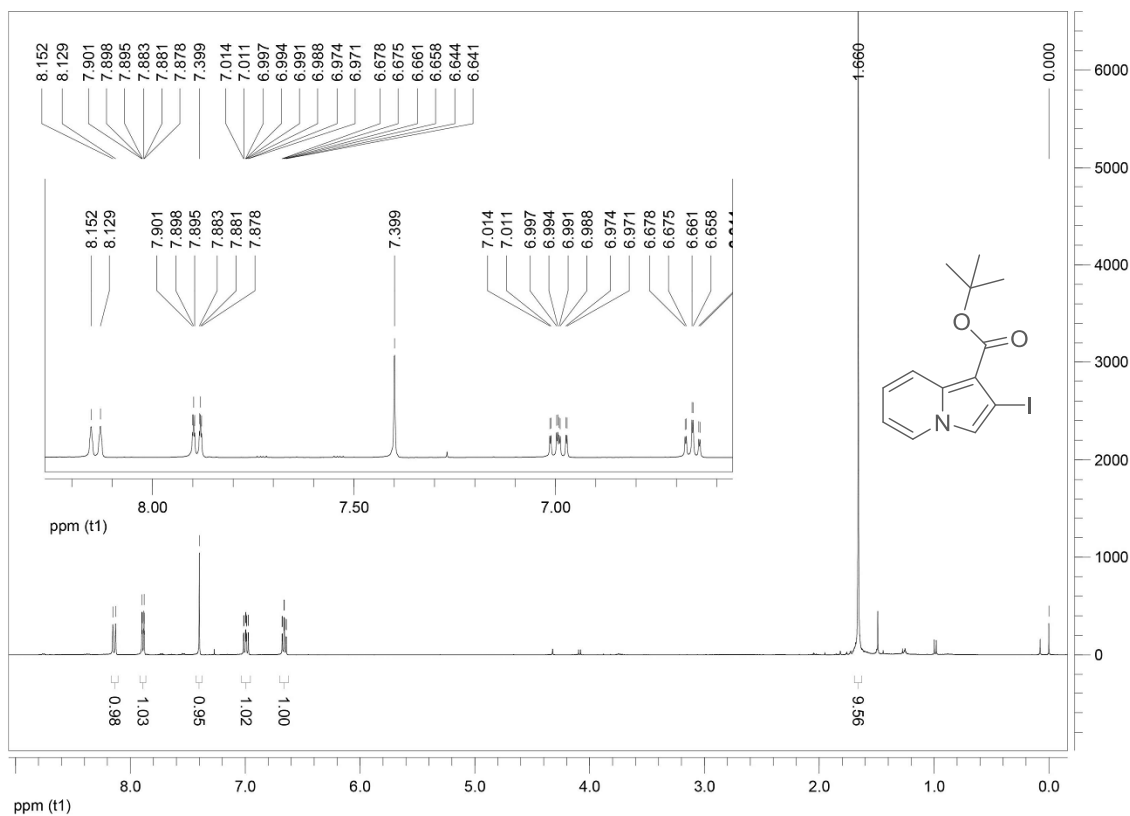
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 170a



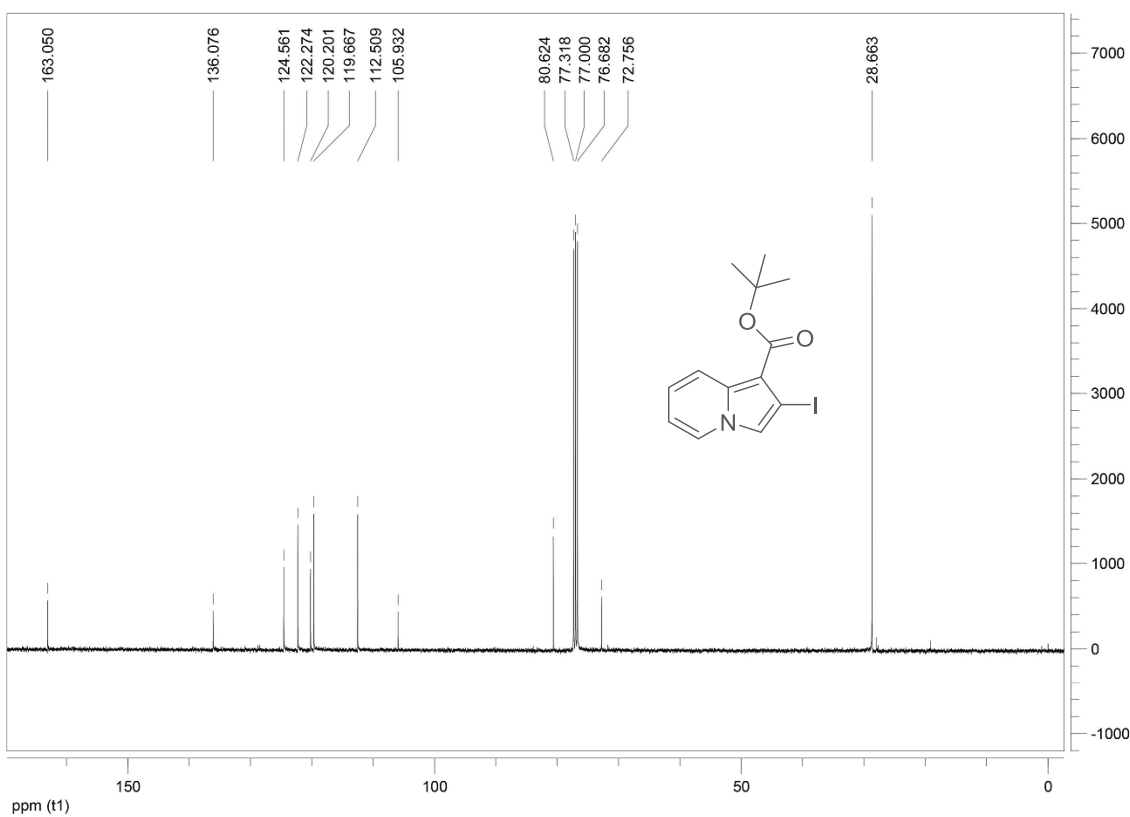
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 171a



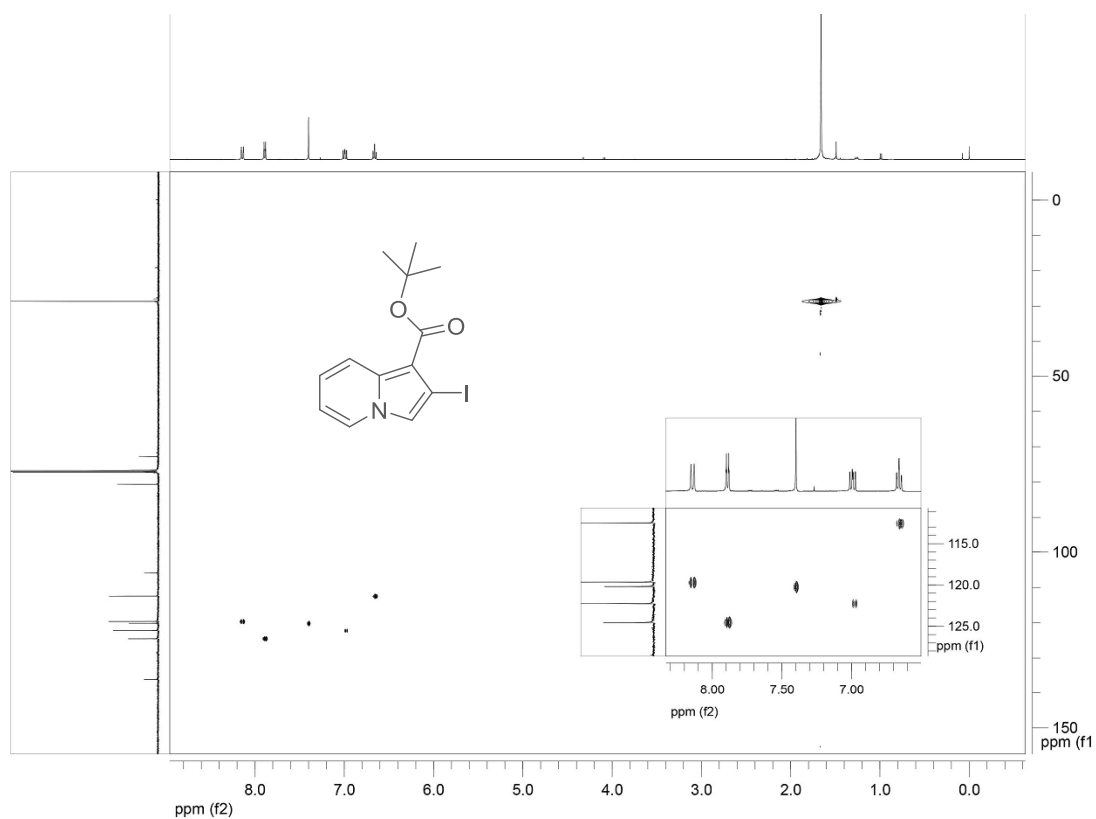
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 171a



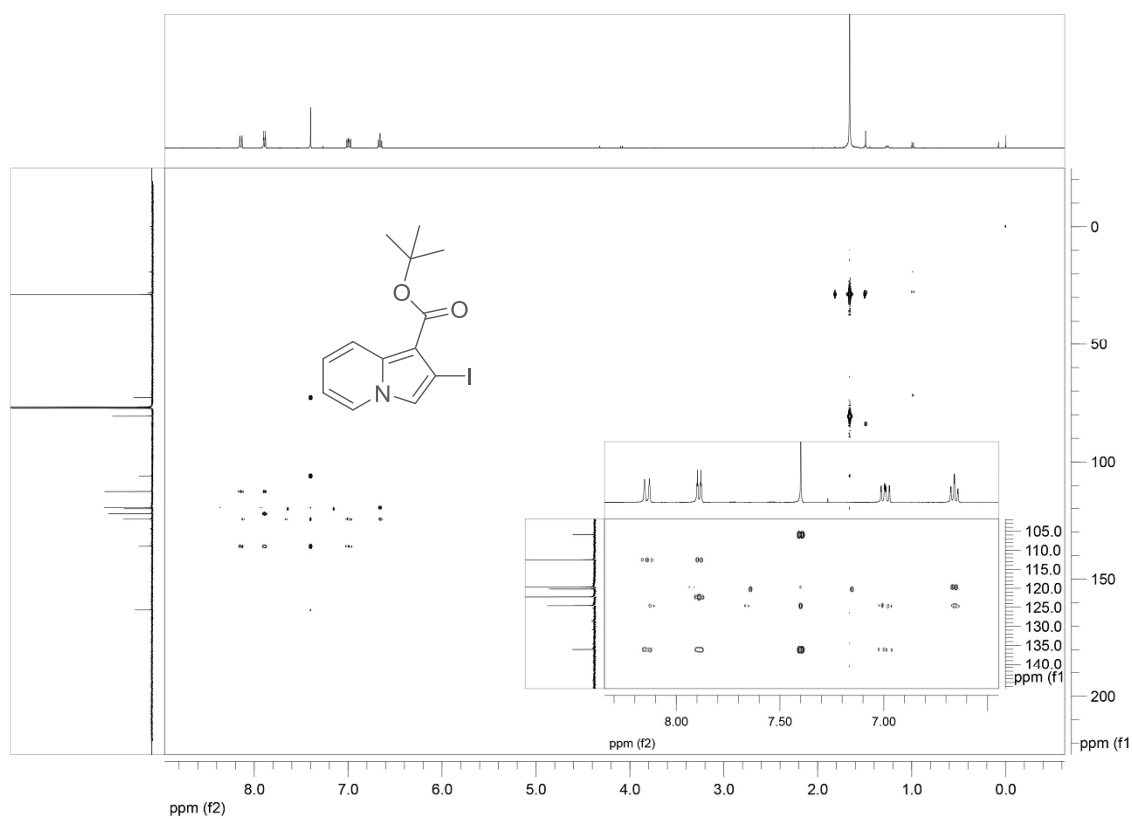
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 171b



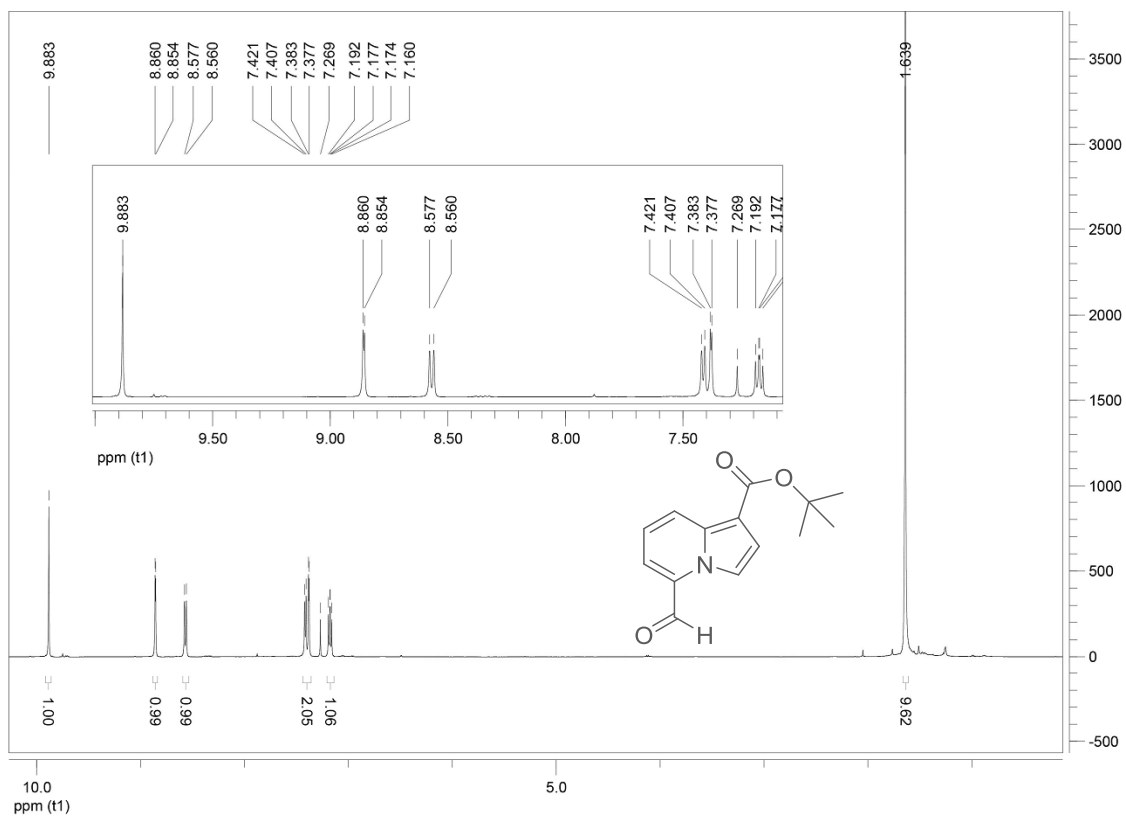
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 171b



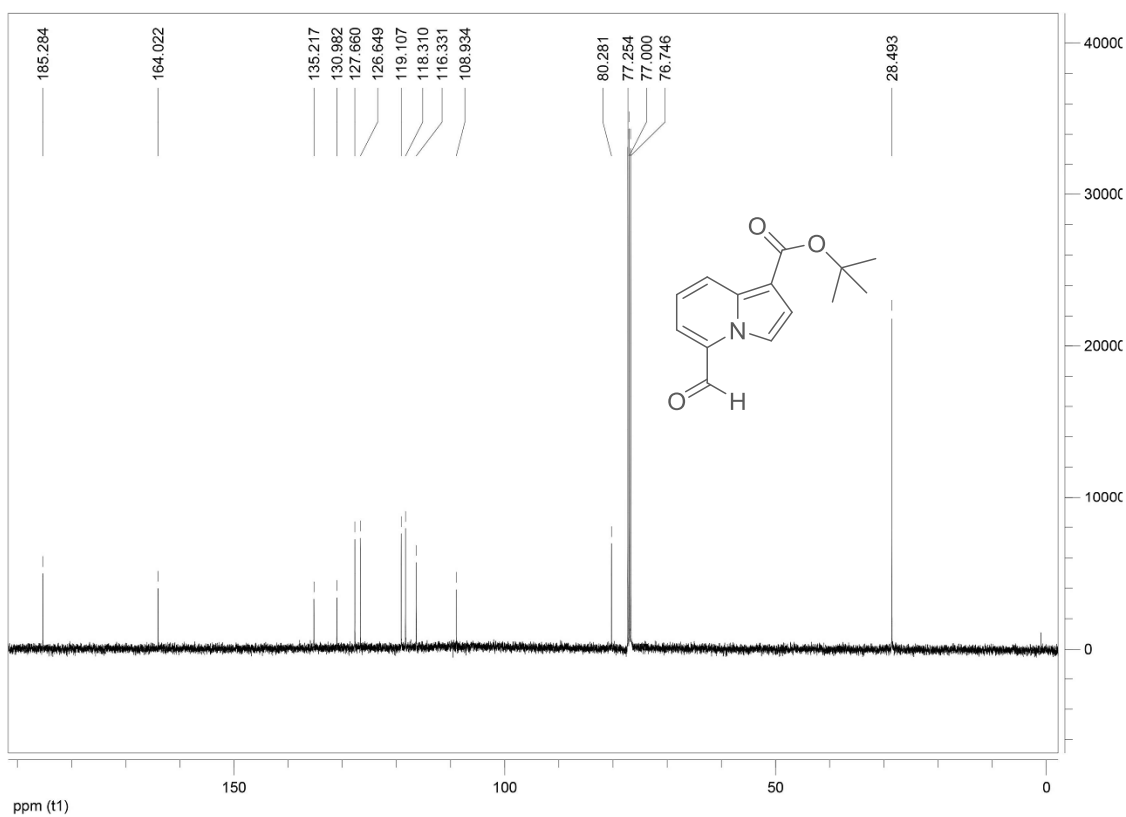
Mapa de contorno do HMQC do composto 171b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



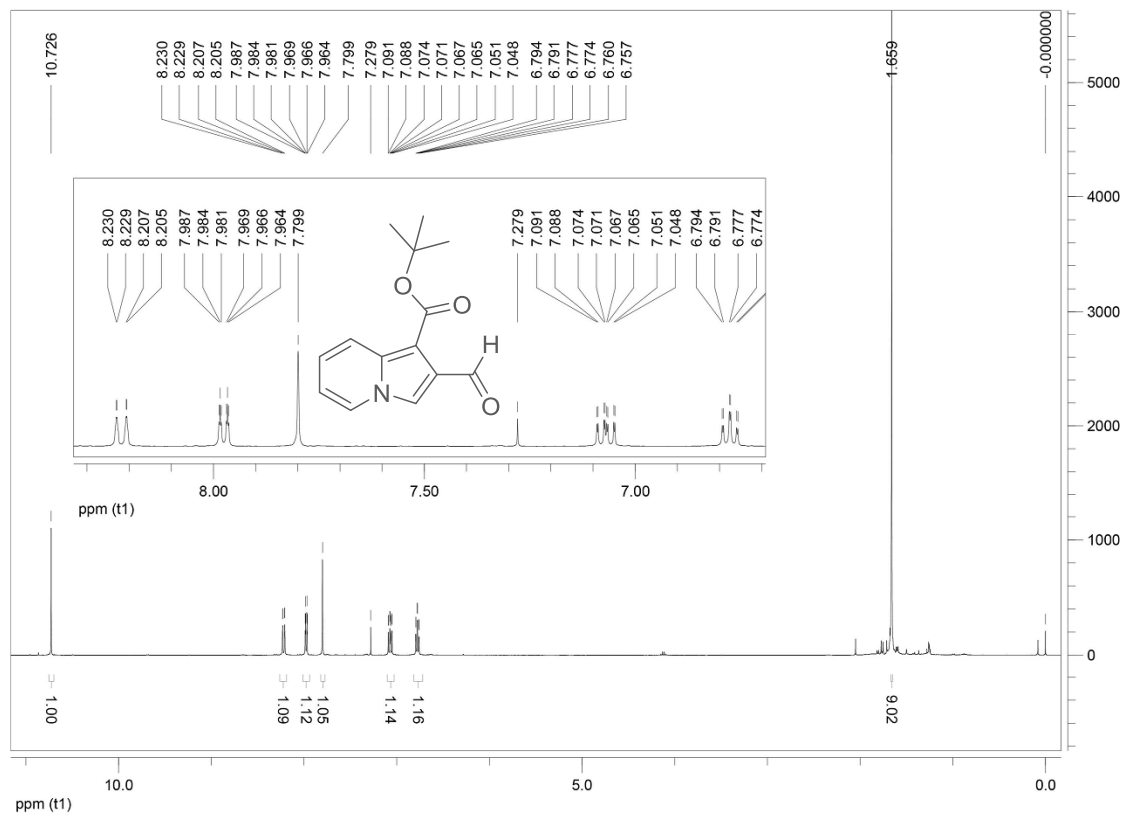
Mapa de contorno de HMBC do composto 171b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



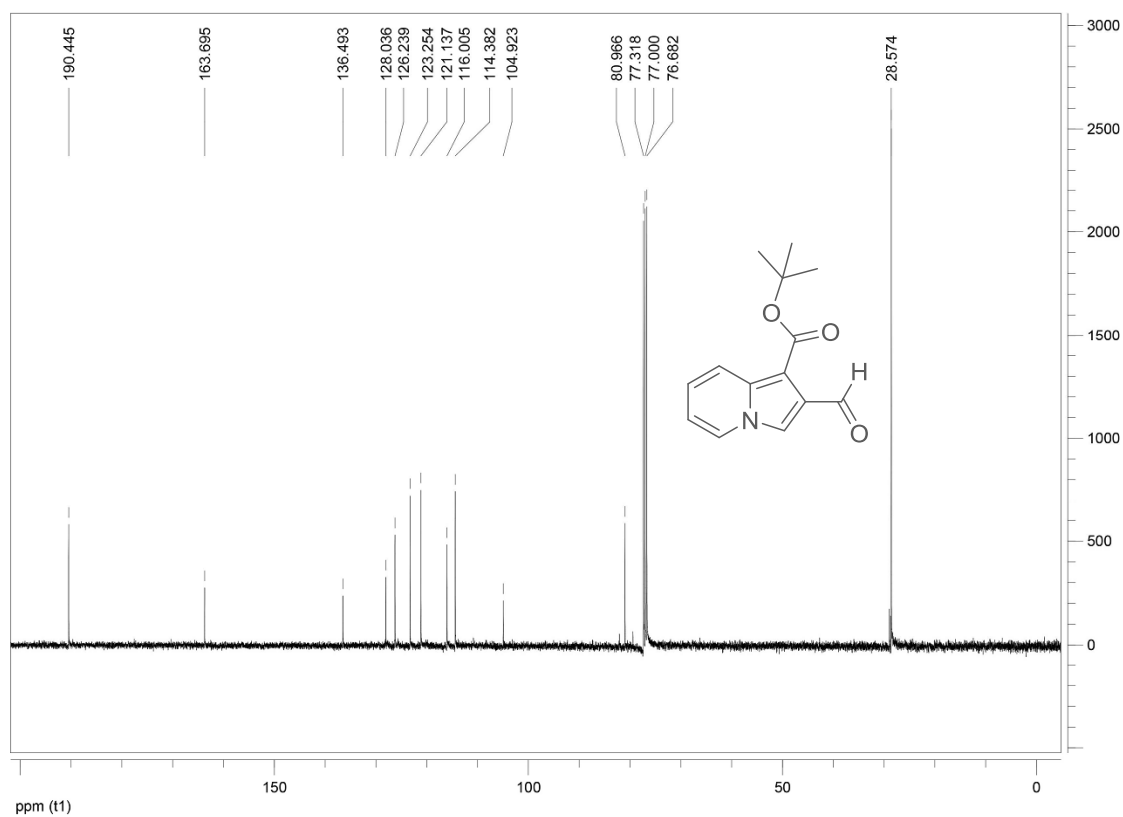
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 172a



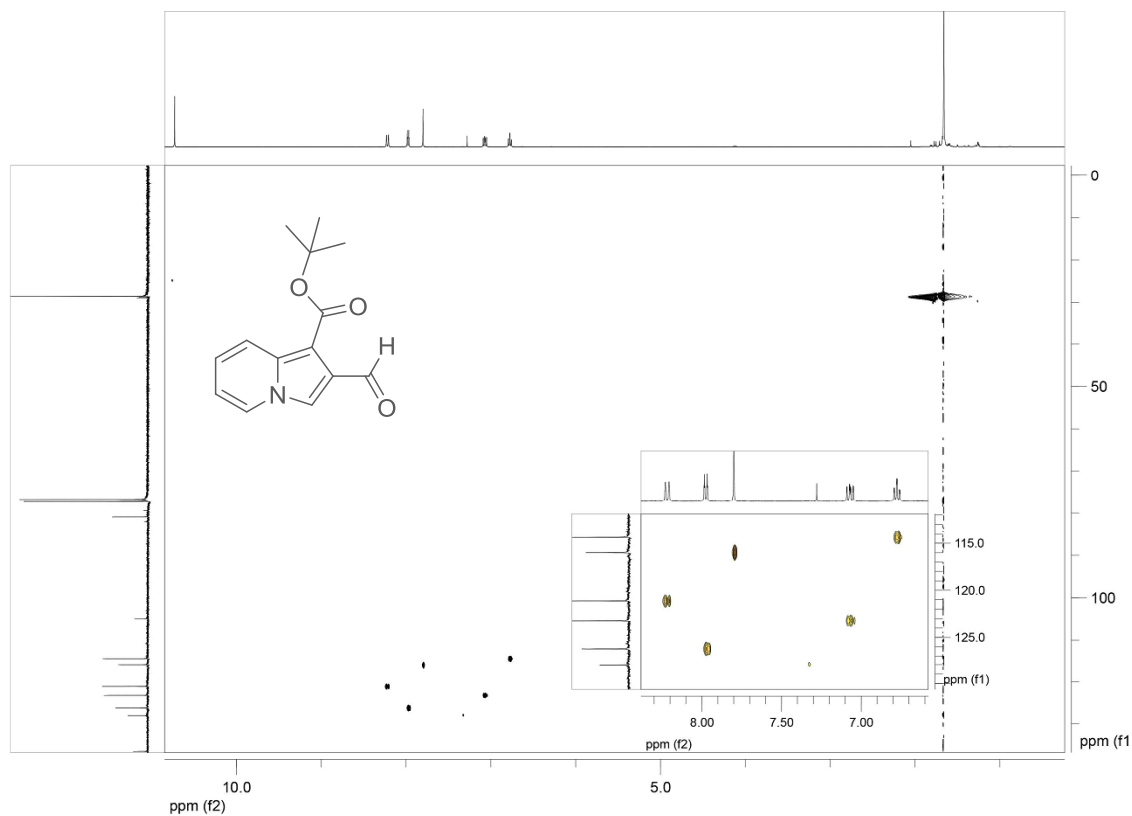
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 172a



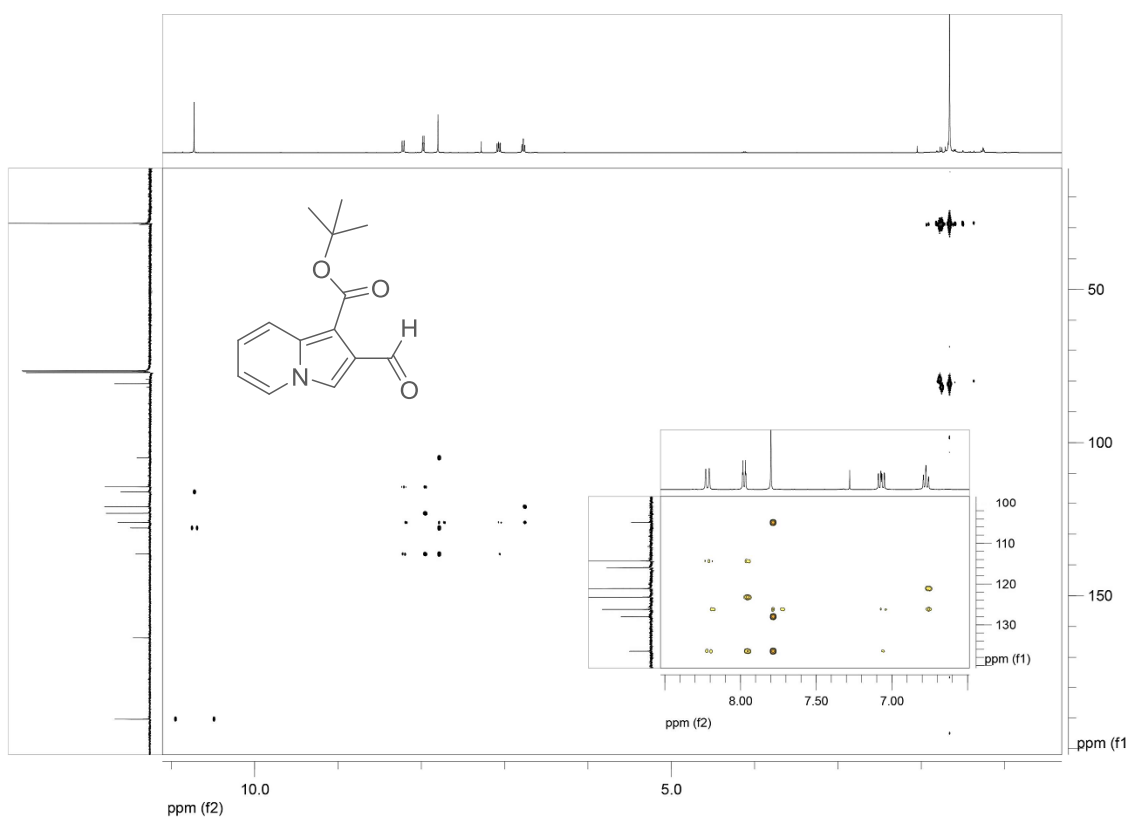
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 172b



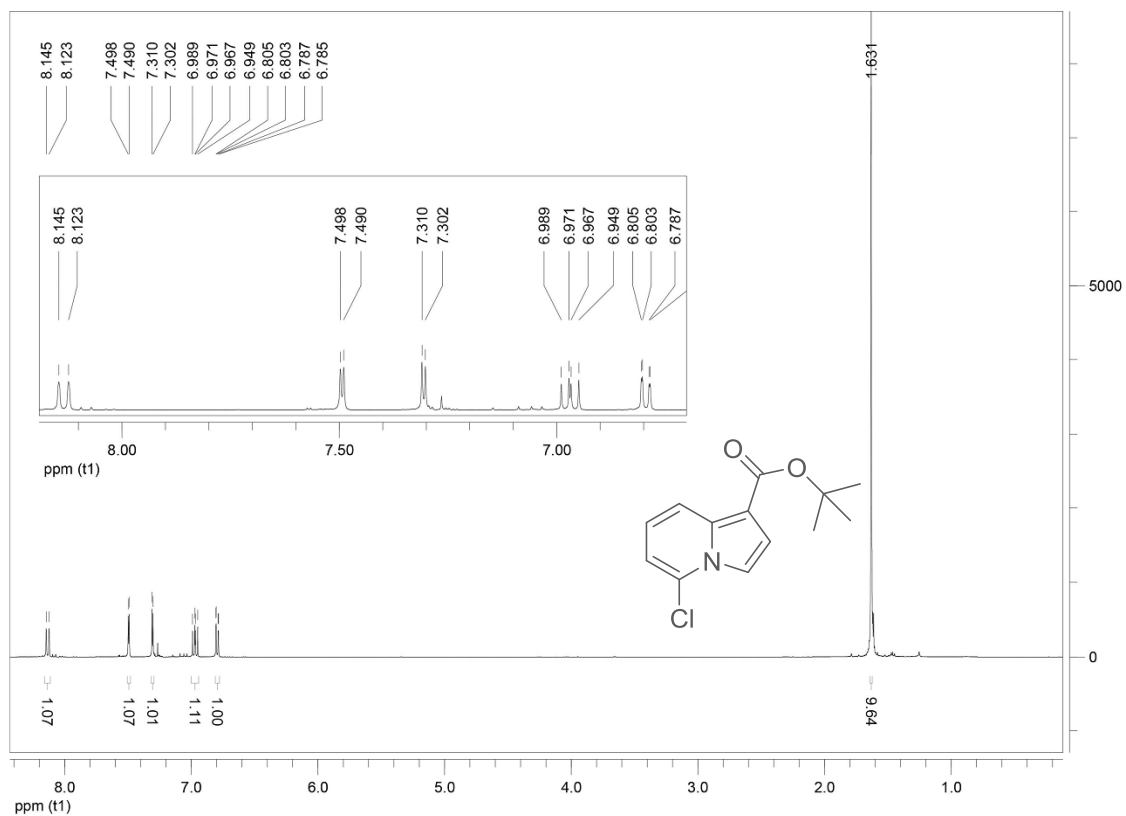
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 172b



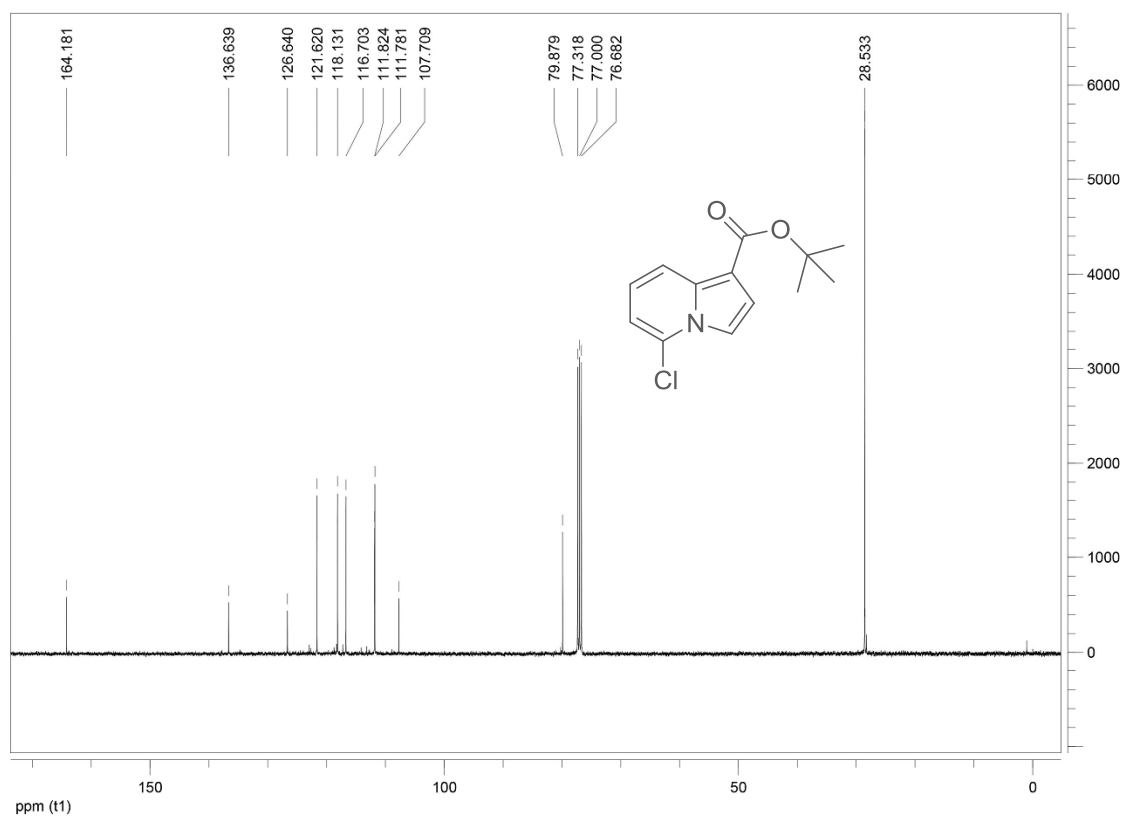
Mapa de contorno de HMQC do composto 172b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



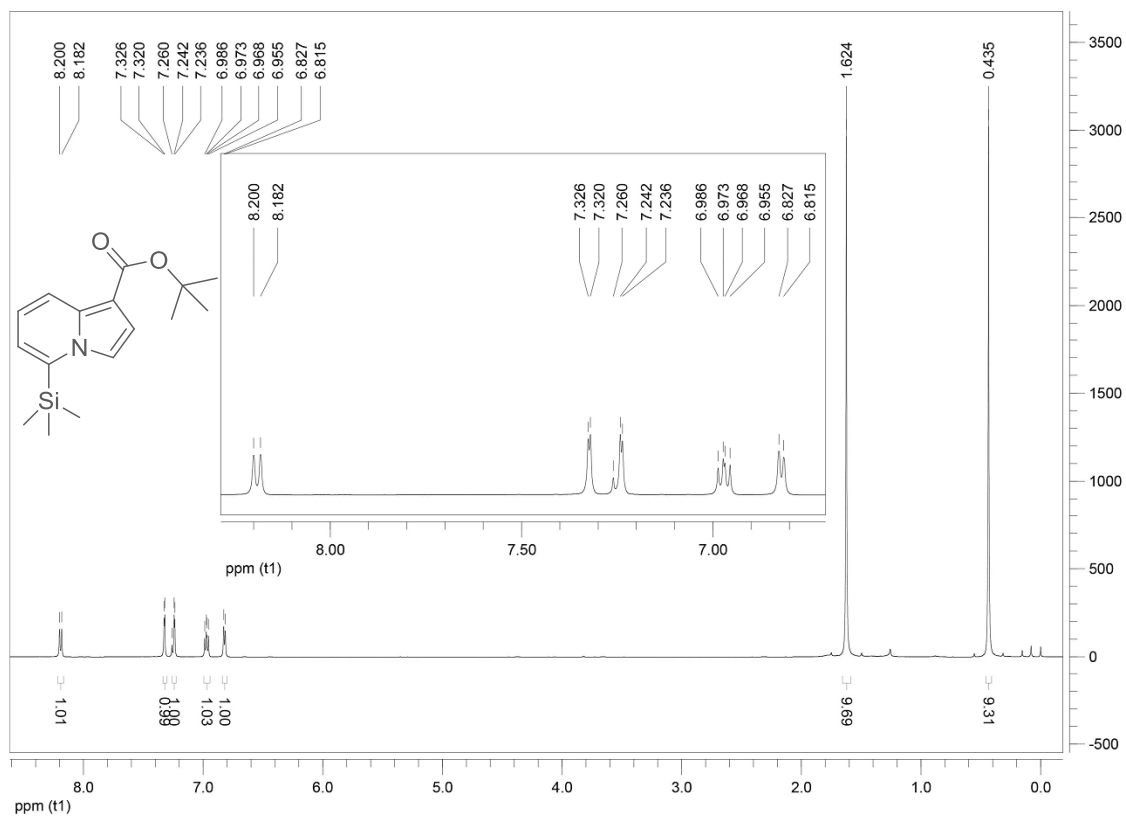
Mapa de contorno de HMBC do composto 172b (CDCl₃, 400 e 100 MHz)



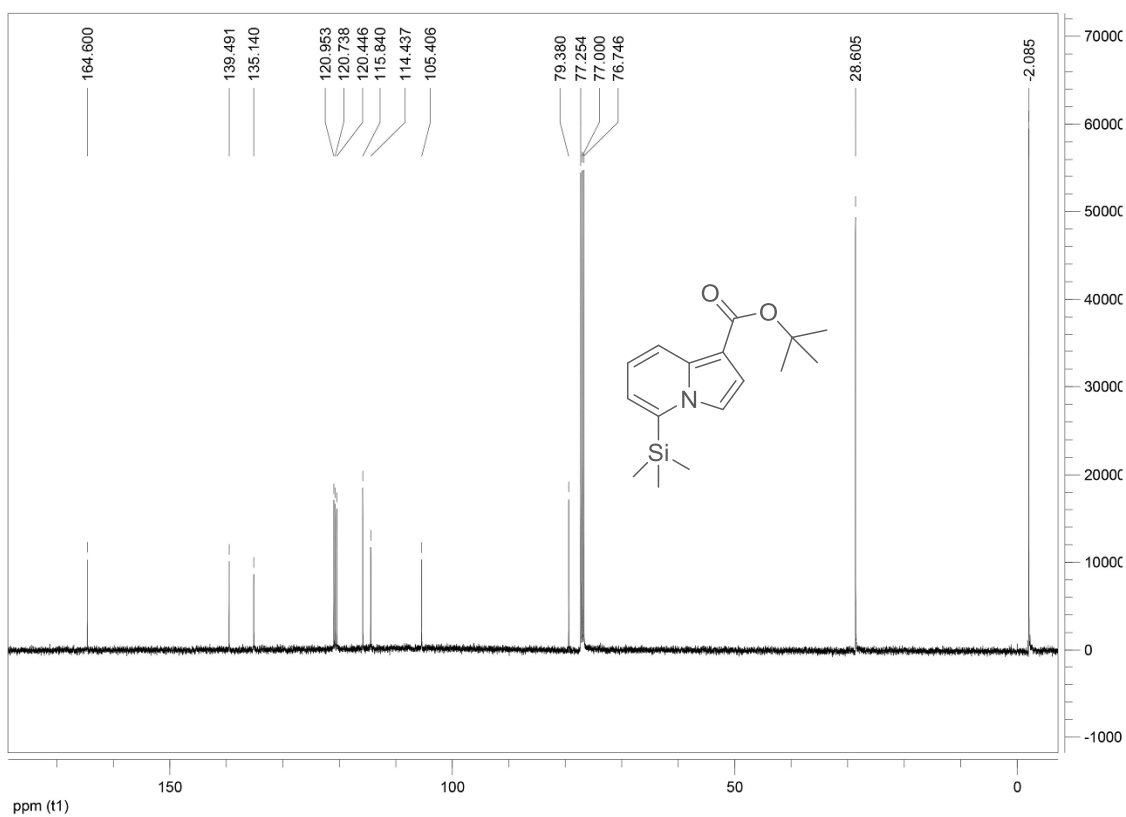
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 173a



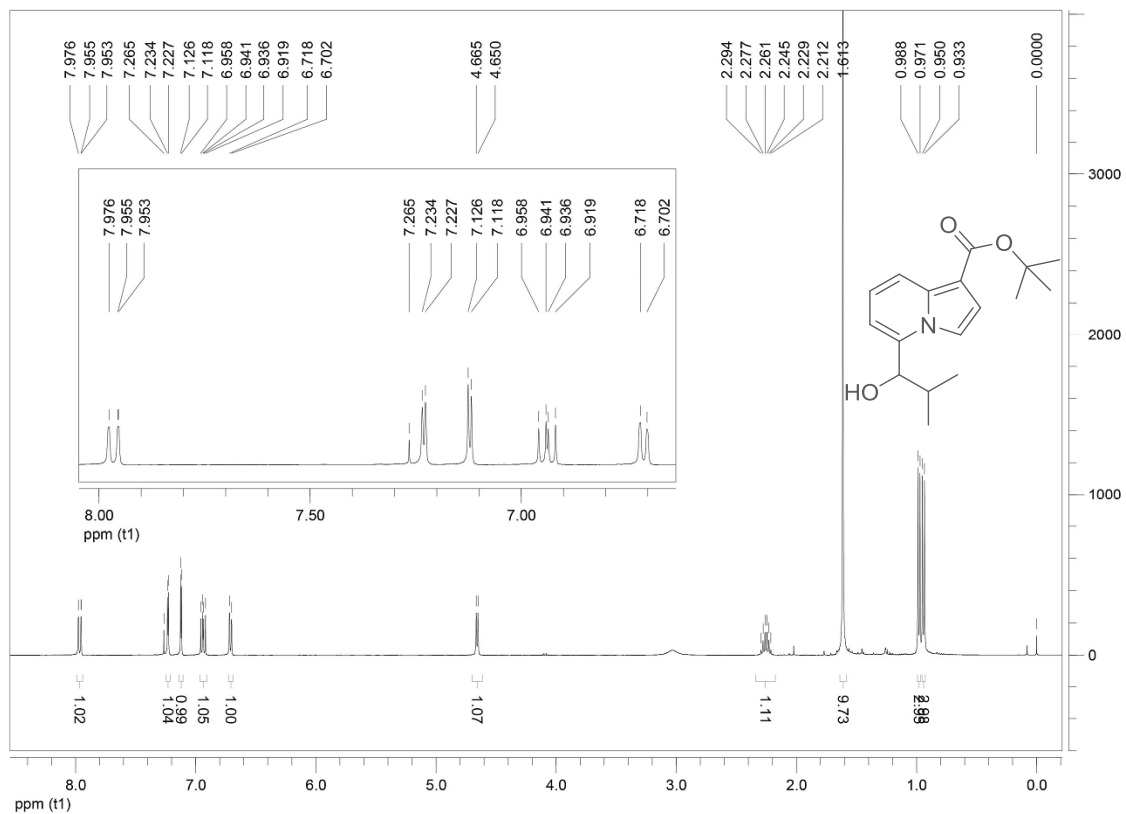
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 173a



