### UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio

João Henrique Carvalho Batista

Ribeirão Preto 2015

### UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

### Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio

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.

Orientado: João Henrique Carvalho Batista

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 28/08/2015. 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.

Batista, João Henrique Carvalho

Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio. Ribeirão Preto, 2015. 234 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. Metalação. 2. 2-oxazolinas. 3. Dioxinonas. 4. Reagentes Organometálicos. 5. Regiosseletividade.

### FOLHA DE APROVAÇÃO

Banca Examinadora

João Henrique Carvalho Batista

Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio.

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: Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Prof. Dr		
Instituição:	Assinatura:	
Prof. Dr		
Instituição:	Assinatura:	
Prof. Dr		
Instituição:	Assinatura:	
Prof. Dr		
Instituição:	Assinatura:	
Prof. Dr		
Instituição:	Assinatura:	

## Dedicatória

A HELENA, PELO AMOR INCONDICIONAL E POR ME MOSTRAR DE UMA Maneira que eu ainda não conhecia o significado de amor. Eu Te amo filha e todo o meu esforço é pensando em você.

A MARCELA, POR TUDO QUE ELA REPRESENTA EM MINHA VIDA, POR TODA A DEDICAÇÃO E ESFORÇO E POR SEMPRE ME APOIAR NOS MOMENTOS QUE MAIS PRECISO. SÓ NÓS DOIS SABEMOS QUE A NOSSA CAMINHADA NÃO ESTÁ SENDO FÁCIL, MAS EU TENHO CERTEZA QUE COM MUITA DEDICAÇÃO E TRABALHO NÓS IREMOS CONSEGUIR VENCER TODOS OS OBSTÁCULOS. EU SOU E SEREI ETERNAMENTE GRATO POR TUDO QUE VOCÊ FEZ, FAZ E FARÁ POR MIM. EU TE AMO MUITO E QUERO QUE VOCÊ ESTEJA SEMPRE AO MEU LADO.

AOS MEUS PAIS AILTON E CINIRA POR TODA DEDICAÇÃO, COMPREENSÃO NA MINHA AUSÊNCIA E POR TODO O APOIO. QUANDO ESTOU COM VOCÊS ENCONTRO O ACONCHEGO NECESSÁRIO PARA SEGUIR EM FRENTE. EU AMO VOCÊS.

EU DEDICO ESTA TESE A VOCÊS.

## Agradecimentos

### AGRADEÇO A DEUS PELA VIDA E POR NUNCA ME DESAMPARAR.

AO MEU ORIENTADOR, PROF. DR. GIULIANO CESAR CLOSOSKI, PELA Orientação, dedicação, paciência e por tudo que ele me ensinou Nesses anos de convivência. Muito obrigado.

A TODOS OS COLEGAS DO NÚCLEO DE PESQUISAS EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS (NPPNS).

AOS PROFESSORES DO NPPNS, PROFA DIONÉIA, PROF. JOÃO, PROF. Norberto (Betão), profa, hosana e ao prof. Gobbo por todo o Aprendizado e pela ótima convivência em todos esses anos.

AO PROF. DR. RICARDO VESSECCHI PELA COLABORAÇÃO NOS ESTUDOS TEÓRICOS DE TERMOQUÍMICA COMPUTACIONAL, E PELAS PALAVRAS SEMPRE MOTIVADORAS.

AOS TÉCNICOS DO LABORATÓRIO FELIPE E DANI, E EM ESPECIAL AO TOMAZ E A CRIS POR TODO O APOIO NO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO COM SUAS PRECIOSAS ANÁLISES ESPECTROMÉTRICAS.

AOS MEUS PAIS AILTON E CINIRA AOS MEUS IRMÃOS JUNIOR E ANA Paula e ao meu sobrinho vinícius pelo amor incondicional, e Apoio em tudo que decidi fazer. Eu amo vocês.

A SHIRLEY, POR TODA AJUDA E APOIO NO MOMENTO QUE MAIS PRECISEI. FICA AQUI A MINHA GRATIDÃO.

AOS COLEGAS DO LAB ARTUR, RODOLFO, CEARÁ, MONICA, PAULA, CAMILA, VALTER, JANJÃO, BARBARA E EM ESPECIAL SIMONE. FERNANDA, SAMUEL, RAFAELA E EVELYN POR TODO O APOIO NESSES ANOS DE DOUTORADO E POR TUDO QUE PASSAMOS E APREDEMOS JUNTOS. COM CERTEZA VOCÊS FIZERAM A DIFERENÇA NA MINHA FORMAÇÃO. MUITO Obrigado por tudo, vocês serão lembrados com muito carinho.

A TODOS DA MINHA FAMÍLIA, AVÓ, TIOS, TIAS, PRIMOS E PRIMAS NÃO CONSEGUIREI CITAR TODOS OS NOMES, MAS QUE SEMPRE ME INCENTIVARAM PARA QUE EU CONTINUASSE ESTUDANDO E SEMPRE DIZENDO QUE EU ESTAVA NO CAMINHO CERTO. MUITO OBRIGADO PELA TORCIDA FAMÍLIA QUERIDA.

À FAPESP PELA CONCESSÃO DA BOLSA E PELO APOIO FINANCEIRO AO DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO.

A TODOS QUE DIRETA E INDIRETAMENTE CONTRIBUÍRAM COM O DESENVOLVIMENTO DESTE TRABALHO.

#### **RESUMO**

BATISTA, J. H. C. Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio. 2015. 234f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Desde sua descoberta, os reagentes organometálicos tem sido amplamente utilizados em estudos metodológicos para preparação de novas substâncias orgânicas e na síntese de moléculas bioativas. De maneira geral, a escolha pelo uso de determinado reagente organometálico envolve o conhecimento de sua natureza química bem como de sua reatividade. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a reatividade de novos reagentes mistos de magnésio e de lítio na funcionalização de 2-oxazolinas e dioxinonas, que são importantes intermediários na síntese de substâncias bioativas. No caso das 2-oxazolinas, embora as reações de troca iodo-magnésio nos substratos iodados não tenham levado aos resultados esperados, um estudo complementar, envolvendo a base TMPMgCl·LiCl, levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia de funcionalização de halofenil-2-oxazolinas. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalação com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado. De forma similar, na sequência do trabalho, a funcionalização de uma série de piridino-oxazolinas com TMPMgCl·LiCl foi também avaliada, levando aos produtos desejados com um interessante controle da quimio- e da regiosseletividade. Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização de dioxinonas, que são importantes precursores da síntese de produtos naturais. Nestes estudos, a dibase mista de lítio-magnésio TMP2Mg·2LiCl levaram aos produtos ortofuncionalizados com grande seletividade. O sucesso desta metodologia nos motivou a realizar também investigações preliminares sobre a síntese de um análogo da caramboxina, um produto natural de grande interesse farmacológico.

Palavras-chave: 1. metalação. 2. 2-oxazolinas. 3. dioxinonas. 4. reagentes organometálicos. 5. regiosseletividade.

#### ABSTRACT

BATISTA, J. H. C. **Directed functionalization of 2- oxazolines and dioxinones using mixed magnesium - lithium bases**. 2015. 234f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Since their discovery, organometallic reagents have been widely used in methodological studies aiming the preparation of new organic compounds and in the synthesis of bioactive molecules. In general, the choice by the use of certain organometallic reagent involves the knowledge of their chemical nature as well as their reactivity. Thus, the objective of this study was to investigate the reactivity of new mixed magnesium-lithium reagents in the functionalization of 2-oxazolines and dioxinones, which are important intermediates in the synthesis of bioactive substances. In the case of the 2-oxazolines, though the iodinemagnesium exchange reactions in iodinated substrates have not led to the expected results, an additional study involving the base TMPMgCl · LiCl led to the development of a new methodology for functionalization halophenyl-2- oxazolines. In this study, after the metalation step, the organometallic reagents could be reacted with various electrophiles, leading to the desired products in good yields. Furthermore, after a transmetalation step with zinc chloride, intermediates could be arylated via cross-coupling reactions. Similarly, the functionalization of a series of pyridine-oxazolines with TMPMgCl · LiCl was evaluated and led to the desired products in an interesting control chemo- and regioselectivity. In the final stage of the project, studies on the functionalization of dioxinones, that are important precursors in the synthesis of natural products, were conducted. In these studies, the mixed lithium-magnesium dibase TMP2MgCl · LiCl was used leading to the orhto-functionalized products with high selectivity. The success of this approach led us to perform preliminary investigations on the synthesis of an analogue of caramboxin, a natural product of great pharmacological interest.

Keywords: 1. metallation. 2. 2-oxazolines. 3. dioxinones. 4. organometallic reagents. 5. regioselectivity.

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diferença de eletronegatividade de alguns metais em relação ao carbono	02
Figura 2. Algumas bases de lítio	13
Figura 3. Amidetos de magnésio	14
Figura 4. Preparação da TMPMgCl.LiCl	17
Figura 5. Reação de metalação <i>orto</i> dirigida	22
Figura 6. Produtos naturais contendo oxazolinas	24

Figura 7. Salicilatos farmacologicamente ativos	31
Figura 8. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 173 a	46
Figura 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e DEPT do composto 173 a	48
Figura 10. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 4-cloro-fenil-oxazolina com iodo (182f)	55

Figura 11: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 184c	
Figura 12: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-bromo-fenil-oxazolina com iodo (186a)	57
Figura 13: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 186e	60
Figura 14: Espectro de RMN <sup>3</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 186e	61
Figura 15: Valores de pka (em unidades de pKa) para cada átomo de hidrogênio	62
calculado no modelo PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)	
Figura 16: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 195d	66
Figura 17: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 195d	71
Figura 18: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 196h	72
Figura 19: Valores de pKa calculados para os átomos de hidrogênio das piridina-	77
oxazolina	
Figura 20: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 199	78
Figura 21: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 199	79
Figura 22: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 200a	80
Figura 23: 2,6- <i>bis</i> -(4S)- <i>isopropil</i> -2- oxazolina piridina	82
Figura 24: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 206a	83
Figura 25: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 206a	92
Figura 26: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 206g	93
Figura 27: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 206g	94

Figura 28: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 206i	95
Figura 29. Estrutura da caramboxina 207 e análogo 208	96
Figura 30: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 210	99
Figura 31: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 210	100