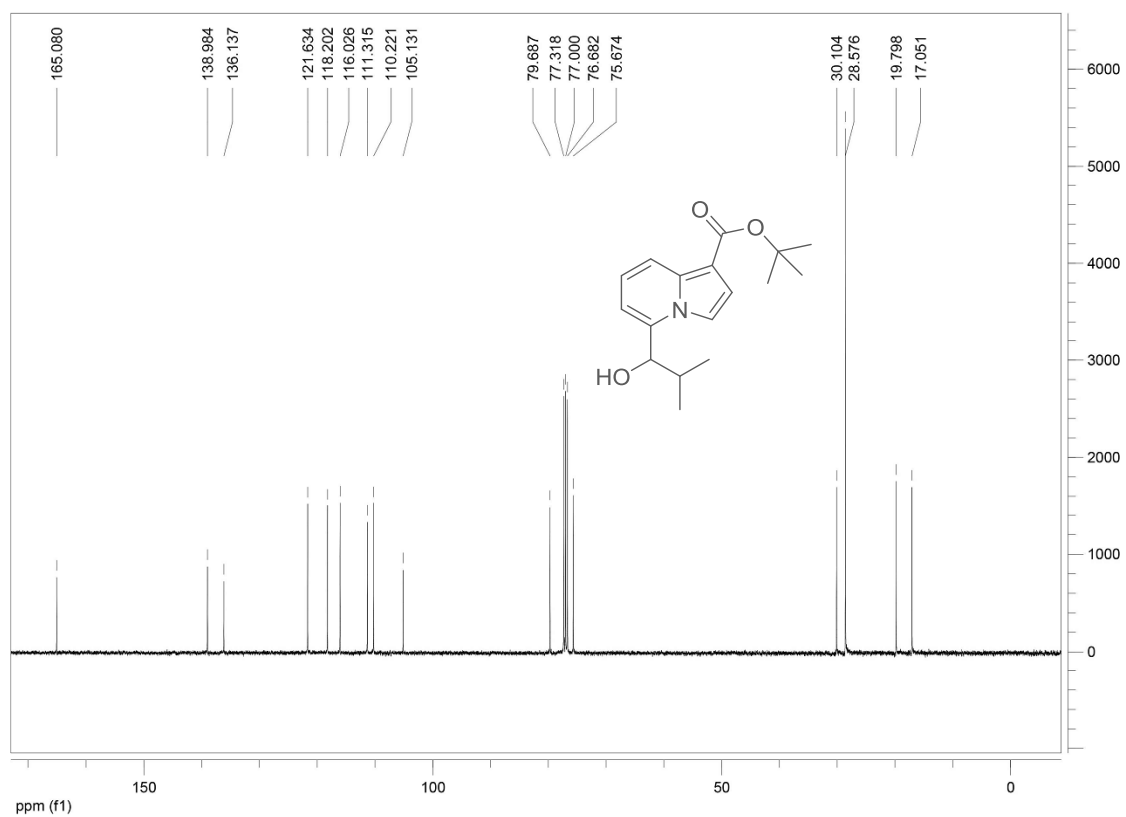
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 174a



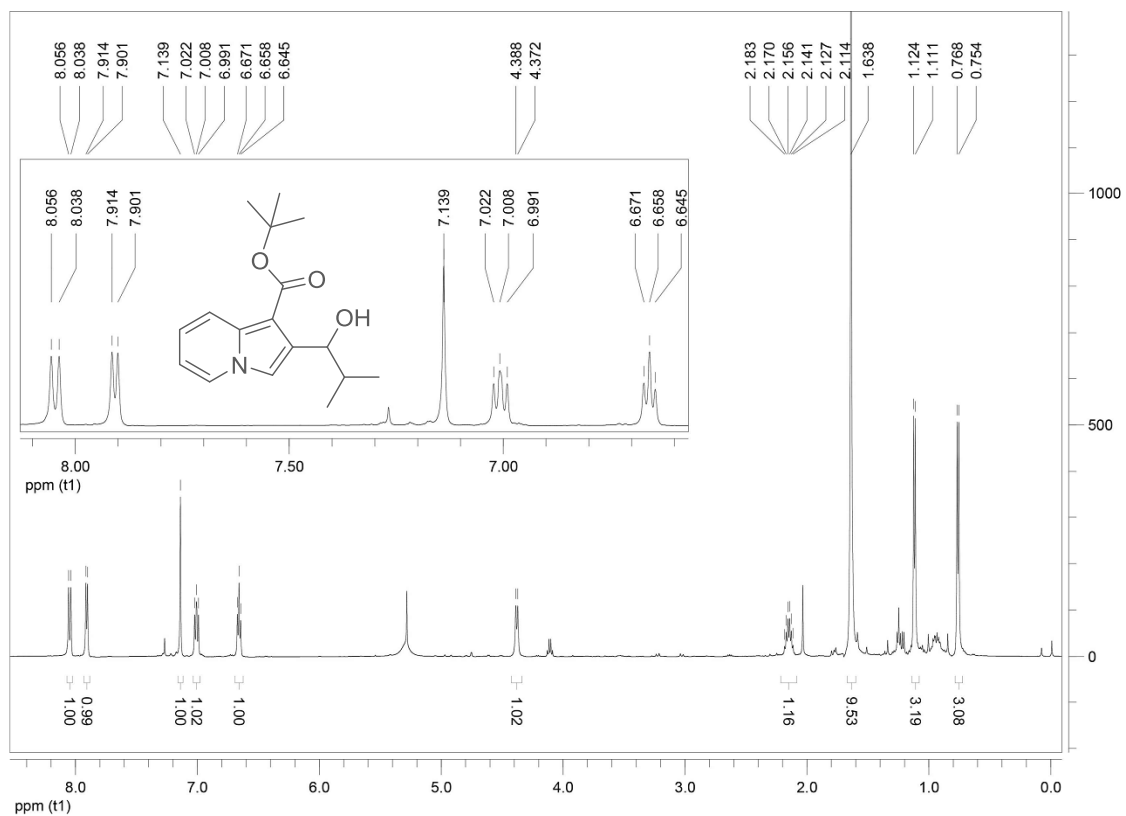
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 174a



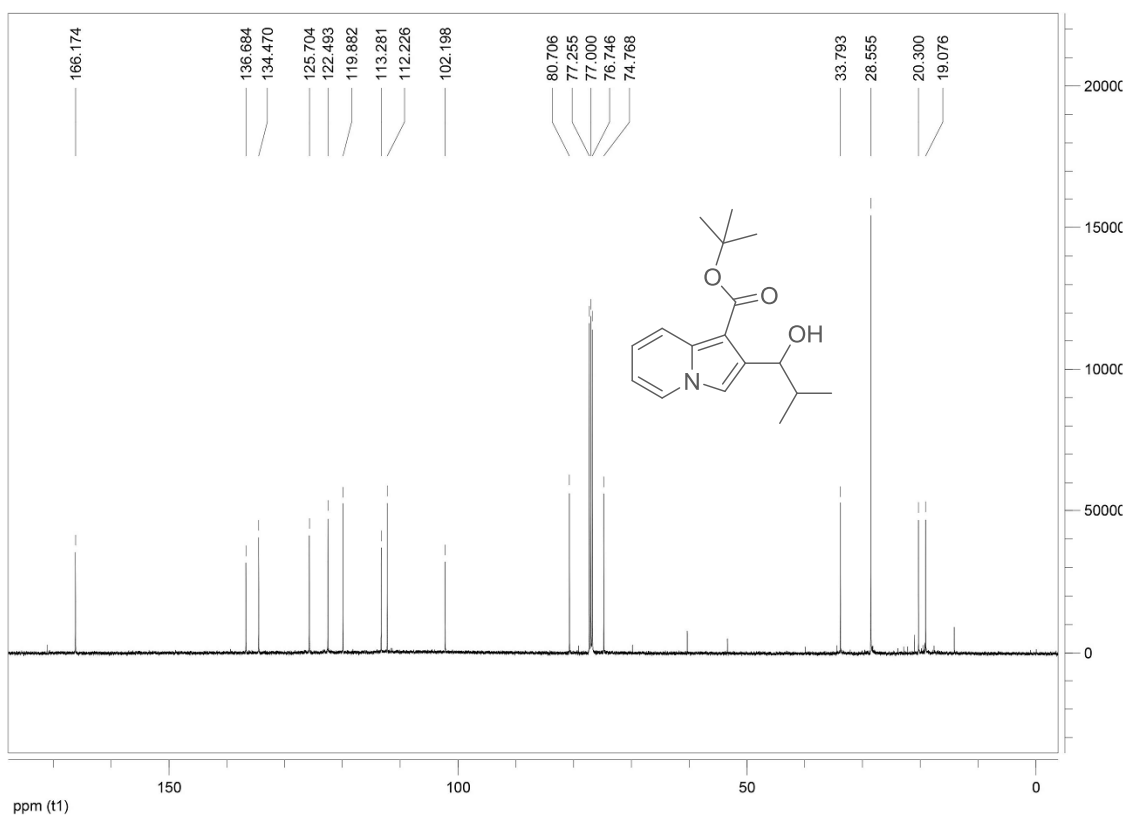
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 175a



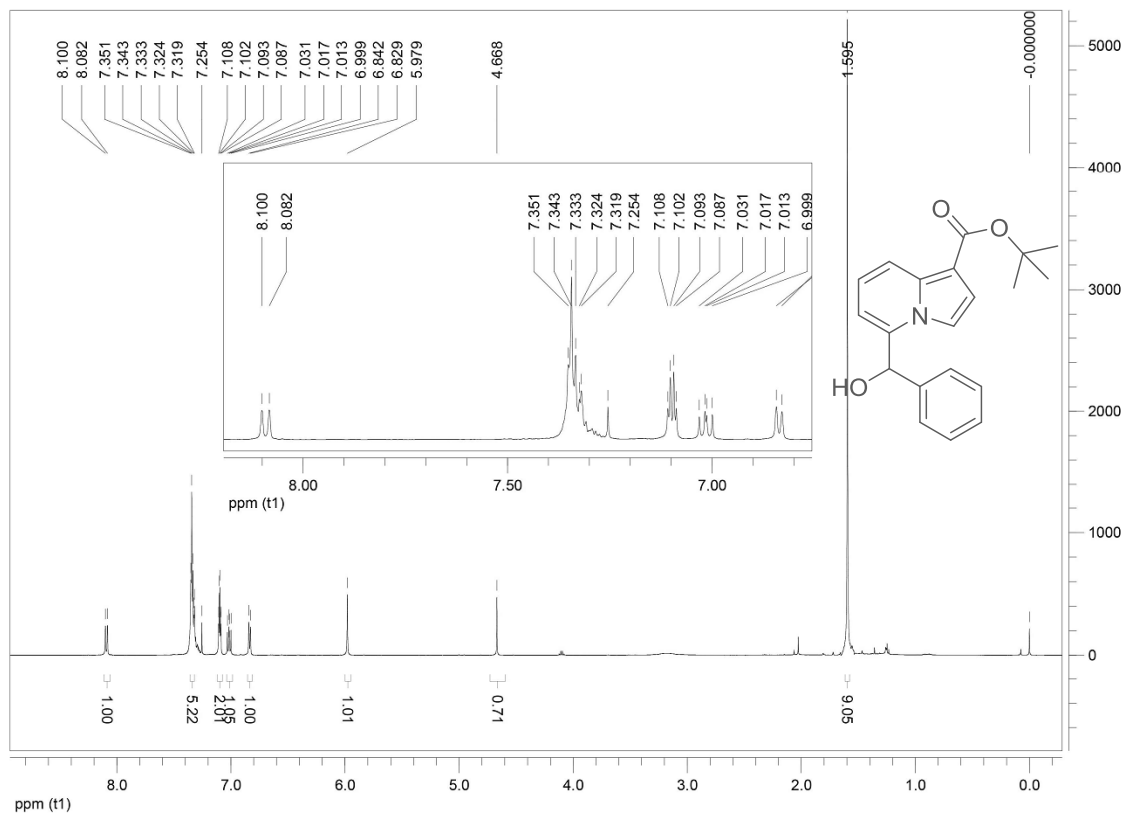
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 175a



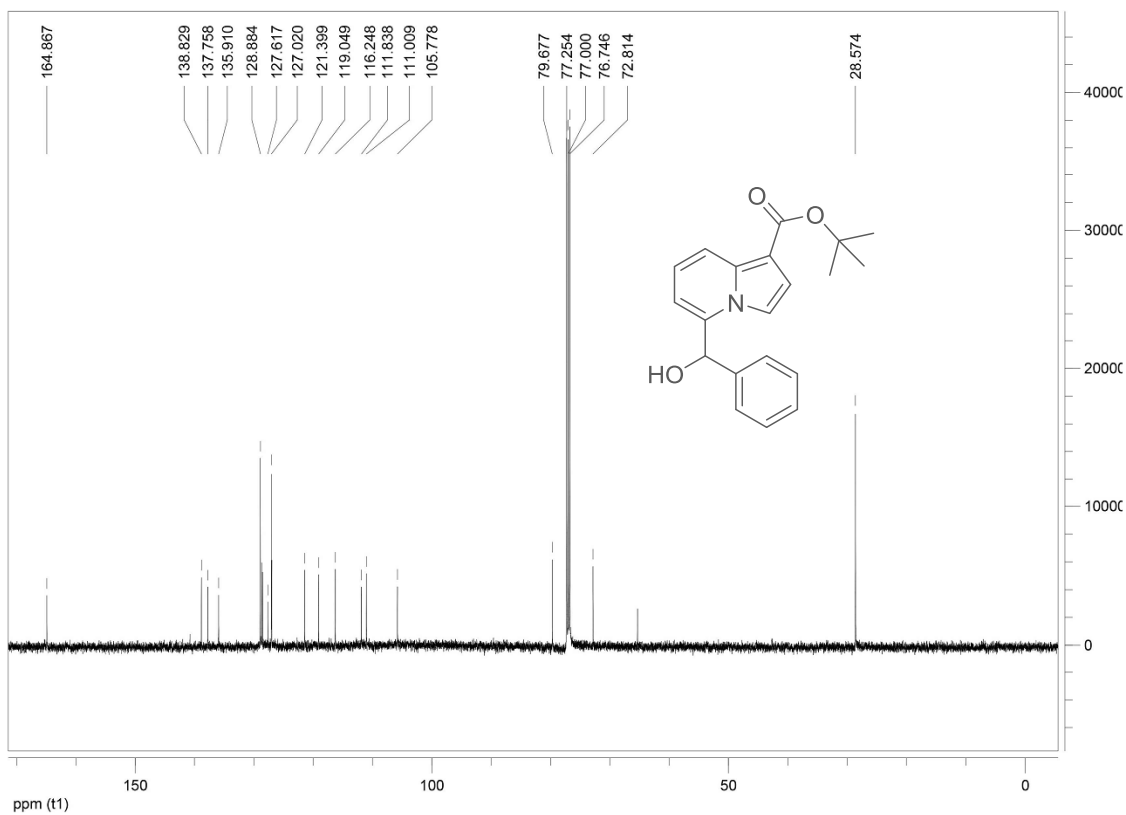
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 175b



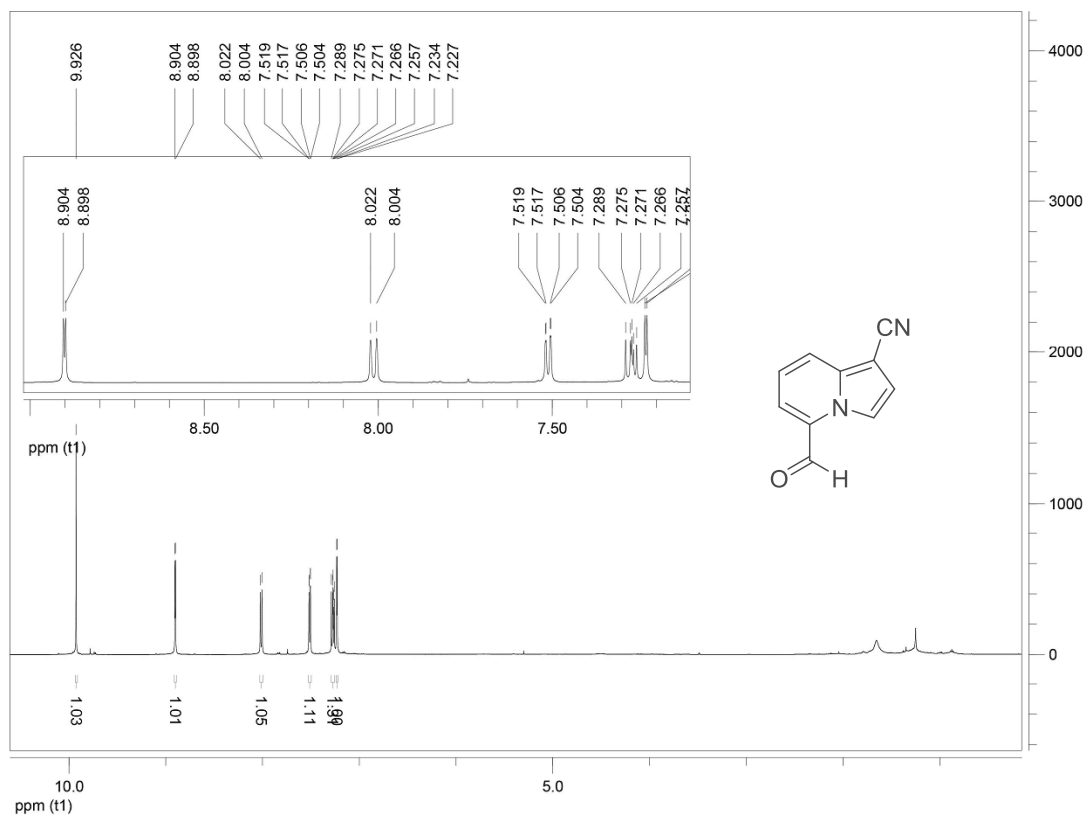
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 175b



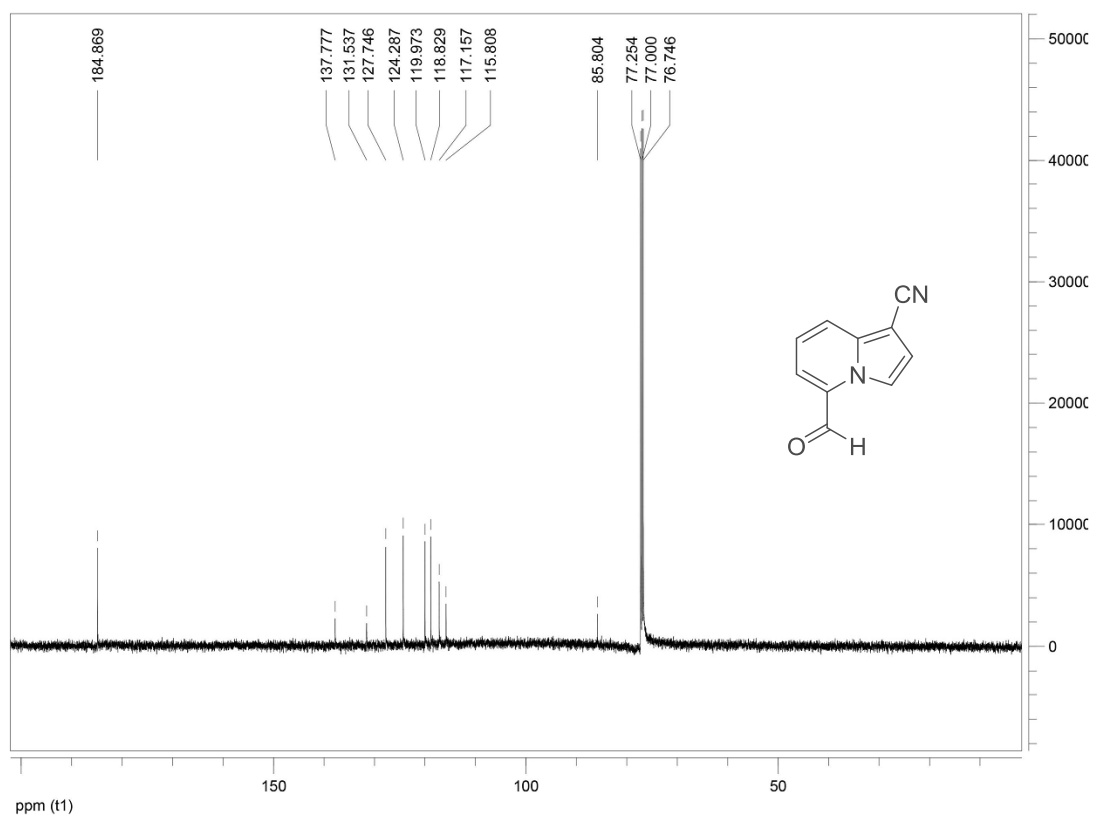
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 176a



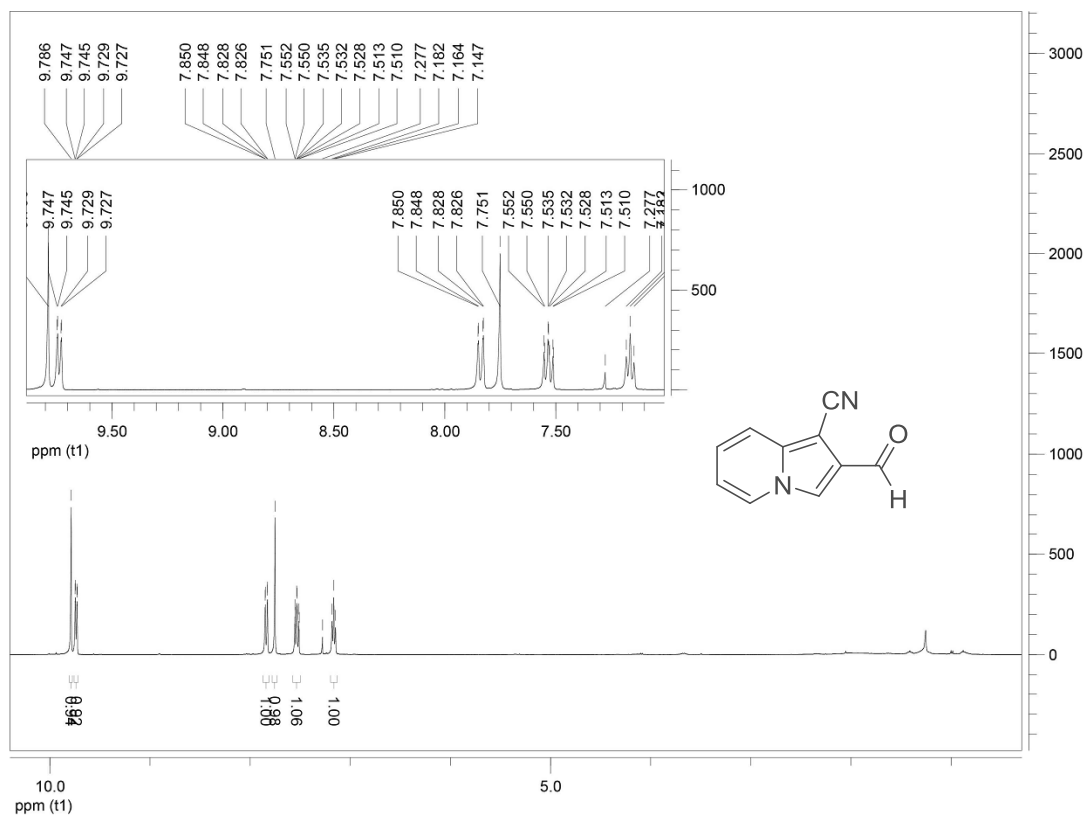
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 176a



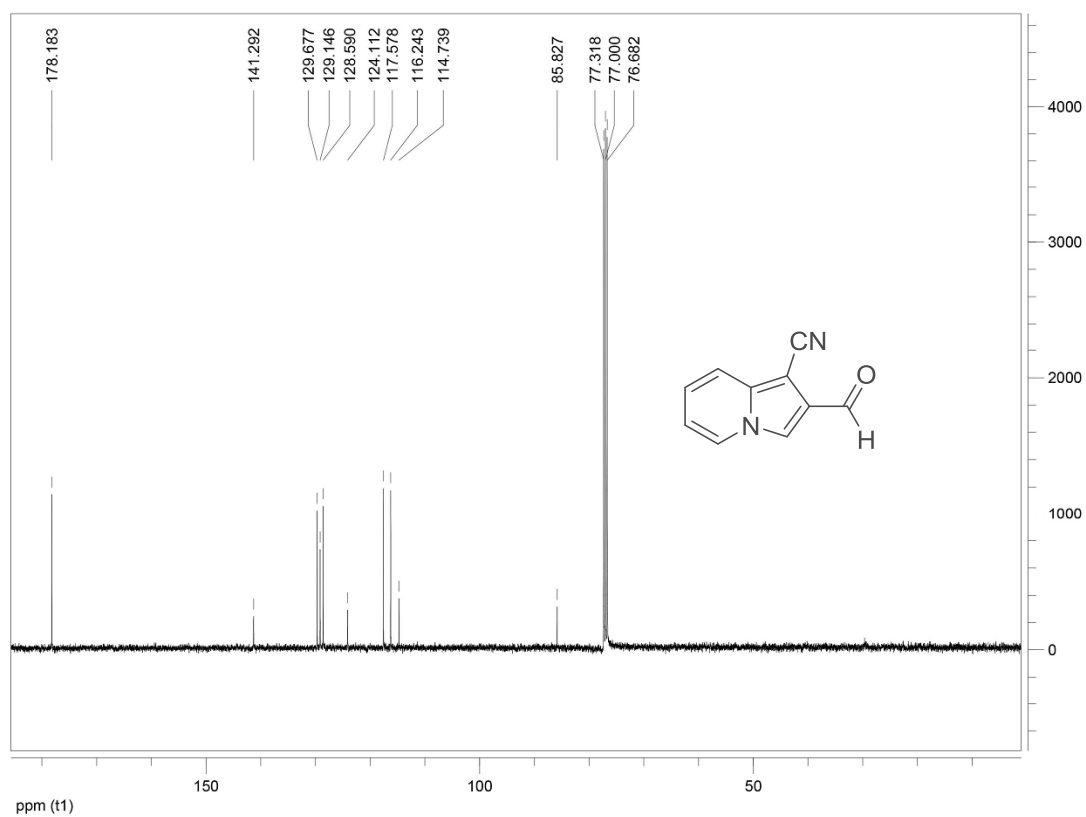
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 177a



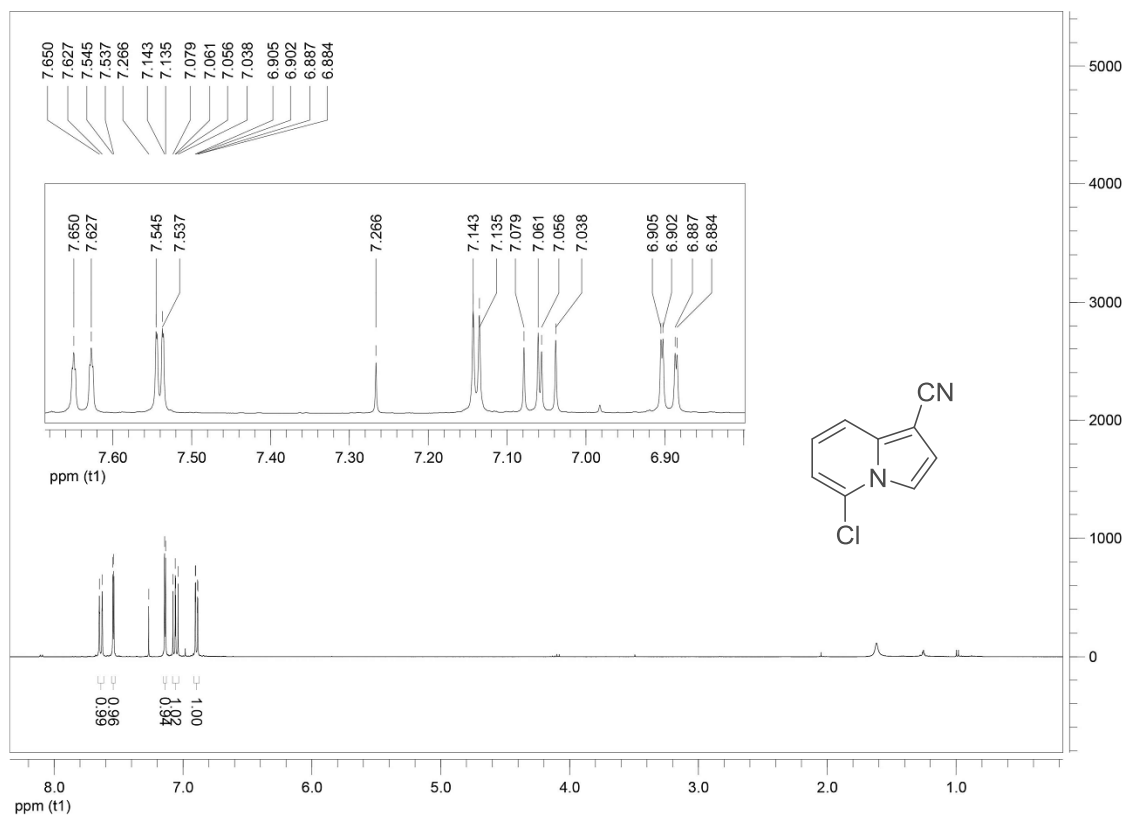
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 177a



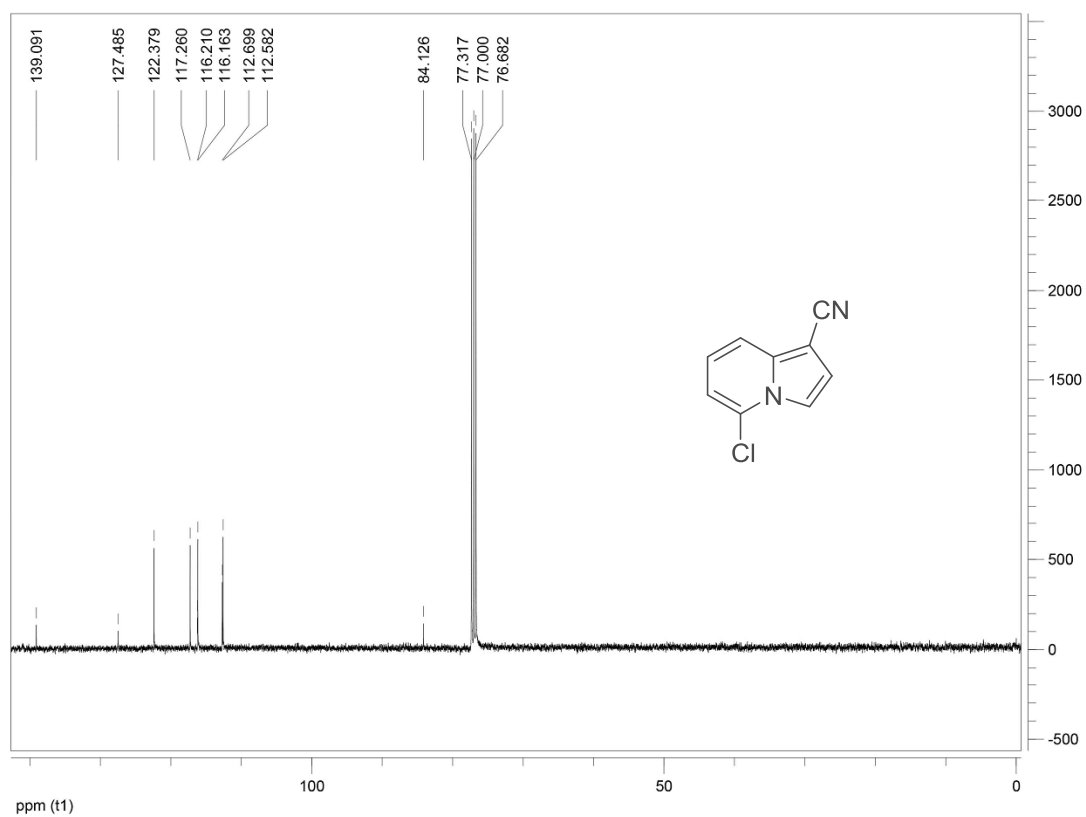
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 177b



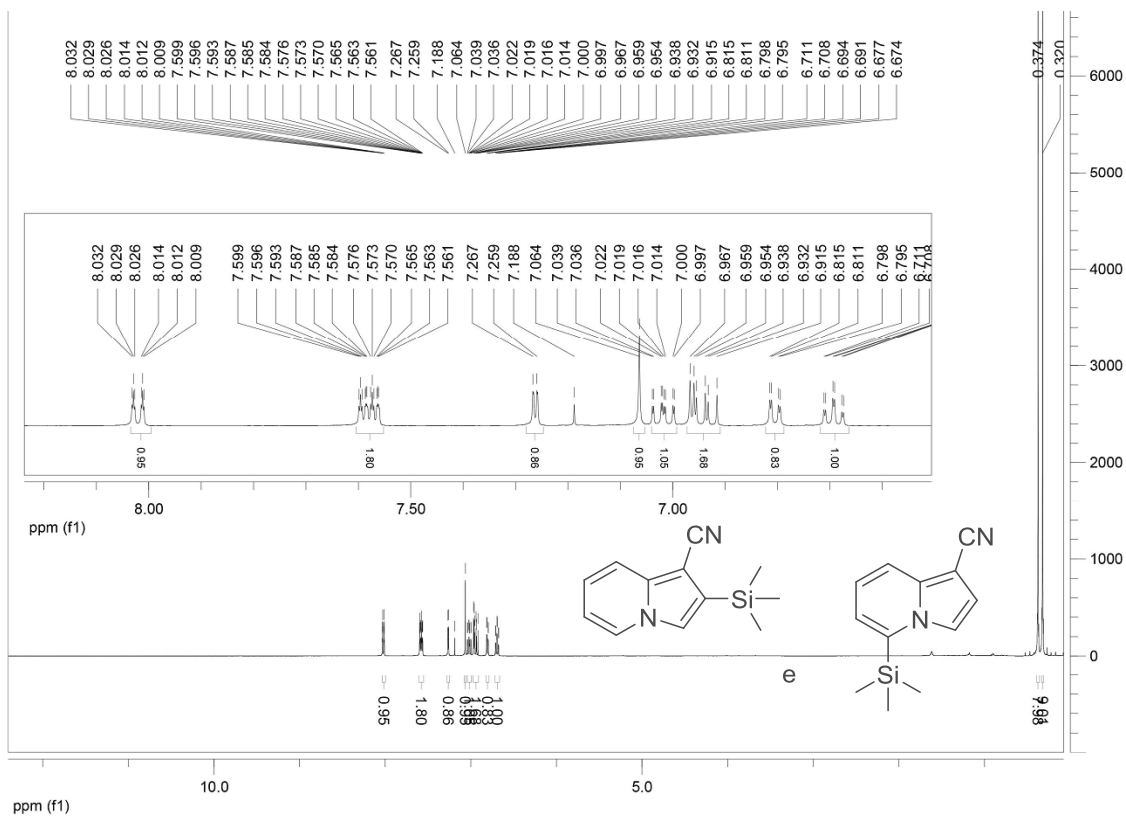
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 177b



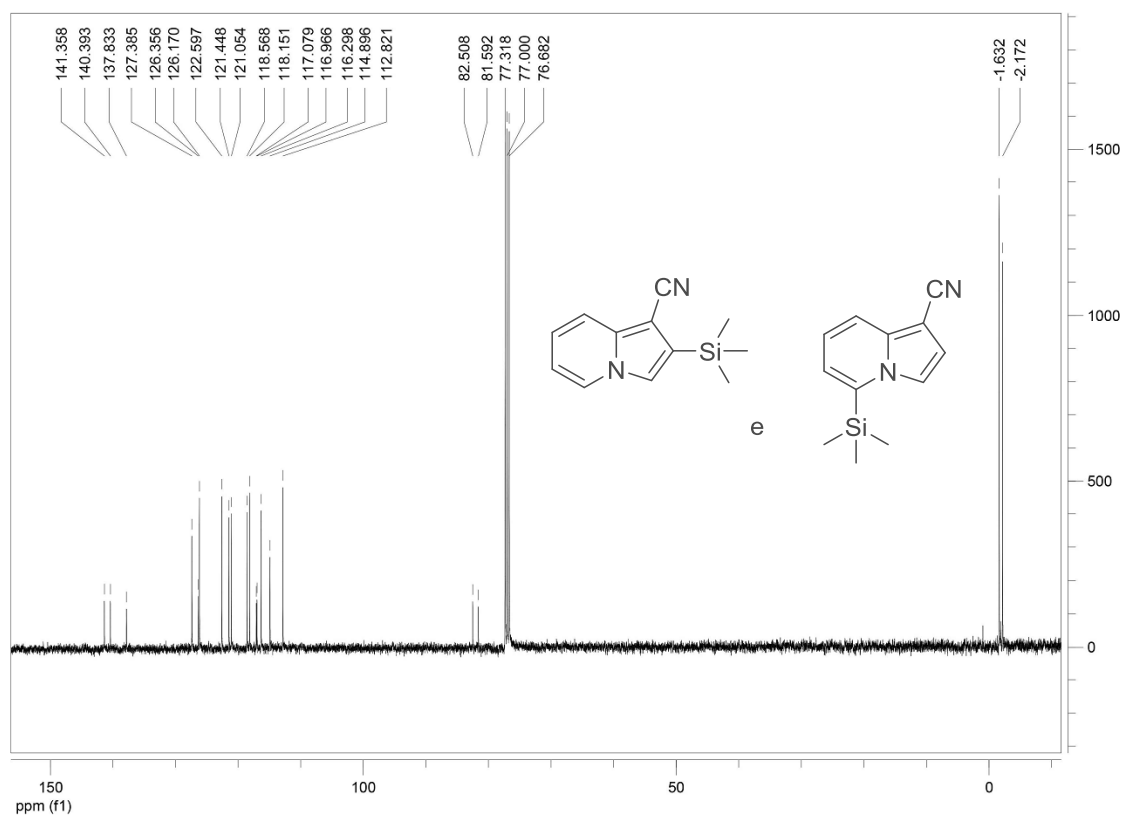
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 178a



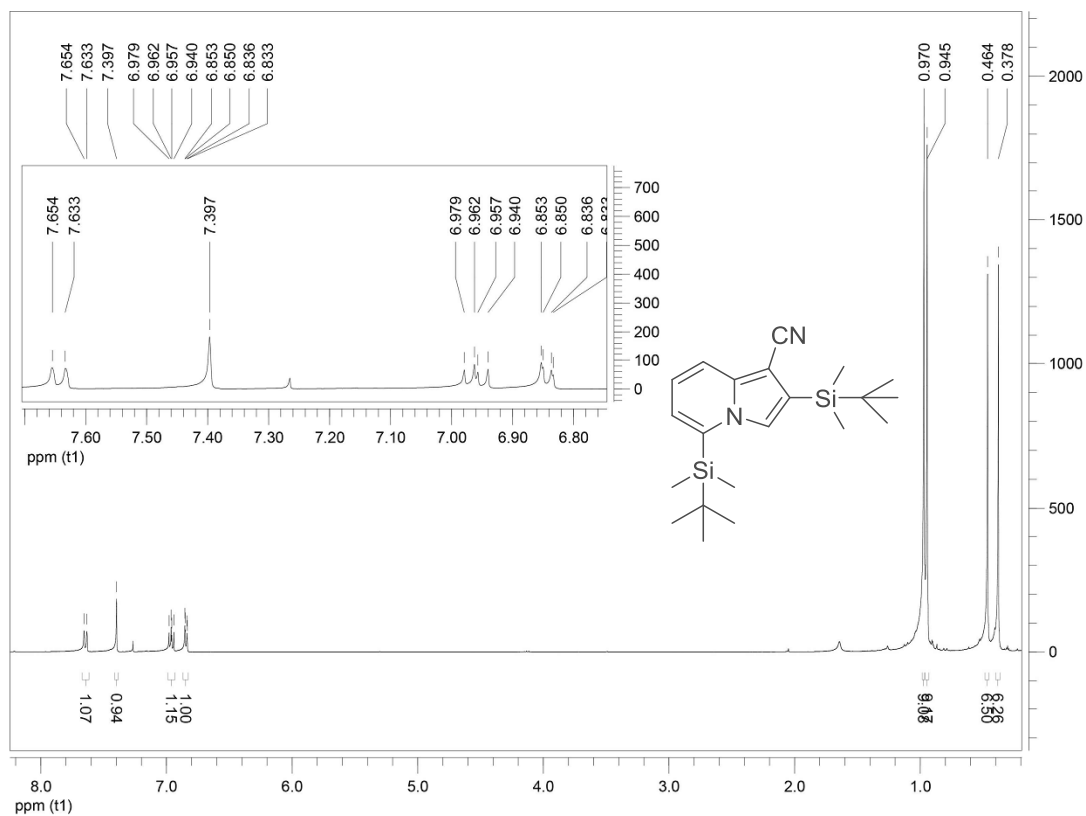
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 178a



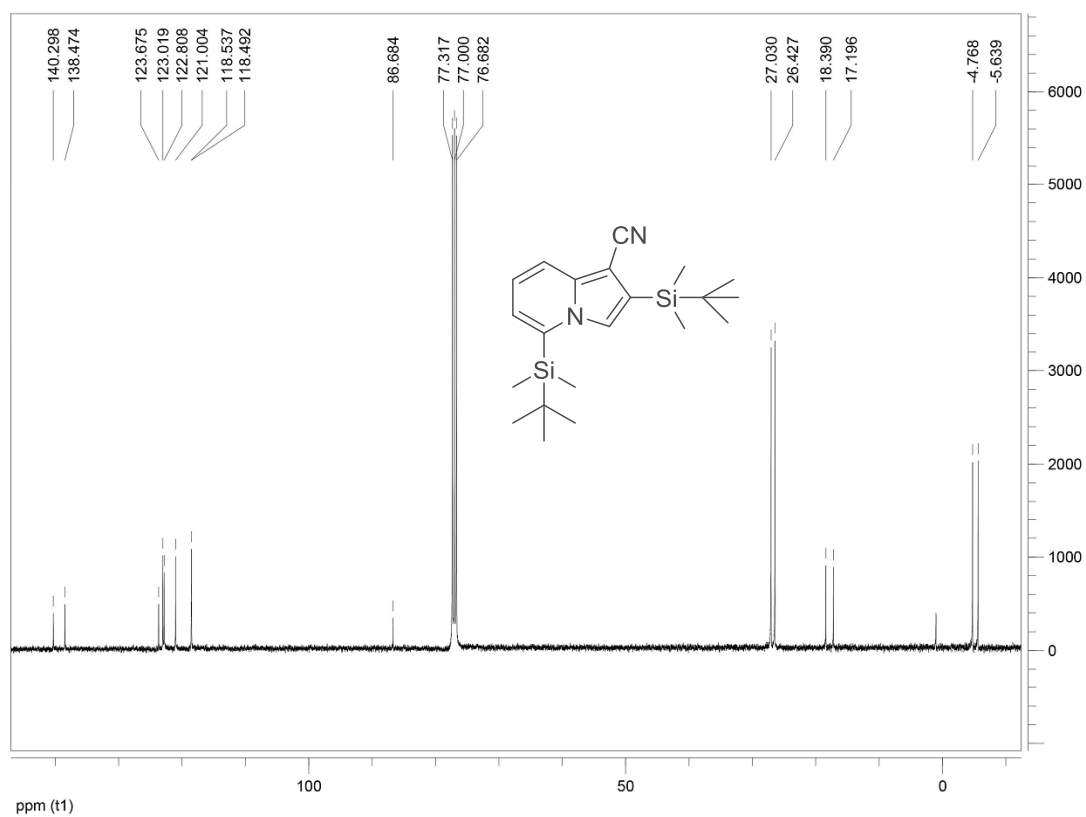
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 179a e 179b