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
Boc	terc butoxicarbonila
Boc <sub>2</sub> O	Di-terc-butil dicarbonato
n-BuLi	<i>n</i> -butil-lítio
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia em fase gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
°C	Graus Celcius
d	Dupleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DME	1,2-dimetoxietano
Et <sub>3</sub> N	Trietlamina
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipleto
m/z	Relação massa carga
MHz	Mega hertz
Me	Metila
MO	Micro-ondas
NBS	N-Bromosuccinimida
Nu	Nucleófilo
ppm	Partes por milhão
q	Quadrupleto
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
S	Simpleto
t	Tripleto

TBS	terc-butildimetilsilila
TFA	Ácido trifluoracético
TFAA	Anidrido trifluoracético
T.A.	Temperatura Ambiente
THF	Tetra-hidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPMgCl <sup>-</sup> LiCl	Base mista de lítio e magnésio
TMP <sub>2</sub> Mg <sup>-</sup> 2LiCl	Dibase mista de lítio e magnésio
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

### SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de figuras	iii
Lista de tabelas	v
Lista de abreviaturas e siglas	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	38
3. RESULTADOS,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	40
4. CONCLUSÃO	103
5. REFERÊNCIAS	105
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	123
7. SEÇÃO DE ESPECTRO	154

## Introdução

#### 1. Introdução

Historicamente, o grande avanço atual experimentado pela síntese orgânica teve inicio a partir de meados do século XIX, destacando-se a síntese da uréia por Frederich Wohler em 1828, e a síntese do corante mauveína por Willian Perkin em 1856. Com isso, a síntese orgânica desenvolveu-se mais rapidamente na segunda metade do século XX, devido à descoberta de novas reações, principalmente reações de formação de ligação carbono-carbono e o avanço dos reagentes organometálicos preparados a partir de metais de transição. Devido às novas descobertas, milhares de novos compostos são desenvolvidos todos os anos.

Neste processo, métodos sintéticos tornam-se mais modernos e eficientes na contínua busca por moléculas biologicamente ativas para as indústrias farmacêuticas, agroquímicas e de materiais. No caso dos reagentes químicos, estes devem fornecer alta reatividade e ao mesmo tempo boa seletividade e tolerância à presença de grupos funcionais. Além disso, esses reagentes devem ter a vantagem de serem inofensivos ambientalmente e apresentarem baixo custo. Reagentes organometálicos são excelentes instrumentos para atender a esses requisitos e, portanto, são indispensáveis nos dias de hoje.

Em 1849, Frankland (FRANKLAND 1848) deu inicio aos estudos que culminaram com o desenvolvimento da química organometálica moderna através da síntese do reagente dietilzinco. Entretanto, reagentes de organomagnésio (GRIGNARD 1900) e organolitío (SCHLENK e HOLTZ, 1917; ZIEGLER e COLONIUS 1930) foram os primeiros a dominar esse ramo da química orgânica, ao invés dos organometálicos de zinco.

No início do século XIX, *Victor Grignard* sintetizou o primeiro composto organomagnésio (GRIGNARD 1900). Apartir daí, os reagentes de organomagnésio desempenharam um papel fundamental na síntese orgânica. O desenvolvimento de novos métodos na sua preparação abriu caminhos para reagentes de organomagnésio altamente funcionalizados. Na prática, a estabilidade e excelente reatividade fazem com que esses compostos de organomagnésio sejam intermediários organometálicos indispensáveis na indústria e em laboratórios acadêmicos. Como ilustrado na **Figura 1**, a reatividade de espécies organometálicas aumenta o caráter iônico da ligação carbonometal. Assim, foram estabelecidos caminhos alternativos na síntese orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono.



### Reatividade

**Figura 1**: Diferença de eletronegatividade de alguns metais em relação ao carbono (BOUDIER et al., 2000; KNOCHEL et al., 2003).

A diversidade de substâncias organometálicas reside na diferença de polaridade de uma ligação carbono-metal, sendo esta dependente da eletronegatividade do metal em questão. Quase todos os metais da tabela periódica têm encontrado aplicações úteis na síntese organometálica, seja como catalisadores ou como reagentes. Por exemplo, compostos organolítio demonstram alta reatividade com eletrófilos como consequência do caráter altamente polar da ligação carbono-lítio. Entretanto, muitas vezes as reações devem ser realizadas a baixa temperatura (-78 °C) para serem seletivas. Em contrapartida, reagentes de Grignard têm demonstrado um caráter mais covalente na ligação C-Mg, resultando em uma maior estabilidade dos compostos organometálicos gerados. Sendo assim, muitas reações com diferentes eletrófilos podem ser conduzidas a temperatura ambiente.

### 1.1 Preparação de Compostos de Organomagnésio

Existem três grandes métodos sintéticos para a preparação de reagentes organometálicos, são eles: (1) inserção direta de um metal entre uma ligação carbonohalogênio; (2) reação de transmetalação (3) reação de troca halogênio-metal e (4) metalação dirigida utilizando bases orgânicas como os amidetos metálicos. Sendo assim, a execução desses métodos permite preparar os reagentes organometálicos mais apropriados para realizar determinado tipo de reação (DAGOUSSET et al., 2014).

O químico Francês François Auguste Victor Grignard descobriu em 1900, que os haletos de organomagnésio são produzidos pela reação de magnésio metálico com haleto orgânico em éter seco, inspirados pela reação de Barbier. Desde a sua primeira descoberta os reagentes de orgamagnésio tem ocupado uma posição privilegiada na síntese orgânica.

Em 1912, este pioneiro trabalho foi laureado com o Prêmio Nobel "*para a descoberta do chamado reagente de Grignard, que nos últimos anos teve um grande avanço e progresso na química orgânica*" e essa afirmação mantém verdadeira até hoje (BOUDET, 2007). A fácil preparação, boa estabilidade e alta reatividade fazem dos reagentes de Grignard uma das ferramentas mais poderosas e indispensáveis na formação de novas ligações carbono-carbono.

Uma ilustração da reação de Grignard é etapa chave na produção industrial do *Tamoxifeno* (**2**), um antagonista do receptor de estrogênio no tecido mamário que é utilizado no tratamento de câncer de mama. (Esquema 1) (HARPER e WALPOLE, 1966; BEDFORD e RICHARDSON, 1966; HELL, et al., 1978; ROBERTSON, KATZENELLENBOGEN, 1982.). Em 2004, foi o fármaco mais vendido no mundo para este tipo de tratamento.



Esquema 1: Etapa chave da produção industrial do fármaco Tamoxifeno (2).

Outra considerável vantagem no uso de reagentes de Grignard é sua capacidade de sofrer reações de transmetalação com uma variedade de sais metálicos como cobre ou zinco (LIPSHUTZ e SENGUPTA, 1992) proporcionando um melhor controle em termos de estabilidade e quimiosseletividade.

Apesar de sua ampla aplicação, três aspectos específicos aumentam a dificuldade na síntese desses reagentes. No primeiro caso, muitos haletos orgânicos reagem muito lentamente com magnésio metálico, levando a baixos rendimentos. O segundo refere-se a provável formação de subprodutos indesejáveis e/ou a decomposição térmica dos reagentes de Grignard. O terceiro é a incompatibilidade de alguns grupos funcionais eletrofílicos e reações exotérmicas que não são fáceis de controlar durante processos industriais.

### 1.1.1 Inserção Oxidativa

O método mais comum e utilizado para preparar reagentes organometálicos é a adição oxidativa direta de magnésio ou zinco metálico entre a ligação carbonohalogênio em solventes polares apróticos como tetraidrofurano ou éter dietílico (Esquema 2, eq. 1). Em solução, o reagente de Grignard (RMgX) está em equilíbrio (equilíbrio Schlenk, esquema 2, eq. 2) com  $R_2Mg$  e MgX<sub>2</sub>, dependendo da temperatura, do solvente e do haleto X<sup>-</sup> (SCHLENK e HOLTZ, 1917).



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

Geralmente, o magnésio metálico é coberto com uma 'camada de óxido' (GARST e SERIAGA, 2004). Nessas condições, a fim de reduzir o período de indução e obter uma melhor reprodutibilidade da reação, a ativação da superfície do magnésio com reagentes como 1,2 dibromoetano no início da reação é normalmente realizado (LINDSELL, 1982).

Em um estudo pioneiro, e a fim de facilitar a inserção do metal, *Rieke* preparou magnésio metálico (Mg<sup>0</sup>) altamente ativado pelo tratamento de cloreto de magnésio com lítio na presença de 20 mol% de naftaleno. A reação de inserção ocorreu a -78 °C (RIEKE e HANSON, 1997; RIEKE, 2000; LEE, VELARDE-ORTIZ e RIEKE, 2000) e a espécie de magnésio gerada foi utilizada na preparação de diferentes funcionalizações utilizando reagentes de aril magnésio à baixas temperaturas (Esquema 3).



Esquema 3: Preparação de reagentes de Grignard funcionalizados utilizando magnésio-Rieke (Mg<sup>0</sup>).

Um exemplo da utilização da reação de inserção oxidativa é na síntese de um análogo da clozapina, um antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia (Esquema 4), no qual, 4-cloro-1-metilpiperidina (9) em THF foi adicionado gota a gota ao magnésio metálico e aquecido sob refluxo por 1 hora para obter o reagente de Grignard 10, que então reagindo com o cloreto de imidazol 11 em uma reação de acoplamento cruzado catalisada por ferro, fornece o análogo da clozapina 12 em 82% de rendimento (OTESSEN, EK e OLSSON, 2006; DAGOUSSET et al., 2014).



Esquema 4: Síntese de um análogo da Clozapina por inserção direta de magnésio.

Nos últimos anos, uma forma mais conveniente de inserção de metais entre ligações carbono-halogênio foi reportada por Knochel e colaboradores utilizando magnésio metálico, (METZGER, PILLER e KNOCHEL, 2008; PILLER, et al., 2008; PILLER, et al., 2009), zinco metálico (METZGER, SCHADE e KNOCHEL, 2008; KNOCHEL et al., 2011) e índio metálico (CHEN, SUN e KNOCHEL, 2009) na presença de LiCl em THF (Esquema 5). Este sal tem diversas funções e apresenta um papel fundamental nessas reações, principalmente na solubilidade do composto organometálico formado (REICHARDT, 2003).



Esquema 5: Preparação de reagentes de organomagnésio, organozinco e organoíndio na presença de LiCl.

### 1.1.2 Preparação de Reagentes de Grignard por Reação de Troca Halogênio-Metal

Além da inserção oxidativa, uma alternativa na síntese de reagentes organometálicos é a reação de troca halogênio/metal, que pode ser usada na preparação de reagentes organometálicos funcionalizados. Essa classe de reações foi descoberta por *Wittig* (WITTIG, POCKELS e DROGE, 1938) e *Gilman* (GILMAN, LANGHAM e JACOBY, 1939; JONES e GILMAN, 1951) em 1938, e tornou-se muito importante na formação de novas ligações carbono-carbono em substratos aromáticos e heteroaromáticos a partir haletos orgânicos correspondentes, principalmente brometos e iodetos (TUCKER, MAJID e KNOCHEL, 1992).

Embora essas reações ocorram rapidamente, os principais inconvenientes com a utilização de reagentes de organolítio são as baixas temperaturas necessárias para estas reações e a moderada tolerância a grupos funcionais. Por outro lado, as reações de troca halogênio-magnésio tornaram-se métodos eficientes para a preparação de novos reagentes funcionalizados com uma grande utilidade sintética (KNOCHEL et al., 2003).

O primeiro exemplo da reação de troca halogênio-magnésio foi reportado por *Prévost* em 1931 (PRÉVOTS, 1931), com a reação do brometo de cinamila (**24**) na presença de EtMgBr produzindo o brometo de cinamila de magnésio **25** em baixo rendimento (Esquema 6). Além disso, *Urion* relatou a preparação do brometo de ciclohexil magnésio **27** de maneira semelhante (URION, 1934).



Esquema 6: Primeiros exemplos de reação de troca halogênio-magnésio.

A reação de troca halogênio-magnésio é um processo de equilíbrio que favorece a formação da espécie de organomagnésio mais estável (sp> sp<sup>2</sup>(vinilico) > sp<sup>2</sup>(arílico) > sp<sup>3</sup>(primário) > sp<sup>3</sup> (secundário)). Por isso, a fim de deslocar o equilíbrio para o sentido desejado, a espécie de organomagnésio resultante deve ser mais estável do que o reagente de Grignard utilizado para a reação de troca.

Em 1971, *Tamborski*e e *Moore* demonstraram o papel fundamental das propriedades eletrônicas dos átomos de halogênio e a velocidade de formação dos novos reagentes de Grignard na molécula orgânica (TAMBORSKI e MOORE, 1971). A ordem de reatividade (I >Br> Cl >> F) é influenciada pela força da ligação halogêniocarbono, pela eletronegatividade e polarizabilidade do haleto. Além disso, foi também demostrado que a velocidade de troca halogênio-magnésio depende da presença de substituintes eletronegativos. Um exemplo é na reação da 1,4 dibromo-2,3,5,6tetrafluorobenzeno (**28**) que é convertida rapidamente na espécie 1,4-dimagésio **29** utilizando EtMgBr (Esquema 7).



Esquema 7: Reação de troca bromo-magnésio em compostos poli-halogenados.

Esses primeiros estudos demonstraram o grande potencial sintético das reações de troca halogênio-magnésio (BOLM e PUPOWICZ, 1997). Em 1998, *Knochel* relatou a possibilidade de realizar reações de troca I/Mg a baixas temperaturas em compostos aromáticos e heteroaromáticos, na presença de grupos funcionais sensíveis, resultando na preparação de reagentes de Grignard funcionalizados (BOYMOND et al., 1998; VARCHI et al., 2001; KNOCHEL et al., 2003). Foi assim demonstrado que iodetos de arila funcionalizados reagem rapidamente em THF com *i*PrMgBr ou *i*PrMgCl em temperaturas inferiores 0 °C, levando a uma variedade de iodetos de magnésio funcionalizados (BOYMOND et al., 1998).

Grupos funcionais sensíveis como nitrilas, ésteres ou amidas são tolerados neste tipo de reação. Como característica principal, o tratamento de metil 4-iodobenzoato (**30**) com *i*PrMgBr em THF a -20 °C por 1 h gera o reagente de Grignard funcionalizado **31**, que é estável por várias horas em temperaturas abaixo de -10°C, e reage facilmente com aldeídos a -20 °C formando os álcoois esperados **33 a,b** em 72 e 83% de rendimento respectivamente (Esquema 8).



Esquema 8: Reações de troca iodo-magnésio com aldeídos.

Outro exemplo na utilização das reações de troca halogênio-metal ocorreu com a *bis* imina **34** que foi submetida a uma reação de troca iodo-magnésio com *i*PrMgBr a -10 °C por 3h gerando a espécie de magnésio **35** e a transmetalação com CuCN.2LiCl e alilação com brometo de 2-metóxi de alila formando a *bis*-imina **37** com 68% de rendimento (Esquema 9).



Esquema 9: Reações de troca iodo-magnésio com diferentes eletrófilos.

É importante ressaltar que as reações de troca Br/Mg, embora mais lentas que as reações I/Mg, são suficientemente rápidas em temperaturas abaixo de 0 °C para a preparação de brometos de magnésio funcionalizados, que toleram grupos retiradores de elétrons. Então, a reação de troca Br/Mg é adequada na preparação de reagentes de Grignard que toleram grupos funcionais sensíveis.

A velocidade de troca depende fortemente da densidade eletrônica do anel aromático. Assim, enquanto a bromopentafluorbenzeno leva 30 min a -78 °C para que ocorra a reação de troca Br/Mg, a 1-bromo-2,4,5-trifluorbenzeno, o tempo reacional é de 1 hora a -10 °C para a total conversão no organomagnésio correspondente (ABARBRI, DEHMEL e KNOCHEL, 1999; ABARBRI et al., 2000).

No entanto, alguns brometos de arila não ativados não reagem a uma velocidade suficiente mesmo a temperatura ambiente, limitando a utilização desses reagentes de Grignard (KNOCHEL et al., 2003; BARL et al., 2014; KLATT et al., 2014).

Devido a estes inconvenientes reacionais e com o objetivo de gerar reagentes mais solúveis e reativos, *Knochel* e *Krasovskiy* (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004) realizaram um estudo no qual adicionaram diferentes sais de lítio como LiBr, LiBF<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, LiI e LiCl ao *i*PrMgCl e verificaram que a adição de LiCl ao reagente de Grignard apresentou melhores resultados, que os obtidos em reações de troca bromomagnésio (Esquema 10).



# **Esquema 10**: Reação de troca Br/Mg mediadas com LiCl em haletos aromáticos e heteroaromáticos (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN e KNOCHEL, 2006).

Neste estudo, especulou-se que o papel do LiCl no turbo Grignard seria para ativar o *i*-PrMgCl e aumentar a nucleofilicidade do grupo *iso*-propil, pois, formação do intermediário *i*-PrMgCl<sub>2</sub><sup>-</sup> Li<sup>+</sup>, confere um caráter "ato" ao reagente formado (*i*-PrMgCl·LiCl) e a razão para acelerar essas reações são que os agregados poliméricos do *i*-PrMgCl são quebrados pelo LiCl aumentando a reatividade e a solubilidade das espécies de Mg (Esquema 11).



Esquema 11: Reação de troca bromo-magnésio com LiCl.

Outro fator importante, responsável pelo rendimento reacional quando o *i*-PrMgCl.LiCl é utilizado em reações de troca, é a minimização dos subprodutos de eliminação. Hauk e colaboradores constataram que a presença de LiCl diminui drasticamente a reação de eliminação (HX) e, consecutivamente, maiores conversões em reações de troca bromo-magnésio (HAUK, LANG e MURSO, 2006; MURSO e RITTMEYER, 2006).

Este promissor reagente (conhecido como turbo-Grignard) tem sido muito utilizado, não somente em acelerar reações de troca halogênio (ou sulfóxido) magnésio, como também em uma gama de aplicações sintéticas em laboratório, assim como a sua utilização em larga escala em processos industriais (REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2005; SAPOUNTZIS et al., 2005; BARON e KNOCHEL, 2005).

Devido a grande importância desse reagente, Paul Knochel foi laureado com o prêmio da Enciclopédia de Reagentes para a Síntese Orgânica pelo desenvolvimento do *i*-PrMgCl·LiCl, onde os interesses desse reagente incluem o desenvolvimento de novos reagentes organometálicos, métodos para a sua utilização em síntese orgânica, catálise assimétrica e síntese de produto natural (BRUCKL et al., 2010).

Um exemplo da utilização do *i*-PrMgCl·LiCl em reações de troca halogêniometal, é na síntese total do oxipurinol e da emivirina, (BOUDET e KNOCHEL, 2006) que são compostos que contém em seu esqueleto base unidades de uracila, e essas unidades estão presentes no DNA e estão relacionadas em produtos naturais, (SAKAMOTO et al., 1996; LAGOJA, 2005) sendo que as uracilas são estruturas privilegiadas na descoberta de fármacos (NEWKOME e PANDLER, 1982) e são amplamente utilizadas no tratamento de câncer (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese do oxipurinol 49.

Oxipurinol **49** (NAGAMATSU, FUJITA, ENDO, 2000) é um inibidor da xantina oxidase que é um metabólito ativo do fármaco alopurinol. Em casos de doenças renais este metabólito acumula-se até níveis tóxicos. Já a emivirina **55** é um inibidor da transcriptase reversa. Nos últimos anos, várias alternativas para a síntese de análogos da emivirina **55**, estão sendo estudados, pois esses inibidores têm como alvo o retrovírus HIV-1(Esquema 13).



Esquema 13: Síntese da Emivirina 55.

### 1.1.3 Reações de metalação com amidetos de magnésio.

Outra possibilidade que favorece a geração de reagentes organometálicos são as reações de metalação dirigida, utilizando amidetos metálicos ou organometálicos alquílicos (SNIECKUS, 1990). Desde o trabalho pioneiro dos grupos de pesquisa de *Gilman*, (GILMAN, LANGHAM e JACOBY, 1939), *Wittig* (WITTIG e FUHRMANN, 1940) e *Snieckus*, (MACKLIN, PANTELEEV e SNIECKUS, 2008) a metalação *orto*-dirigida (do inglês, DoM – *Directed ortho-metalation*) tem sido amplamente utilizada na funcionalização regiosseletiva de compostos aromáticos e heteroaromáticos.

Bases de lítio, como alquil lítio (RLi) e amidetos de lítio ( $R_2NLi$ ) já são tradicionalmente utilizadas para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos (MULVEY et al., 2007; L'HELGOUAL'CH et al., 2008; CHEVALLIER e MONGIN, 2013; MARQUISE et al., 2014; MONGIN et al., 2015). Algumas bases de lítio são apresentadas na Figura 2.



Figura 2: Algumas Bases de Lítio.

A ativação de arenos utilizando bases de lítio já foi empregada como etapa chave na síntese de diversas moléculas com atividade biológica. Um exemplo, é a síntese da botrilazina A (Esquema 14), (BURON et al., 2005) um alcaloide pirazínico que demonstra citotoxicidade contra células tumorais humanas.