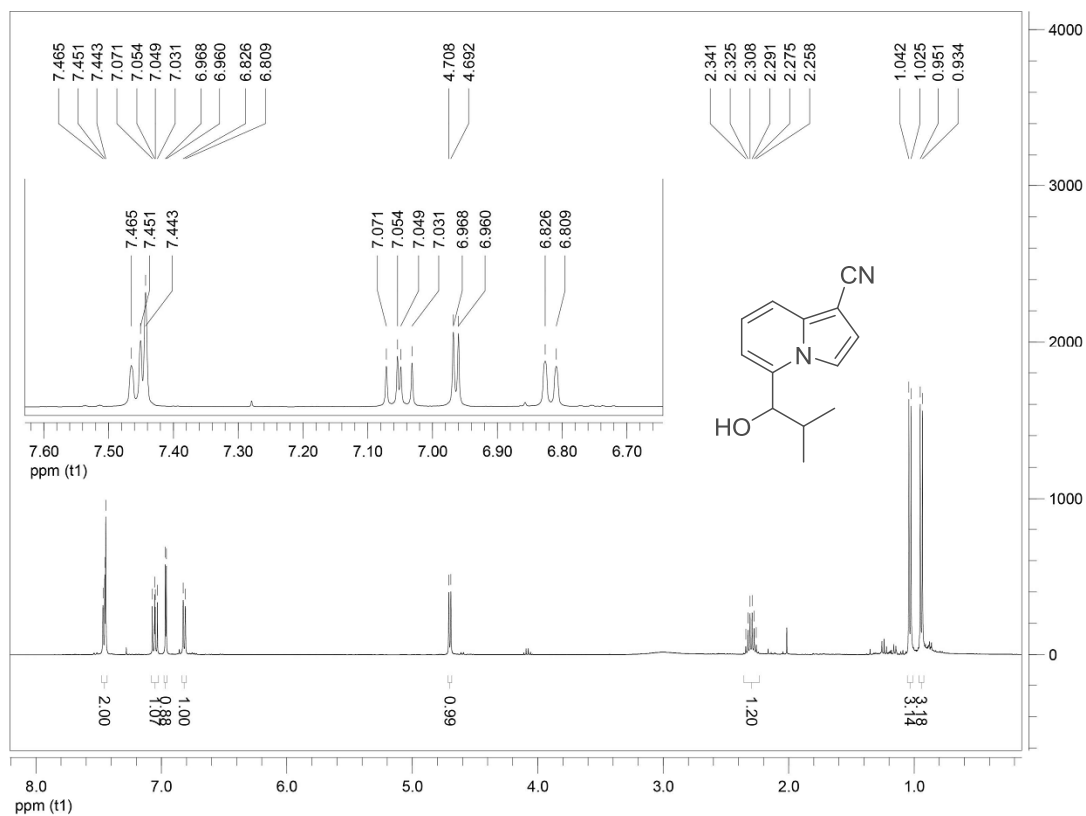
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 179a e 179b



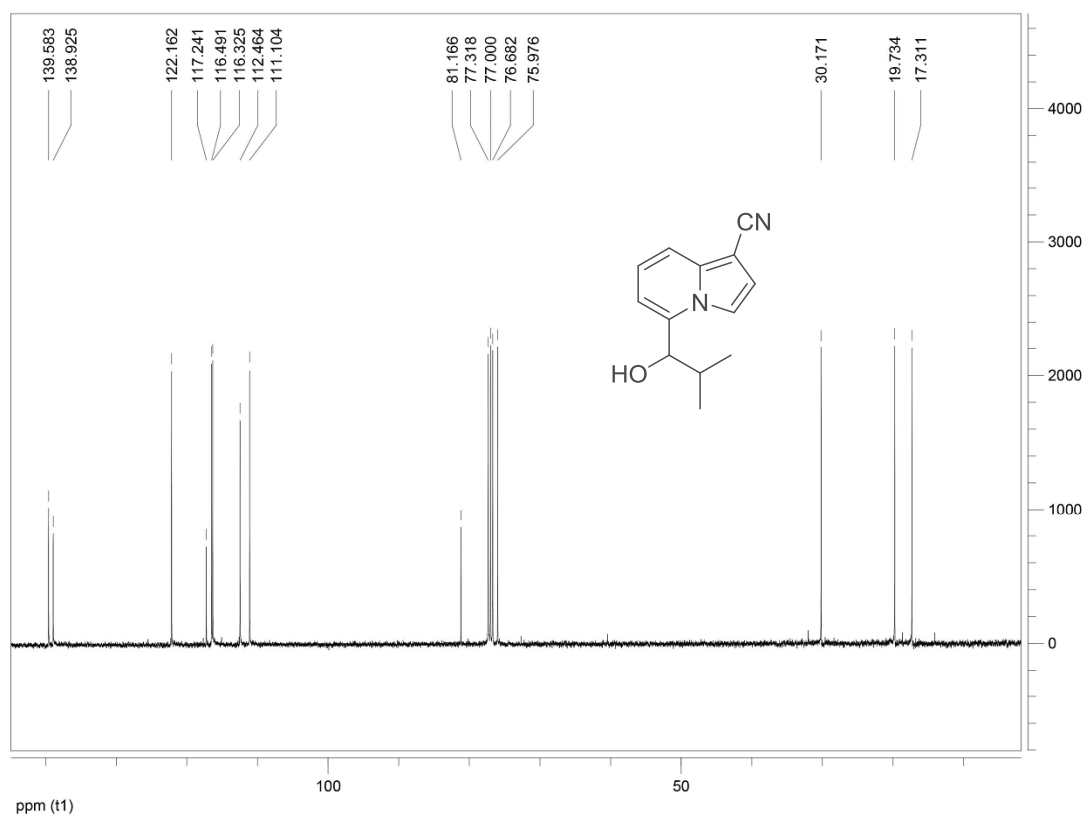
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 180c



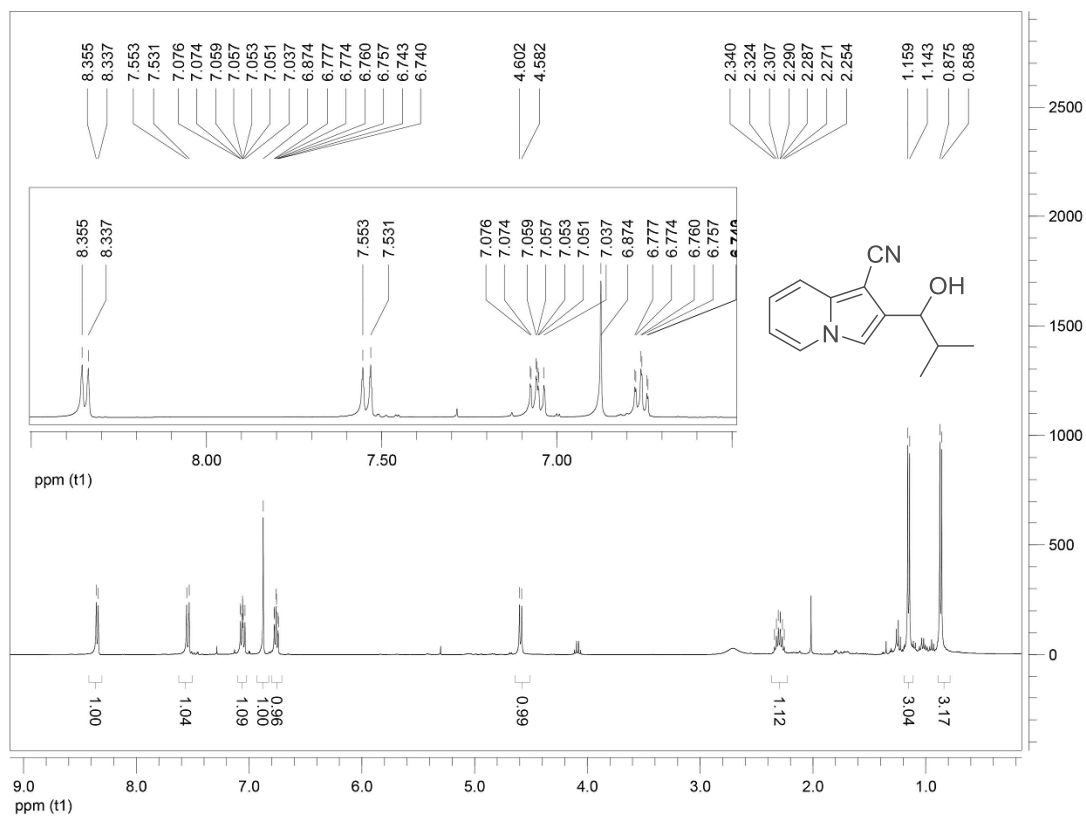
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 180c



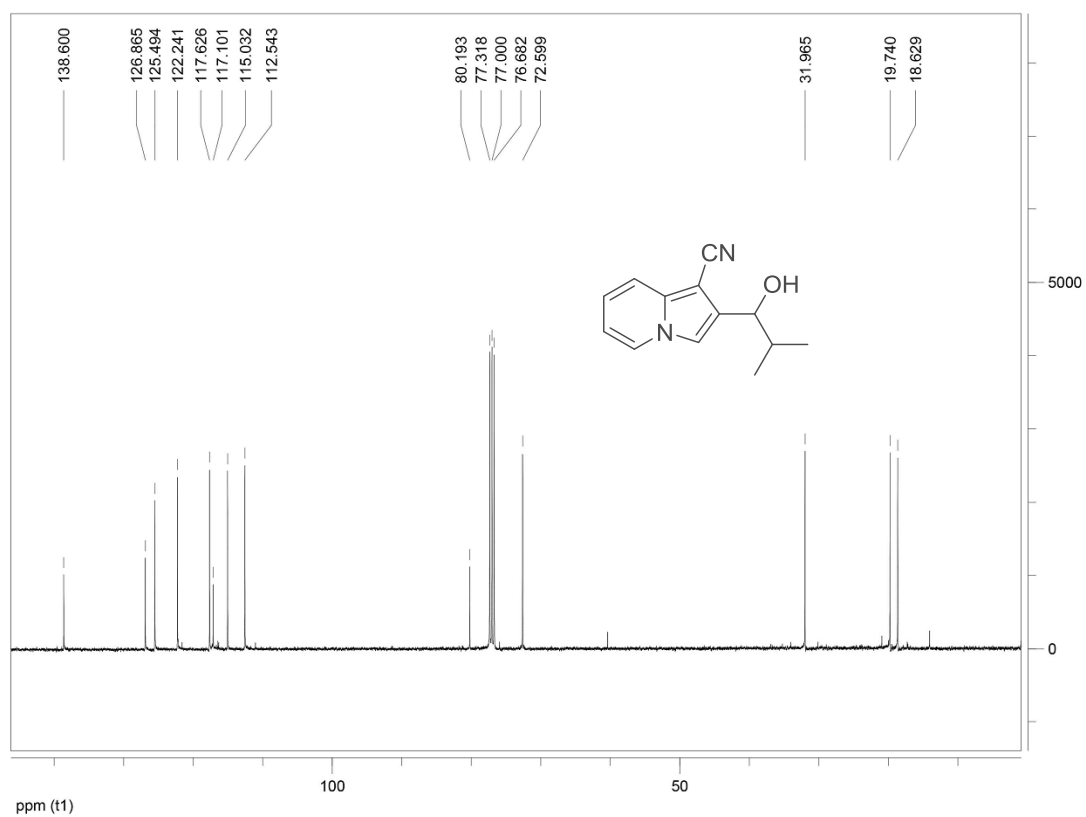
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 181a



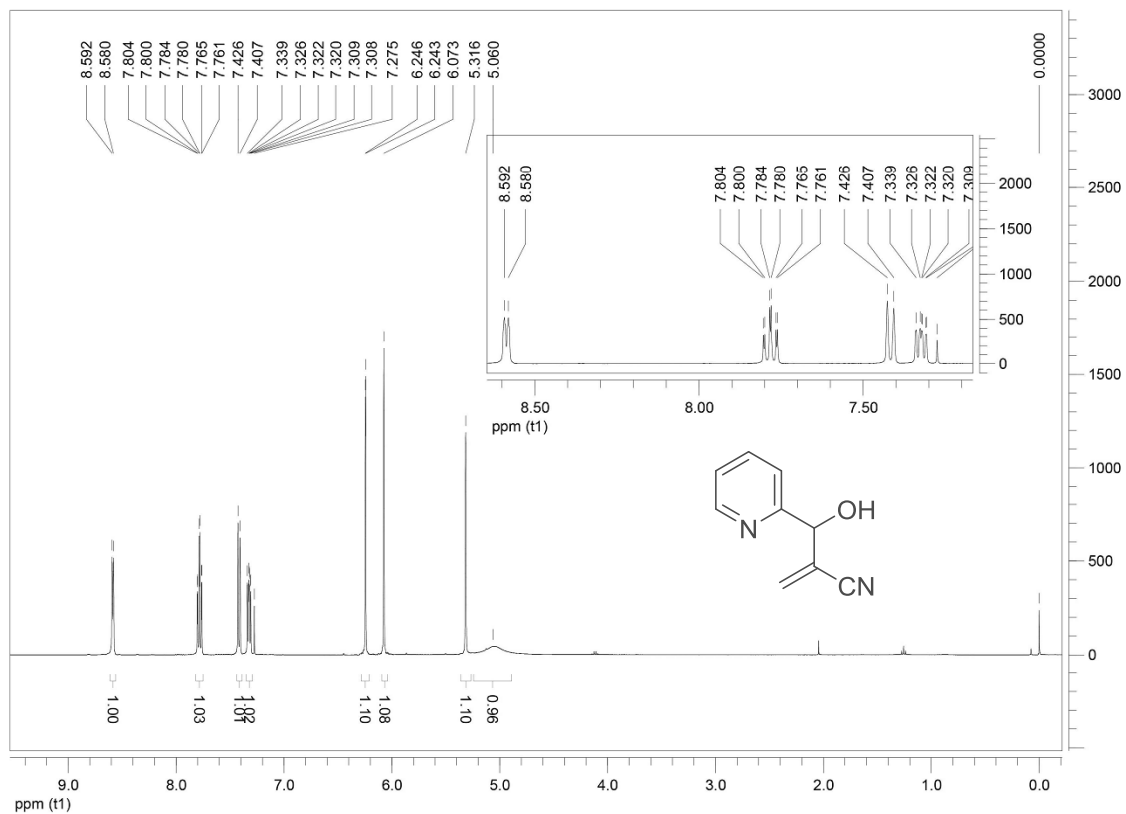
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 181a



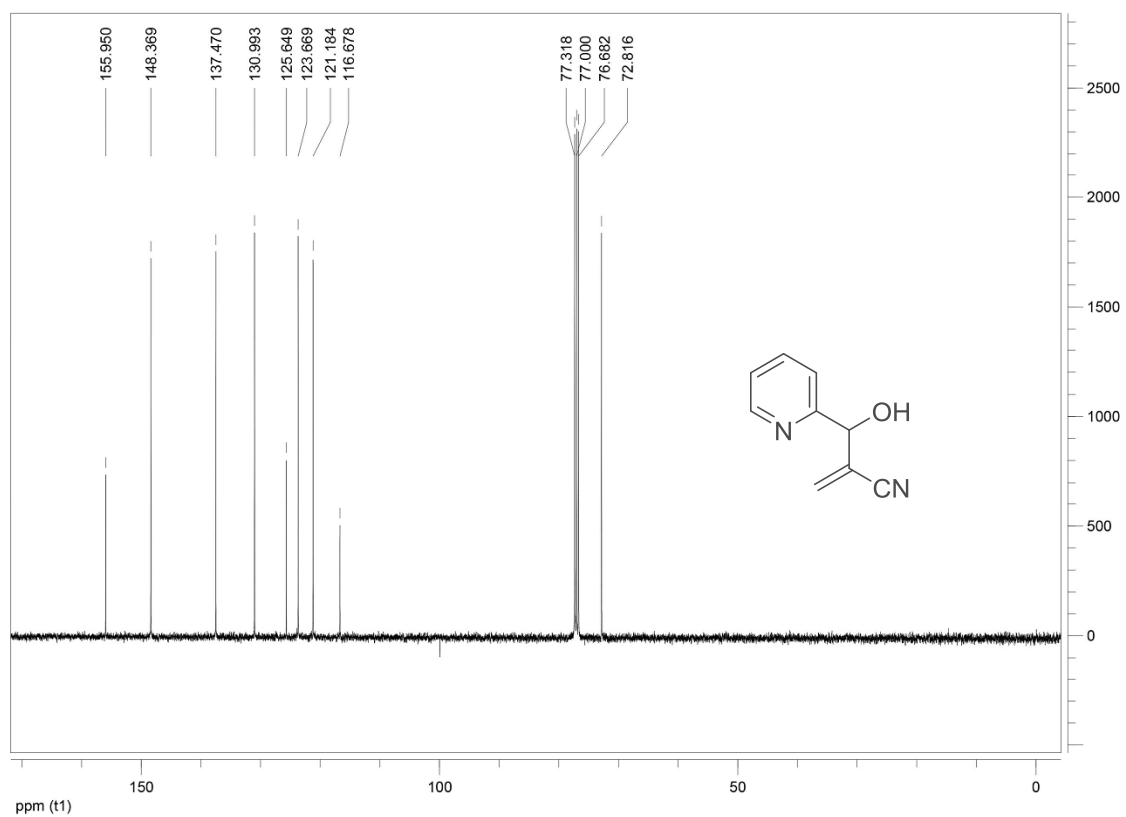
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 181b



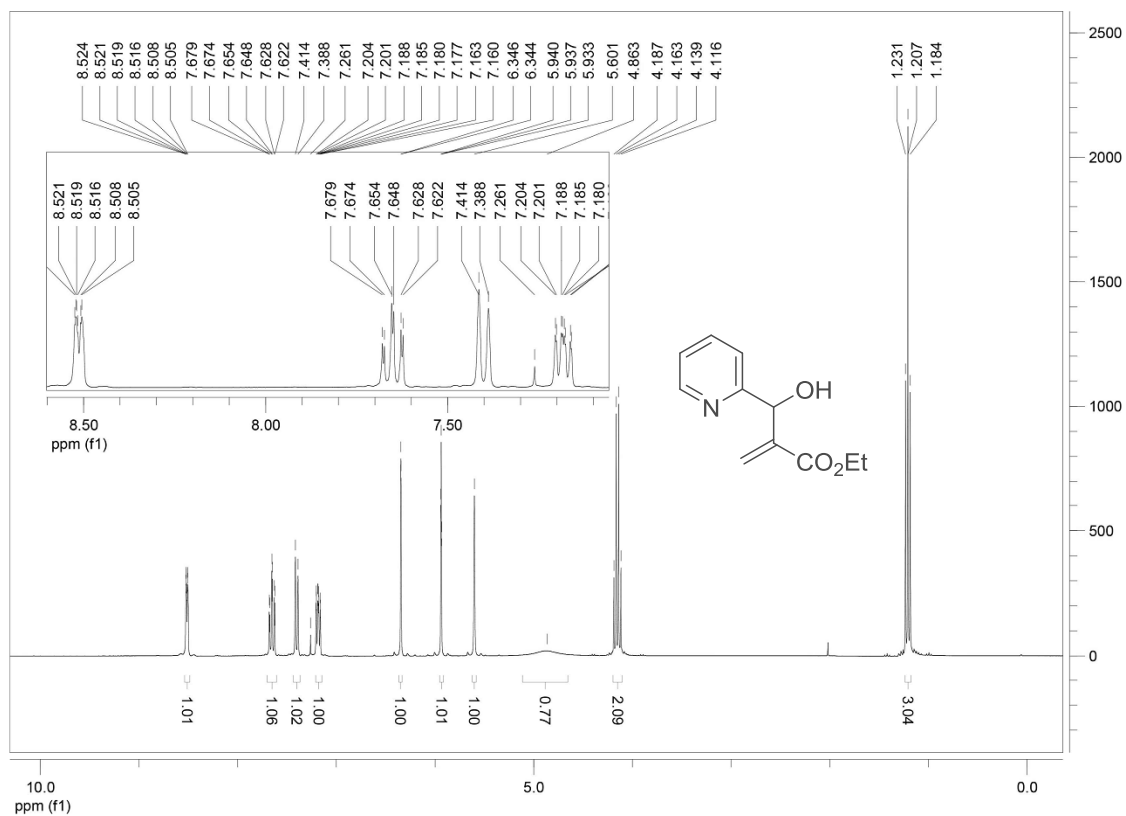
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 181b



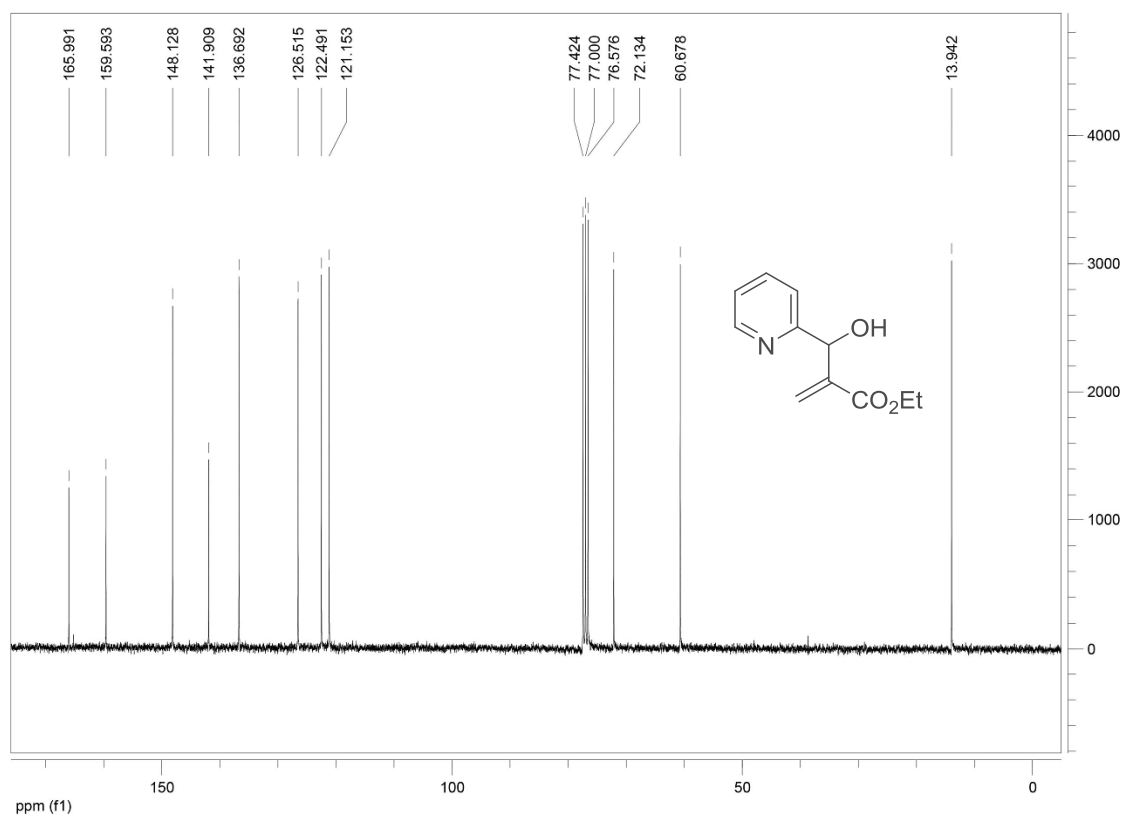
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 197a



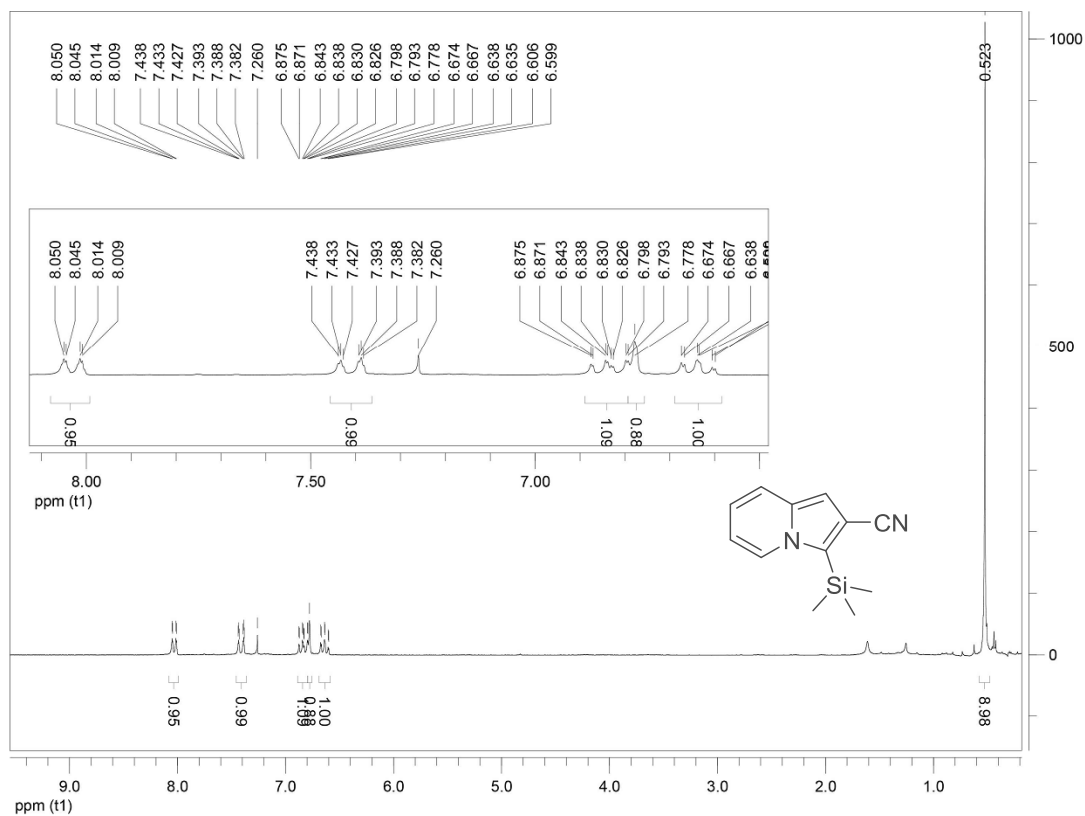
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 197a



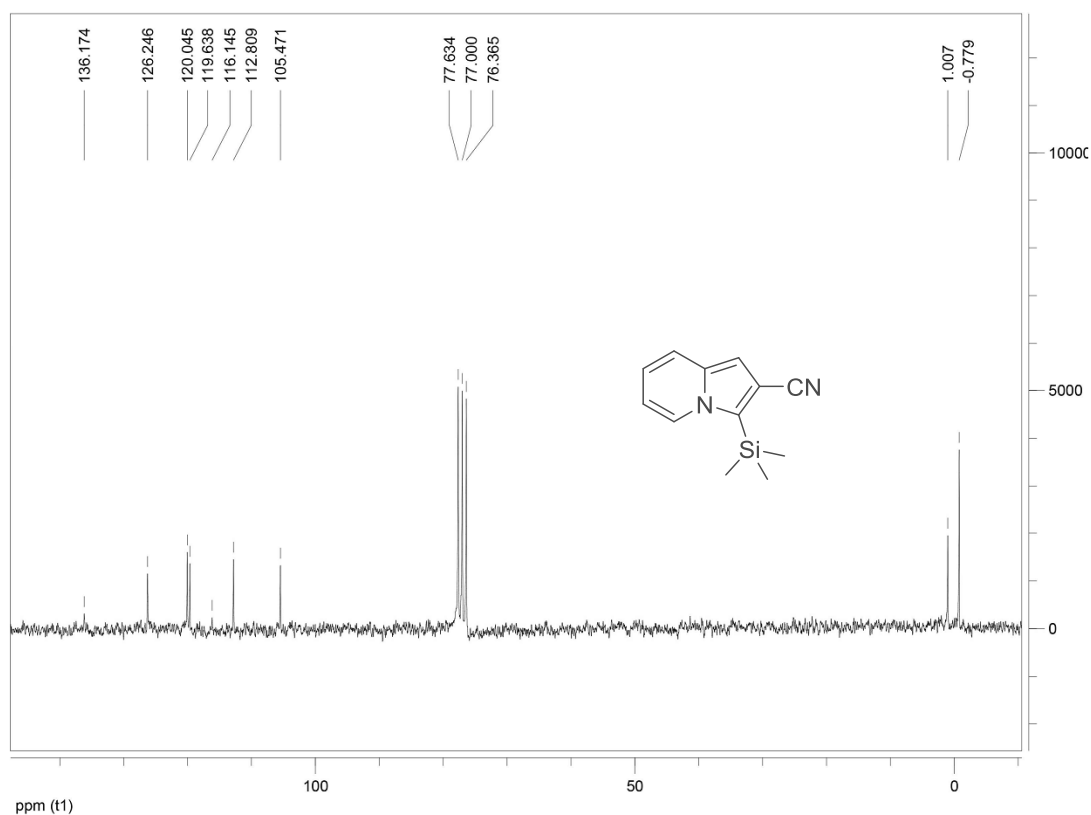
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 197b



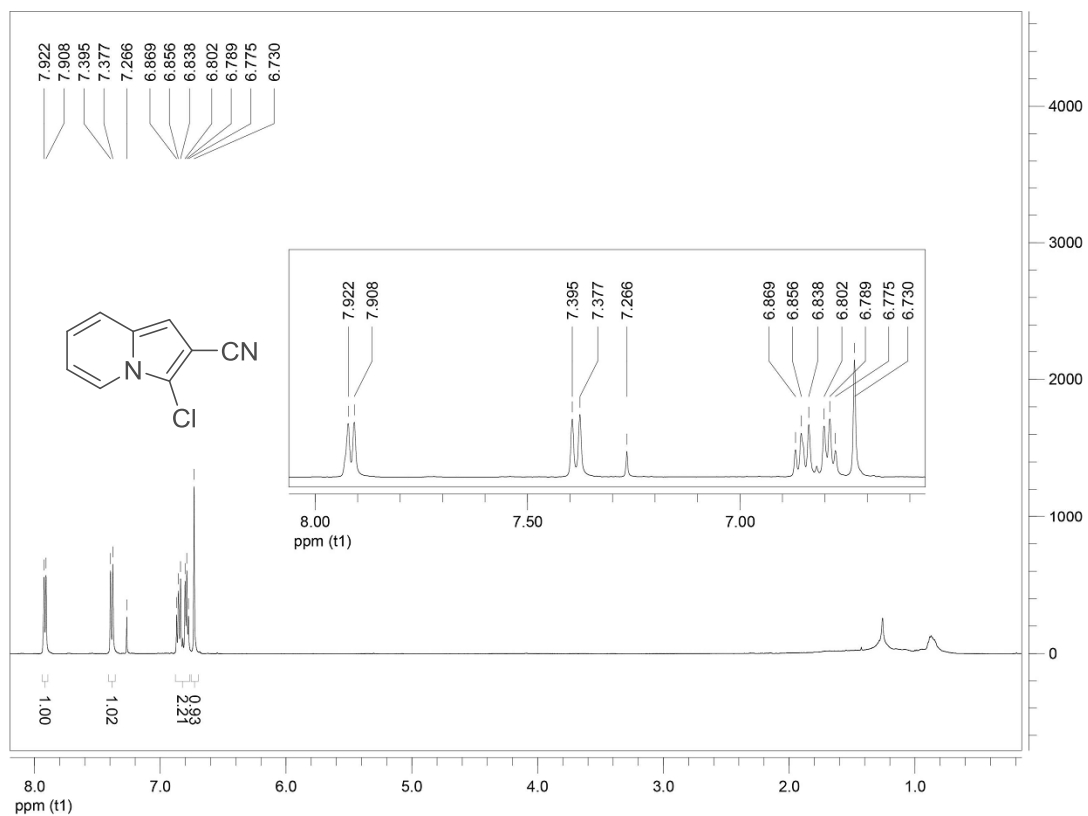
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 197b



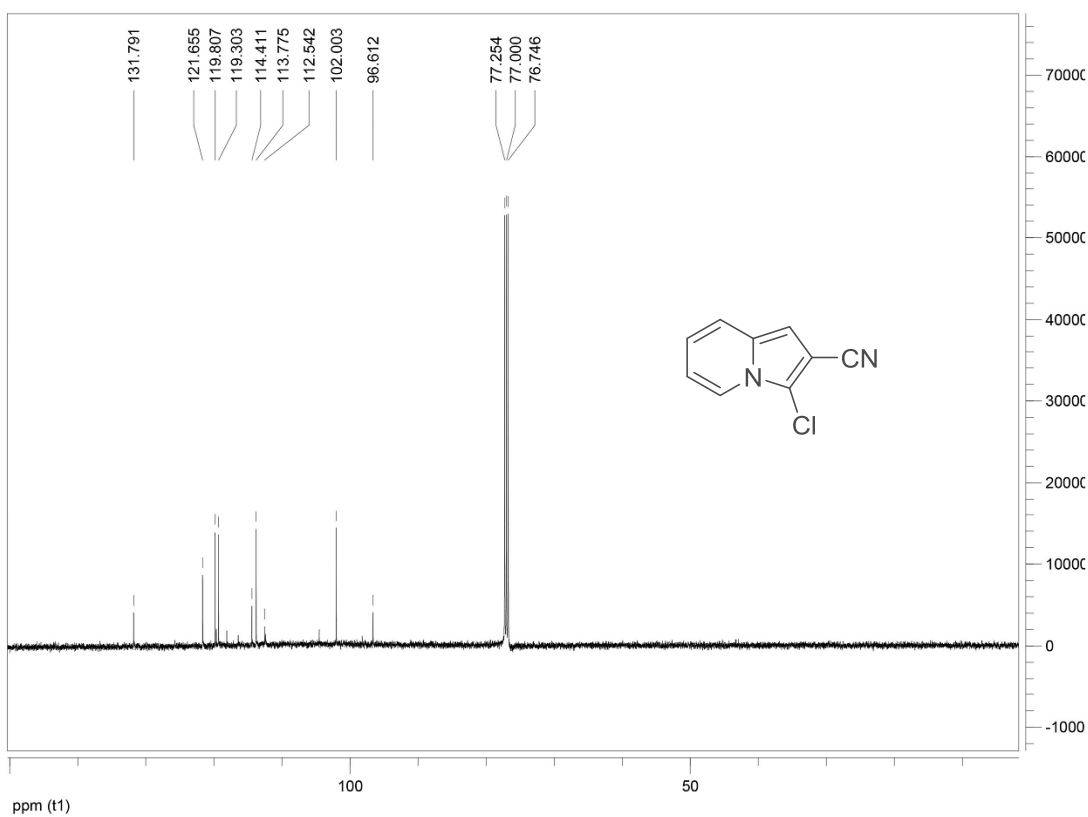
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 201a



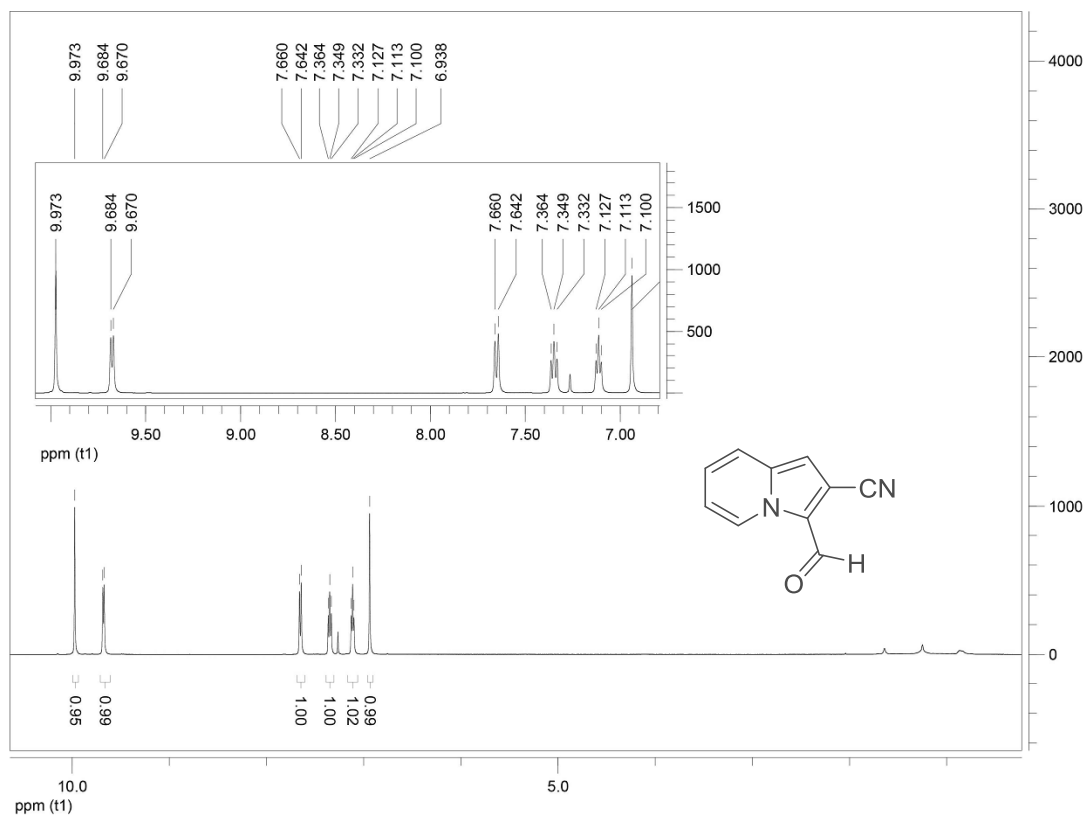
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 201a



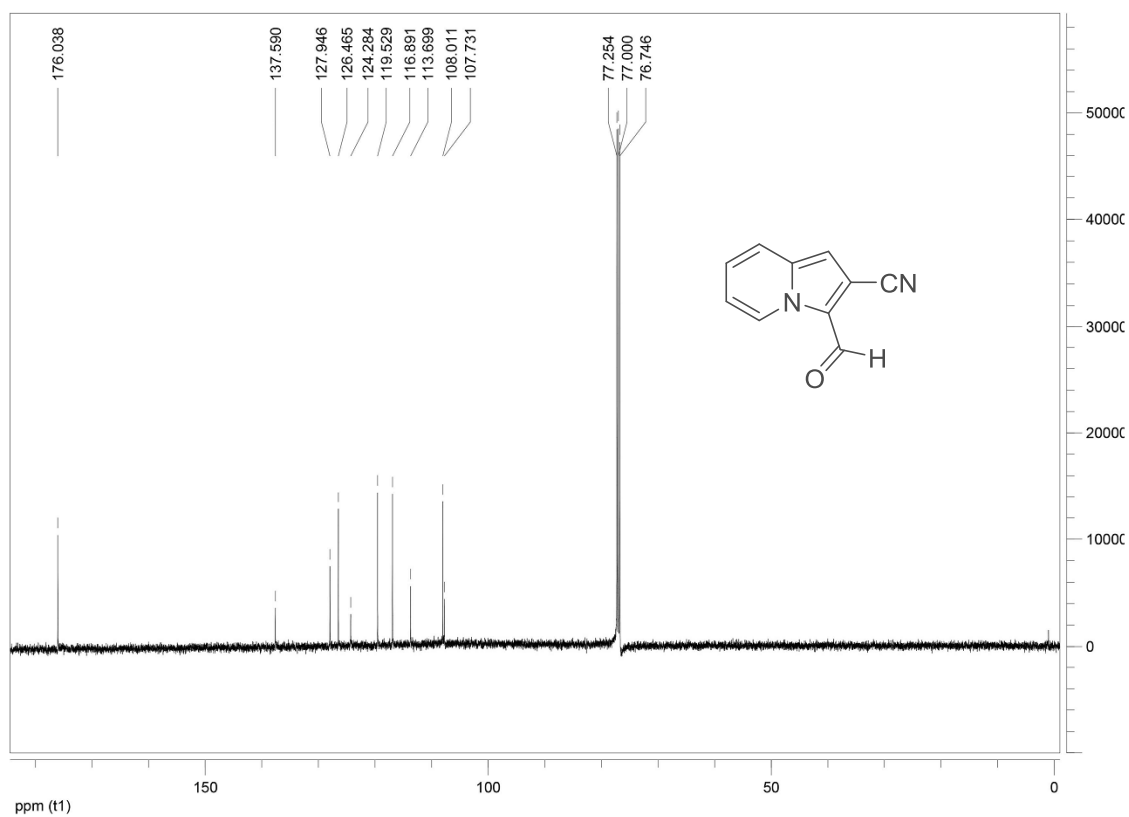
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 202a



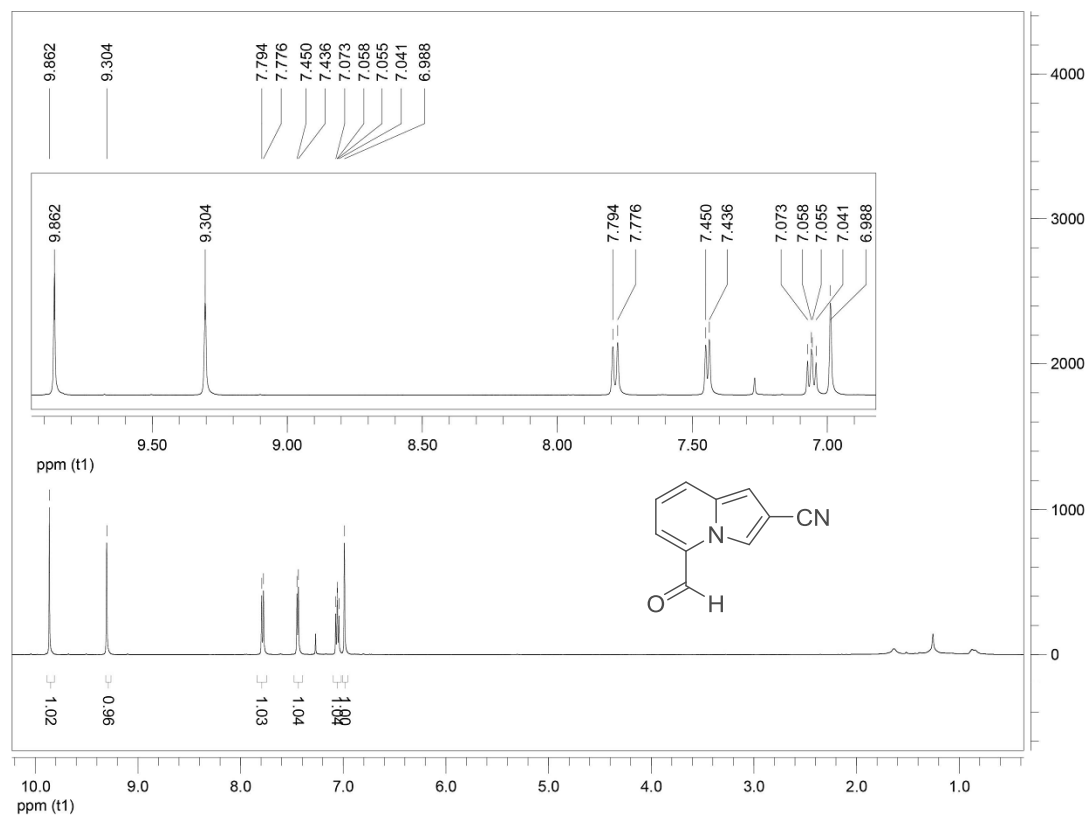
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 202a