Esquema 14: Síntese total da botrilazina A.

No entanto, como já apresentado anteriormente, os intermediários de organolítio apresentam alguns inconvenientes, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis (éster, nitro, ciano, etc.), e a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial.

Além disso, a baixa estabilidade dos amidetos de lítio em soluções de THF à temperatura ambiente requer geração *in situ* desses reagentes (EATON et al., 1987; KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL 2006). Para contornar tais inconveniências, o uso de bases do tipo magnésio é uma boa opção (HENDERSON e KERR, 2001; EATON et al., 1987; EATON et al., 1987; EATON et al., 1988).

Em 1947, Hauser e Walker relataram a utilização de amidetos de magnésio  $R_2NMgX$  (62),  $R_2NMgR'$  (63) e  $(R_2N)_2Mg$  (64), conhecidas como bases de Hauser (Figura 3) (HAUSER e WALKER, 1947; ZHANG e EATON, 2002; EATON et al., 2003; GARCÍA-ALVAREZ et al., 2008; ).



Figura 3: Amidetos de Magnésio (Bases de Hauser).

Estas bases tornaram-se, desde então, bastante promissoras (HENDERSON e KERR, 2001). Eaton e colaboradores, demonstraram o potencial das bases Hauser na *orto*-magnesiação de compostos aromáticos (Esquema 15).



**Esquema 15**: *Orto*-magnesiação seletiva do benzoato de metila com TMP<sub>2</sub>Mg.

Desta forma, a reação de metalação do benzoato de metila (**66**) foi realizada a 25 °C com excesso de TMP<sub>2</sub>Mg em THF para fornecer o intermediário de magnésio **67**, e após adição de dióxido de carbono e diazometano forneceu o ftalato de dimetila **68** em 81% (Esquema 15). (EATON, LEE, e XIONG, 1989; EATON, XIONG e GILARDI, 1993).

Outro exemplo da utilização da base de Hauser foi a reação entre N,N,N',N'-tetraetilbenzeno-1,4-dicarboxiamida (**69**) com TMP<sub>2</sub>Mg (excesso, THF, refluxo, 2 h) seguido pela carboxilação e esterificação formando o tereftalato **70** em 87% de rendimento (Esquema 16) (EATON, LEE e XIONG, 1989; EATON, XIONG e GILARDI, 1993).



Esquema 16: Orto-magnesiação seletiva da dicarboxiamida com TMP<sub>2</sub>Mg.

Em 1995, Mulzer e colaboradores reportaram a funcionalização regiosseletiva da carboxamida piridina e carbamatos utilizando-se a TMPMgCl como agente de metalação (SCHLECKER et al., 1995; SCHLECKER et al., 1995). Mais tarde, Kondo e colaboradores, estenderam este método de funcionalização regio e quimiosseletiva para anéis heterocíclicos como indóis (KONDO, YOSHIDA e SAKAMOTO, 1996), tiofenos, carboxilatos e tiazóis (Esquema 17) (SHILAI, KONDO e SAKAMOTO, 2001).



Esquema 17: Magnesiação do 2-carbetóxitiofeno (71) utilizando *i*Pr<sub>2</sub>NMgCl, seguido por iodólise.

Apesar de pioneiro, este extensivo estudo realizado por Eaton e colaboradores, Mulzer e colaboradores, entre outros, na magnesiação direta de arenos e heteroarenos, as bases de Hauser, demonstrem várias limitações. Uma grande desvantagem é a baixa solubilidade em solventes orgânicos comumente utilizados e o excesso do amideto de magnésio (2-12 equiv) é necessário para alcançar altas conversões (SCHLECKER et al., 1995a; SCHLECKER et al., 1995b), com isso subsequentes reações com eletrófilos (8-10 equiv). (OOI, UEMATSU e MARUOKA 2003).

Devido aos inconvenientes apresentados pelas bases de Hauser, o desenvolvimento acessível de uma base de magnésio altamente solúvel com uma grande eficiência seria desejável. Em 2006, *Knochel* e colaboradores publicaram o desenvolvimento de amidetos mistos de lítio e magnésio do tipo R<sub>2</sub>NMgCl·LiCl (**75a,b**) (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006), obtidos pela reação do *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2005) com di-*iso*propilamina ou 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) em THF (Esquema 18). Esta nova geração de bases possui uma excelente basicidade, ótima solubilidade e excelente estabilidade térmica em THF, permitindo seu armazenamento por um longo período.



Esquema 18: Preparação de amidetos de Li/Mg do tipo R<sub>2</sub>NMgCl·LiCl.

Em um estudo preliminar, foi investigada a magnesiação da isoquinolina na presença de bases do tipo  $R_2NMgCl\cdotLiCl$ . Assim, a reação do substrato com 2 equiv de **75b** durante 12 h à 25°C levou, após a etapa de iodólise, ao isolamento da iodoisoquinolina **77** em 81% de rendimento. Em contraste, a base estericamente mais impedida TMPMgCl·LiCl levou a completa magnesiação do mesmo substrato em 2 h a 25 °C utilizando-se apenas 1,1 equivalentes da base. Após a reação com iodo, o produto **77** foi isolado em 92% de rendimento (Esquema 19). (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006).



**Esquema 19**: Magnesiação da isoquinolina com *i*Pr<sub>2</sub>NMgCl<sup>-</sup>LiCl e TMPMgCl<sup>-</sup>LiCl.

Particularmente, a grande solubilidade da TMPMgCl·LiCl sugere que este amideto de magnésio tem uma estrutura monomérica. Isto foi mais tarde confirmado por Mulvey e colaboradores (GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2008), que através da resolução de sua estrutura cristalina descobriram que dois átomos de cloro estão em ponte com dois metais Mg e Li (Figura 4).



Figura 4: Preparação da TMPMgCl·LiCl (75).

Essas bases são capazes de desprotonar muitos compostos aromáticos e heteroaromáticos, favorecendo a magnesiação regiosseletiva de diferentes substratos, a fim de reagirem-se com uma grande variedade de eletrófilos (Esquema 20) (BOUDET, LACHS e KNOCHEL, 2007; BOUDET, DUBBAKA, KNOCHEL, 2008; MOSRIN e KNOCHEL, 2008; LIN, BARON e KNOCHEL, 2006; STOLL e KNOCHEL 2008).



**Esquema 20**: Esquema geral da magnesiação de arenos e heteroarenos utilizando TMPMgCl<sup>-</sup>LiCl.

Outro ponto a ser destacado nessas reações utilizando a TMPMgCl·LiCl, são que essas metodologias tem sido um sucesso mediante sucessivas reações de metalação, permitindo acesso a novos reagentes aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis como éster, nitrila ou cetona (Esquema 21) (CLAYDEN, STIMSON e KEENAN, 2006). Um exemplo desta aplicação pode ser vista no esquema abaixo (Esquema 21), onde um composto benzênico hexassubstituido foi obtido a partir de quatro metalações consecutivas.



**Esquema 21**: Preparação do benzeno hexasubstituído realizado por quatro magnesiações consecutivas com a TMPMgCl·LiCl.

Após os primeiros relatos sobre a utilização da TMPMgCl·LiCl, em compostos aromáticos e heteroaromáticos, Boudet e colaboradores, utilizou esse reagente em uma das etapas reacionais na síntese total do talnetant, um antagonista do receptor NK<sub>3</sub>, demonstrando a aplicabilidade desse reagente na síntese de agentes terapêuticos. (Esquema 22) (BOUDET, LACHS e KNOCHEL, 2007).



Esquema 22: Síntese total do talnetant.

Recentemente, foi publicado por Melzer e colaboradores a síntese total da demetil-deoxiam-fimedina (97), (MELZER, PLODEK e BRACHER, 2014) um alcalóide marinho com importantes atividades biológicas, como, por exemplo, atividade citotóxica, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitária e inseticida (DELFOURNE e BASTIDE, 2003). Nesta síntese foi utilizada as bases de Knochel-Hauser (TMPMgCl·LiCl) em duas etapas reacionais, demonstrando a grande aplicabilidade desses reagentes não somente em estudos metodológicos, mas também na síntese de produtos naturais (Esquema 23).



Esquema 23: Síntese Total da Demetildeoxiamfimedina (97).

Porém, em alguns casos a TMPMgCl·LiCl não é forte o suficiente para garantir uma rápida reação de magnesiação, por exemplo, no caso de substratos aromáticos contendo substituintes doadores de elétrons. Por exemplo, a metalação do *terc*butilbenzoato **98** com TMPMgCl·LiCl a 25 °C produziu o organomagnésio em somente 7% de rendimento. Com o objetivo de resolver estes problemas, em 2007 *Clososki*, *Rohbogner* e *Knochel* desenvolveram uma nova classe de bases mistas de Li/Mg, do tipo ((R<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>Mg·2LiCl) como a dibase mista de lítio e magnésio TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2007). A título de comparação, a reação do *terc*-butilbenzoato **98** com a TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl forneceu, após a etapa de iodólise, o produto iodado em 80% de rendimento (Esquema 24).



**Esquema 24**: Reação do benzoato de *terc*-butila com TMPMgCl·LiCl e TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl.

Como observado, esta nova classe de bases revela uma capacidade de metalação superior, (NAKA et al 2007) permitindo a magnesiação e a funcionalização de vários compostos aromáticos e heteroaromáticos com grupos funcionais sensíveis sob condições suaves. Outro exemplo da eficiência da TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl foi demonstrada pela *orto*-desprotonação da 1,3-dimetilbenzodioxi-4-nona (**102**, Esquema 25). Neste caso, após a transmetalação com ZnCl<sub>2</sub>, o derivado organozinco correspondente foi submetida a um acoplamento cruzado de Negishi. Em seguida, após uma etapa de hidrogenação e de hidrólise da dioxinona, o ácido 6-hexil-salicílico (**104**), um produto natural que pode ser encontrado no óleo essencial de *Pelargonium sidoides* DC, foi isolado e caracterizado.



Esquema 25: Preparação do ácido 6-hexilsalicílico (104) via desprotonação regiosseletiva utilizando TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl.

### 1.1.3.1 Utilização de grupos dirigentes com bases organometálicas.

Devido à grande importância sintética de grupos dirigentes em anés aromáticos e heteroaromáticos, Beak e Snieckus investigaram intensivamente a *orto* metalação dirigida (DoM) utilizando bases de lítio e o efeito da proximidade do complexo induzido (SNIECKUS 1990; WHISLER 2004). O conceito DoM descreve a funcionalização regiosseletiva da posição *orto* induzida por grupos dirigentes presente em diferentes substratos.
O princípio da reação de metalação *orto* dirigida em sistemas aromáticos e heteroaromáticos baseia-se na desprotonação orientada em posição *orto* por um grupo dirigente de metalação adequado (DMG – *Directed Metallation Group*). A espécie *orto* metalada formada reage, por sua vez, com o eletrófilo ( $E^+$ ) para a formação de produtos 1,2-dissubstituídos (Esquema 26) (SOUZA e ALMEIDA 2002).



Esquema 26: Reação de metalação *orto* dirigida.

A reação de metalação *orto*-dirigida depende principalmente de dois parâmetros: 1) da natureza dos agentes de metalação; (GSCHWEND e RODRIGUEZ 1979) 2) da natureza do grupo dirigente de metalação (DMG). Os DMGs tem uma dupla influência racionalizada em termos de CIPE (*Complexe-Induced Proximity Effects*) (BEAK e MEYERS 1986), sobre a primeira etapa de desprotonação. Seu efeito indutivo aumenta a acidez do hidrogênio situado em *orto*. Eles interagem com a base dirigindo-o ao sítio de desprotonação, permitindo assim a formação de uma espécie *orto*-metalada estabilizada por quelação (Figura 5).



Figura 5: Reação de metalação orto dirigida.

Na presença de um determinado grupo, o agente de metalação é complexado e então a base correspondente é conduzida por aproximação para ativação do próton, que geralmente ocorre na posição *orto* ao grupo dirigente (Esquema 27).



Esquema 27: Orto-Metalação dirigida utilizando um DMG.

Os DMGs mais utilizados para reações de *orto* metalação dirigida e com grande utilidade sintética são: carbamatos, amidas, metoxilas, nitrilas, 2-oxazolinas, fósforosdiamidatos, halogênios, entre outros (RAPPOPORT e MAREK, 2008; WHISLER et al., 2004).

Em 2008, foi reportado por Knochel e colaboradores a magnesiação de arenos utilizando TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl (ROHBOGNER, CLOSOSKI e KNOCHEL 2008). Neste trabalho foi realizado um estudo de *orto*-metalação de um substrato aromático na presença de um grupo dirigente. No decorrer desses estudos foi observado que o grupo N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato é um grupo dirigente muito forte devido à excepcional polaridade da ligação P=O (Esquema 28).



Esquema 28: Efeito do grupo *orto*-dirigente.

É importante destacar também que diversos compostos heterocíclicos aromáticos sem grupos *orto*-dirigentes também são susceptíveis a reações de metalação dirigida. Essas reações são favorecidas principalmente pelo efeito indutivo retirador de elétrons do heteroátomo, que tornam o hidrogênio vizinho ao heteroátomo razoavelmente ácido. Outro ponto a ser ressaltado nessas reações é que em alguns casos, mesmo com a presença de um DMG, a reação ocorre adjacente ao heteroátomo (MONGIN e QUÉQUINER 2001; TURCK et al., 2001).

#### 1.2 Preparaçao e reatividade de 2-oxazolinas

Oxazolinas consistem em uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam propriedades citotóxicas, antitumoral, neuroprotetora, antibiótica e antifúngica (PRINSEP et al., 1992; SHITAKAWAKA et al., 2000). Além disso, seu esqueleto carbônico está presente em muitos produtos naturais isolados de organismos marinhos (TAN et al., 2000). Por exemplo, o composto BE-70016, isolado da *Actinoplanes* sp. (McINTOSH, DONIA e SCHMIDT 2009) pode ser utilizado no controle de tumores em humanos e em ratos. (Figura 6) (TAN et al., 2000; McINTOSH, DONIA e SCHMIDT, 2009). A plantazolicina A (Figura 6), é um antibiótico natural que foi isolado de uma bactéria gram positiva do gênero *Bacillus amyloliquefaciens*, sendo que ela tem sido especificamente identificado como um agente bactericida ativo contra *Bacillus anthracis*. Essa espécie de bacilo foi a primeira bactéria descrita como causadora da zoonose Anthrax, uma doença infecciosa aguda, que pode causar a morte (ZOE, FENNER e STEVEN 2015).



114 Plantazolicina A

Figura 6: Produtos naturais contendo oxazolinas.

Embora as 2-oxazolinas encontrem aplicação como precursores de polimerização na formação de micelas, uma das utilizações mais exploradas destes compostos em química é como grupos protetores de ácidos carboxílicos. Além disso, os anéis oxazolínicos são amplamente utilizados como auxiliares quirais e também como ligantes em catálise assimétrica e tem uma grande aplicabilidade em transformações catalisadas por metais (O' REILLY e GUIRY, 2014; McCARTNER et al., 2015; NOTTINGHAM et al., 2015).

Dos diversos métodos de preparação de oxazolinas descritos na literatura, podemos destacar as seguintes rotas sintéticas: (A) reação de cloretos de ácido com aminoálcool, (B) síntese oxidativa das 2-oxazolinas a partir de aldeídos e (C) processo *one-pot* da condensação de um aminoálcool com nitrila a elevada temperatura (Esquema 29).



Esquema 29: Rotas mais comuns para a síntese das 2-oxazolinas.

As três etapas do método A geralmente resultam no isolamento do produto em bons rendimentos. Inicialmente, ácido carboxílico é convertido em seu respectivo cloreto de ácido na presença de SOCl<sub>2</sub>. Em seguida, após a reação com o aminoálcool desejado, o grupo hidróxi é convertido em um bom grupo abandonador e a molécula é ciclizada em condições básicas (GANT e MEYERS, 1994; AGER, PRAKASH e SCHAAD, 1996).

Métodos oxidativos para formação de heterociclos são atrativos e muitos podem ser encontrados visando a formação de benzoxazóis (KAWASHITA et al., 2003), benzimidazóis (CHANG, ZHAO e PAN 2002) e imidazóis (FUJIOKA et al., 2005; ISHIHARA e TOGO 2006; GOGOI e KONWAR 2006) a partir de aldeídos. Entretanto, a síntese oxidativa de oxazolina utilizando aldeído não é muito comum. Contudo, *Schwekendiek* e *Glorius* reportaram um método versátil que se mostrou bastante promissor para síntese oxidativa das 2-oxazolinas, onde previa-se a condensação de um aldeído **115** com um aminoálcool **116** conduzindo a formação de uma oxazolidina **117** e com subsequente oxidação, gerando uma oxazolina **118** (Esquema 30) (SCHWEKENDIEK e GLORIUS 2006).



Esquema 30: Preparação de oxazolinas a partir de aldeídos (MS = Peneira Molecular).

Outro método bastante utilizado e muito eficiente na síntese de oxazolinas foi descrito por Witte e Seeliger em 1974, e consiste no processo *one-pot* catalisado com ácido de Lewis, onde ocorre a condensação de um aminoálcool com uma nitrila a elevadas temperaturas (WITTE e SEELINGER 1974). Este método de preparação é utilizado até hoje. Em 2006, Robert e colaboradores aplicaram esta metodologia na síntese de derivados do ácido nicotínico (ROBERT et al., 2006), no qual utilizaram-se cloreto de zinco como ácido de Lewis e então foram adicionados a 5-bromonicotinonitrila **119** e 2-amino-2-metil-1-propanol **120a** em clorobenzeno seco para formação da bromo-piridina-oxazolina **121** (Esquema 31).



Esquema 31: Preparação de oxazolinas a partir de nitrilas.

Em 2013, Carmona e colaboradores publicaram a síntese de oxazolinaspiridínicas sob irradiação em micro-ondas (CARMONA et al., 2013). Neste trabalho, foi demonstrada a síntese de oxazolinas-piridínicas a partir de nitrilas com aminoálcool, utilizando acetato de zinco e glicerol como catalisadores em micro-ondas. A aplicação desta metodologia permitiu o acesso a diferentes oxazolinas-piridínicas em um intervalo de tempo curto quando comparado com aquecimento convencional, e com rendimentos satisfatórios (Esquema 32).



Esquema 32: Síntese de piridina-oxazolinas utilizando irradiação de micro-

ondas.

A metalação dirigida de anéis aromáticos e heteroaromáticos é um método eficaz na funcionalização de compostos insaturados (SNIECKUS, 1990; MULVEY et al., 2007; WHISIER et al., 2004; ZENZOLA et al., 2014). Meyers foi o pioneiro na estratégia de *orto*-litiação de ariloxazolinas e este método tem sido amplamente utilizado na funcionalização regiosseletiva destes compostos.

A metalação de ariloxazolinas com bases de lítio é uma das reações clássicas da literatura. Várias bases de alquillítio são aplicadas nessas reações, porém o *n*-BuLi é a mais frequentemente utilizado na *orto*-desprotonação de ariloxazolinas (BEAK e MEYERS 1986). É bem conhecido que os anéis oxazolínicos são grupos *orto*-dirigentes, e a metalação *orto*-dirigida destes compostos pode ocorrer via coordenação com o nitrogênio ou o oxigênio do anel oxazolínico (Esquema 33) (SAMMAKIA e LATHAM 1996).



Esquema 33: Orto-desprotonação de ariloxazolinas via complexação com nitrogênio.

Com base nestes estudos de metalação, Nakano e colaboradores reportaram a eficiência da *orto*-metalação na síntese do AC-5-1, um potente inibidor de lipoxigenase **129** (NAKANO, UCHIDA e FUJIMOTO 1989). Neste caso, a oxazolina **127** foi submetida a litiação com *n*-BuLi, seguida pela adição do eletrófilo gerando o benzeno tetrassubstituído **128** (Esquema 34).



Esquema 34: Aplicação sintética de oxazolinas com bases de lítio.

Porém, alguns inconvenientes estão descritos na literatura quanto a utilização das bases de lítio. (GANT e MEYERS 1994; PANSEGRAU, RIEKER e MEYERS, 1988; MEYERS e PANSEGRAU 1985; MEYERS e PANSEGRAU 1983). Por exemplo, assim como em outros haletos aromáticos, é bem conhecido que a litiação de haletos de arila pode ser complicada devido à formação de intermediários de arino (Esquema 35). Contudo, estudos pioneiros de Meyers e colaboradores mostraram que benzino-oxazolinas são facilmente geradas pela *orto*-litiação de fenil-oxazolinas substituídas com cloro e iodo na posição *meta* através do aquecimento da mistura reacional de -78°C a -15°C, formando uma mistura de regioisômeros do tipo **132** e **133**.