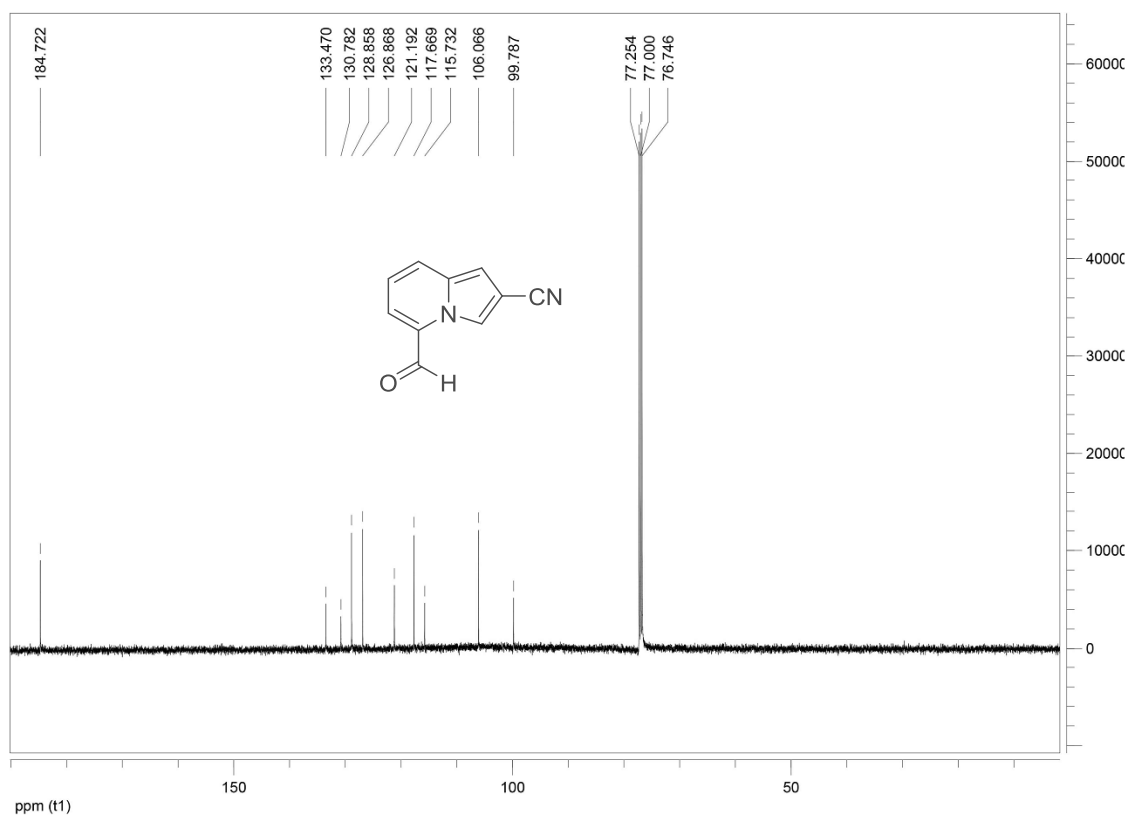
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 203a



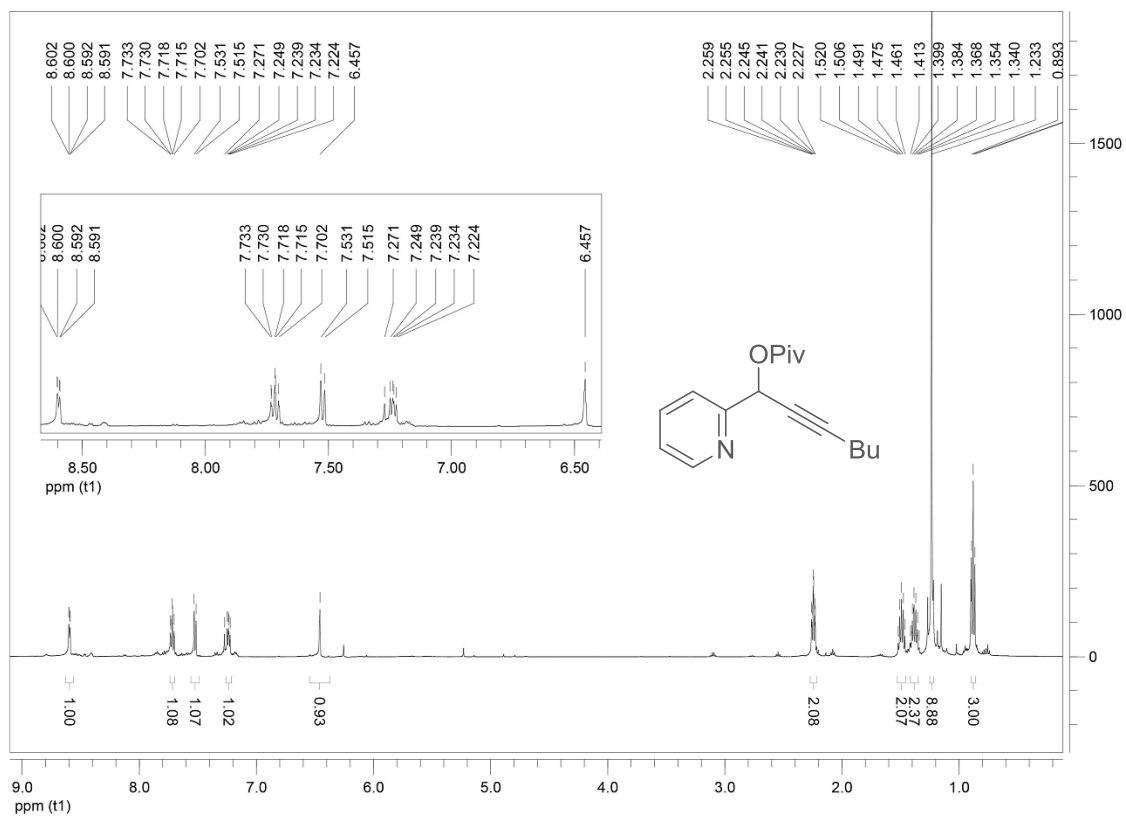
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 203a



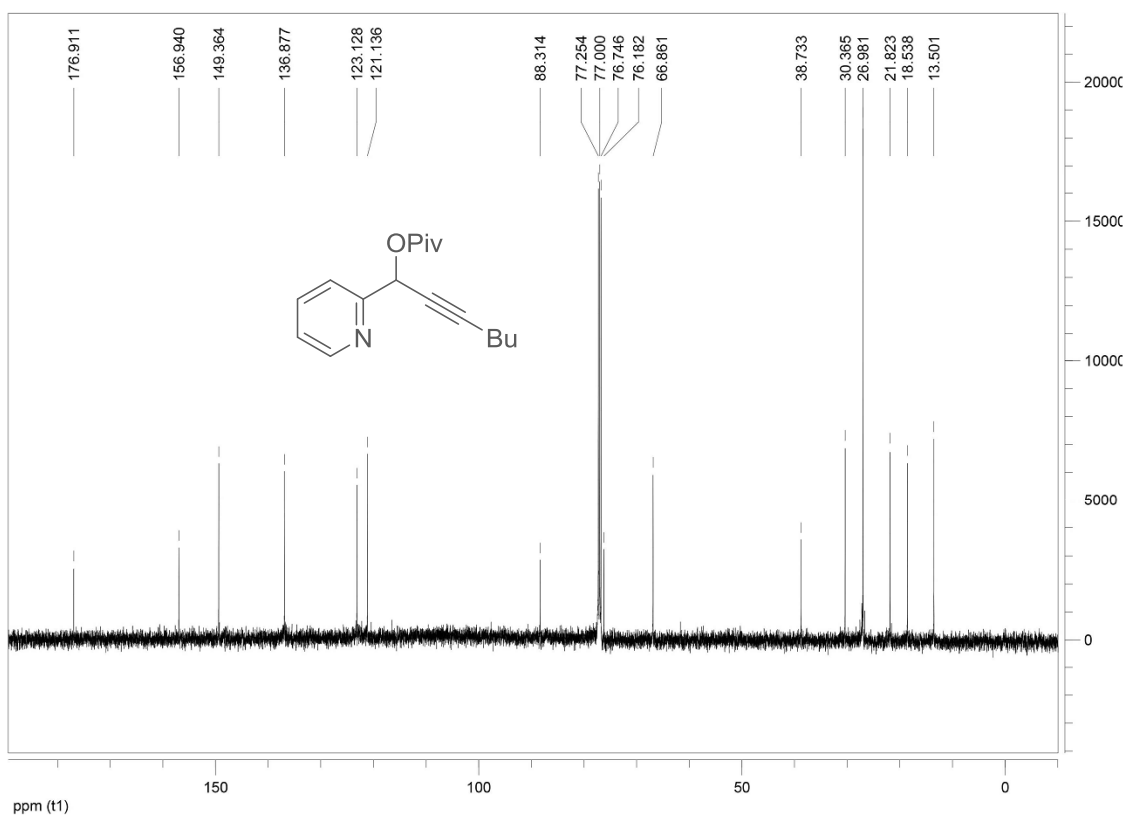
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 203b



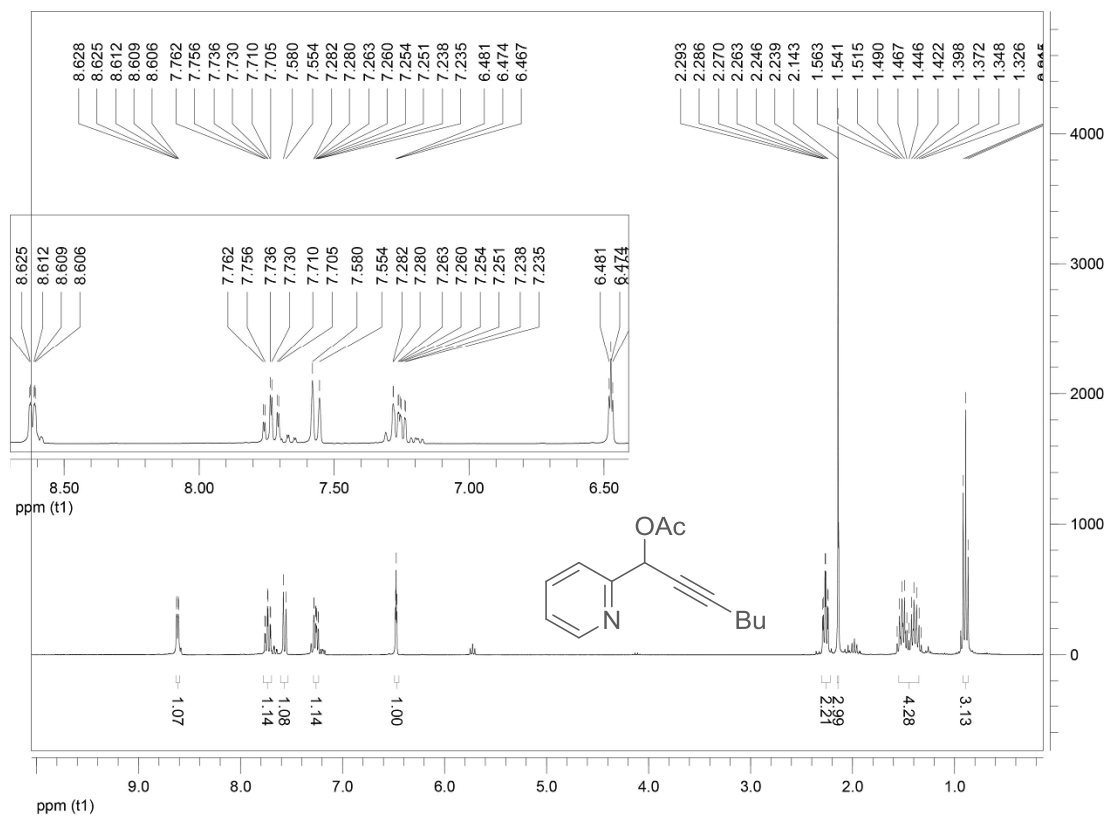
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 203b



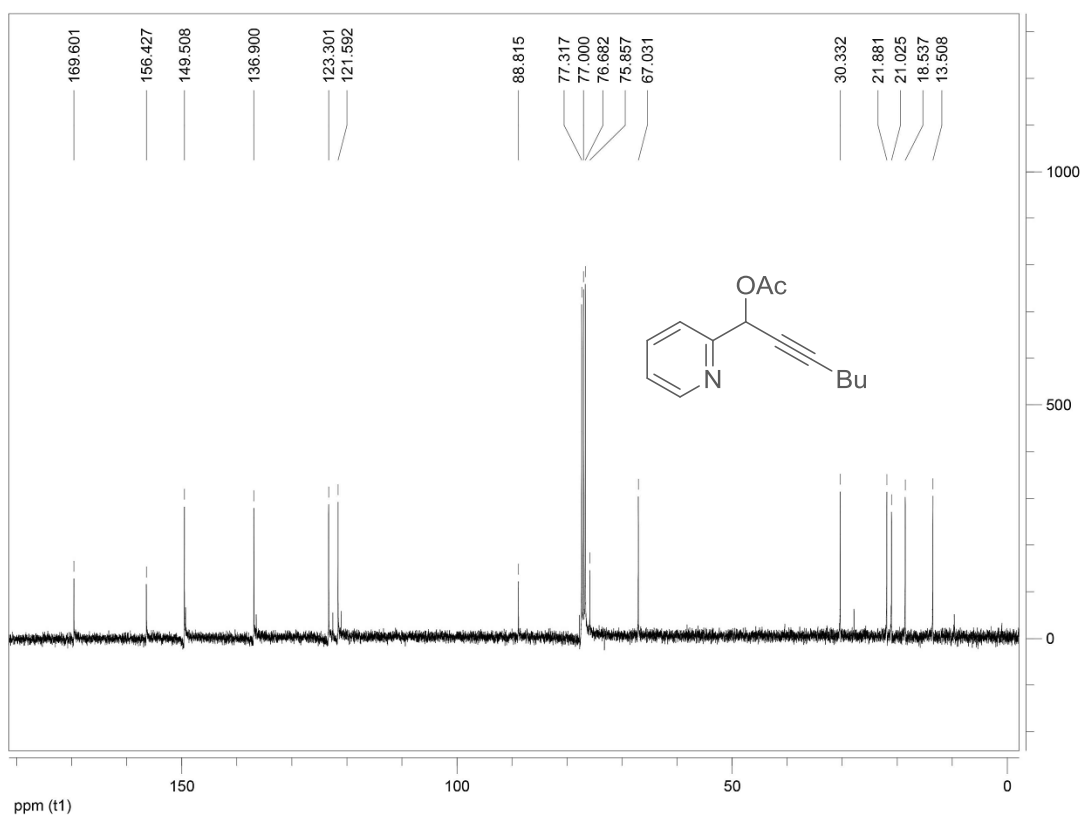
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 205a



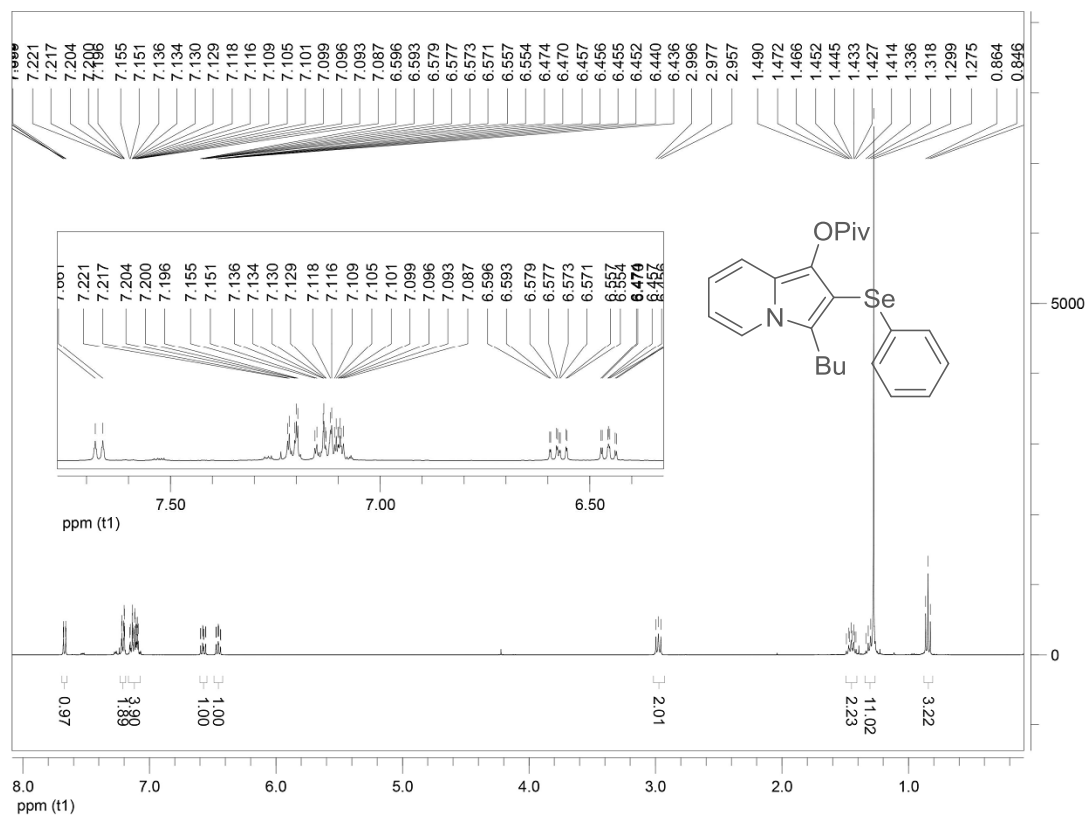
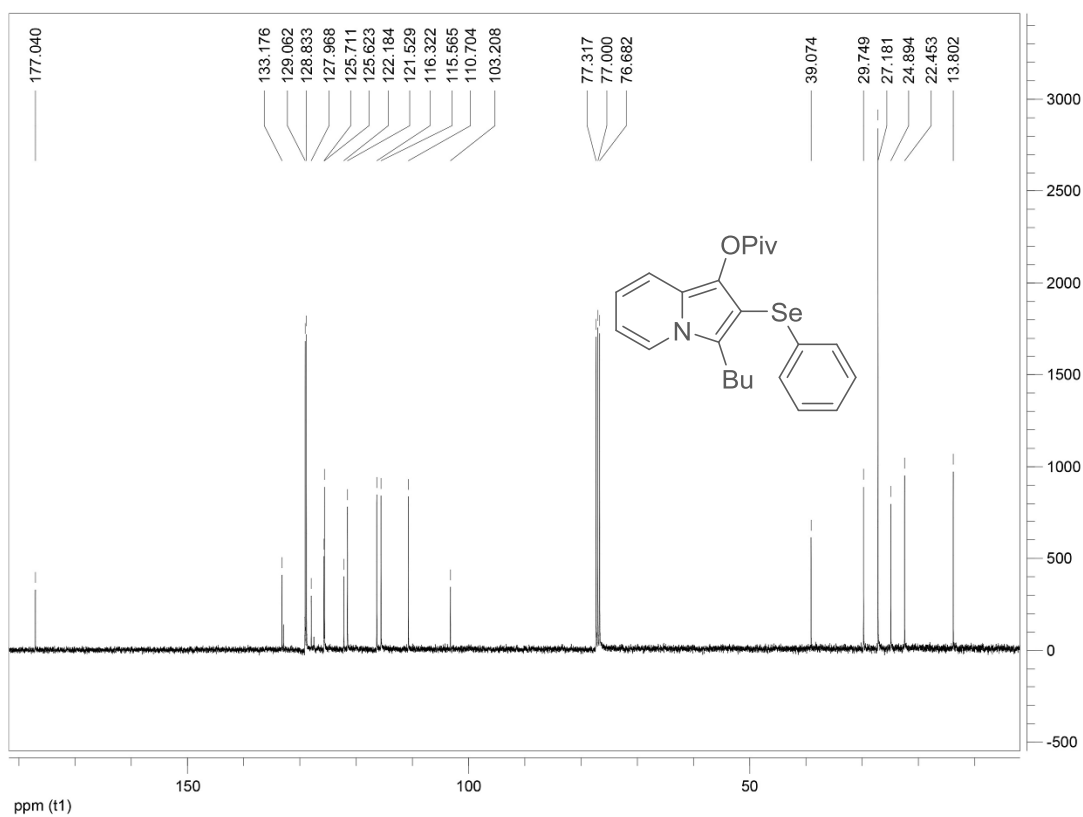
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 205a

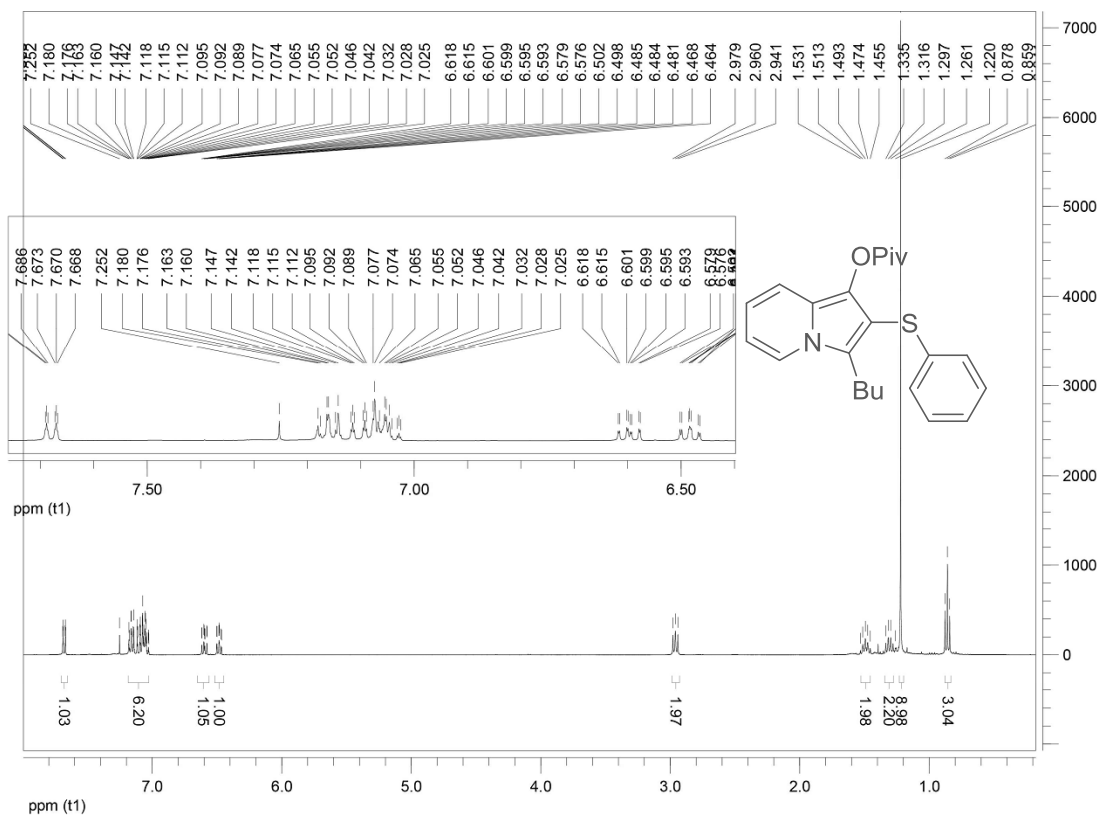


Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 205c

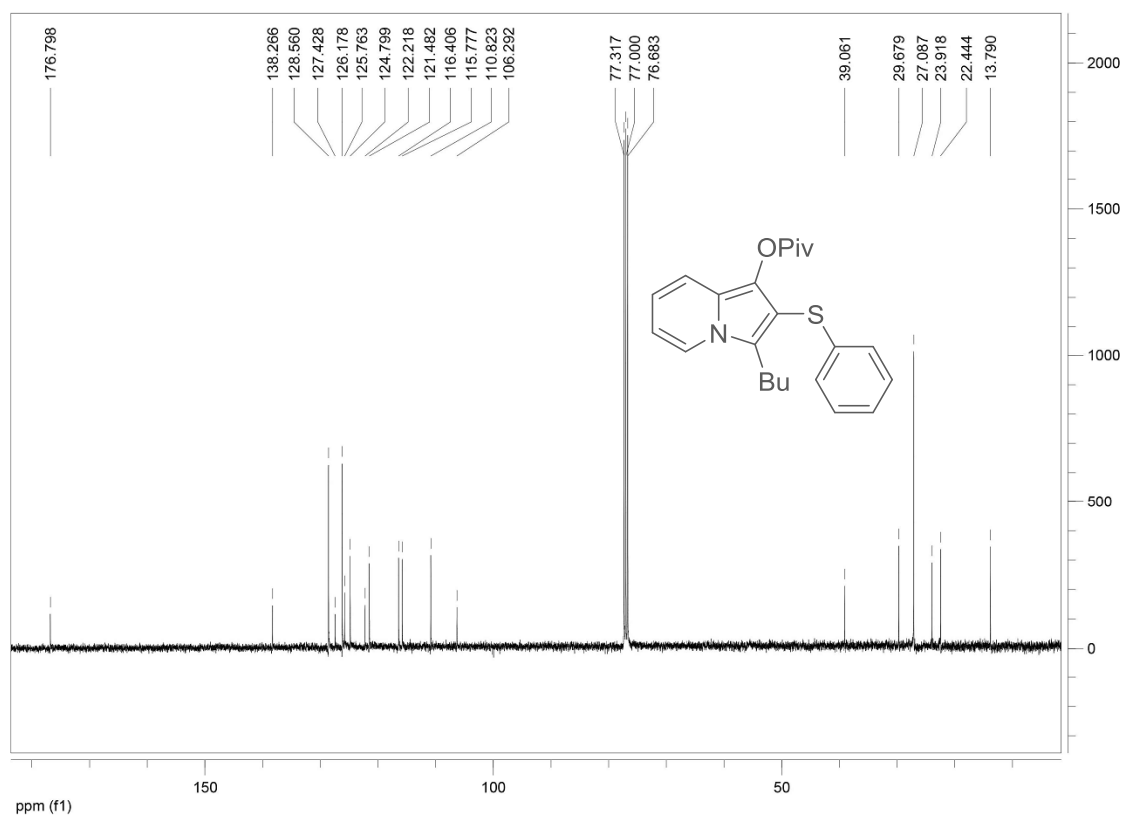


Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 205c

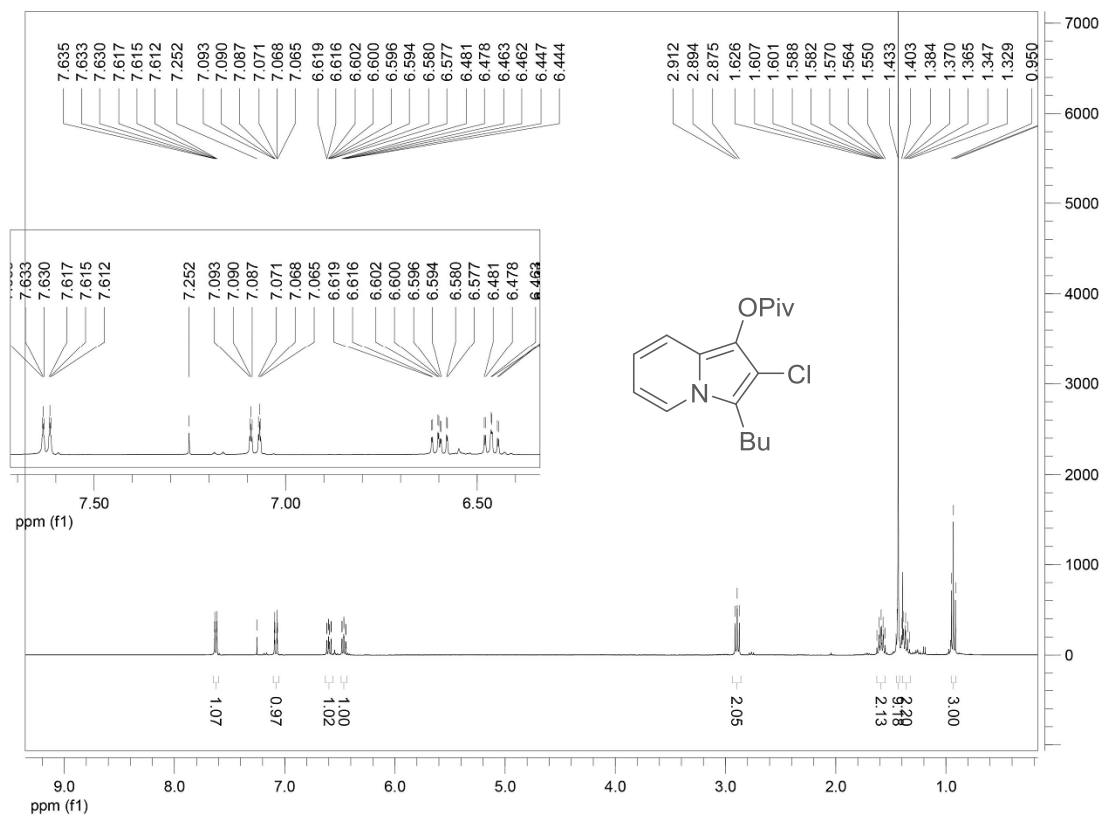
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 212aEspectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 212a



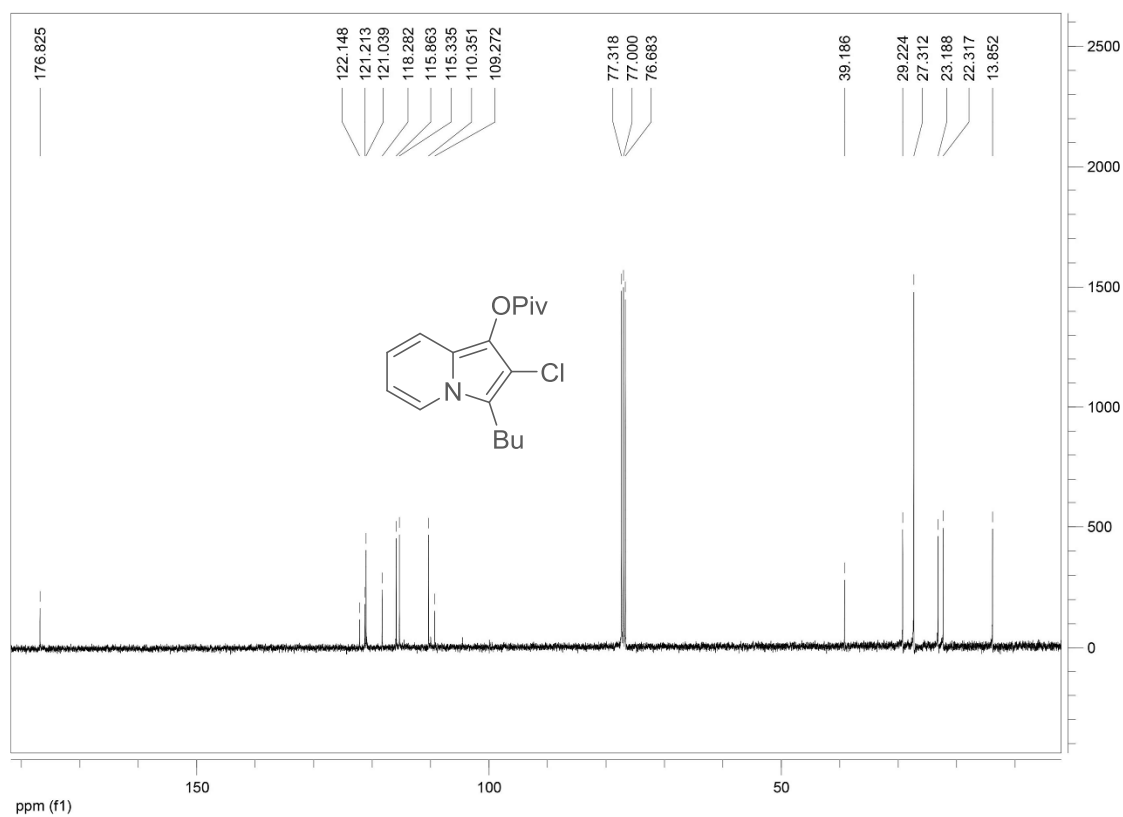
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 212b



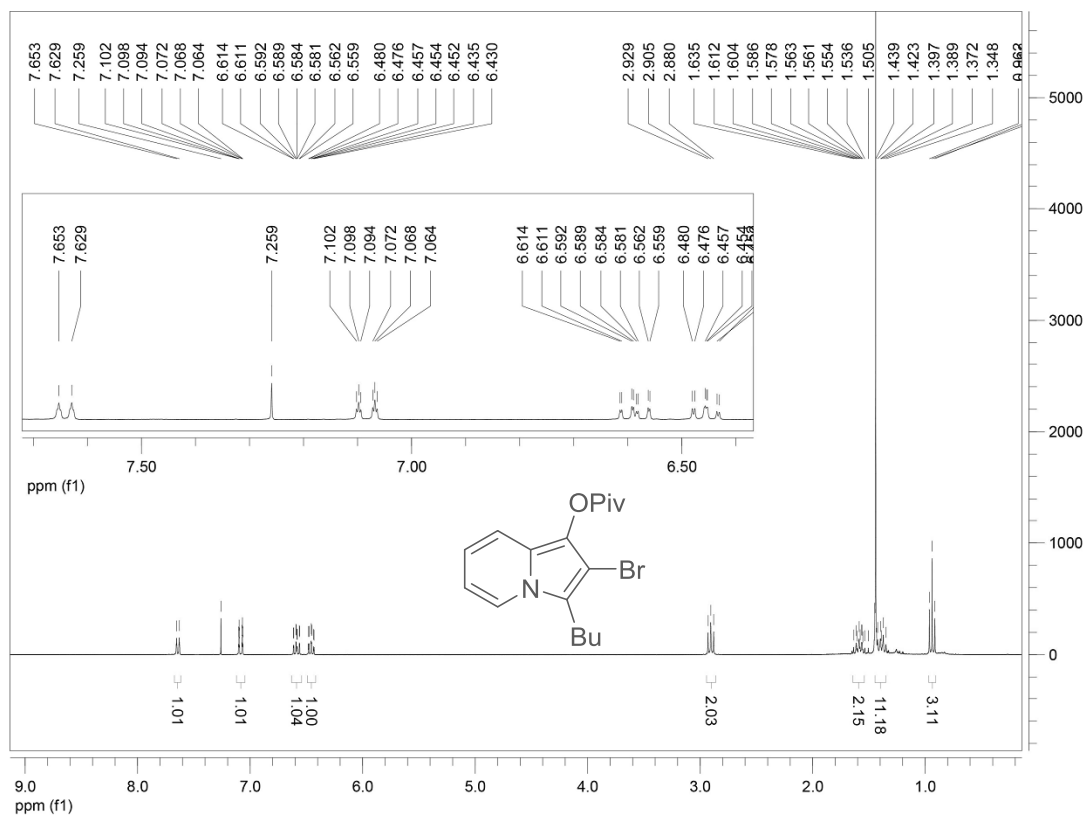
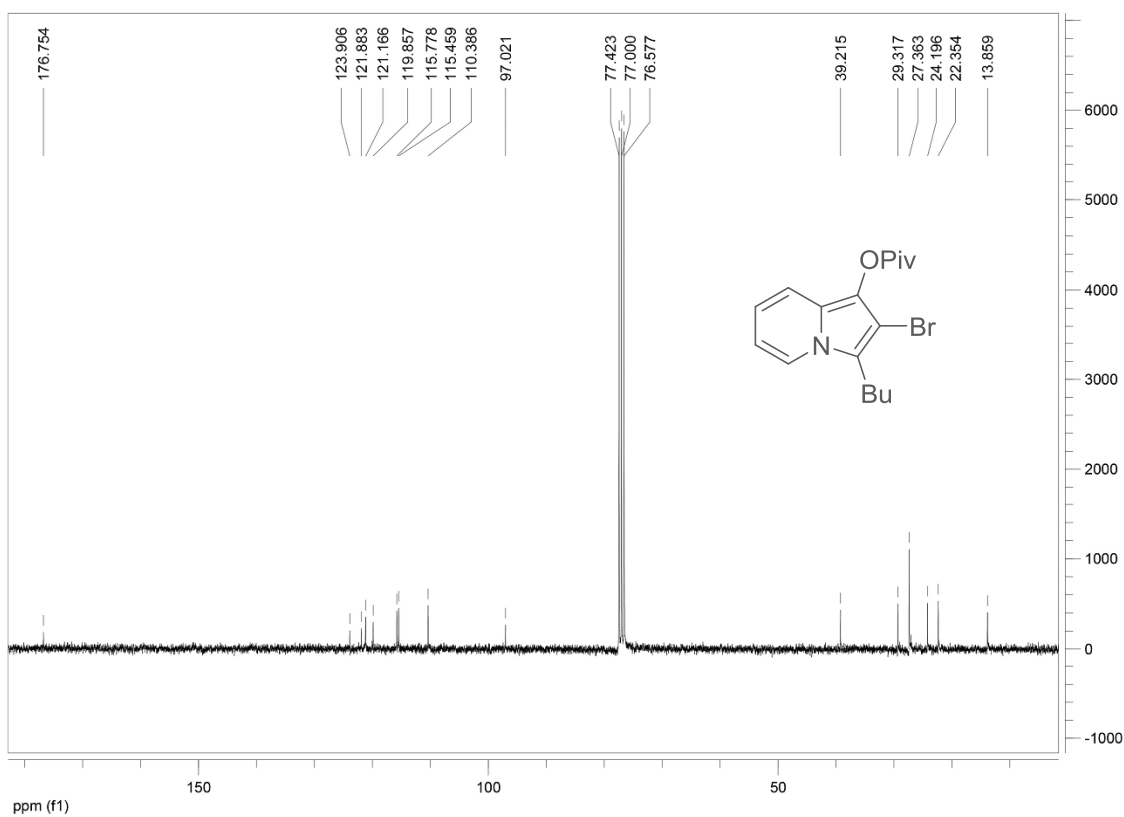
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 212b

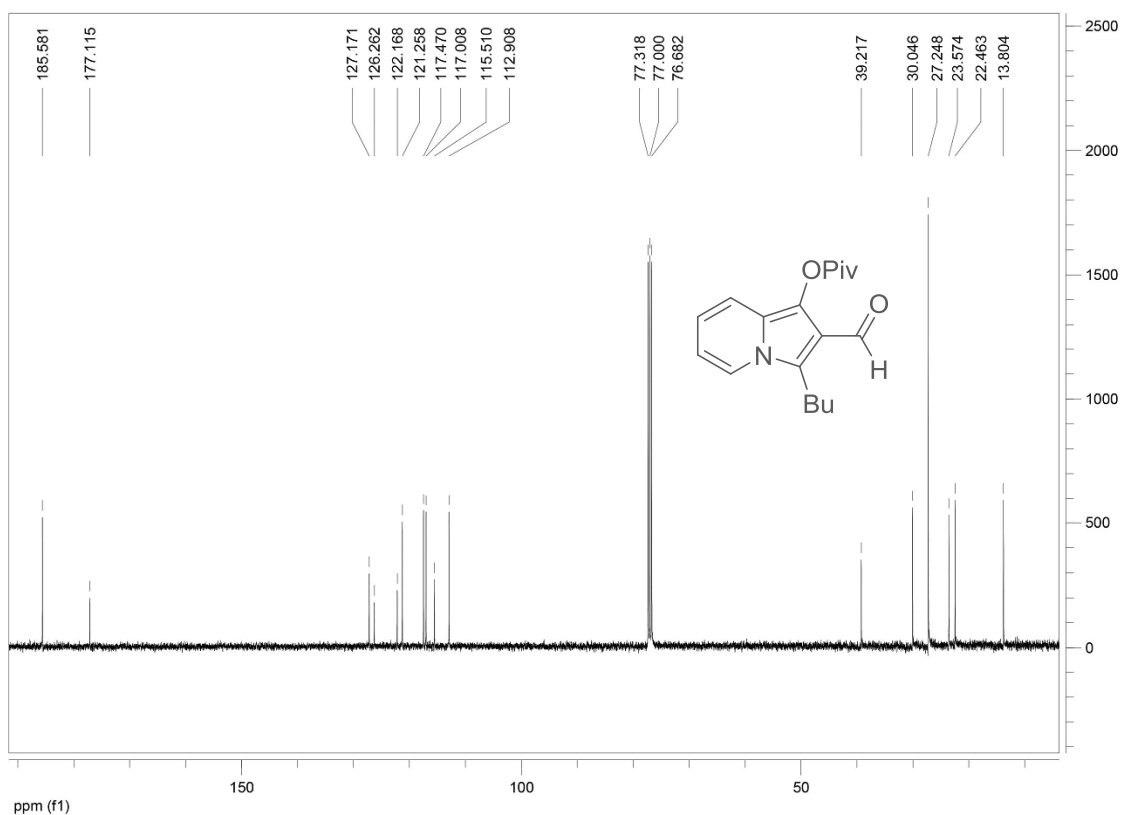
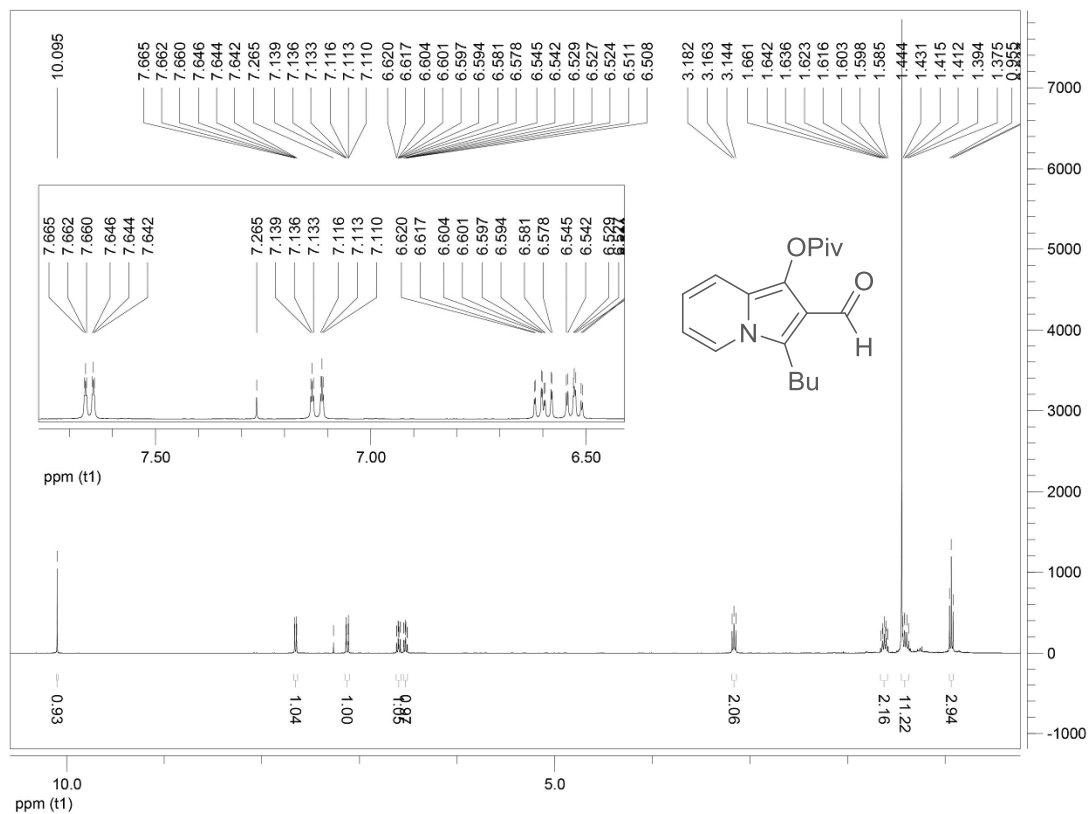


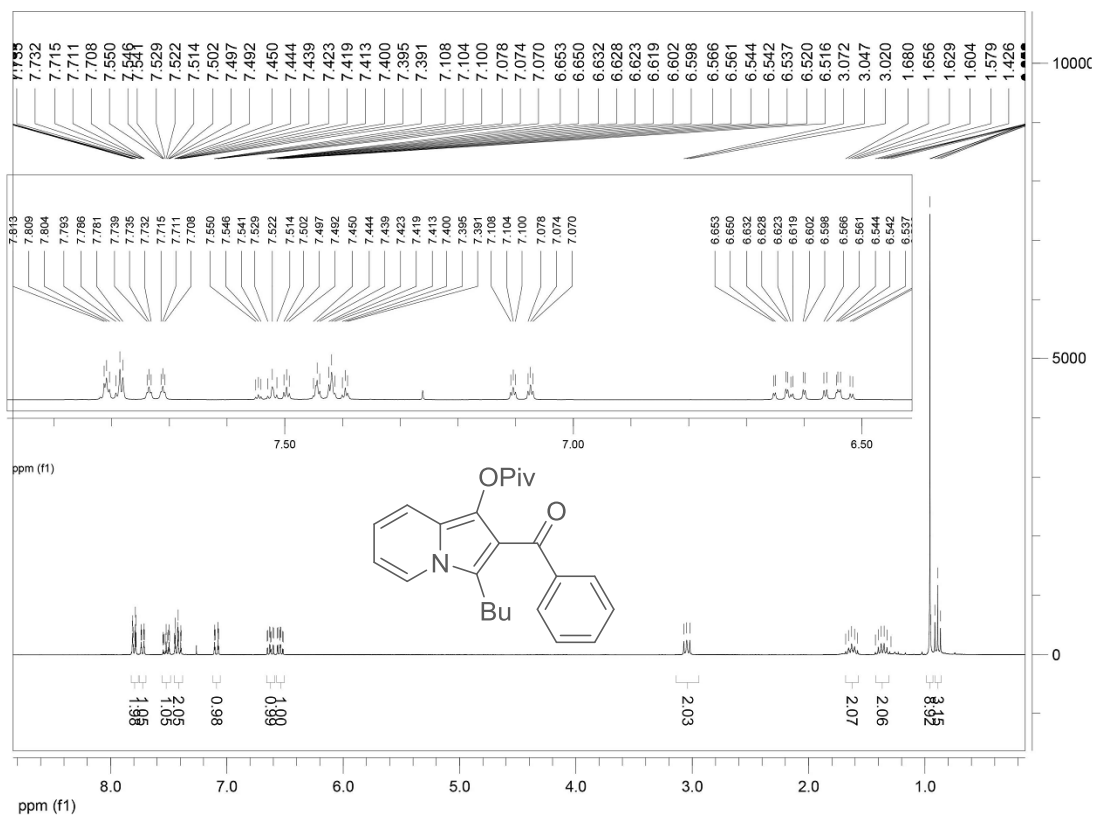
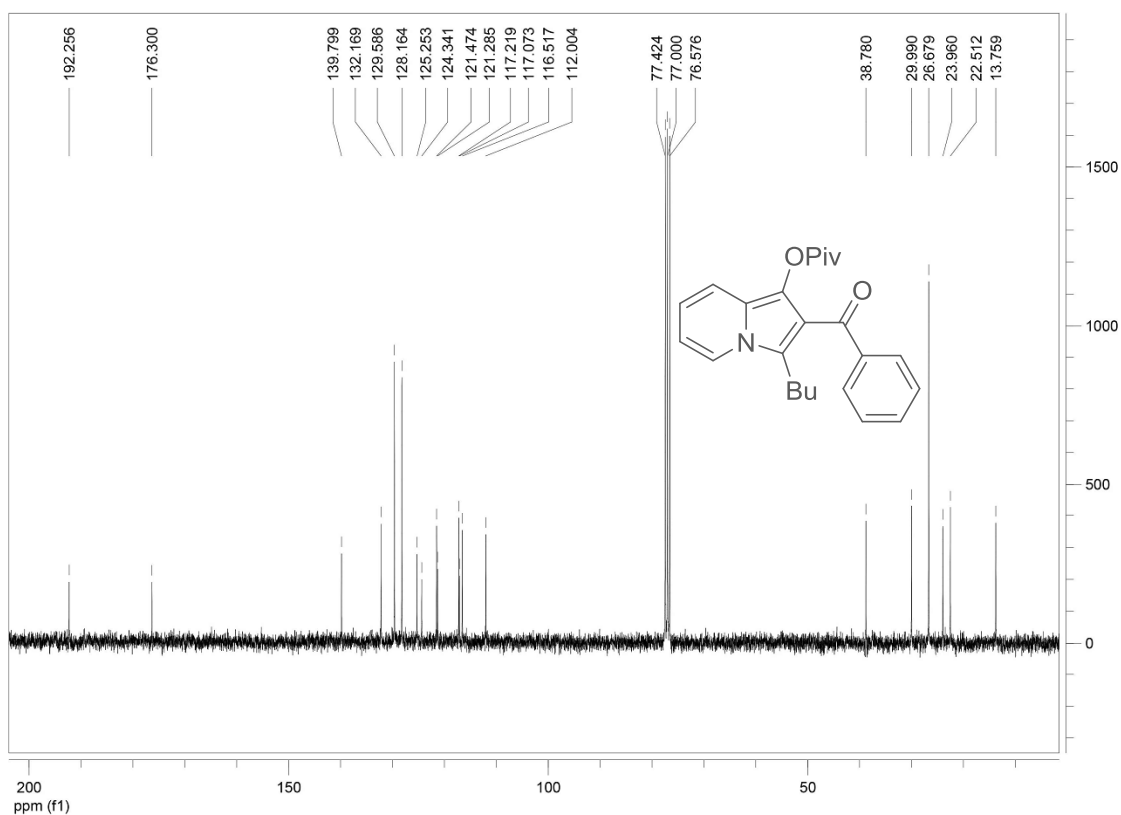
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 212c

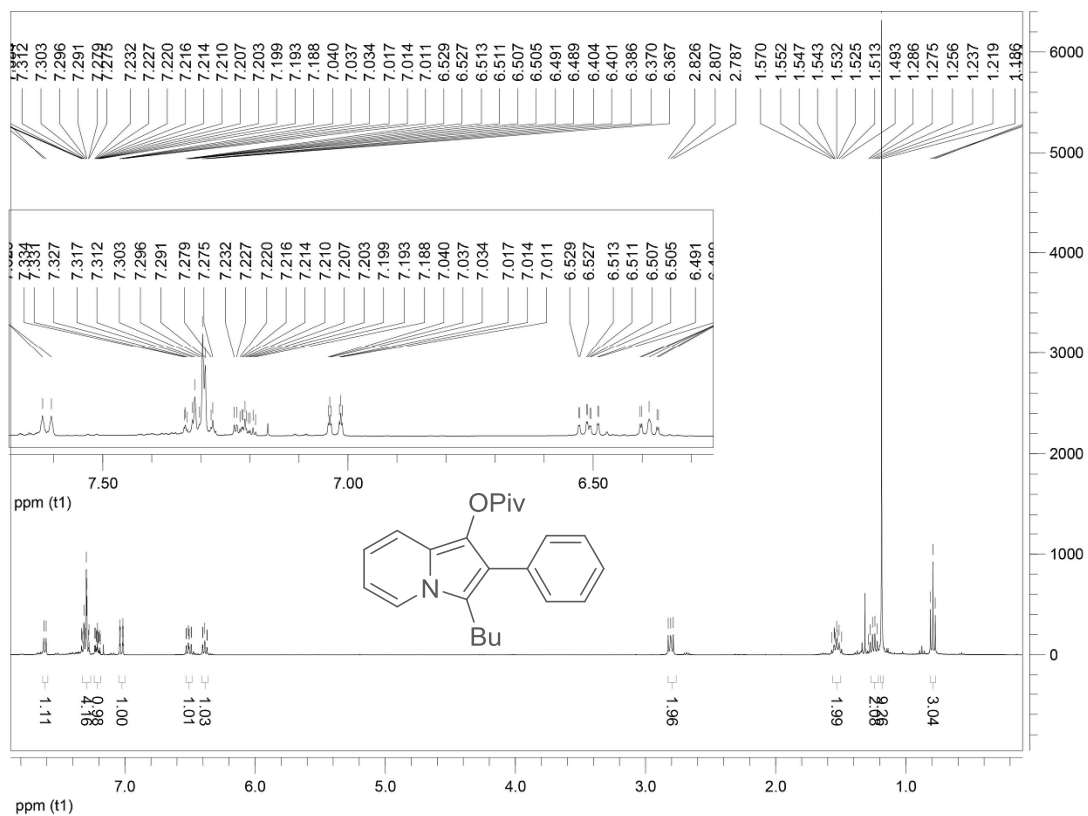


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 212c

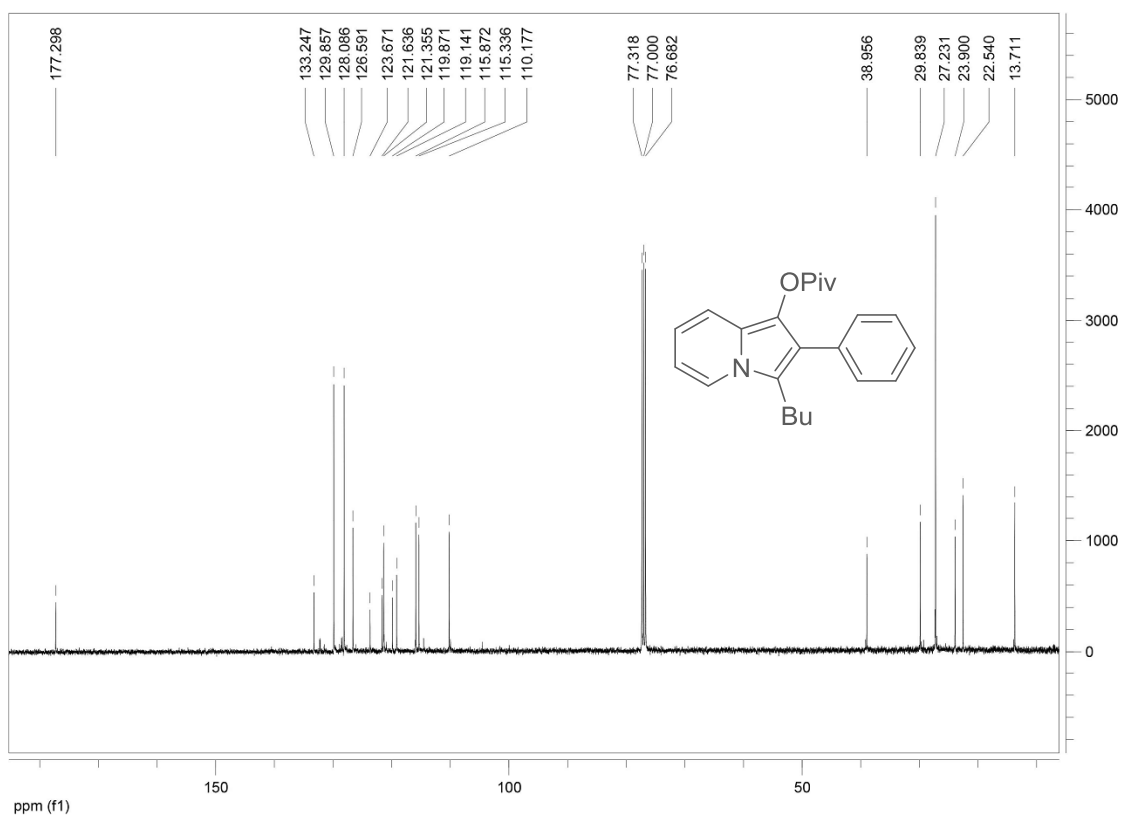
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 212dEspectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 212d



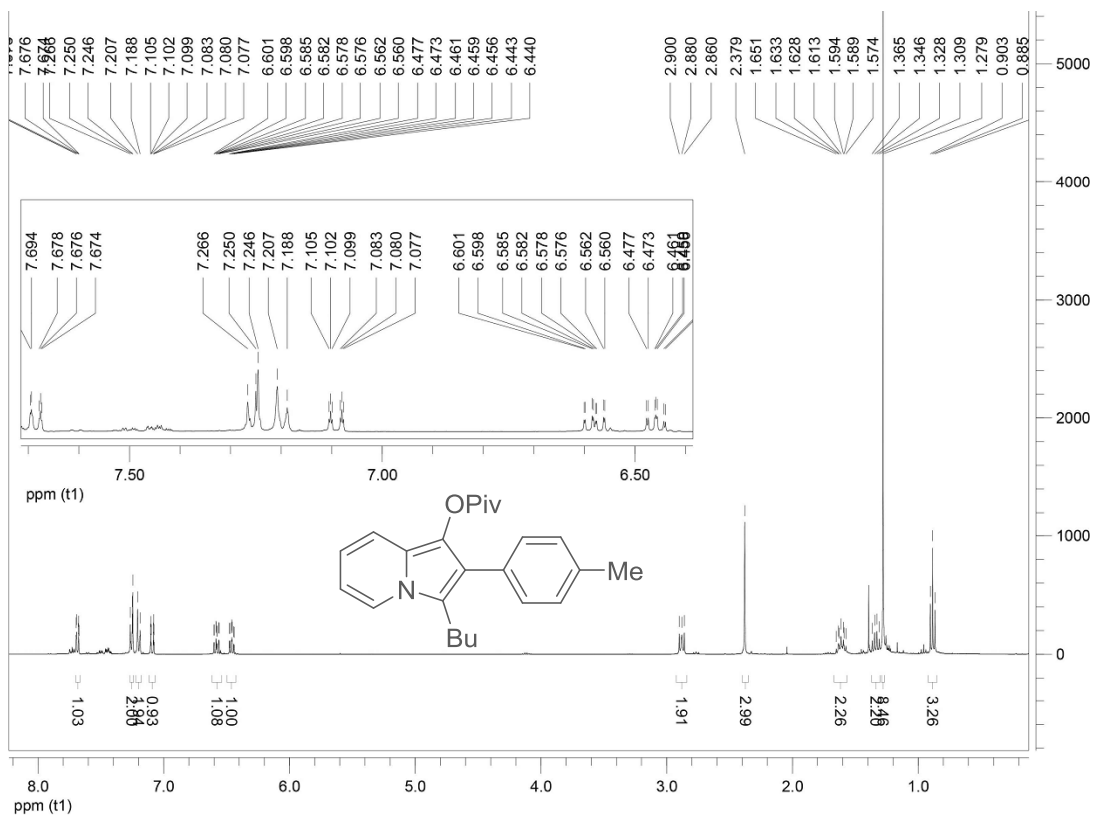
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 212iEspectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 212i



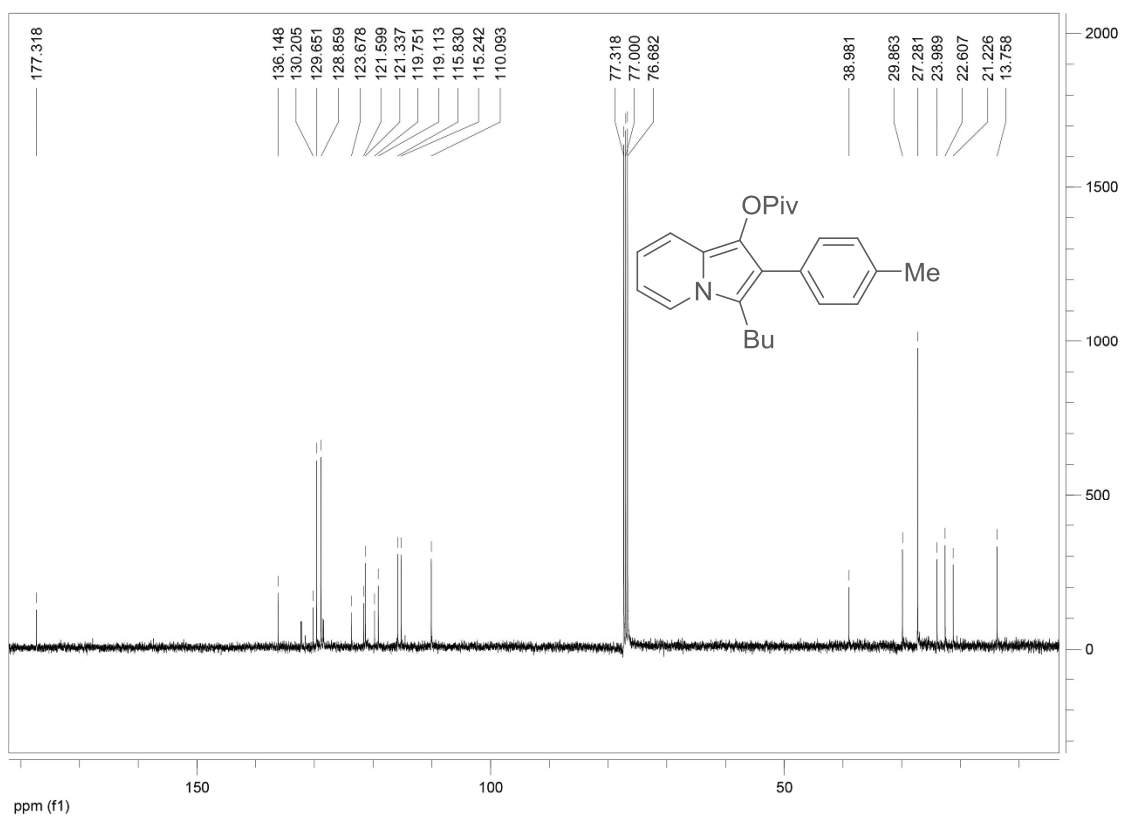
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 212j



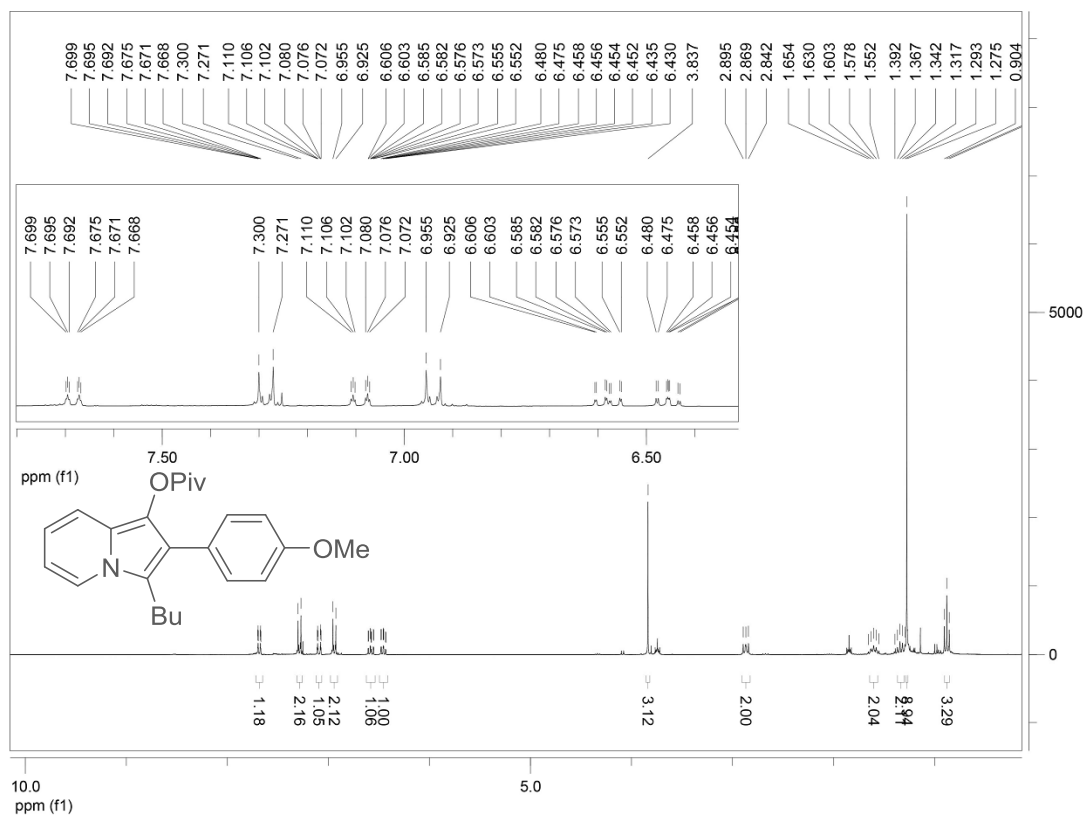
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 212j



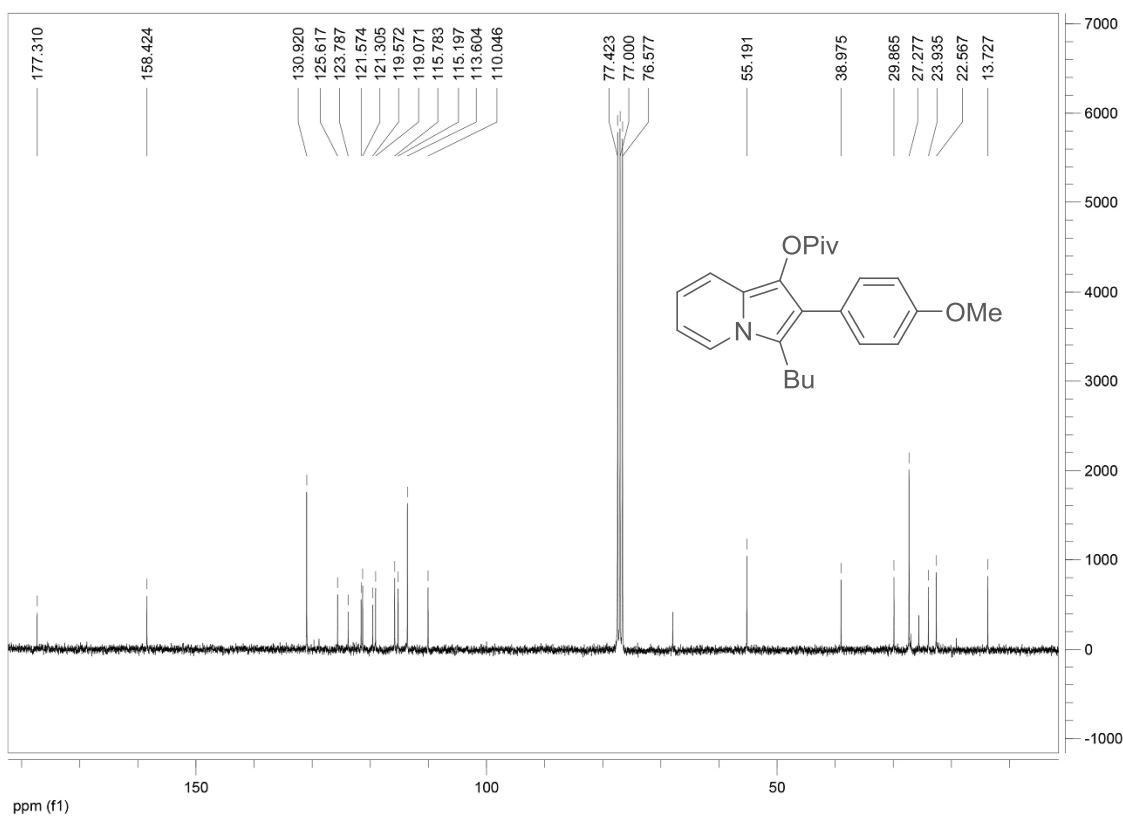
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 212k



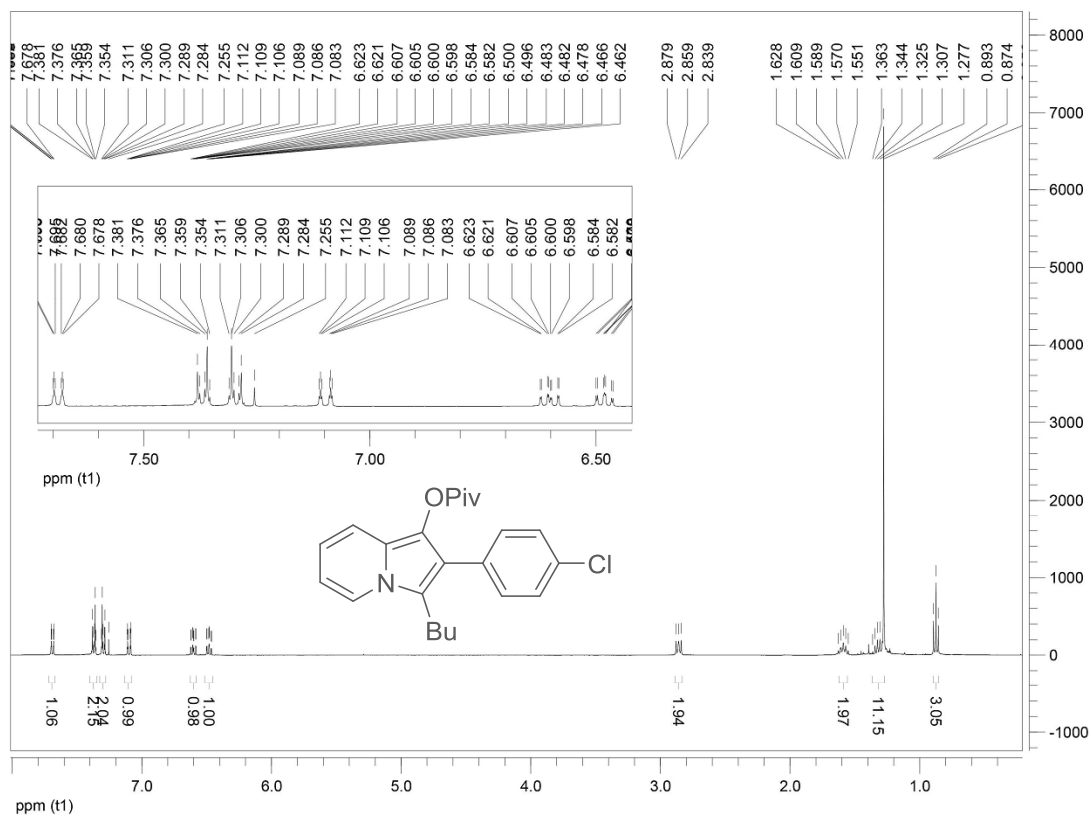
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 212k



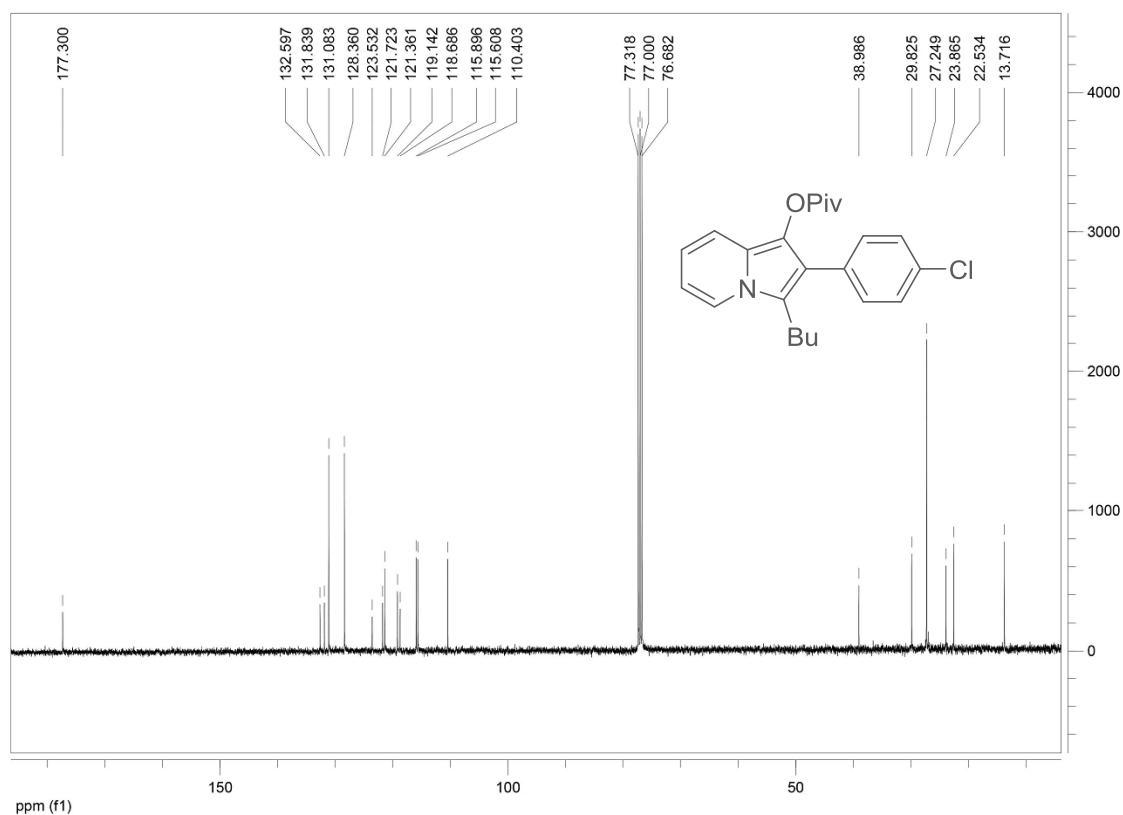
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2121



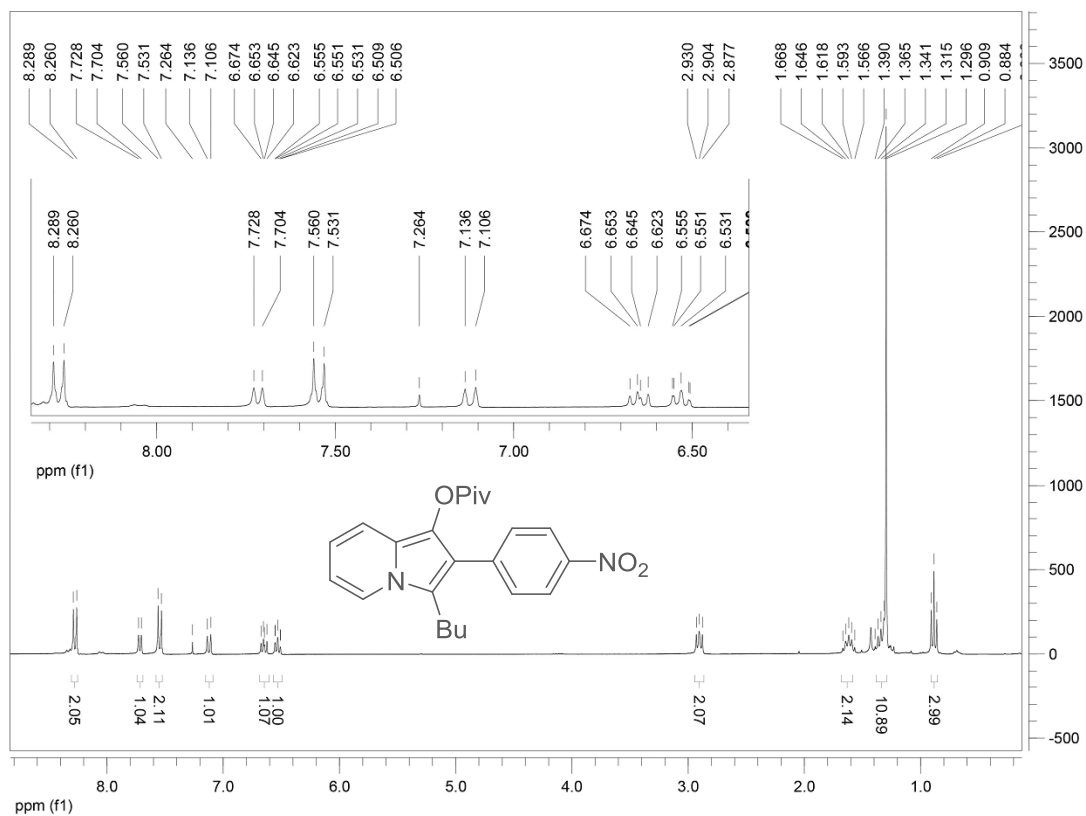
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2121



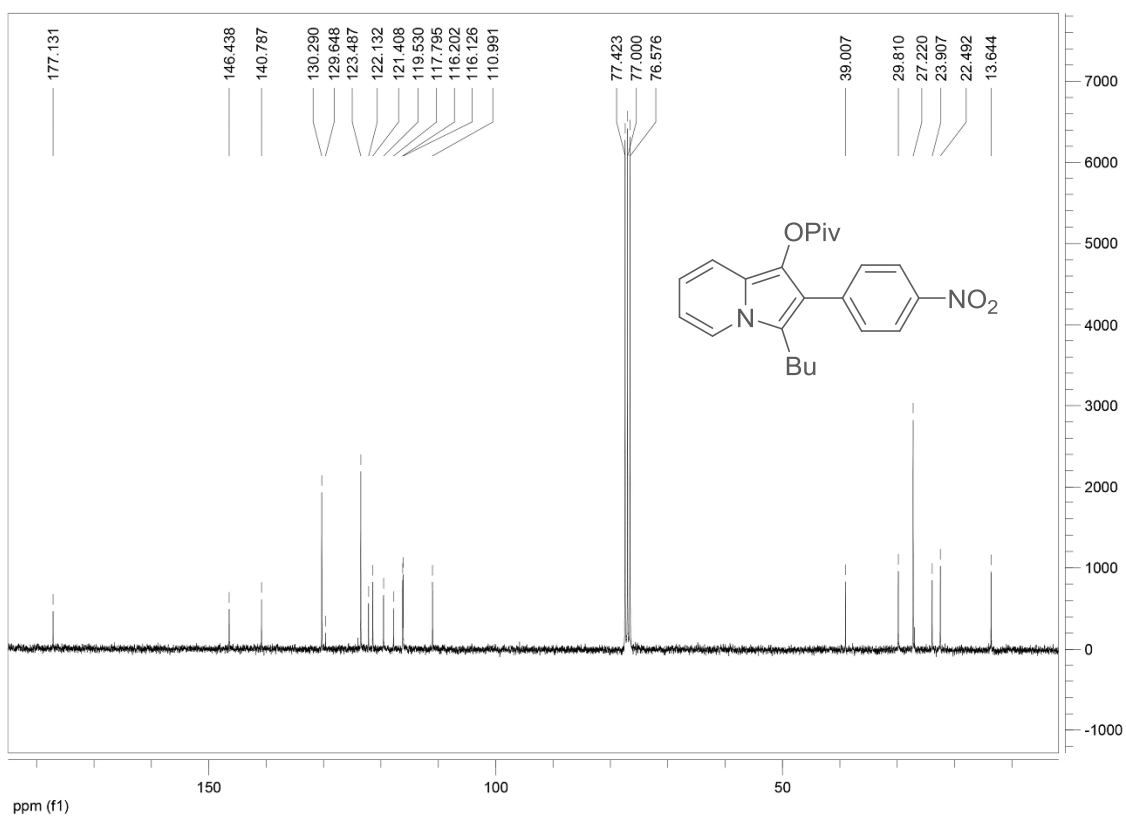
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 212m



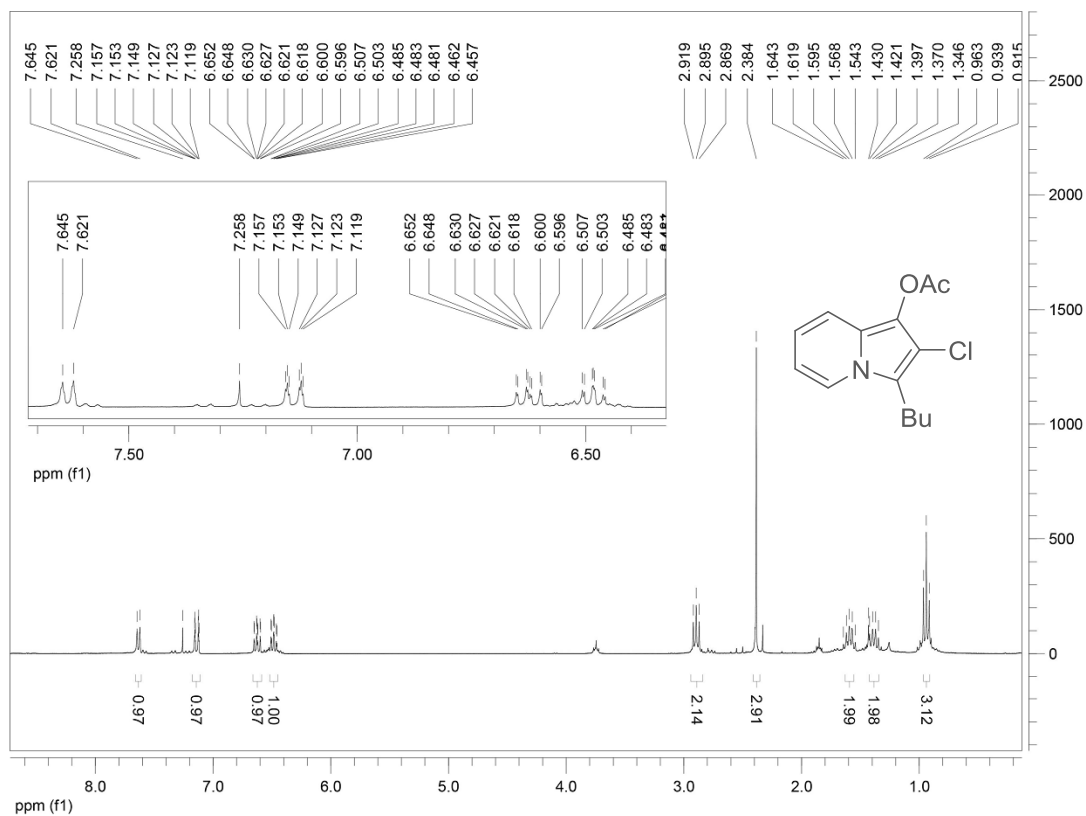
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 212m



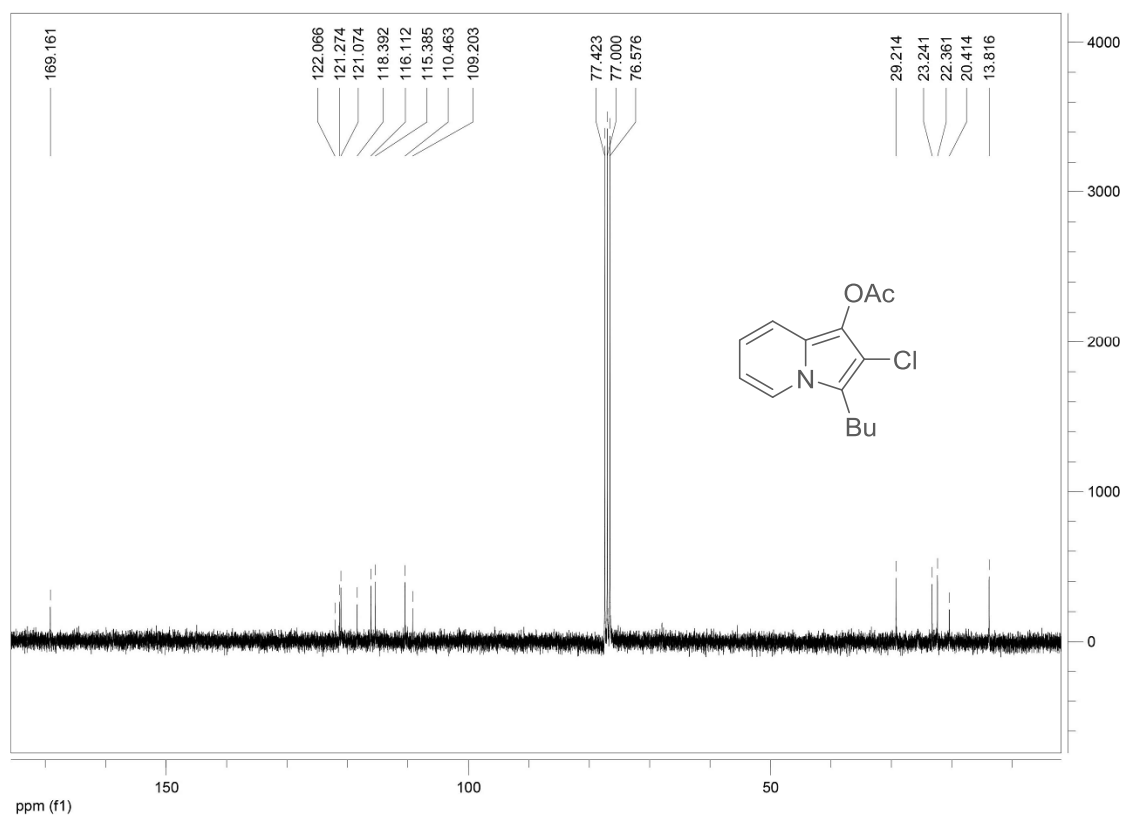
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 212n



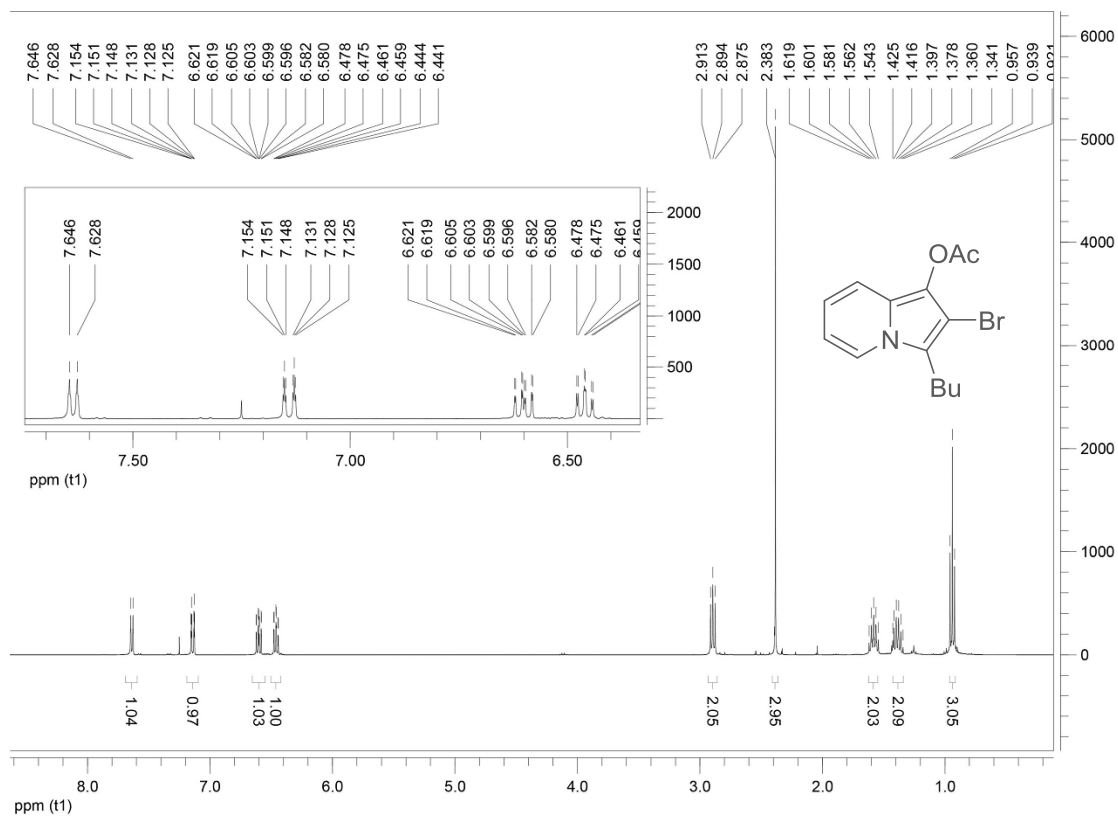
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 212n