Esquema 35: Formação dos regioisômeros 132 e 133 pelo intermediário benzino.

Dando continuidade os estudos de reatividade de ariloxazolinas, Marsais e colaboradores investigaram a utilização de amidetos de lítio como LDA e TMPLi na funcionalização da 3-bromo-piridina-oxazolina com o intuito de produzir análogos do ácido nicotínico (ROBERT et al., 2006). Neste trabalho também foi avaliado a litiação regiosseletiva com amidetos utilizando diferentes eletrófilos ou reações de acoplamento cruzado de Negishi com iodetos de arila a fim de sintetizar análogos do ácido nicotínico (Esquema 36).



Esquema 36: Substituição e arilação C-2 e C-4 da 3-bromo-piridina-oxazolina.

Seguindo reatividade com a das oxazolinas diante de compostos organometálicos, Marsais e colaboradores descreveram a funcionalização orto-dirigida de arenos utilizando magnesiatos (BELLAMY et al., 2010). Neste artigo foi investigado a magnesiação de azinas, azóis e oxazolinas utilizando a tris- e tetra(alquil) magnesiatos de lítio (Bu<sub>3</sub>MgLi e Bu<sub>4</sub>MgLi<sub>2</sub>). O foco do trabalho foi à orto-magnesiação de aromáticos com grupos orto-dirigentes retiradores de elétrons. Então, a 4,4-dimetilbenzeno-oxazolina foi tratada com Bu<sub>3</sub>MgLi (0,4 equiv.) a 25 °C em THF por um período de 2 h, e a completa magnesiação foi verificada pelo trapeamento com iodo levando a derivados orto-iodados (Esquema 37). Outros intermediários de arilmagnesiatos foram avaliados na preparação de arenos funcionalizados com reações de acoplamento cruzado de Negishi com rendimentos que variaram de 40 a 62%.



Esquema 37: Reação de magnesiação de oxazolinas com Bu<sub>3</sub>MgLi.

Recentemente, foi publicado por Knochel e colaboradores a metalação da 4,4dimetiloxazolina utilizando bases de zinco do tipo TMPZnCl·LiCl para a preparação de novas 2-ariloxazolinas (HASS et al., 2015). Neste trabalho foi apresentada uma nova metodologia de funcionalização do anel oxazolínico utilizando cloretos de acila e reações de acoplamento cruzado de Negishi e Sonogashira que permitiram a obtenção de 14 compostos com rendimentos satisfatórios (Esquema 38).



Esquema 38: Zincação da 4,4-dimetiloxazolina utilizando TMPZnCl·LiCl.

#### 1.3 Preparação e reatividade de dioxinonas

Salicilatos funcionalizados são estruturas que ocorrem em uma variedade de produtos naturais, em sua maioria são compostos bioativos com relevantes atividades farmacológicas (GERSON, HELMUT e PETER 2008; LACAILLE. GALLE e WAGNER 1996). Dentre eles, ácido dimetoxipirimidinilsalicílico, apresenta potente atividade herbicida através da inibição da enzima acetil-hidróxisintase (AHAS) (DELEGATO, 2010; DELEGATO, 2009).

Por outro lado, deidroaltenusin, que foi inicialmente isolada dos extratos de fungos do gênero *Alternaria* (ROSSET et al., 1957), apresenta capacidade inibitória seletiva de enzimas DNA polimerase de mamíferos podendo ser empregada como agente quimioterápico (MIZUSHINA et al., 2000; KAMISUKI et al., 2002). As grafislactonas e seus derivados também já foram relatados na literatura por sua potente atividade antitumoral (ZHANG et al., 2005).



Figura 7: Salicilatos farmacologicamente ativos.

Além das inúmeras atividades farmacológicas descritas para os salicilatos, eles também têm sido amplamente utilizados como importantes intermediários na síntese orgânica (VIKTOR et al., 2012; DAIKI e KEN 2012.; BHAVESH et al., 2011). Por isso, existem várias metodologias descritas na literatura para a proteção simultânea do ácido carboxílico e da hidroxila a fim de produzirem dioxinonas.

Em 1992, Dushin e Danishefsky realizaram a proteção do 2,4,6 trihidróxi-ácidobenzóico em acetona na presença de ácido trifluoroacético e anidrido trifluoroacético para formação da dioxinona com rendimento de 43% (Esquema 39) (DUSHIN e DANISHEFSKY, 1992).

Em 1994, Hadfield e colaboradores descreveram a etapa de proteção simultânea da 2,4,6-tri-hidroxi-ácido benzóico com cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) na presença de *N*,*N*-dimetilaminopiridina (DMAP) em acetona gerando a dioxinona em 56% (Esquema 39) (HADFIELD et al., 1994). Além disso, Machotta e colaboradores relataram a proteção do ácido salicílico em acetona na presença de anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) e ácido sulfúrico que levou à formação do ácido salicílico protegido em 40% (Esquema 39) (MACHOTTA STRAUB e OESTREICH 2007).



Esquema 39: Métodos de preparação de dioxinonas.

Apesar da importância e do crescente interesse pelas dioxinonas, nota-se a escassez de métodos e discussão na literatura acerca da preparação deste tipo de compostos.

Podemos encontrar na literatura alguns estudos envolvendo reações com as 2,2dimetil-1,3-benzodioxin-4-ona, principalmente como intermediários reativos na síntese total de produtos naturais (DUSHIN e DANISHEFSKY 1992; HOLLOWAY, HUGEL e RIZZACASA 2003; KAMISUKI et al., 2004; BAJWA e JENNINGS 2006; CHOI et al., 2010; YOSHINO, SATO e HIRAMA 2012; SHIHARI, MAHANKALI e RAJENDRAPRASAD 2012; BOLTE et al., 2015) (Esquema 40).

Dependendo do meio reacional, as dioxinonas podem ser convertidas em diversos grupos funcionais tais como: ácidos fenólicos, ésteres, amidas e fenóis descarboxilados que são frequentemente utilizados como alvos sintéticos (DUSHIN e DANISHEFSKY 1992; SOLTANI e DE BRABANDER 2005).



Esquema 40: Formação de diferentes grupos funcionais a partir de dioxinonas.

As dioxinonas podem também serem convertidas em aldeídos e alcóois quando tratadas com agentes redutores como LiAlH<sub>4</sub> e DIBAL-H (BAJWA e JENNINGS 2006). Neste estudo, foram desenvolvidas duas metodologias de redução de dioxinonas, e foram sintentizadas uma gama de salicilaldeídos e hidróxi-benzilalcóois com diferentes substituintes no anel aromático (Esquema 40). Estas duas metodologias permitem a produção de subunidades de aromáticos que podem ser utilizados na síntese total de produtos naturais biologicamente ativos.

Ainda sobre os estudos de reatividade com dixinonas, há poucos relatos na literatura acerca de reações de acoplamento cruzado utilizando dioxinonas como substrato. Bem como, Chao e colaboradores relataram a funcionalização de compostos arilsalicilados por reações de acoplamento cruzado de Suzuki em micro-ondas (KAPPE 2004; LIU et al., 2013). Os iodetos de arila (**156**) foram preparados utilizando uma estratégia sintética descrita na literatura (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2007), foram reagidos com ácidos borônicos e ácidos borônicosalquenílicos (Esquema 41).



Esquema 41: Reação de acoplamento cruzado de Suzuki entre iodeto de arila e ácido borônico.

Como citado anteriormente, as dioxinonas são muito utilizadas como intermediários sintéticos. Um exemplo de aplicação de dioxinona é na síntese total esterosseletiva da paecilomicina E (SHIHARI, MAHANKALI e RAJENDRAPRASAD 2012). Este novo composto tem atividade antiplasmódica contra o *Plasmodium falciparum*. Pela análise retrossintética da paecilomicina E, foram necessários à síntese de dois fragmentos, iniciando-se pela proteção da 2,4,6 trihidróxi ácido benzóico **147** gerando a dioxinona protegida **148b**. (Esquema 42).



Esquema 42: Síntese da paecilomicina E.

Recentemente foi publicado por Bolte e colaboradores a síntese total de dois produtos naturais marinhos conhecidos como Cochliomicinas A e B (BOLTE et al., 2015). Estes compostos apresentam uma variedade extraordinária de propriedades biológicas como antimalárica, antifúngica, antiviral e antiparasitária e por isso tem atraído expressiva atenção (BRASE et al., 2009). Na rota sintética da Cochliomicinas A e B a etapa de proteção do 2,4,6 tri-hidróxi ácido benzóico **147** gerando a dioxinona **148b** na presença de ácido trifluoroacético (TFA) e anidrido trifluoroacético (TFAA) é de fundamental importância na síntese destas moléculas (Esquema 43).



Esquema 43: Síntese da Cochliomicina A e B.

O levantamento feito na literatura mostra que ainda há uma escassez de métodos na funcionalização de dioxinonas. Sendo assim, o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação de dioxinonas constitui uma área de pesquisa atual e promissora.

# Objetivos

# 2. Objetivo geral

O objetivo deste trabalho consistiu em estudar a reatividade e regiosseletividade de amidetos de magnésio frente a diferentes substratos. Na primeira etapa seriam formados intermediários organometálicos, nos quais a subseqüente adição de diversos eletrófilos levaria a formação de uma biblioteca de compostos altamente funcionalizados. Posteriormente, os resultados experimentais obtidos seriam comparados com estudos teóricos de pKa assim como, com os resultados descritos na literatura utilizando outras bases, como por exemplo, os alquil lítios. Um estudo de termoquímica computacional foi realizado com o intuito de determinar os valores de pka para as halofeniloxazolinas, oxazolinas piridínicas e dioxinonas a fim de verificar a regiosseletividade dessas reações.

# **Resultados e Discussão**

#### **3 Resultados e Discussão**

## 3.1 Preparação dos Reagentes Organometálicos.

Para a síntese dos reagentes organometálicos a serem utilizados neste trabalho, foi realizada a preparação do turbo-Grignard *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004). O turbo-Grignard foi preparado de acordo com o protocolo descrito na literatura, a partir da reação de cloreto de isopropila com magnésio metálico, previamente ativado com dicloroetano, na presença de LiCl anidro. Desta forma, o turbo Grignard foi obtido em concentrações que variaram de 0,9 mol/L a 1,1 mol/L. (Esquema 44). A escolha deste haleto de alquila em detrimento de outros haletos baseia-se no impedimento estérico que o grupo isopropila irá conferir ao reagente organometálico tornando-o mais seletivo.