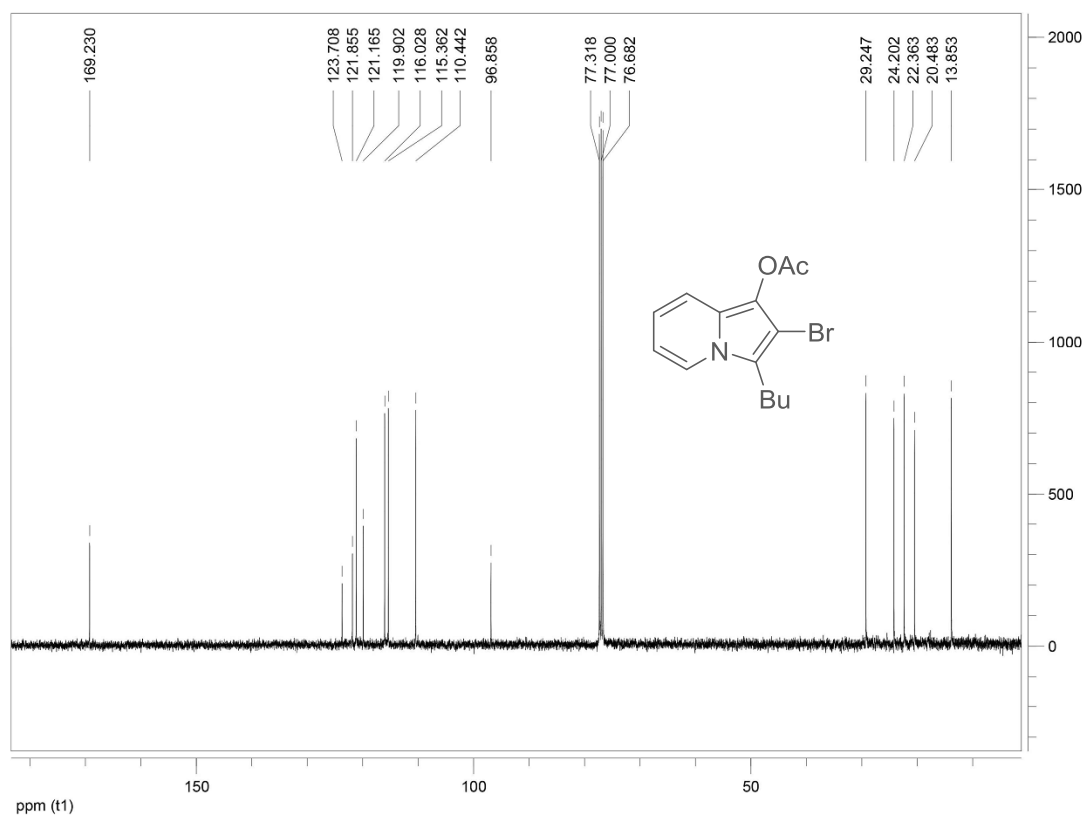
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 212q



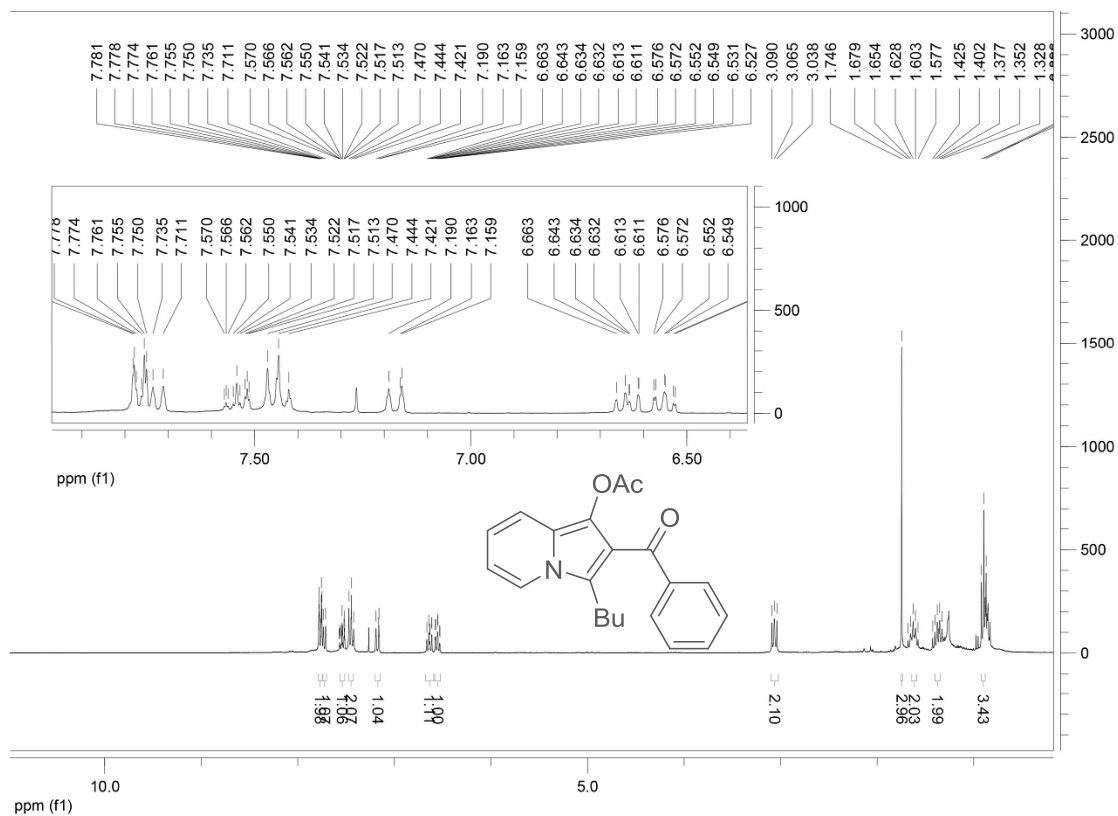
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 212q



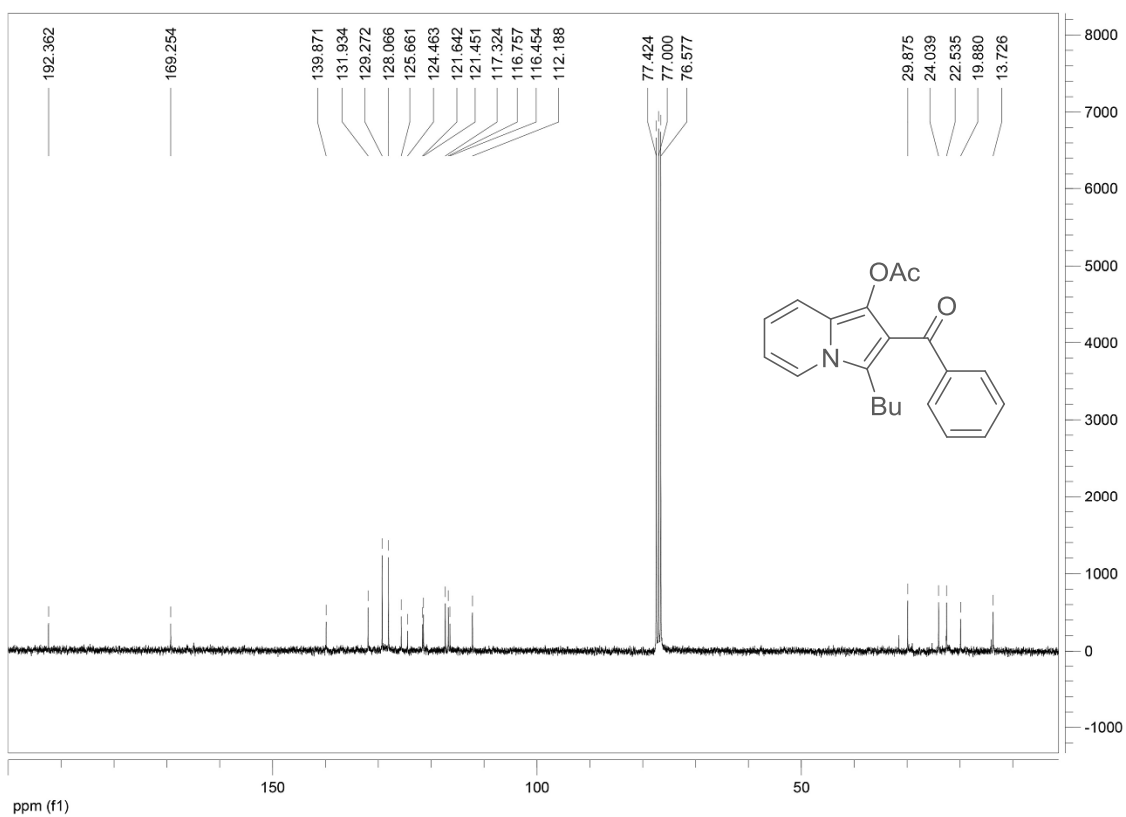
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 212r



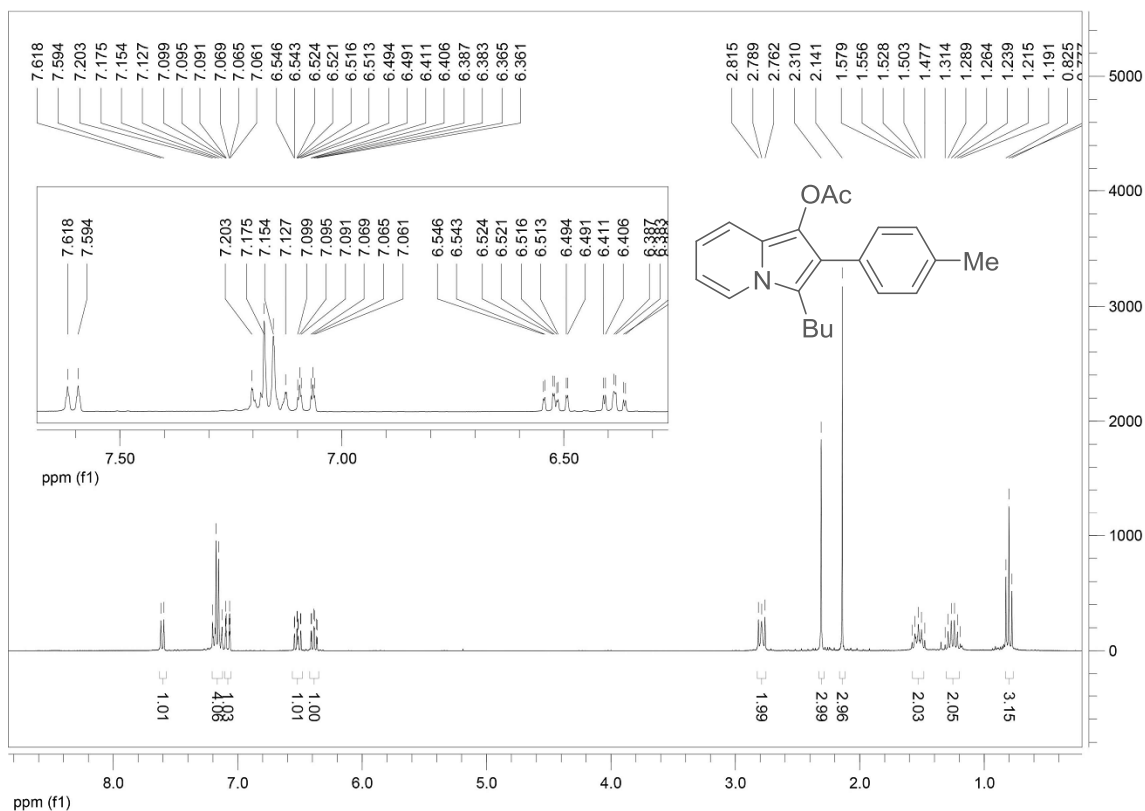
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 212r



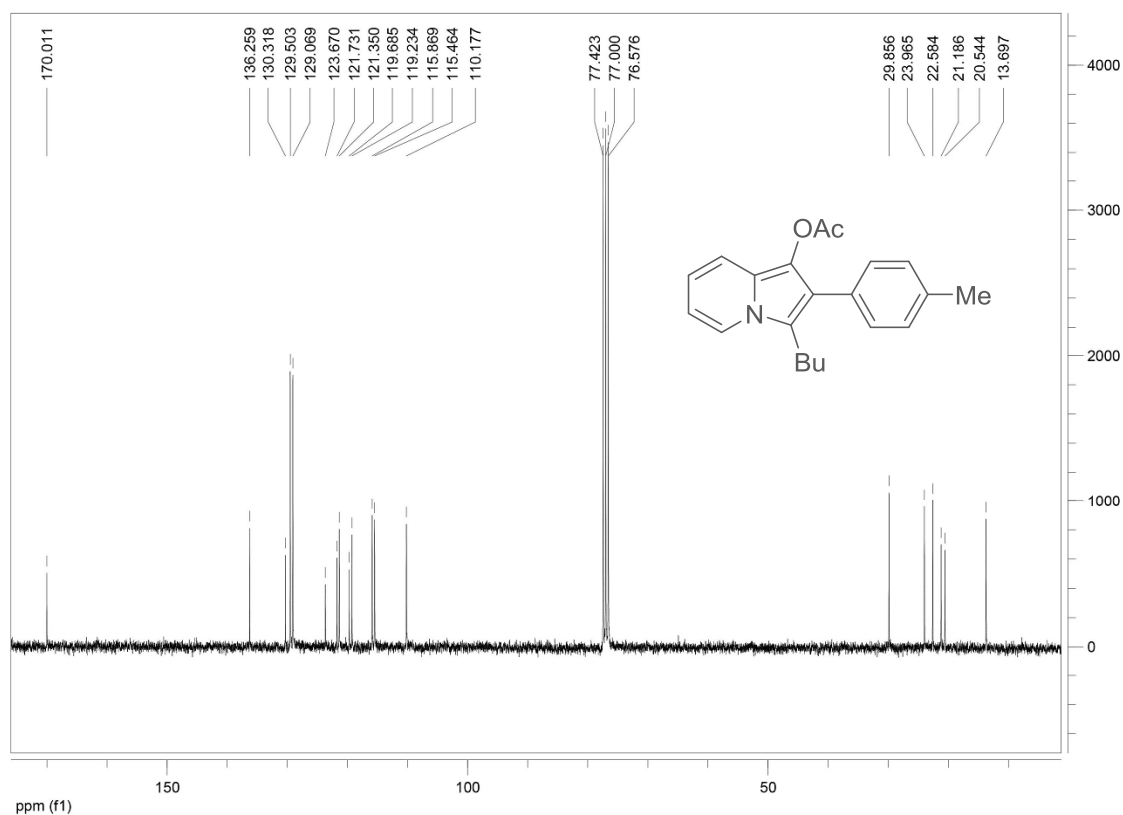
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 212w



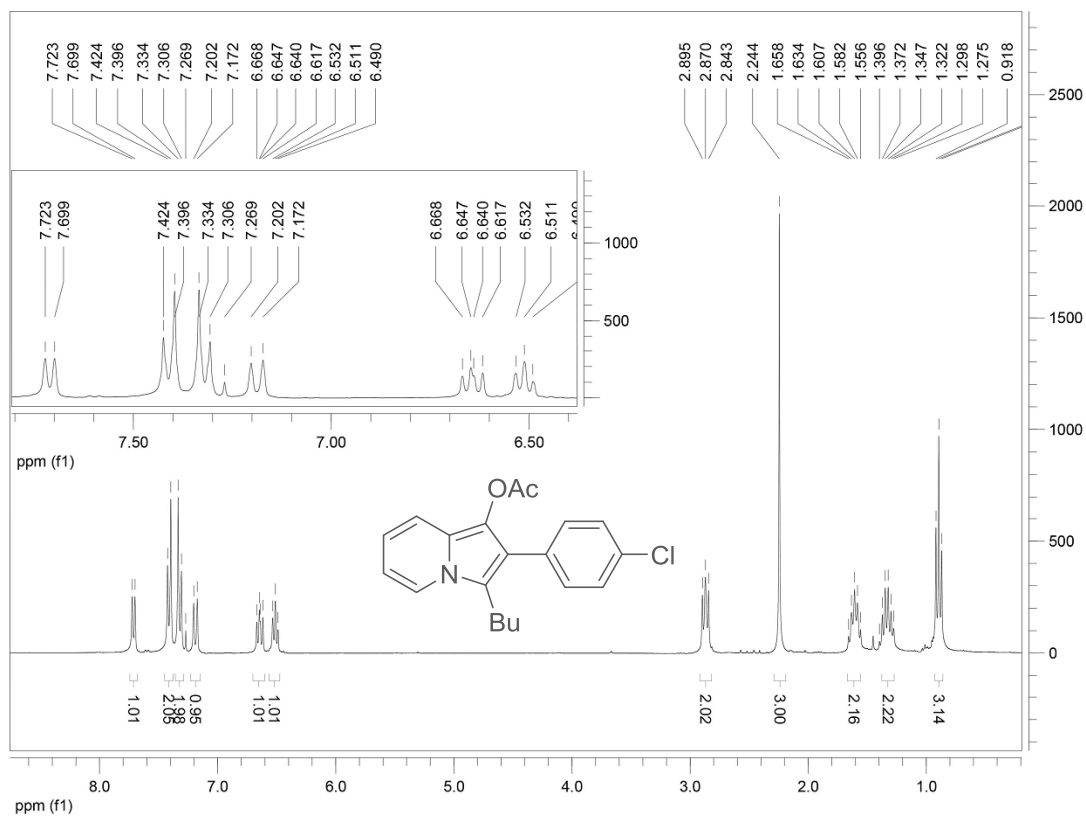
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 212w



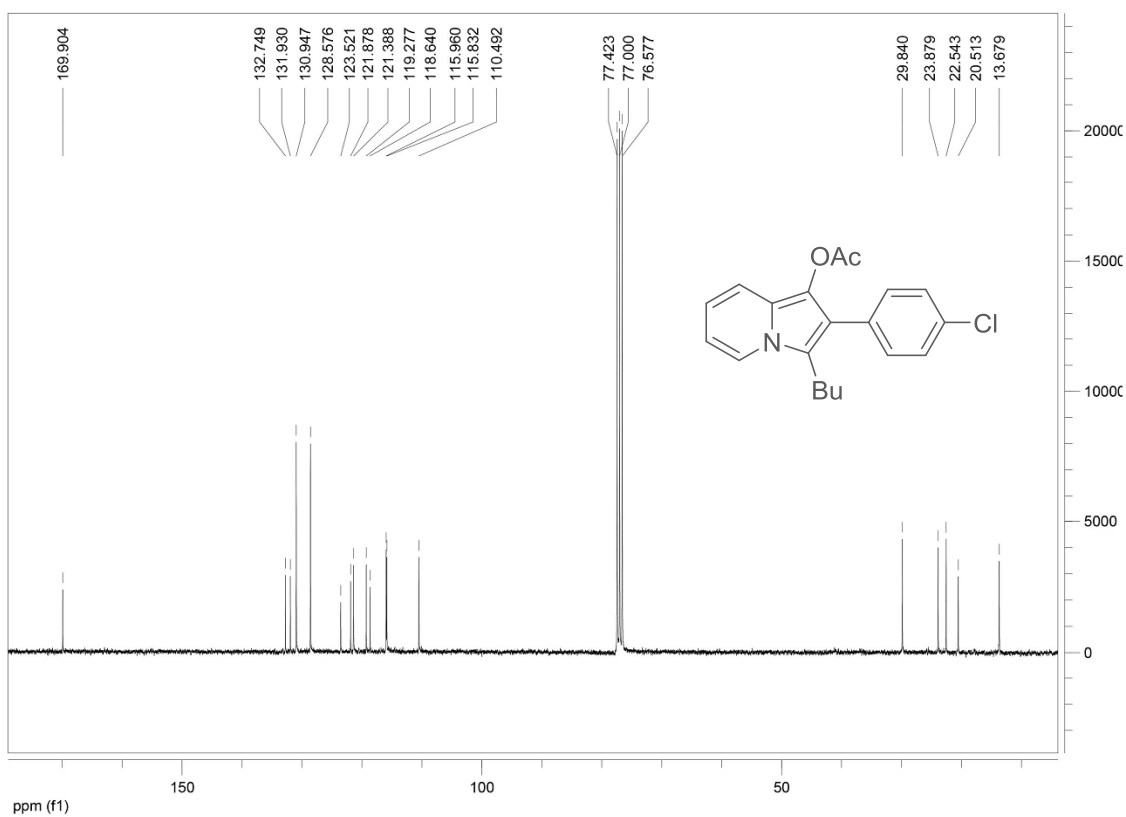
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 212x



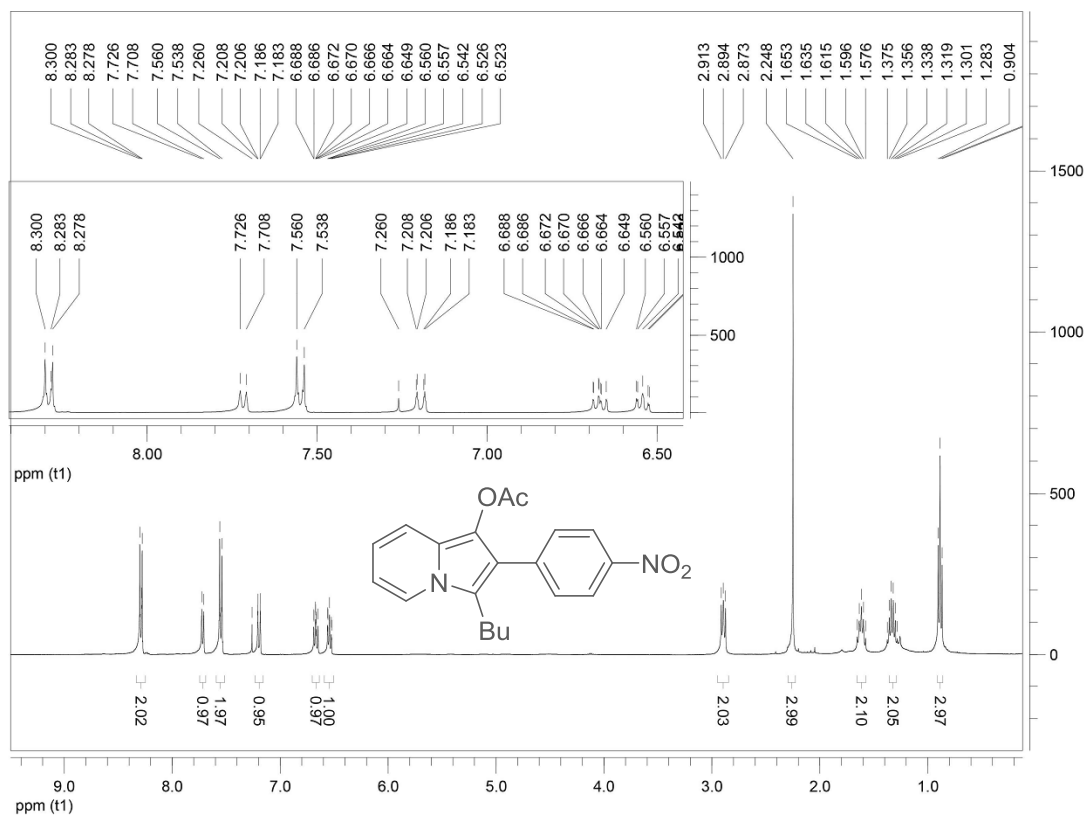
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 212x



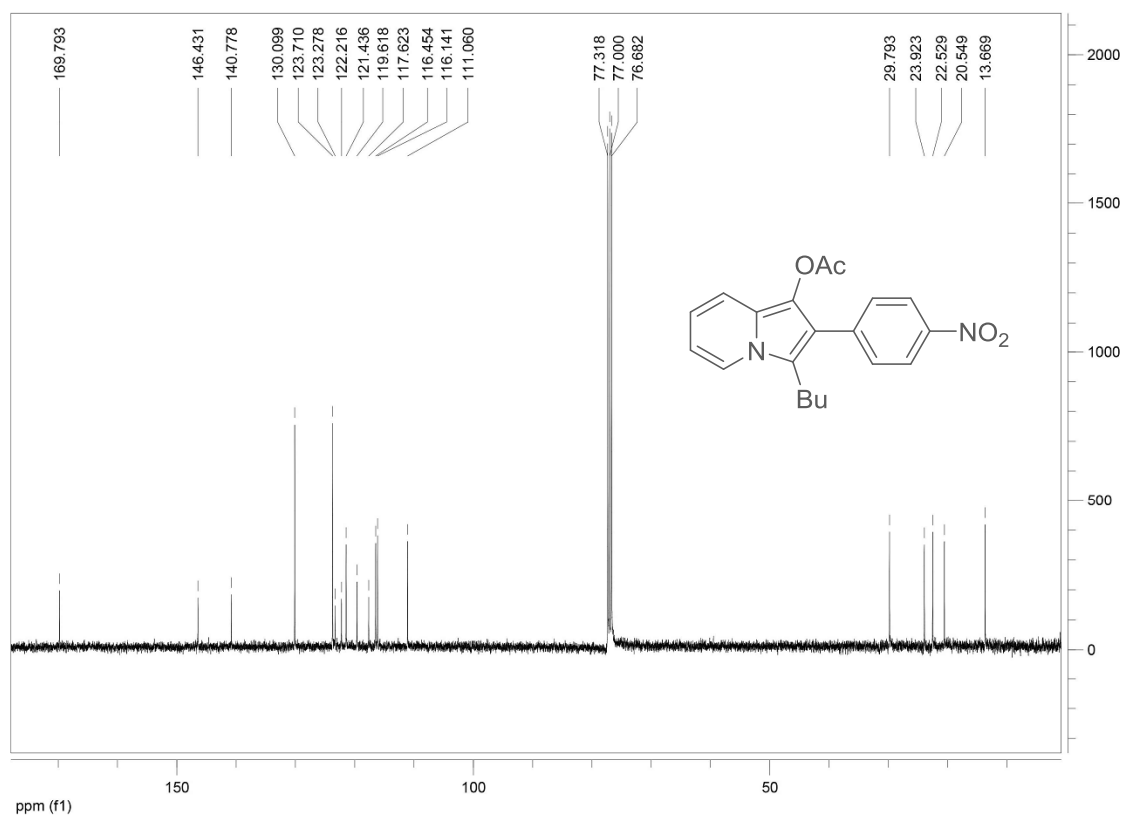
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 212y



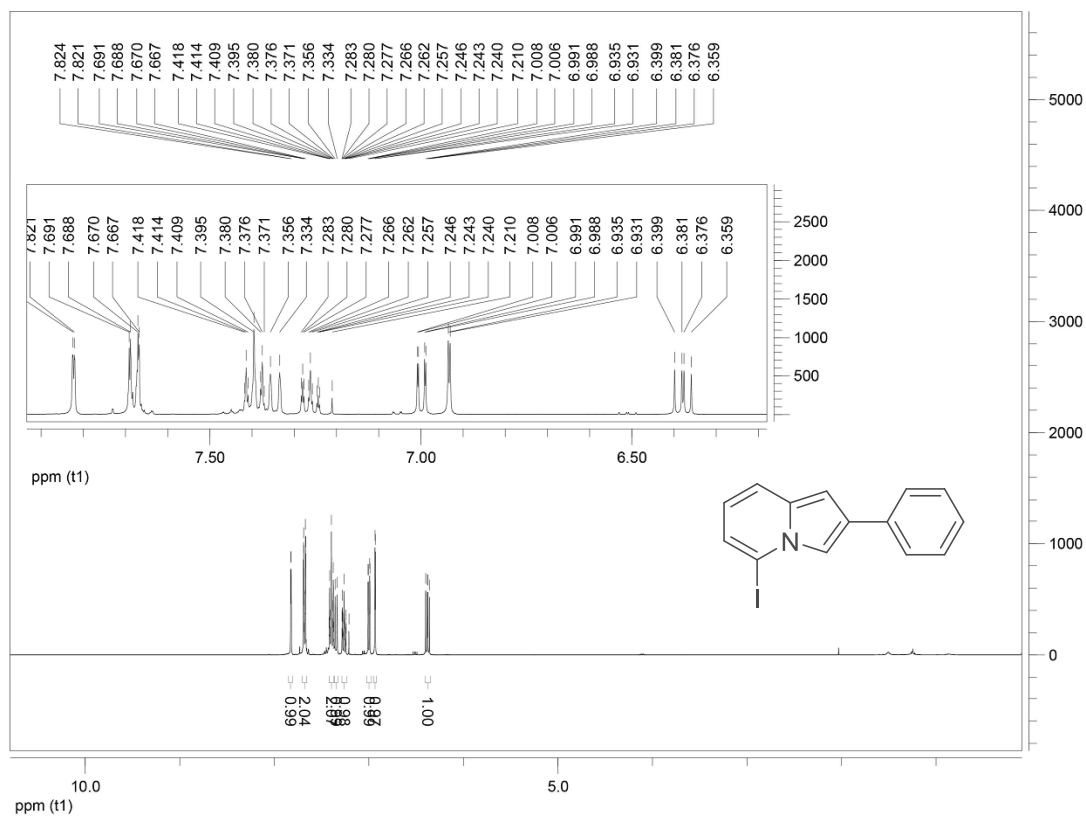
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 212y



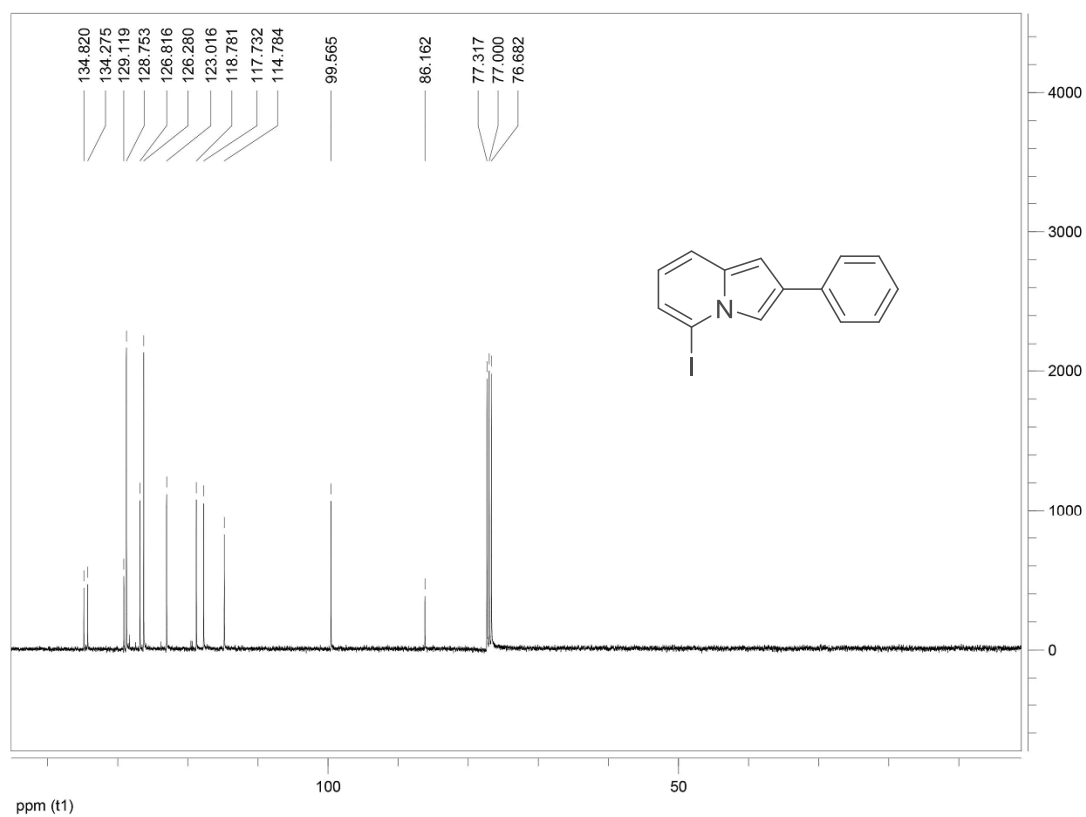
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 212z



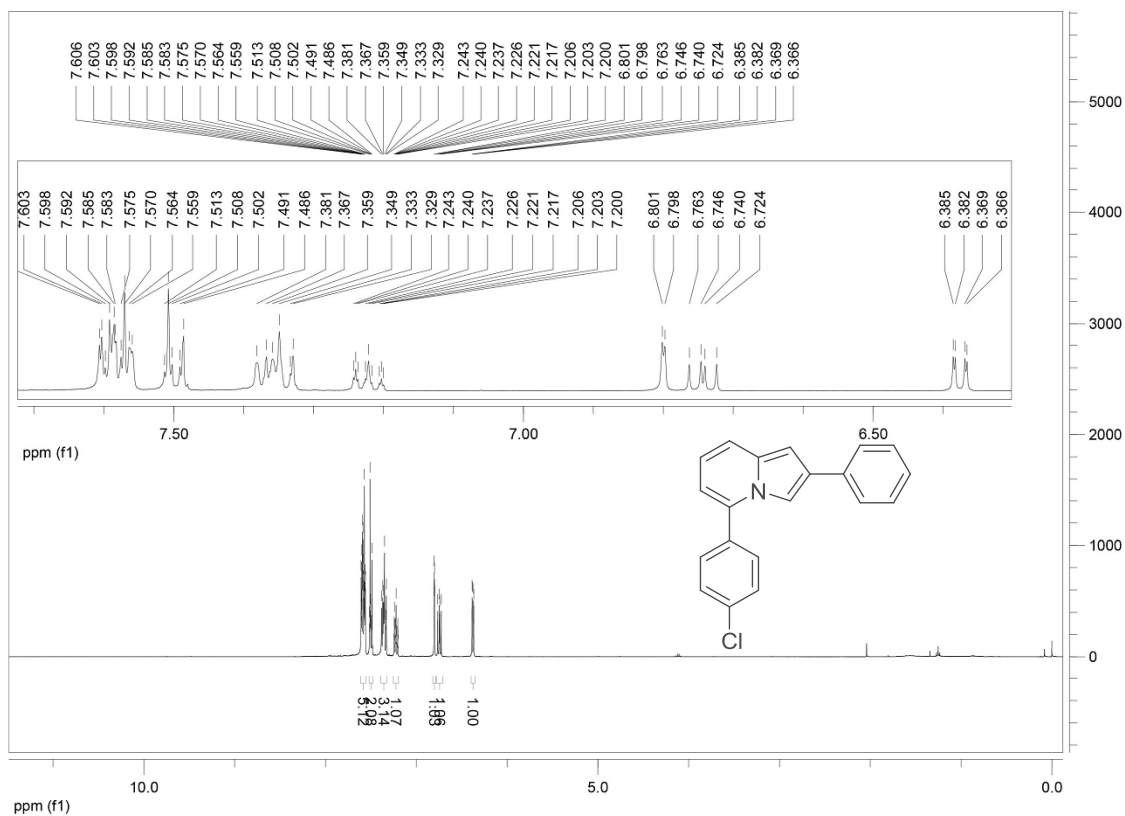
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 212z



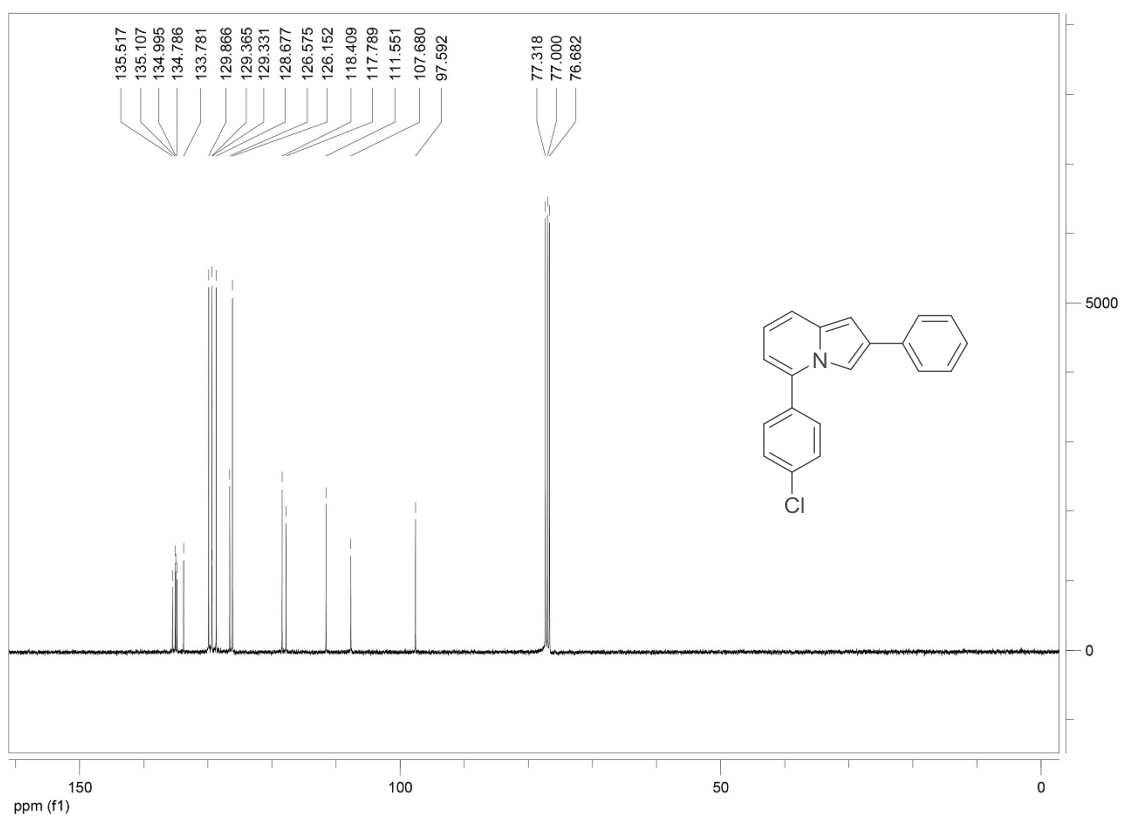
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 223



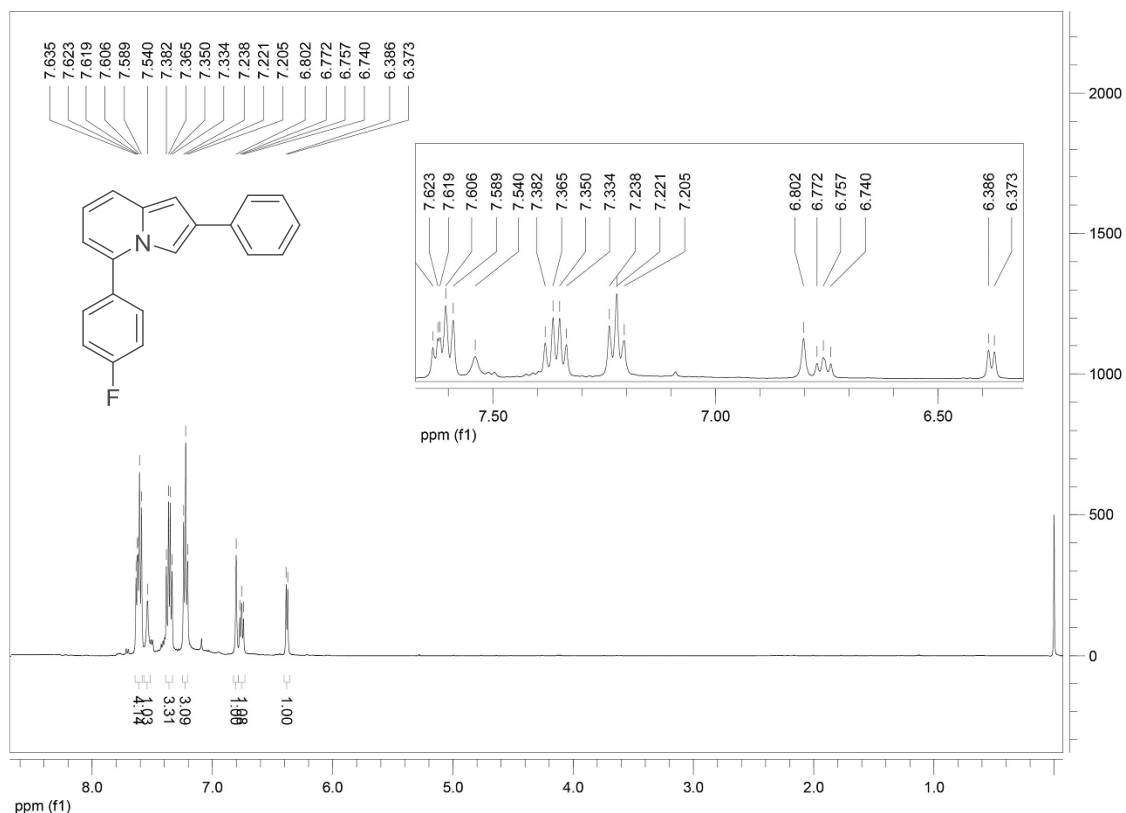
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 223



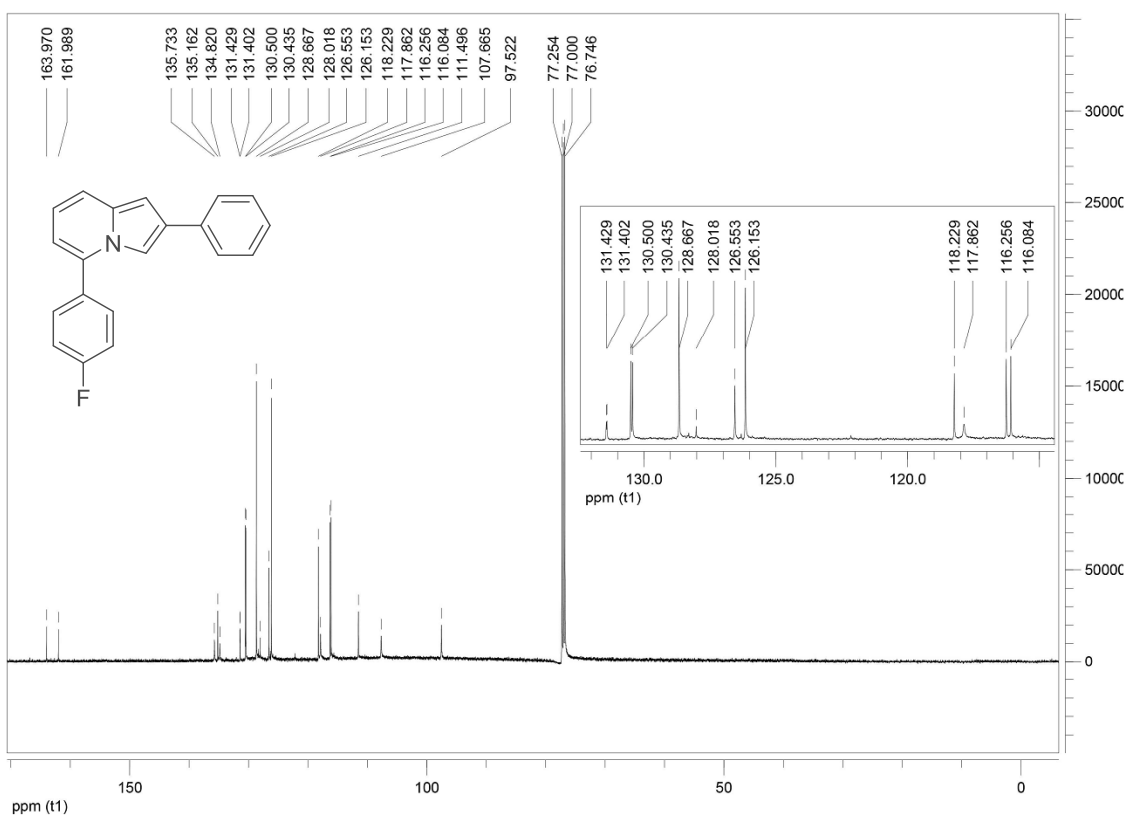
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225a



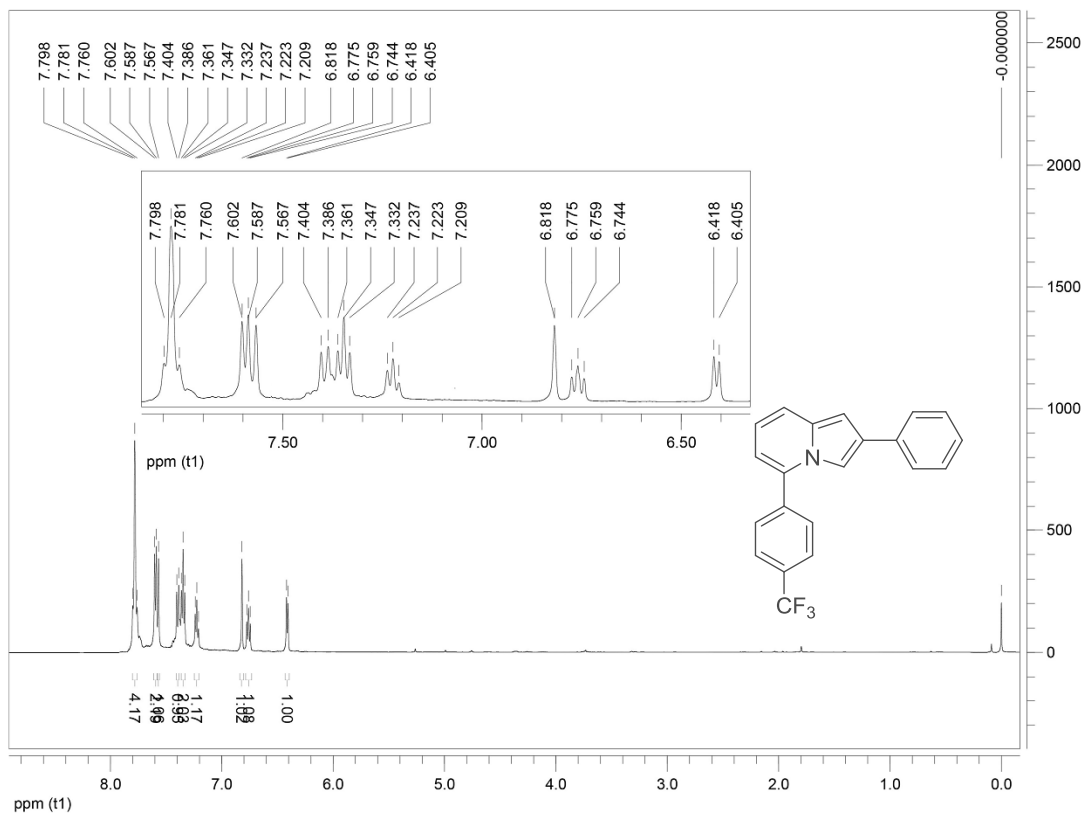
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225a



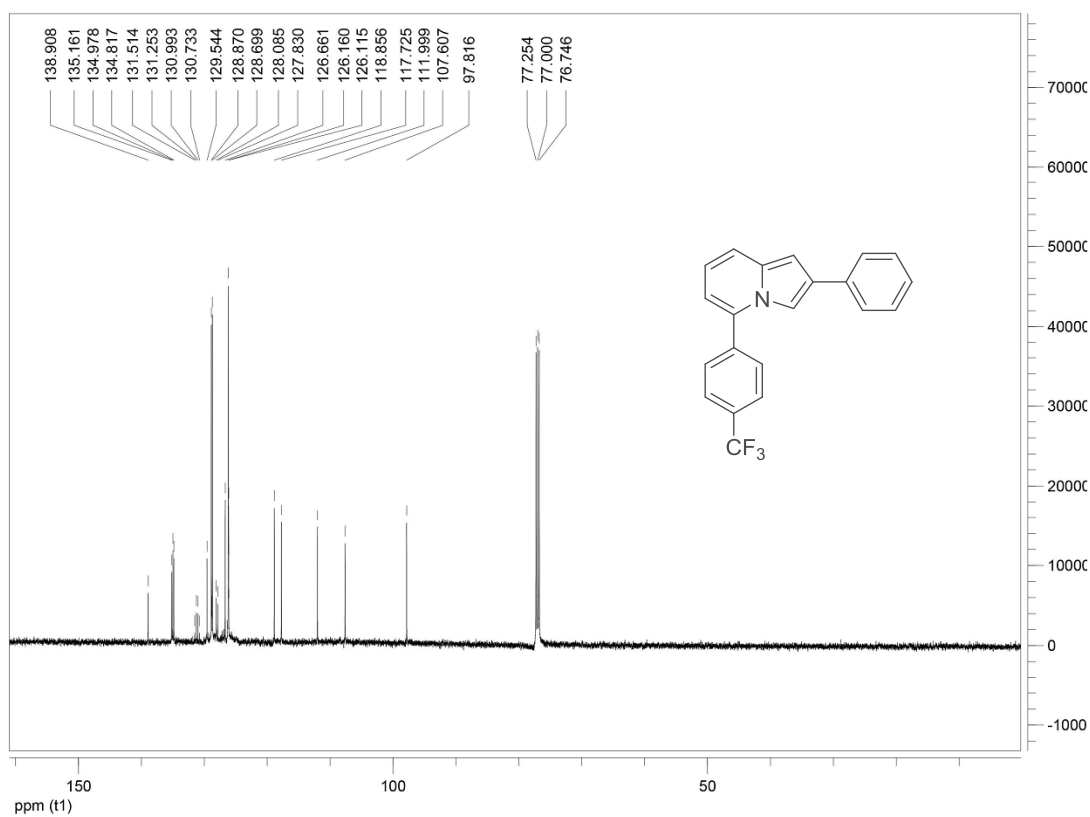
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 225b



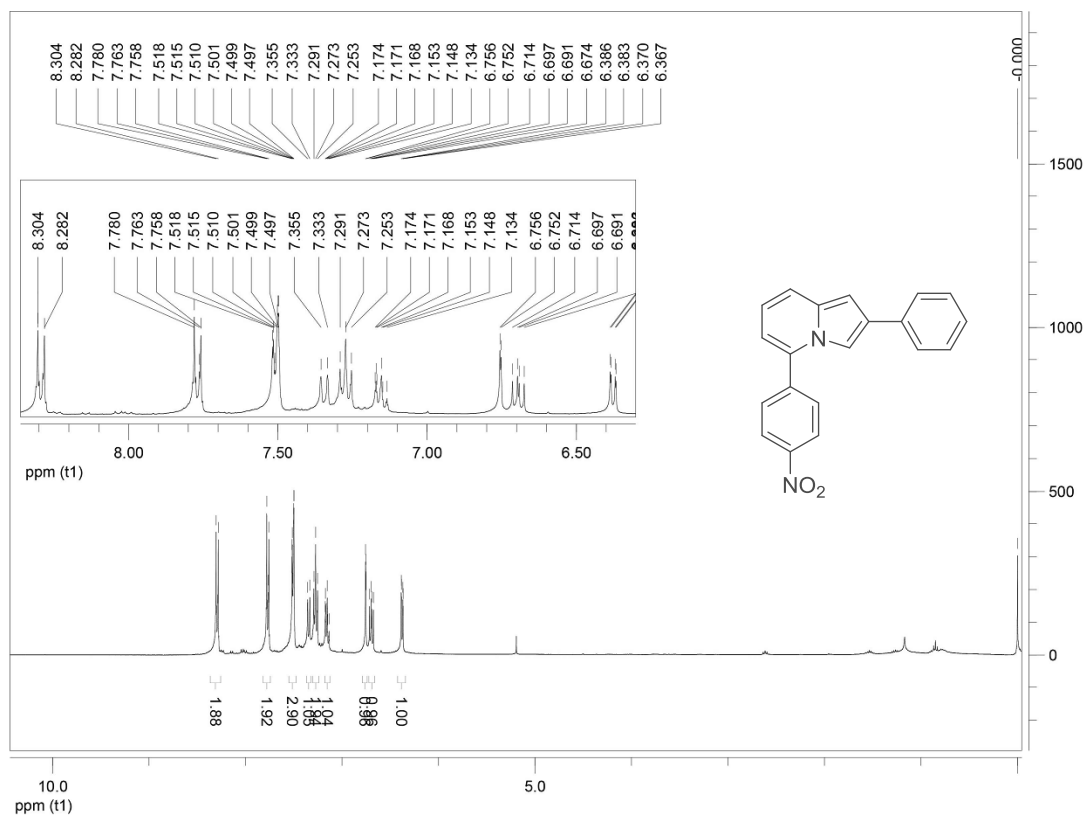
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 225b



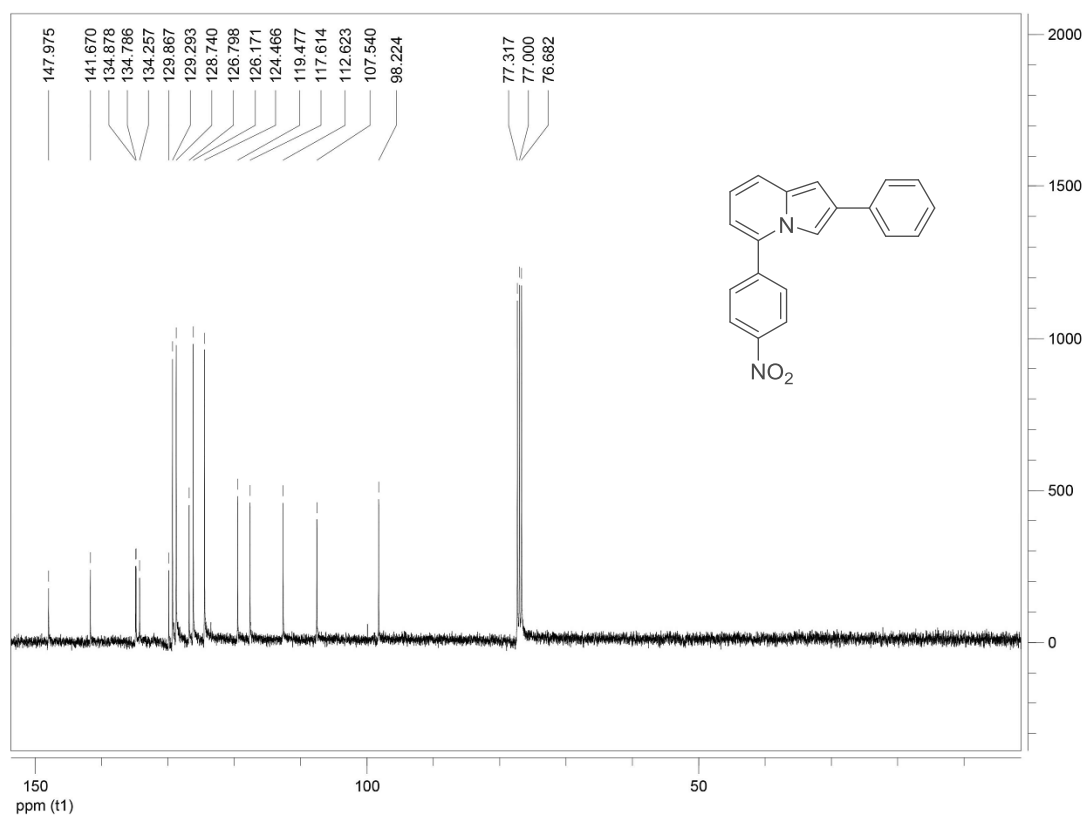
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 225c



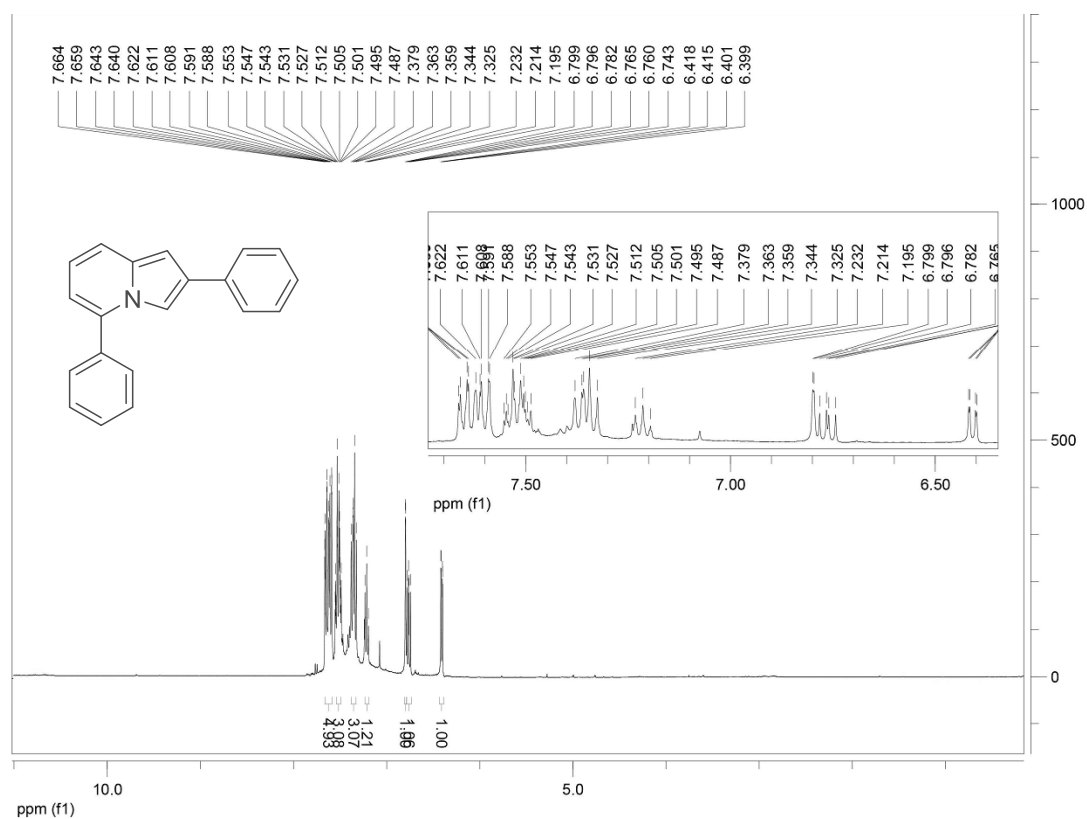
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 225c



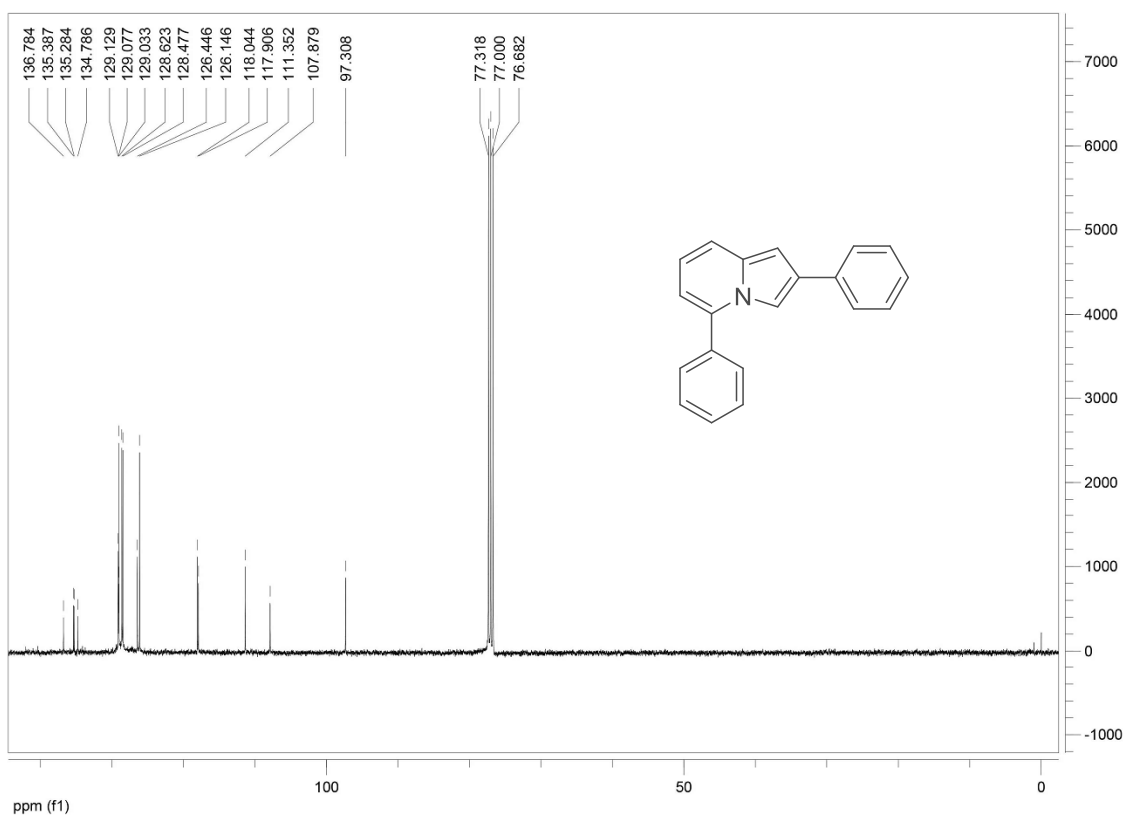
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 225d



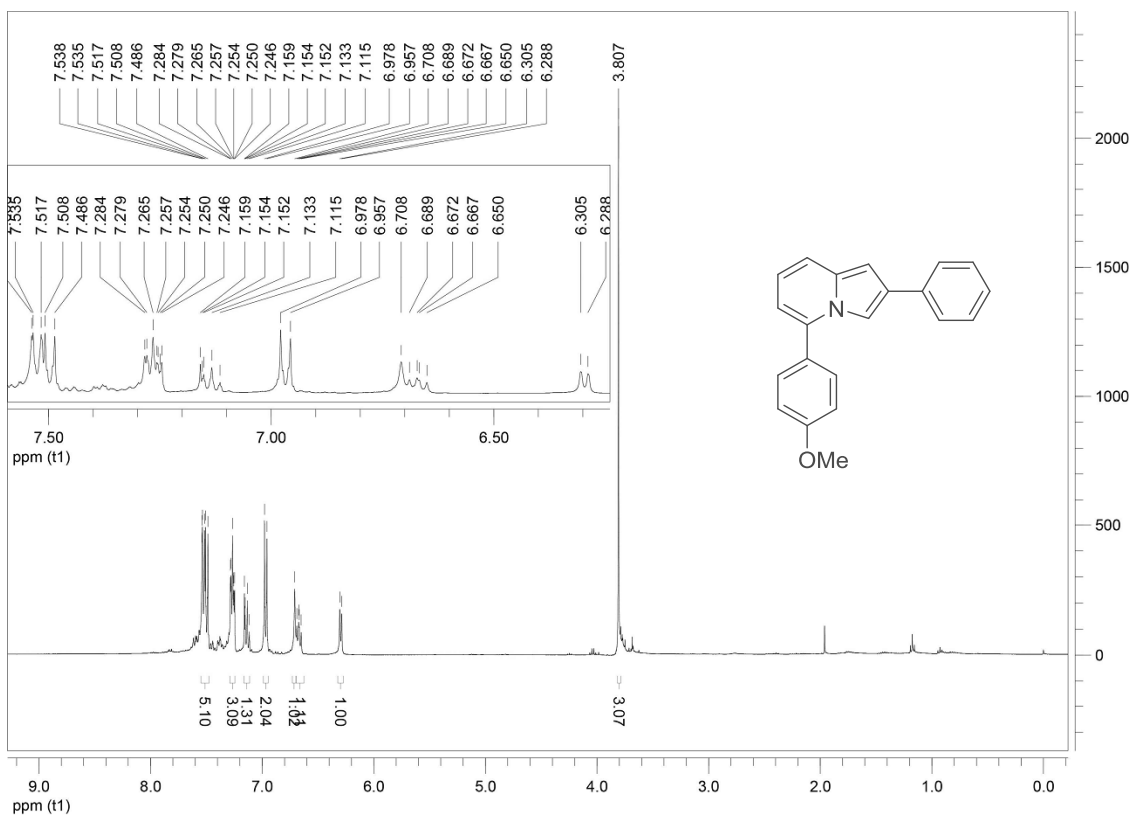
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 225d



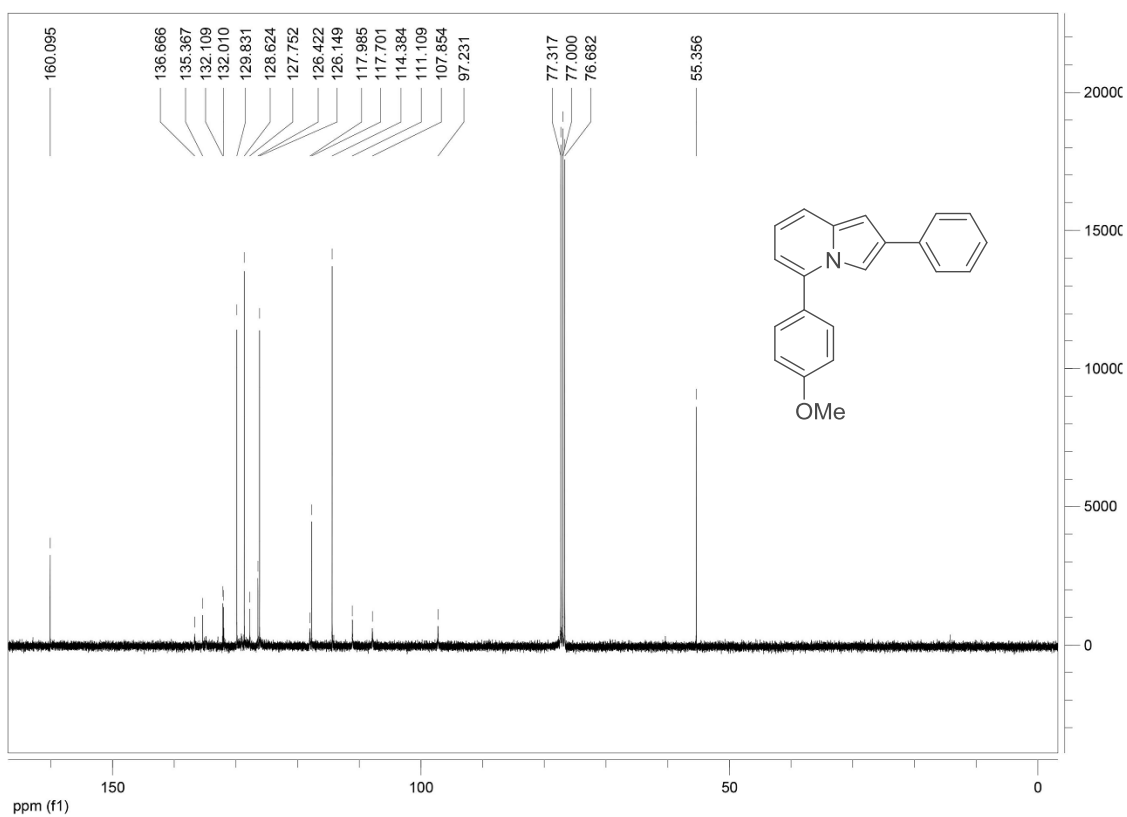
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 225e



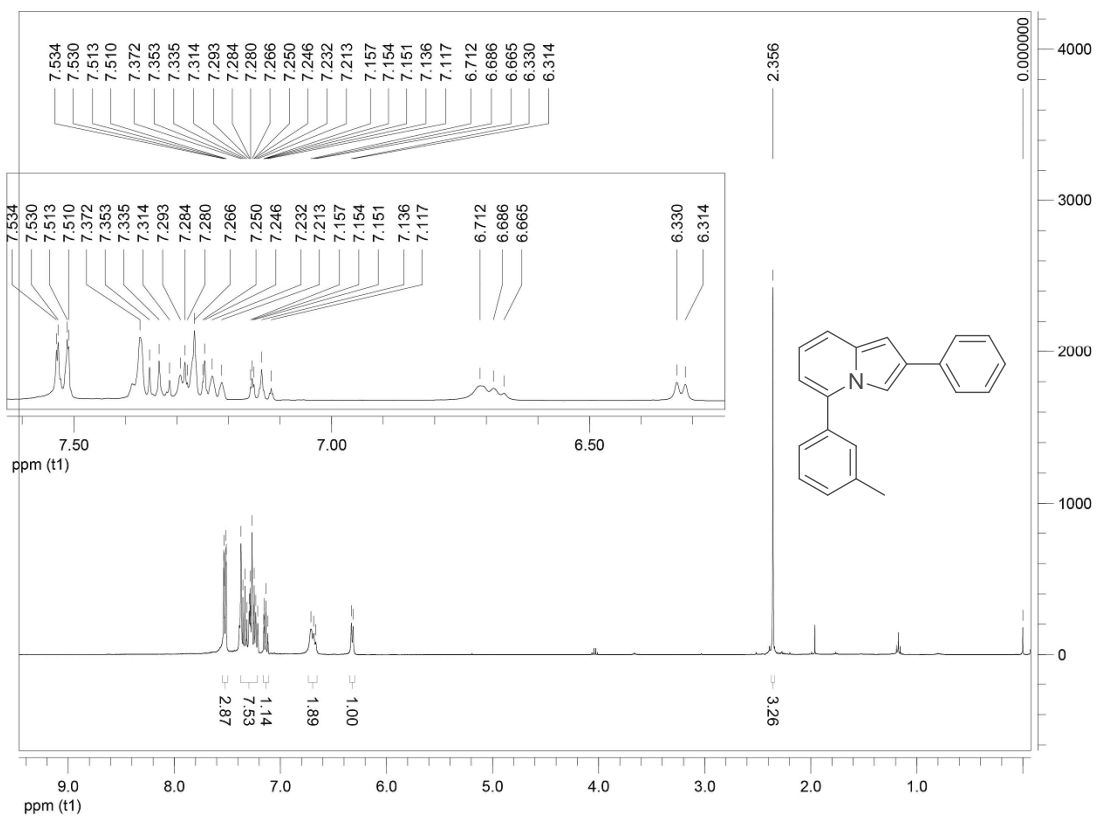
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 225e



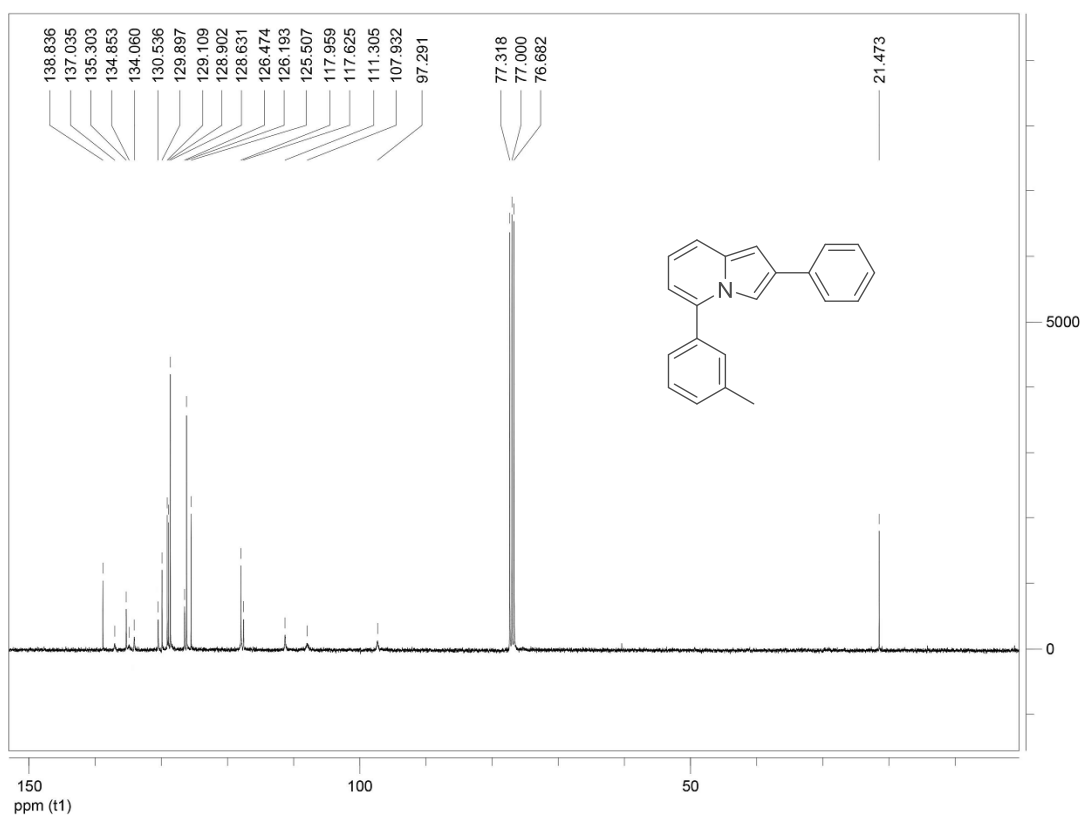
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225f



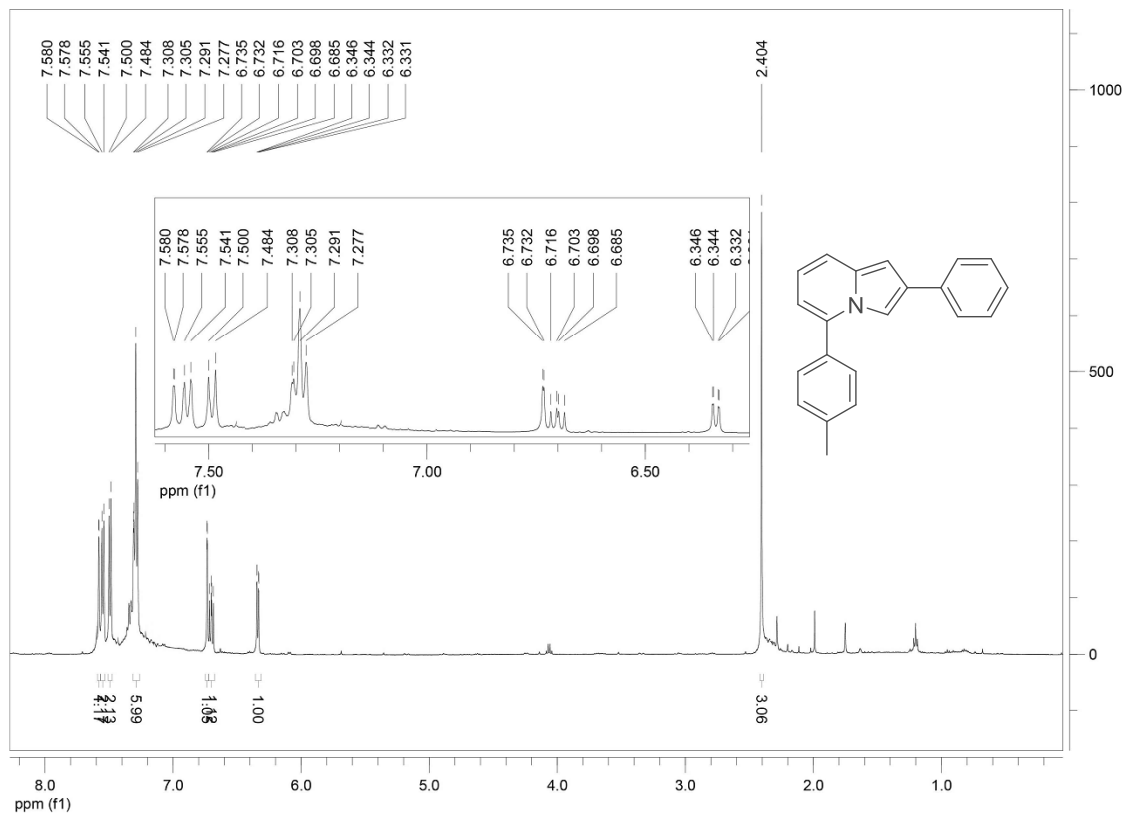
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225f



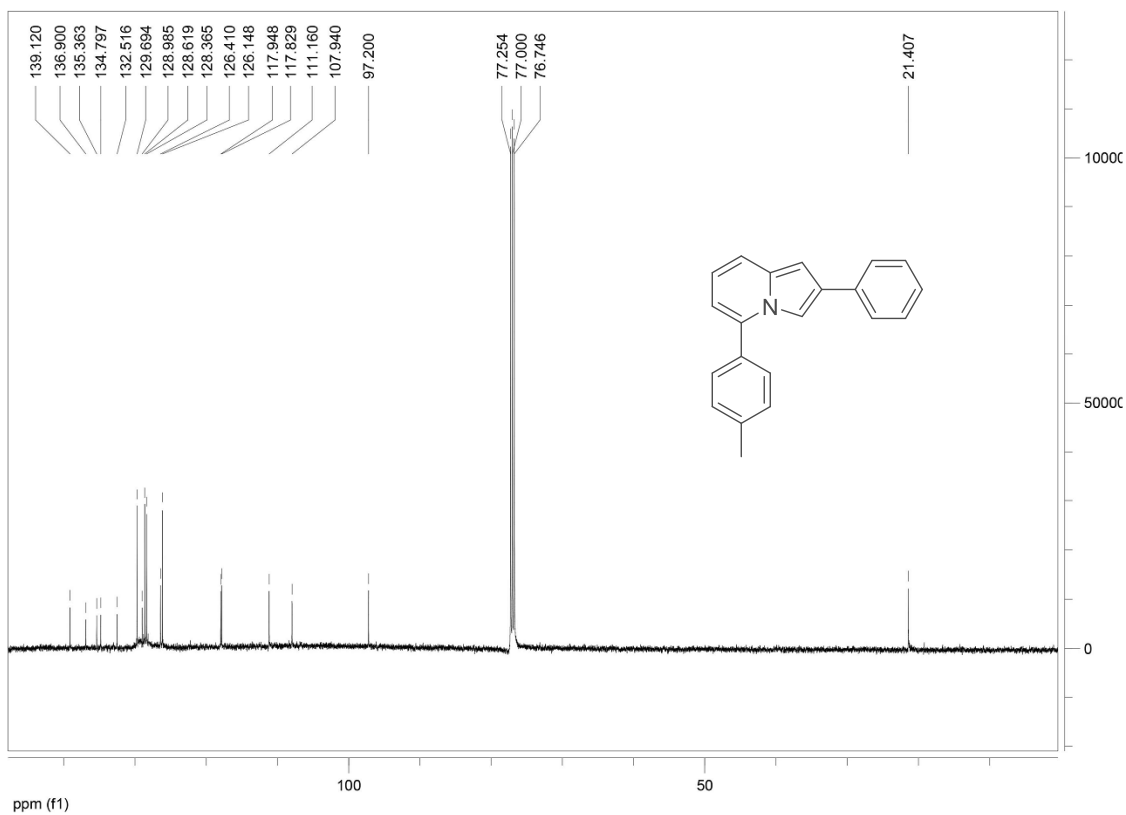
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 225g



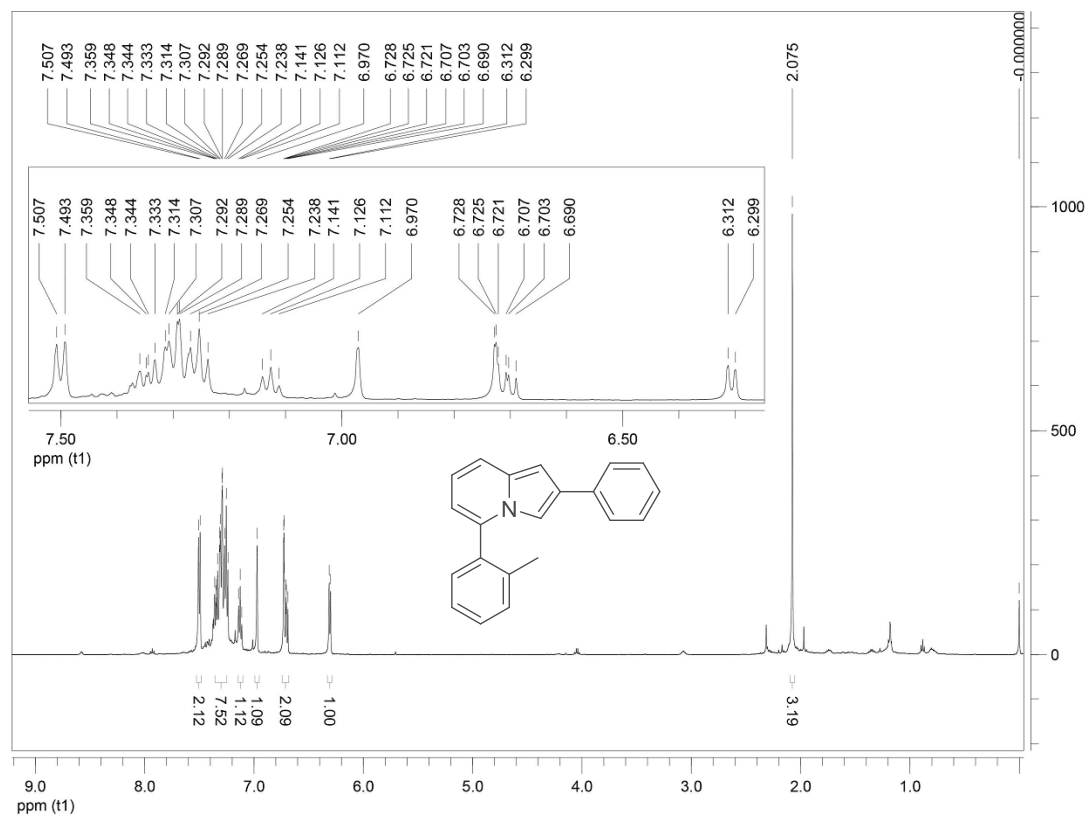
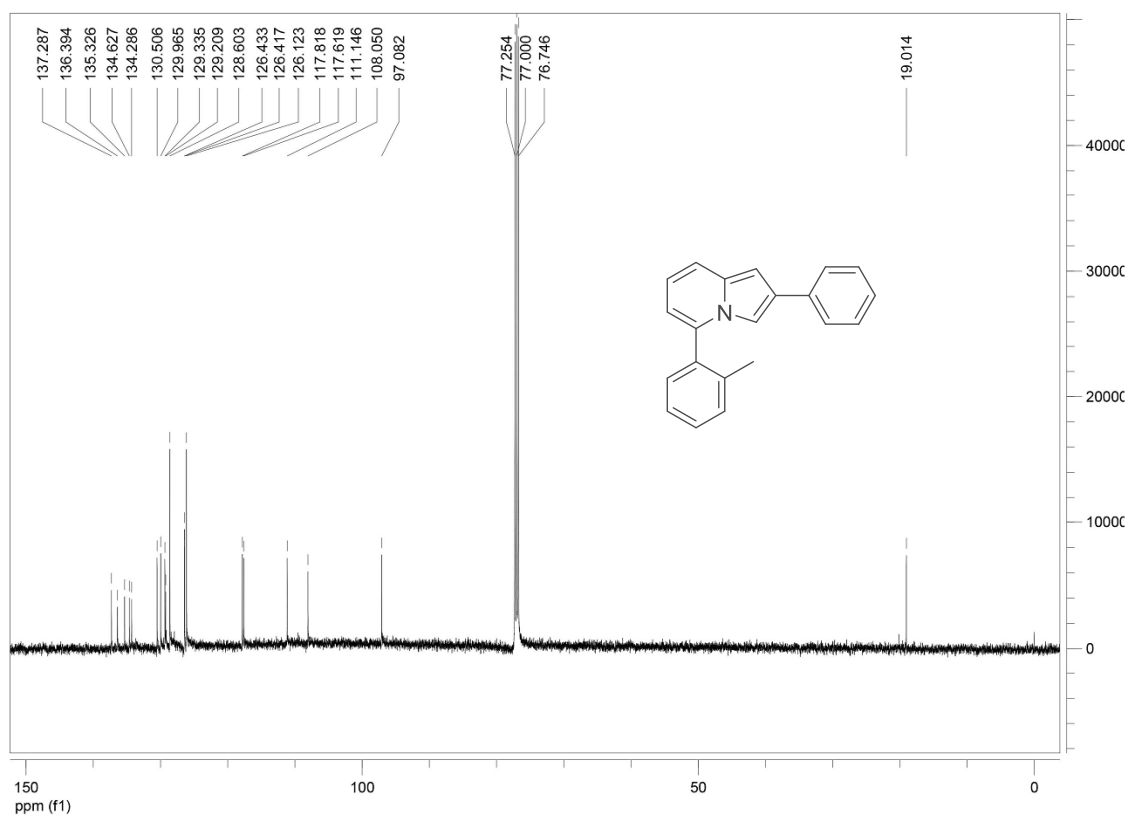
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 225g