Esquema 44: Preparação do turbo-Grignard.

Como já comentado anteriormente, a adição de LiCl quebra os agregados do dímero *i*PrMgCl produzindo um complexo mais reativo. É importante ressaltar que este reagente pode ser usado na preparação de uma variedade de substratos com diferentes grupos funcionais (livre de grupo protetores) em reações mais rápidas com altos rendimentos e sob condições brandas. Com o sucesso alcançado na preparação do turbo-Grignard, os estudos foram concentrados na preparação das bases mistas de lítio e magnésio derivadas de aminas.

# 3.1.1 Preparação da base TMPMgCl·LiCl

A base de lítio e magnésio derivada da 2,2,6,6 tetrametilpiperidina (TMPMgCl·LiCl) também conhecida como base de Hauser foi então preparada pela reação da 2,2,6,6 tetrametilpiperidina (TMP-H) com 1,1 equivalentes do turbo Grignard *i*-PrMgCl.LiCl em THF a 25°C por 48 horas. (Esquema 45) (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006; KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; KRASOVSKIY, STRAUB e KNOCHEL, 2004).



Esquema 45: Preparação da TMPMgCl·LiCl

De acordo com a literatura (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006) este método permite a preparação da TMPMgCl·LiCl em rendimentos quantitativos após 48 horas de reação. Para verificar se ainda há turbo-Grignard remanescente, um teste bastante simples, que trata da realização de uma reação com benzaldeído, é normalmente realizado. Assim, através da análise de CG/EM é possível identificar se houve ataque nucleofílico no aldeído pelo reagente de Grignard. Caso ainda houvesse turbo-Grignard na TMPMgCl·LiCl haveria dificuldade em se determinar a concentração real da monobase de magnésio e sua eficácia frente a diversos substratos seria comprometida. É importante ressaltar que a monobase de magnésio não reage com a carbonila do benzaldeído.

Durante a análise do produto da reação da monobase com benzaldeído por CG-EM verificou-se que houve a adição de um grupo isopropil à carbonila, porém estes produtos apresentavam uma área insignificativa dentre os picos evidenciados. Com essa análise foi possível verificar uma quantidade mínima de turbo Grignard na monobase de magnésio o que não comprometeria os resultados obtidos das reações utilizando TMPMgCl·LiCl.

Após o término da reação de preparação da TMPMgCl·LiCl, a mesma foi titulada com uma solução de ácido benzóico em THF na presença do indicador 4- (fenilazo) difenilamina. A titulação colorimétrica, realizada a 0°C, possui ponto de viragem laranja-incolor, e indicou que as concentrações da TMPMgCl·LiCl variaram entre 0,8 e 1,0 mol/L em THF, cujos valores estão e acordo com o observado na literatura (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA, KNOCHEL 2006).

#### 3.1.2 Preparação da base mista de lítio e magnésio TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl

Com o objetivo de desenvolver as metodologias de funcionalização regiosseletiva de compostos aromáticos propostas inicialmente, nossos esforços foram concentrados na preparação da base TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2008).

Inicialmente, o tetrametilpiperidineto de lítio (TMPLi) foi gerado a partir da reação da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina com *n*-BuLi. Em seguida foi adicionado a TMPMg·LiCl para a obtenção *in situ* da TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl, que foi obtido em concentrações próximas a 0,6 mol/L (Esquema 46).



Esquema 46: Preparação da dibase mista de lítio emagnésio.

Com o sucesso alcançado na preparação dos amidetos de magnésio decidimos estudar a reatividade destas bases frente a diferentes substratos. A princípio foram realizados estudos metodológicos visando encontrar as condições ideais para a magnesiação das oxazolinas aromáticas. Em consequência, o intermediário organomagnésio formado foi submetido a reação com diferentes eletrófilos para obtenção de oxazolinas aromáticas funcionalizadas de grande interesse.

# 3.2.1 Funcionalização de Oxazolinas Haloaromáticas

Com o intuito da utilização das bases organometálicas na desprotonação de anéis aromáticos e heteroaromáticos, iniciaram-se os estudos de funcionalização de 2oxazolinas. Embora as oxazolinas sejam de grande importância, conforme comentado na introdução, não há relatos na literatura sobre a utilização de reagente do tipo turbo-Grignard e das bases mistas de lítio e magnésio na metalação de 2-oxazolinas. Além disso, o sucesso deste estudo poderia contribuir com o desenvolvimento de metodologias eficientes de funcionalização deste substrato a temperatura ambiente, visto que a maioria das reações que envolvem reagentes organolítio são realizadas à - 78 °C devido à instabilidade dos intermediários organolítio (GUPTA et al., 2009).

Na preparação das 2-oxazolinas foram utilizados dois métodos clássicos já descritos na literatura à partir de aldeídos (SCHWEKENDIEK e GLORIUS, 2006), ou ácidos carboxílicos aromáticos (GARCÍA-YEBRA et al, 2004).

# 3.1.4 Preparação das 2-oxazolinas a partir de aldeídos

Com o objetivo de sintetizar os substratos, inicialmente utilizou-se uma metodologia (SCHWEKENDIEK e GLORIUS, 2006) que envolve a síntese oxidativa das 2-oxazolinas em apenas uma etapa reacional. Nesta reação ocorre a condensação de um aldeído com um aminoálcool na presença de peneira molecular 4Å formando-se uma oxazolidina (169-170) e a subsequente oxidação com *n*-bromosuccinimida resultou na formação das oxazolinas **173a-j** (Esquema 47).



Esquema 47: Formação de oxazolina através de reação oxidativa.

Vale a pena destacar que através desta reação pode-se utilizar diversos aldeídos contendo heteroátomos como flúor, cloro e bromo nas posições *orto*, *meta* e *para*, os

quais reagindo com 2-amino-2-metil-1-propanol forneceram uma ampla variedade de oxazolinas haloaromáticas. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos conforme apresentado na tabela abaixo.

Entrada	Aldeído	Produto	Rendimento Isolado (%)
1	O H 168a	0 N 173a	71
2	F 168b	F 173b	81
3	Br 168c	Br 173c	80
4	CI 168d	CI 173d	79
5	O H F 168e	о Г Г 173е	80
6	O H Br 168f	Br 173f	72
7	O H Cl 168g	0 N Cl 173g	82

Tabela 1: Fenil oxazolinas preparadas a partir de aldeídos.



# 3.2.2 Preparação de iodofenil-2-oxazolinas a partir de ácidos carboxílicos

Com o objetivo de estudar reações de troca iodo-magnésio em 2-oxazolinas com o reagente turbo-Grignard, foi planejada a síntese de algumas iodofenil-2-oxazolinas a partir de um protocolo existente na literatura (GARCÍA-YEBRA et al, 2004). Esta metodologia consiste em três etapas reacionais para a formação das iodo-fenil-2-oxazolinas. Primeiramente, os ácidos carboxílicos foram convertidos nos cloretos de ácido correspondentes utilizando-se cloreto de tionila. Em seguida, os produtos foram tratados com 2-amino-2-metil-1-propanol para a formação das benzamidas que, através de uma reação de ciclização mediada por SOCl<sub>2</sub>, levaram aos derivados contendo o anel 2-oxazolínico (Esquema 48).



Esquema 48: Preparação das iodo-fenil-oxazolinas a partir de ácido carboxílico.

#### 3.1.6 Caracterização da fenil-2-oxazolina.

As fenil-2-oxazolinas foram principalmente caracterizadas através de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono (RMN de <sup>13</sup>C). A título de exemplo, utilizaremos a fenil-2-oxazolina (**173a**) para ilustrar a caracterização realizada.



Figura 8: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 Mhz) do composto 173a.

Através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da oxazolina (**173a**) (Figura 8) pode-se observar um singleto com deslocamento químico em  $\delta$  4,03 integrados para 2H indicando a presença de um grupo metilênico. Além disso, podemos observar um outro singleto em  $\delta$  1,31 integrando para 6H indicando a presença de duas metilas geminais. Foi possível observar também a presença de três sinais com deslocamentos químicos entre 7,87 e 7,31 e integral igual às 5H, esta região representa os hidrogênios aromáticos do grupo fenila.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 9) observa-se a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  162,11 atribuído ao carbono sp<sup>2</sup> não hidrogenado do núcleo oxazolínico, este carbono está muito deslocado devido a presença de heteroátomos ligados diretamente ao carbono em questão. Além disso, outro sinal com deslocamento

químico em  $\delta$  67,35 é referente ao outro carbono não hidrogenado ligado a dois grupos metílicos. Foi possível observar também a presença de um sinal em  $\delta$  79,20 atribuído ao grupo metileno do anel oxazolínico, um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  28,28 atribuído aos carbonos metílicos concluíndo assim a atribuição dos carbonos do anel oxazolínico. Com relação aos carbonos do anel aromártico podemos observar três sinais com deslocamento químico em  $\delta$  128,1; 131,3 e 128,2 referentes ao carbono quarternário e carbonos metínicos respectivamente do anel aromático. Com todos esses dados foi possível confirmar a estrutura química da 2-oxazolina aromática.





#### 3.1.7 Metalação dirigida utilizando TMPMgCl·LiCl com as fenil-oxazolinas.

Os estudos de metalação iniciaram-se com a 2-fenil-oxazolina (**173a**) na presença da base mista de lítio e magnésio TMPMgCl·LiCl, utilizando-se iodo molecular como eletrófilo. É descrito na literatura que a 2-oxazolina tem uma grande capacidade de ativação em reações de *orto* litiação, (HAGEN e DOMAGLIA, 1990; GANT e MEYERS, 1994; ROBERT, 2006; ROBERT, 2009; MORTIER, 2011). Assim, vários testes com diferentes condições reacionais foram realizados com este substrato, todas as reações realizadas foram acompanhadas por técnicas cromatográficas e não foi observada a formação do produto desejado, resultando sempre no material de partida (Esquema 49). Provavelmente, isso ocorreu devido à baixa reatividade do substrato frente à base TMPMgCl·LiCl.



Esquema 49: Tentativa de metalação da fenil-oxazolina utilizando TMPMgCl·LiCl.

Devido aos resultados demonstrados anteriormente, optou-se pela utilização de fenil-2-oxazolinas com substituintes retiradores de elétrons. Para determinar a melhor condição reacional para a magnesiação das halofenil-2-oxazolinas com TMPMgCl·LiCl, foi utilizado a 4-flúor-fenil-2-oxazolina **173b** como substrato modelo, visto que o flúor é um átomo retirador de elétrons, tornando o anel aromático mais elétron deficiente, e com isso, poderia facilitar as reações de desprotonação (Esquema 50).