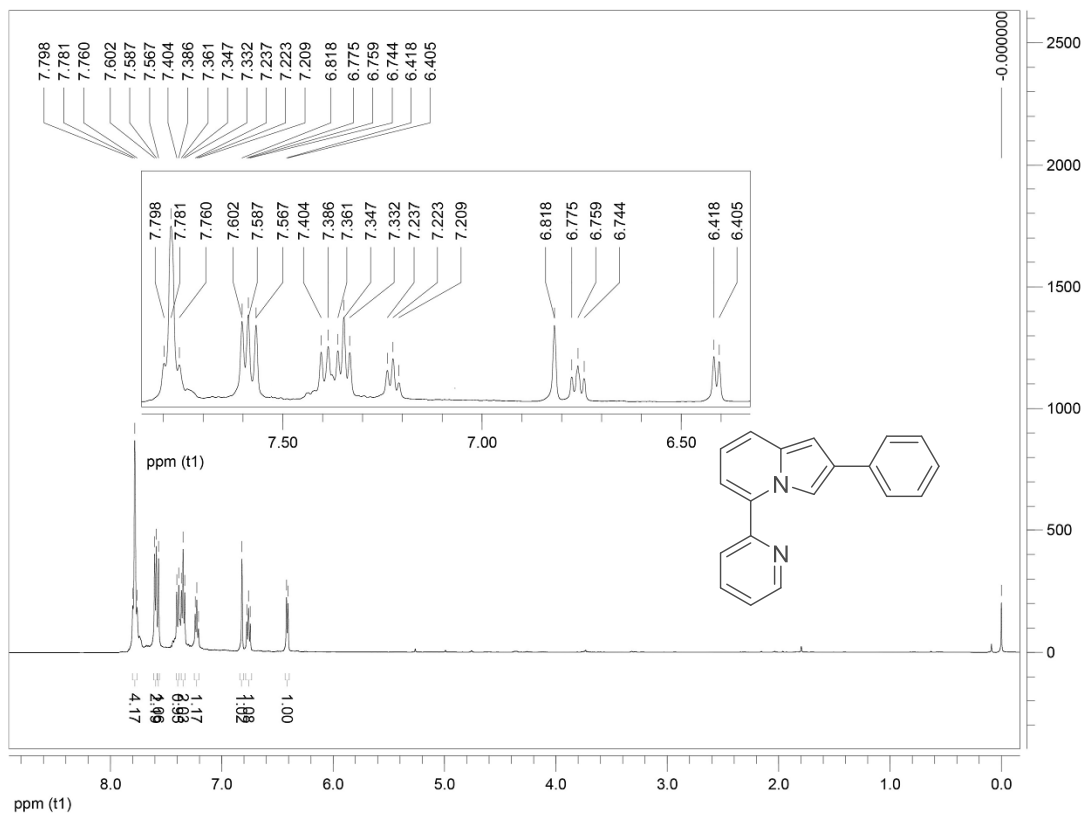


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 225h

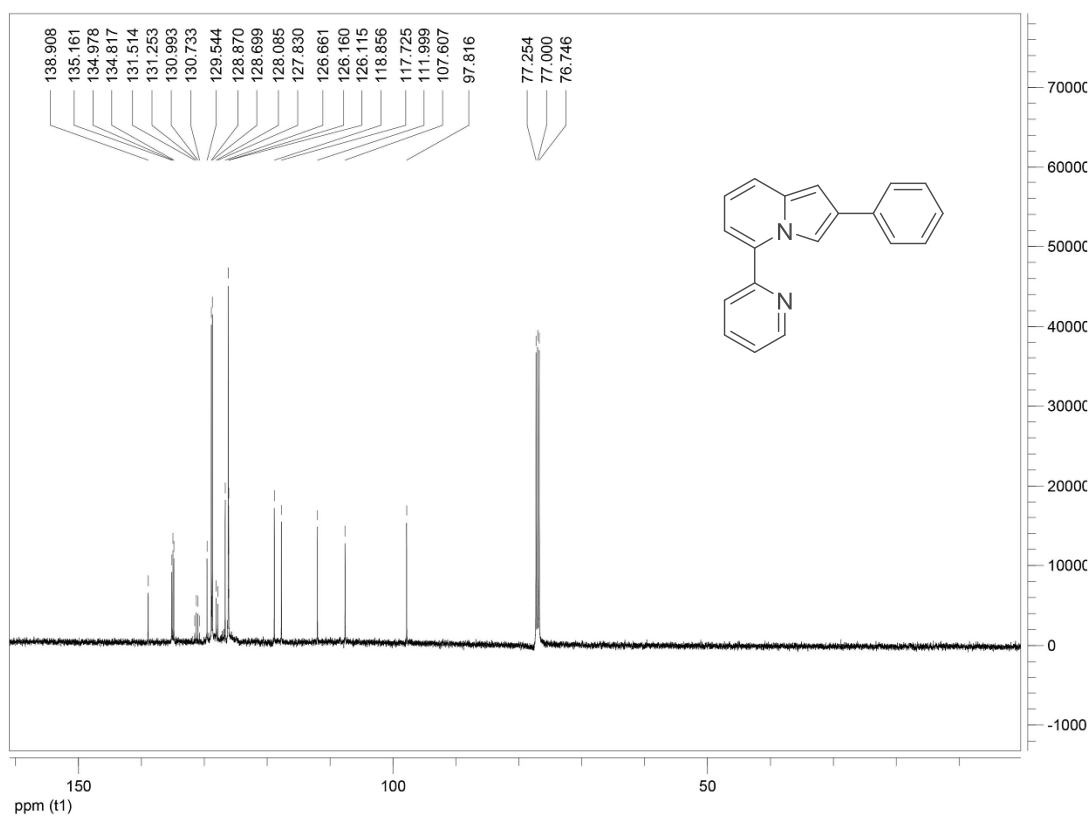


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 225h

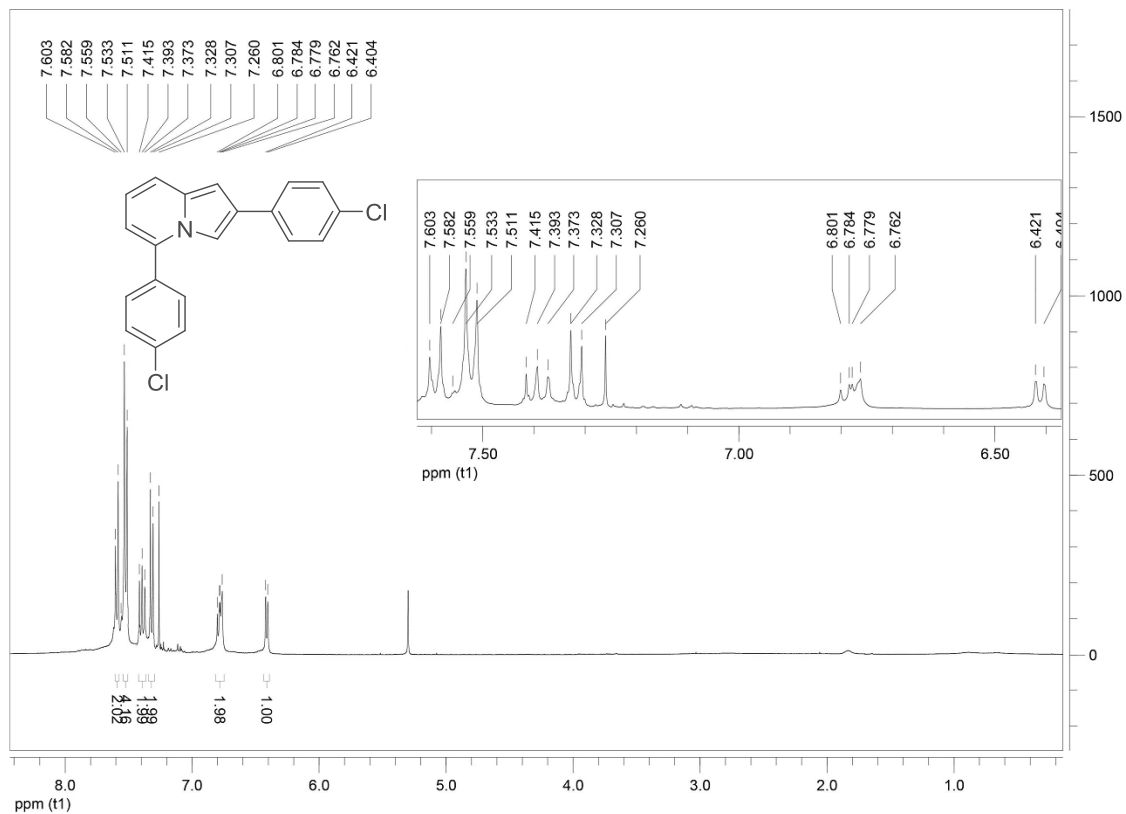
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 225iEspectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 225i



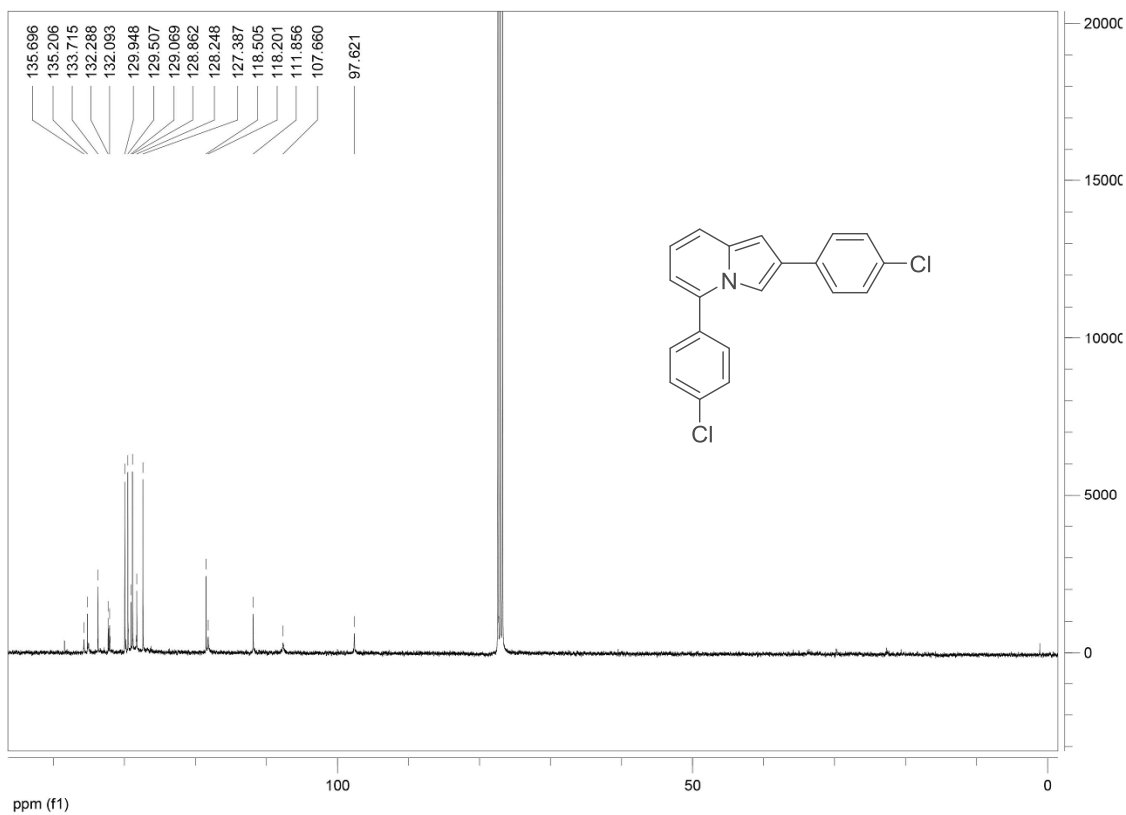
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2251



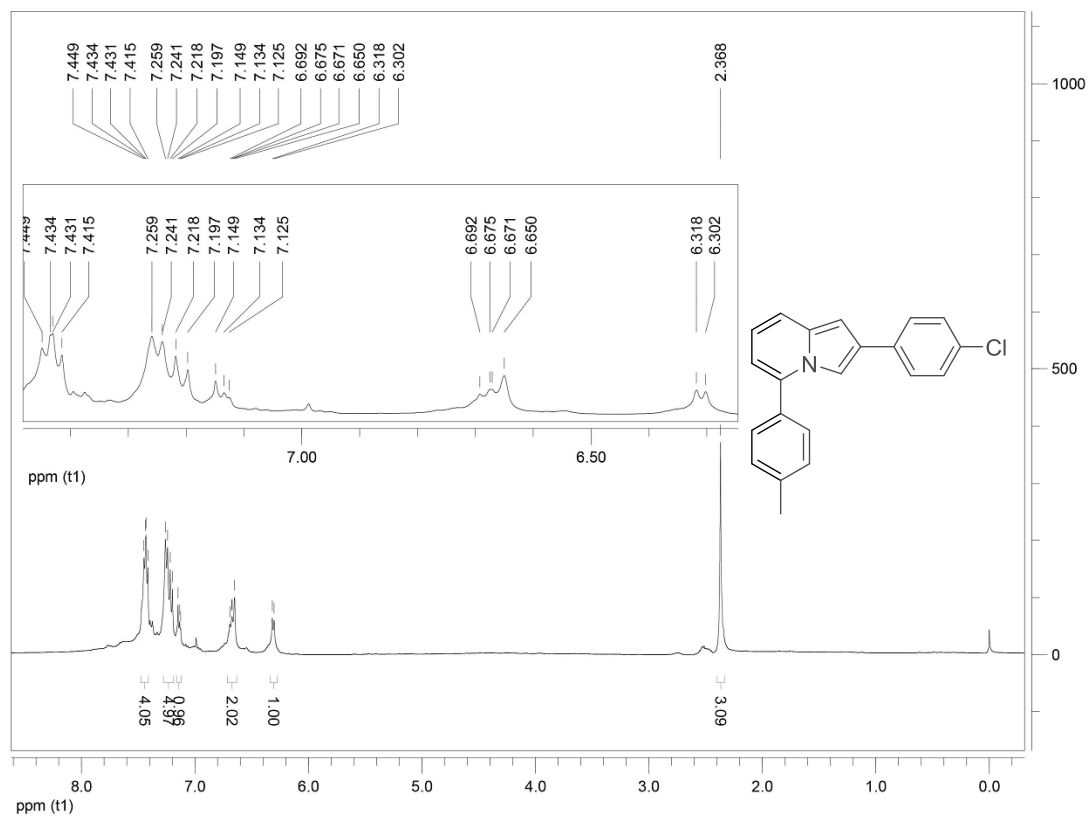
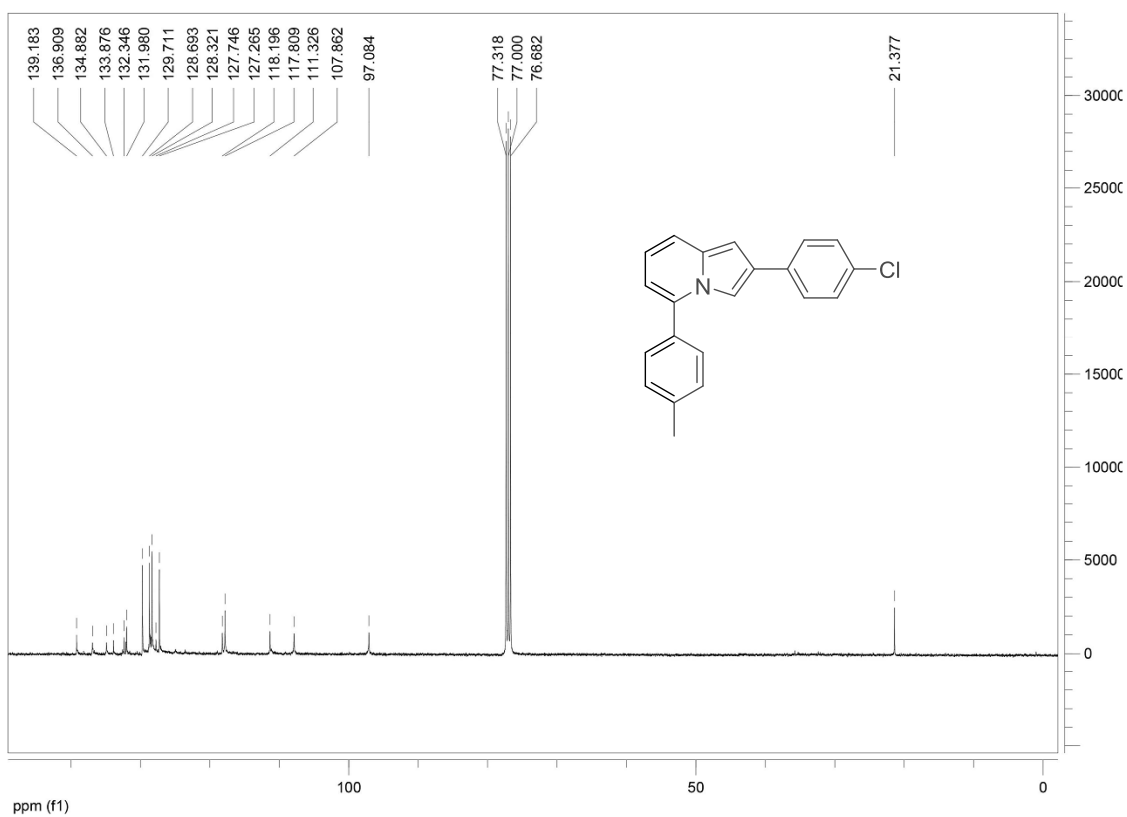
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2251

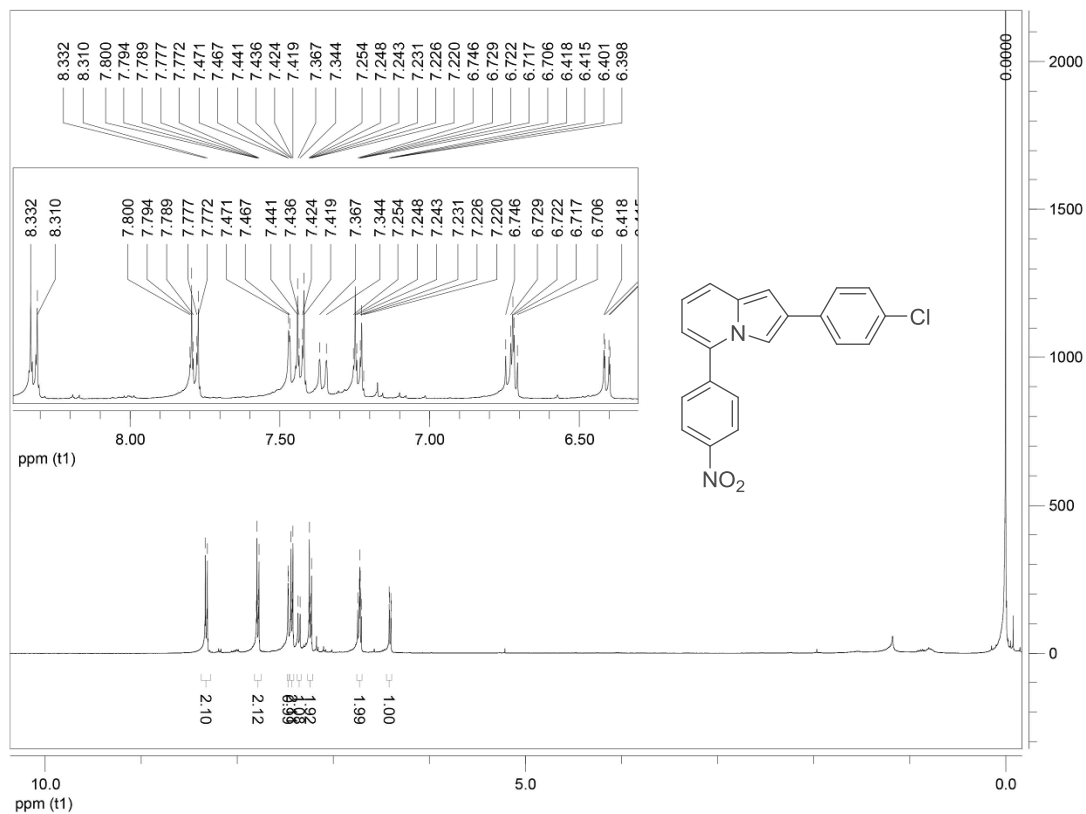


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225n

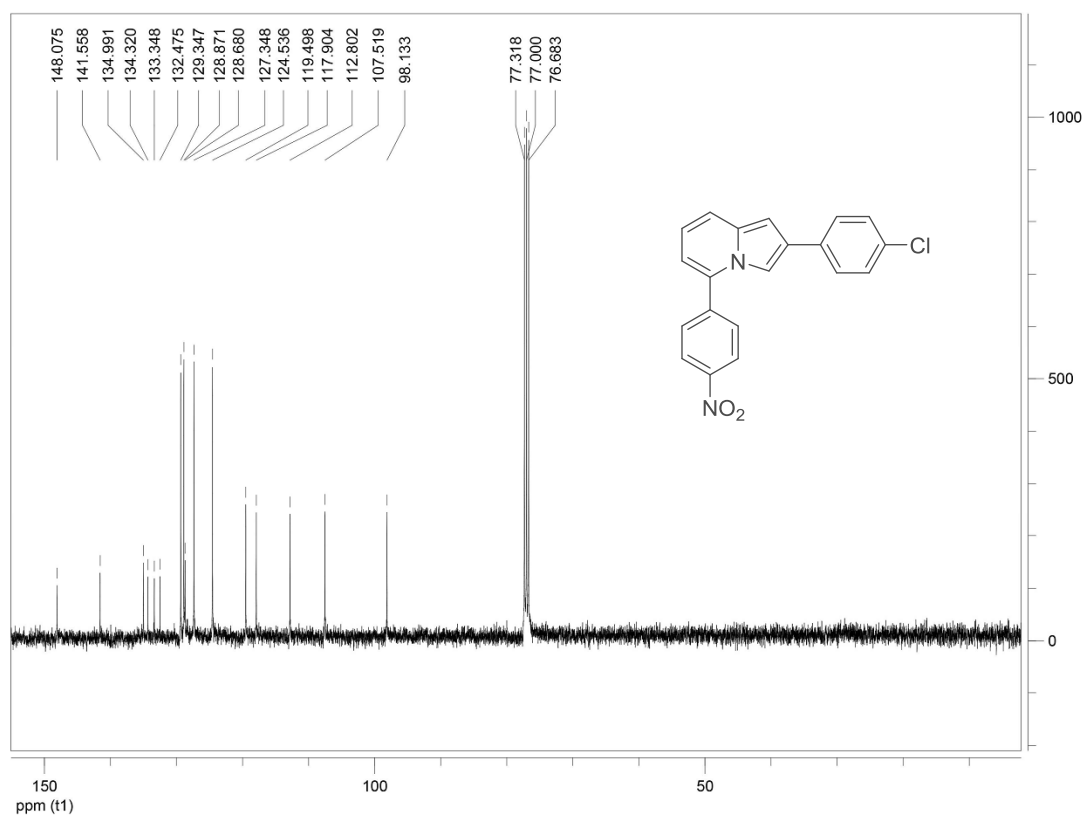


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225n

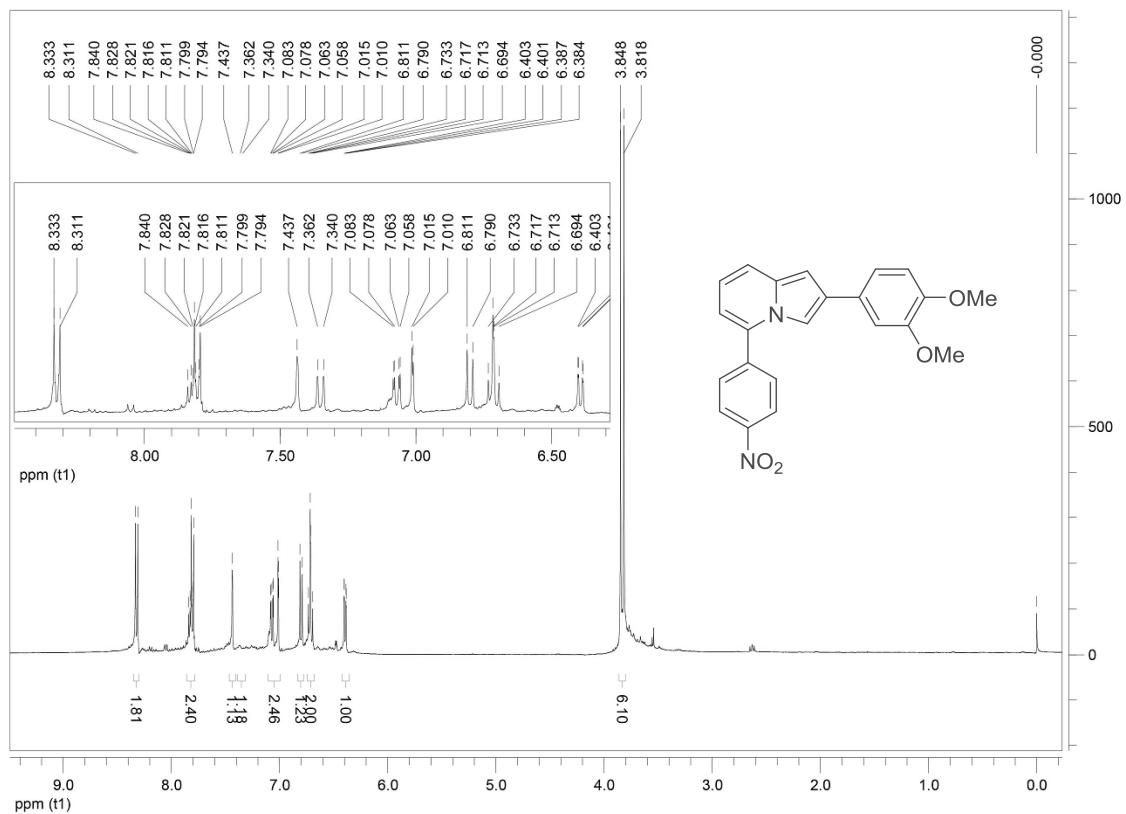
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 225oEspectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 225o



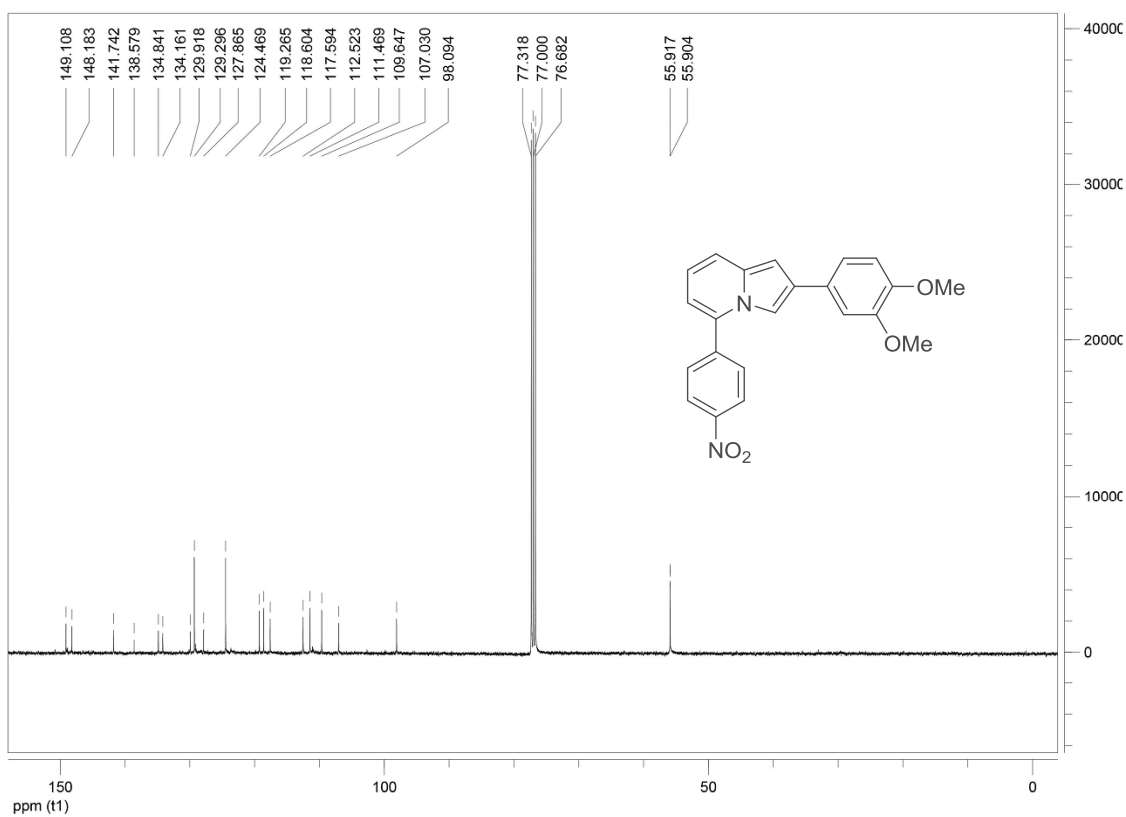
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225p



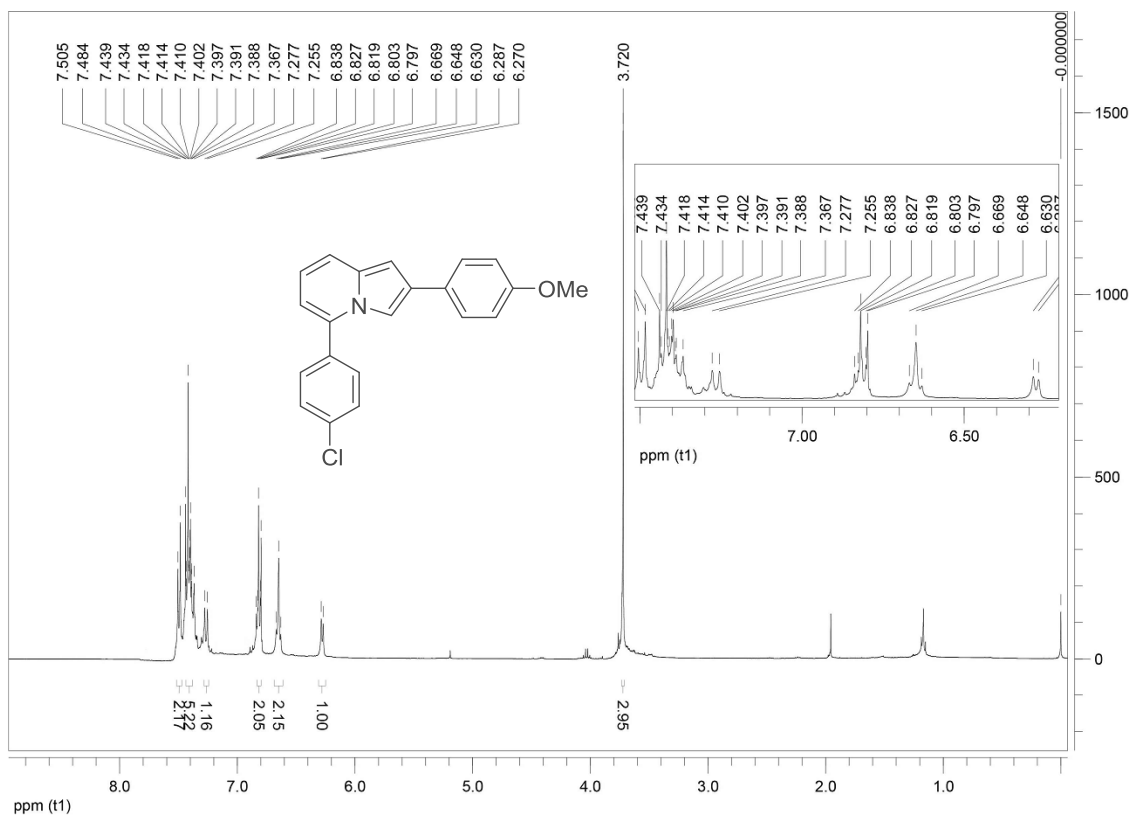
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225p



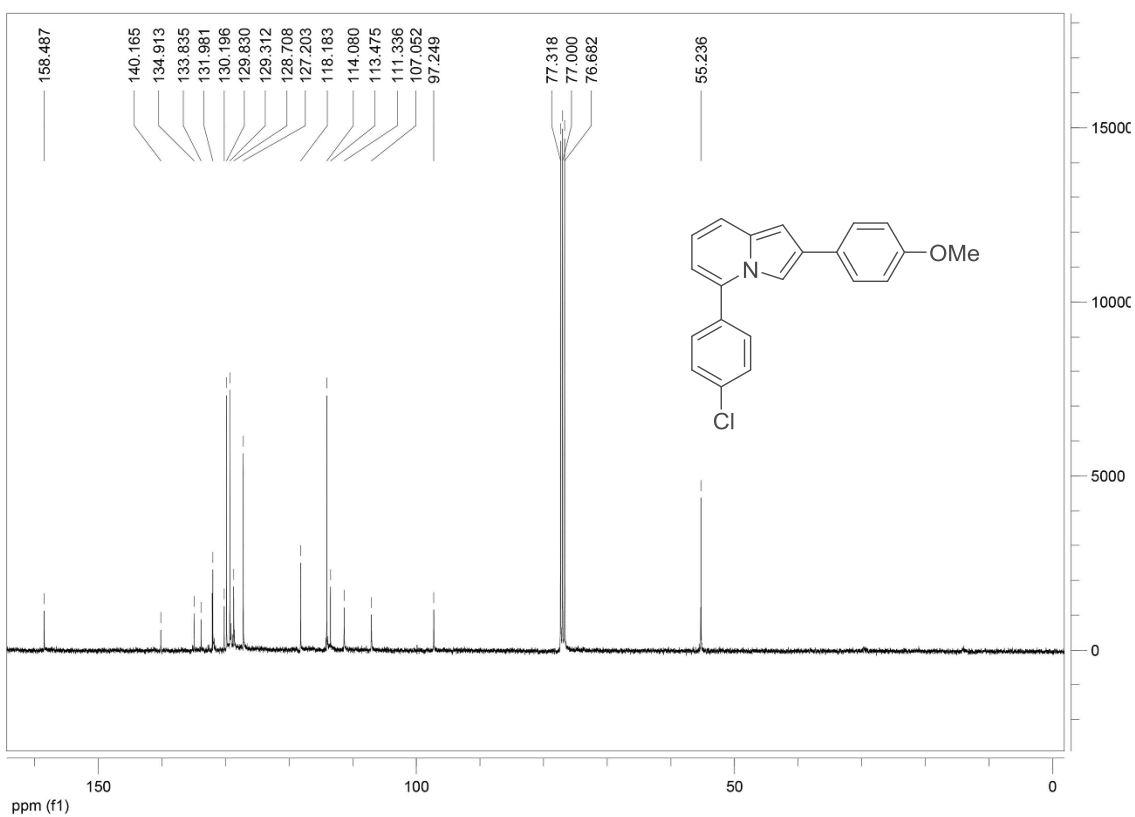
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 225r



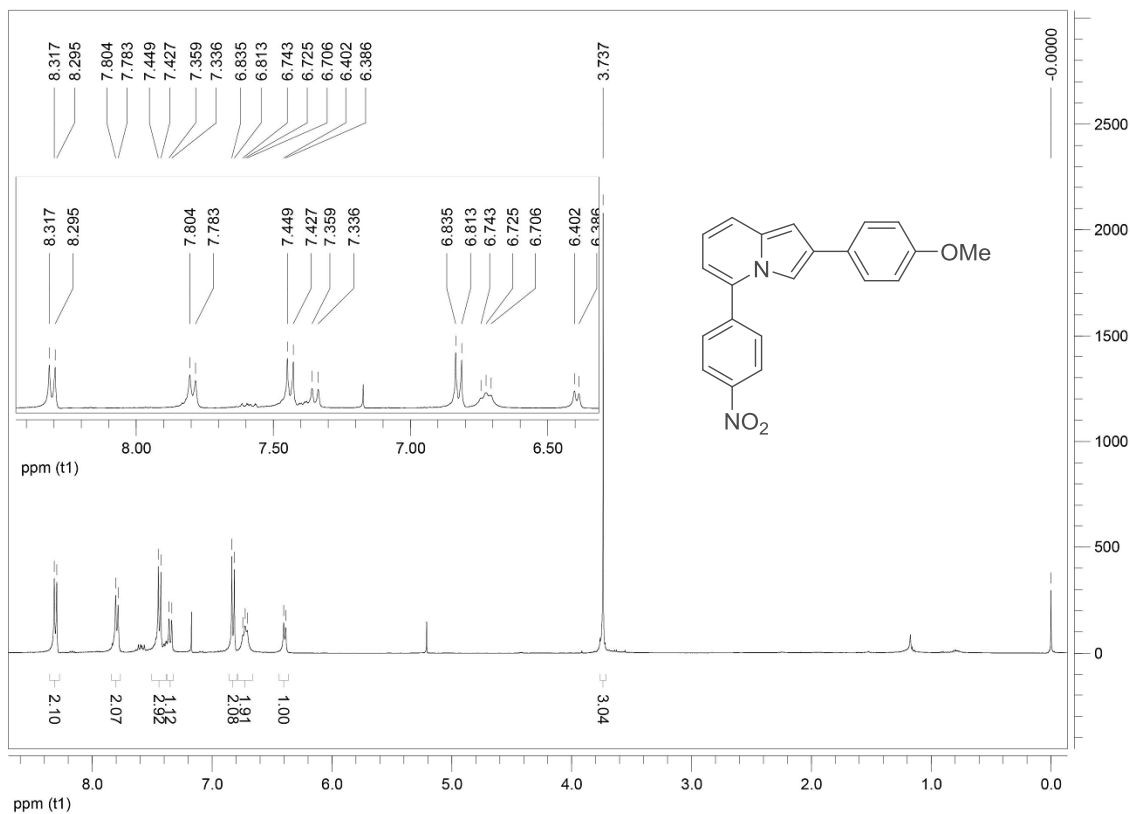
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 225r



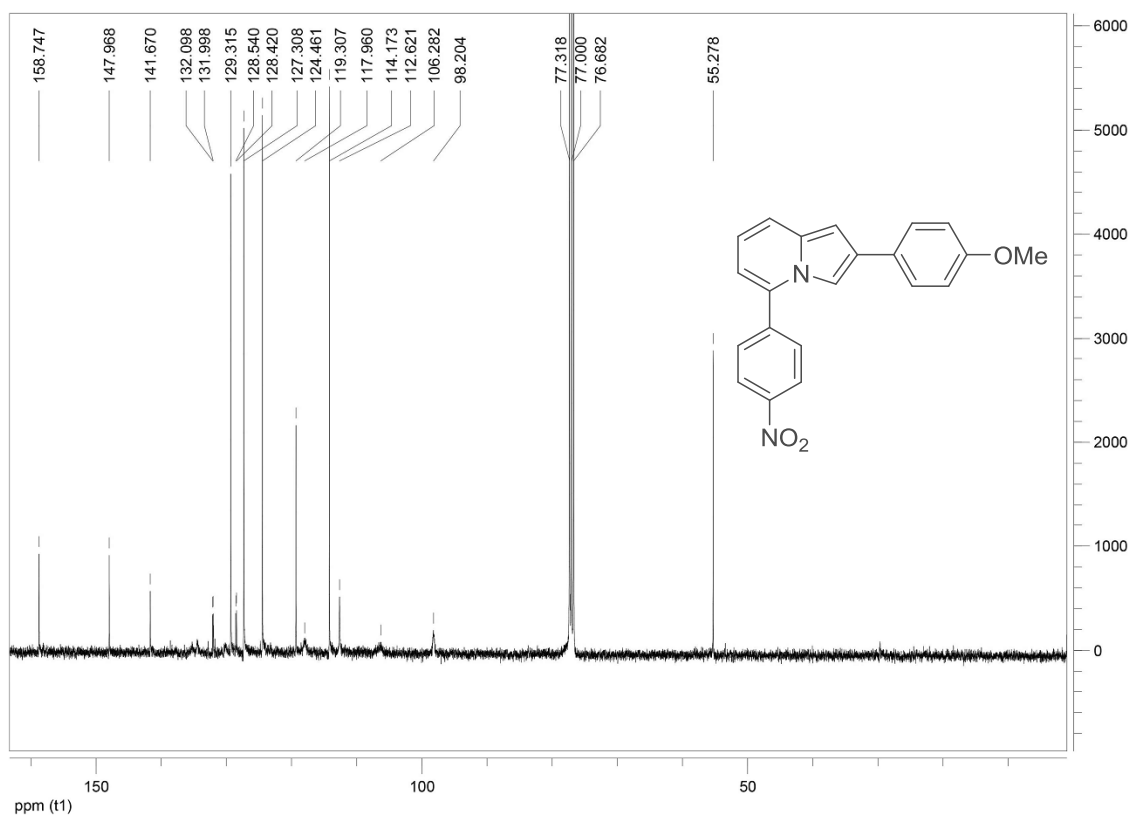
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225s



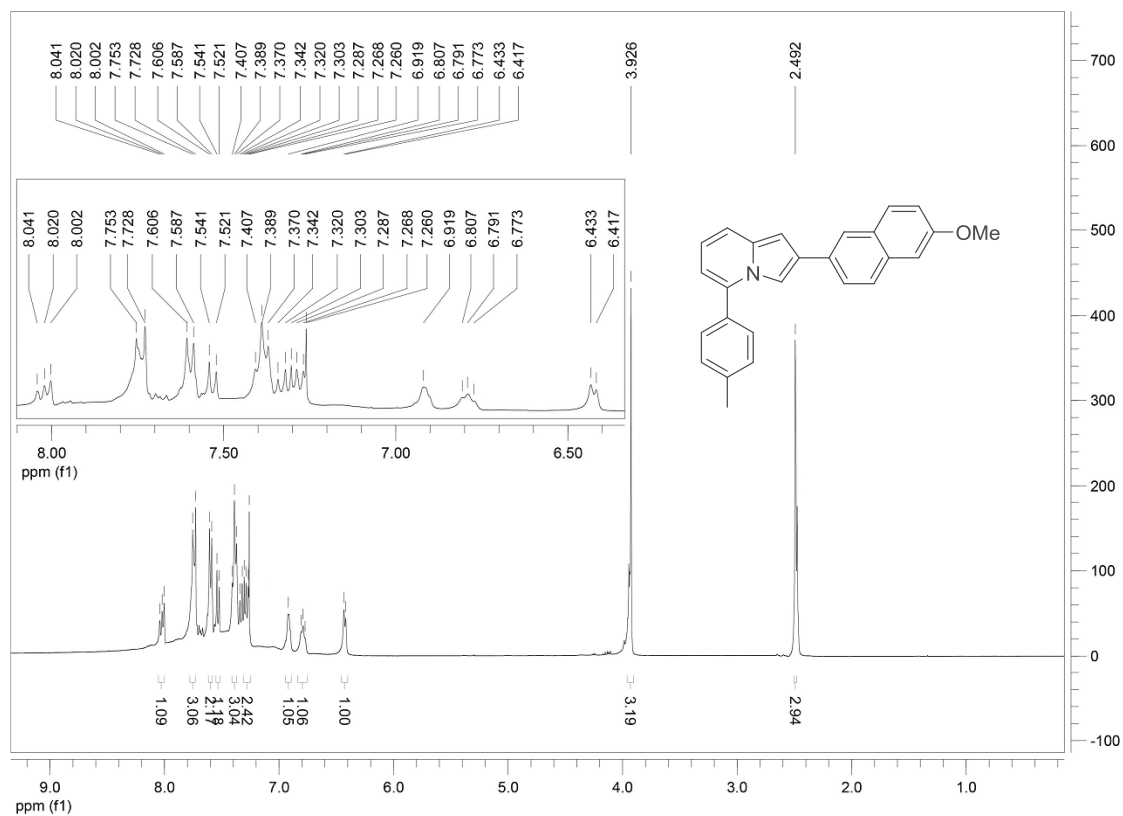
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225s



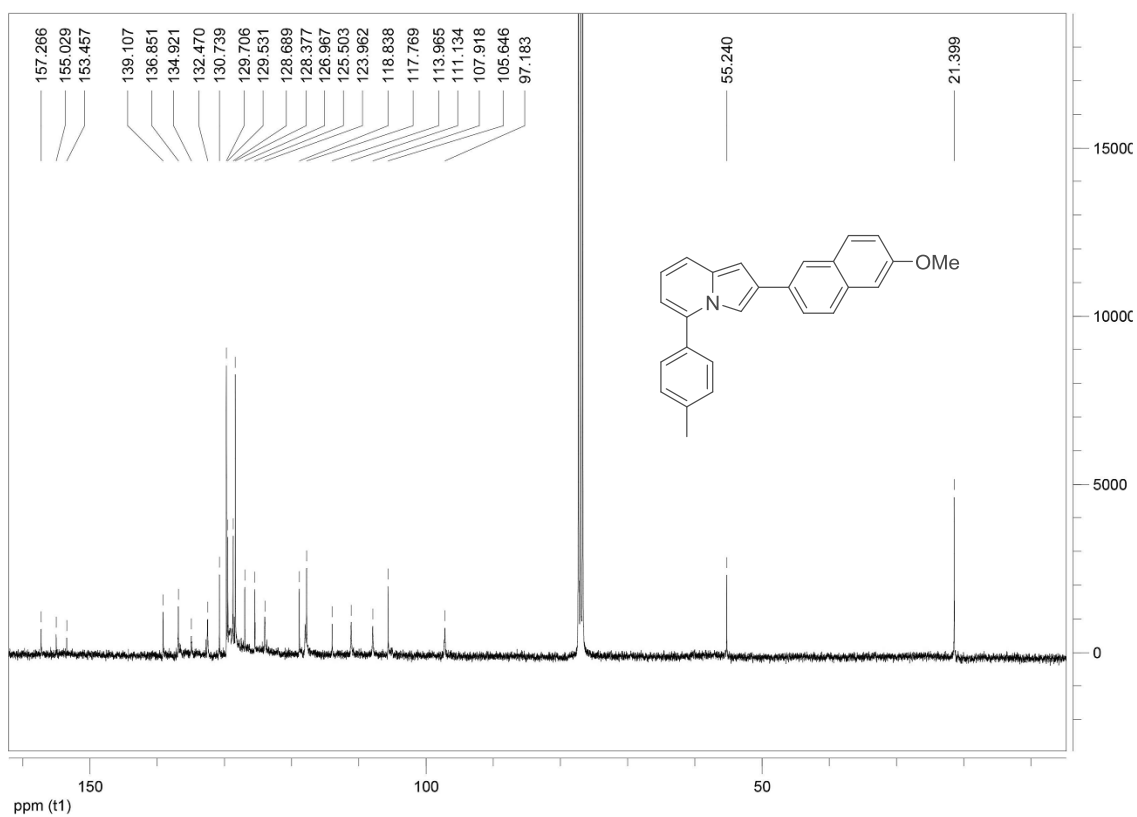
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225t



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225t



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 225u



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 225u