Esquema 50: Metalação da 4-flúor-fenil-oxazolina utilizando TMPMgCl·LiCl utilizando-se iodo como eletrófilo.

Conforme demonstrado na tabela 2, um estudo metodológico foi realizado com a 4-flúor-fenil-2-oxazolina com o objetivo de encontrar as melhores condições de metalação deste substrato.

Entrada	Concentração/Equivalentes	Tempo	Conversão via CG
	TMPMgCl·LiCl	Reacional (h)	%
1	M=0,83 mol/L	1	( <b>173b</b> )77%
	(1,1 equiv.)		( <b>180a</b> )22%
2	M=0,83 mol/L	2	( <b>173b</b> )64%
	(1,1 equiv.)		( <b>180a</b> )35%
3	M=0,86 mol/L	1	( <b>173b</b> )65%
	(1,2 equiv.)		(1 <b>80a</b> )32%
4	M=0,86 mol/L	1	( <b>173b</b> )72%
	(1,3 equiv.)		(1 <b>80a</b> )24%
5	M=0,47 mol/L	1	( <b>173b</b> )72%
	(2,0 equiv.)		(1 <b>80a</b> )23%
6	M=0,98 mol/L	2	( <b>173b</b> ) 70%
	(1,5 equiv)		(1 <b>80a</b> )30%
7	M=0,98 mol/L	2	(1 <b>80a</b> ) 99%
	(2,0 equiv)		
8	M=0,98 mol/L	2	(1 <b>80a</b> ) 99%
	(1,8 equiv)		

**Tabela 2:** Estudo metodológico para a funcionalização da 4-flúor-fenil-oxazolina comTMPMgCl·LiCl utilizando-se como eletrófilo iodo molecular.

Pode-se observar que a melhor condição encontrada está apresentada na entrada 8, Tabela 2. Neste caso, a TMPMgCl·LiCl com concentração de 0,98 mol/L e utilizando-se 1,8 equivalentes de base, mostrou o consumo de todo material de partida fato que levou ao produto iodado com 90% de rendimento (Tabela 3, Entrada 1).

Após encontrar as condições ideais para a magnesiação direta da 4-flúor-fenil-2oxazolina, foram realizadas várias reações com uma grande variedade de eletrófilos tal como aldeídos e difenil diselenetos, entre outros, além de algumas reações de acoplamento cruzado de Negishi. Essas reações foram conduzidas sob condições brandas e com rendimentos que variaram de 54% a 90%. A estrutura dos compostos obtidos e os respectivos rendimentos podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 3).



**Esquema 51**: Metalação da 4-flúor-fenil-oxazolina com TMPMgCl·LiCl com diferentes eletrófilos e reação de acoplamento cruzado de Negishi.

**Tabela 3**: Metalação da 4-flúor-fenil-2-oxazolina com TMPMgCl·LiCl seguida por reações com eletrófilos ou reações de acoplamento cruzado de Negishi.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	$I_2$	F I 180a	90 <sup>a</sup>
2	СНО		78 <sup>a</sup>
3	CI CI Br CI CI	F Br 180c	$70^{\mathrm{a}}$
4	PhSeSePh	F 180d	90 <sup>a</sup>



a) Reação de metalação seguida pela adição de diferentes eletrófilos.
b) Reação de metalação seguida pela transmetalação com ZnCl<sub>2</sub> e adição de Pd(dba)<sub>2</sub> e Pd(o-furil) para reação de acoplamento de Negishi.

Com o estudo metodológico estabelecido e com vários exemplos já preparados, investigou-se também a aplicação desta metodologia na preparação de oxazolinas funcionalizadas derivadas da 4-bromo-fenil-2-oxazolina, 4-cloro-fenil-2-oxazolina e 4-iodo-fenil-2-oxazolina (Esquema 52).



Esquema 52: Reação de metalação com *para*-bromo, *para*-cloro e *para*-iodo-fenil-oxazolina.

A magnesiação desses substratos utilizando TMPMgCl·LiCl ocorreu em 2 horas a temperatura ambiente formando o intermediário de organomagnésio que, após a adição de vários eletrófilos como iodo molecular, diselenetos, disulfetos e aldeídos forneceram os produtos desejados entre 60-87% de rendimento (Tabela 4).

Reações de acoplamento catalisadas por paládio estão entre as mais importantes reações para a funcionalização de substratos aromáticos e já foram utilizadas com êxito para a funcionalização de 2-oxazolinas (Bellamy et al., 2010). Por isso, investigou-se a aplicação das reações de acoplamento cruzado de Negishi para a *orto*-arilação das 4-halo-fenil-2-oxazolinas. Portanto, depois da magnesiação com TMPMgCl·LiCl, o reagente de organomagnésio obtido foi transmetalado com ZnCl<sub>2</sub> (1 equiv.) e reagido com diferentes haletos de arila na presença de uma mistura presença de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,8 mol%) e P(o-furil)<sub>3</sub> (1,6 mol%) em THF (Tabela 4).

**Tabela 4:** Metalação da 4-bromo-fenil-2-oxazolina, 4-cloro-fenil-oxazolina e 4-iodo-fenil-2-oxazolina com TMPMgCl·LiCl seguida por reações com eletrófilos ou acoplamento.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	D <sub>2</sub> O	Br D 182a	84 <sup>a</sup>
2	$I_2$	Br l 182b	71 <sup>a</sup>
3	СНО	Br H Br H H Br H H H H H H H H H H H H H	60 <sup>a</sup>
4	O <sub>2</sub> N	Br NO <sub>2</sub> 182d	85 <sup>b</sup>



a) Reação de metalação seguida pela adição de diferentes eletrófilos. b) Reação de metalação seguida pela transmetalação com ZnCl<sub>2</sub> e adição de Pd(dba)<sub>2</sub> e Pd(o-furil) para reação de acoplamento de Negishi.



Figura 10: Espectro de RMN de 1H da 4-cloro-fenil-oxazolina com iodo (182f)

Os produtos obtidos foram principalmente caracterizados através de análises de ressonância magnética nuclear de (RMN <sup>1</sup>H) e (RMN <sup>13</sup>C). Por exemplo, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto **182f** (Figura 10) pode-se observar um sinal, em  $\delta$  4,06 integrados para 2H mostrando-se um singleto indicando a presença de um grupo CH<sub>2</sub>. Observa-se também um singleto integrando para 6H em  $\delta$  1,34 indicando a presença de dois grupos metílicos. Na região dos hidrogênios aromáticos observou-se também a presença de três sinais, um dupleto *J*= (2,0 Hz) em  $\delta$  7,85 com integral 1 e outro dupleto em  $\delta$  7,45 (*J*= 8,3 Hz) com integral 1, e por último um duplo dupleto em  $\delta$  7,29 *J*= (2,0 e 8,3 Hz) com integral 1. Com todos os sinais do espectro atribuídos é possível afirmar que a metalação está ocorrendo na posição *orto* ao anel oxazolínico.

Outros exemplos foram preparados utilizando-se como material de partida a 2halo-fenil-2-oxazolina (Esquema 53).



Esquema 53: Reação de metalação com *orto*-halo-fenil-oxazolina.

**Tabela 5:** Metalação da 2-fluor, 2-cloro e 2-bromo-fenil-2-oxazolina com TMPMgCl.LiCl seguida por reações com eletrófilos.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento
1	I <sub>2</sub>	F 184a	(%)
2	PhSSPh	S O F 184b	70 <sup>a</sup>
3	$I_2$	CI 184c	55°
4	PhSSPh	S O N Cl 184d	70ª
5	I <sub>2</sub>	Br 184e	68ª

a) Reação de metalação seguida pela adição de diferentes eletrófilos.

Pode-se observar que as reações de metalação com esses substratos foram eficientes, com rendimentos que variaram entre 55% e 80%. Ficou evidente que com todos os substratos estudados a magnesiação ocorreu na posição *orto* ao anel oxazolínico. Assim, a TMPMgCl·LiCl mostrou-se ser uma base eficiente para desprotonação no anel aromático de fenil-oxazolinas halogenadas sob condições suaves (Tabela 5).

Já nas reações de metalação com *orto*-iodo-fenil-oxazolinas, foi observado o produto de metalação via CG-EM, porém com baixas conversões cromatográficas (na faixa de 20%) e com isso, tornou-se inviável a purificação destes compostos.



No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto (**184c**) (Figura 11), pode-se observar um singleto, em  $\delta$  4,10 integrando para 2H que indica a presença de um grupo CH<sub>2</sub>. Observa-se também um singleto integrando para 6H em  $\delta$  1,37 indicando a presença de dois grupos metílicos. Na região dos hidrogênios aromáticos observou-se também a presença de três sinais, um duplo dupleto em  $\delta$  7,65 (*J*= 1,0 e *J*=8,0 Hz) com integral 1, outro duplo dupleto em  $\delta$  7,30 (*J*= 1,0 e *J*=8,0 Hz) com integral 1 e por último um tripleto em  $\delta$  6,94 (*J*= 8,0 Hz) com integral 1.

Para finalizar os estudos com as oxazolinas haloaromáticas, foram realizadas reações de metalação com as 3-flúor, 3-cloro, 3-bromo e 3-iodo-fenil-2-oxazolinas. (Esquema 54).


Esquema 54: Reação de metalação com *meta*-halo-fenil-oxazolina.

Observou-se que com os estudos realizados com 3-flúor, 3-cloro, 3-bromo e 3iodo-fenil-2-oxazolina, (Tabela 6) as metalações com esses substratos foram mais rápidas, em torno de 40 min, isso pode ser explicado pelo fato do hidrogênio que fica entre o halogênio e o anel oxazolínico possa apresentar um caráter mais ácido. (Tabela 6).

8	6 1 3		
Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento
			$(\%)^{\mathrm{a}}$
1	I <sub>2</sub>	Br 186a	$70^{a}$
2	$I_2$	CI 186b	75 <sup>ª</sup>
3	I <sub>2</sub>	0 N F 186c	75 <sup>ª</sup>

**Tabela 6:** Metalação da 3-flúor, 3-cloro e 3-bromo-fenil-2-oxazolina comTMPMgCl.LiCl seguida por reações com eletrófilos.



a) Reação de metalação seguida pela adição de diferentes eletrófilos.

De acordo com a tabela, podemos observar os produtos altamente funcionalizados com excelentes rendimentos, ilustrando assim o sucesso desta metodologia. Além disso, vale a pena destacar que quando os substratos utilizados foram 3-halo-fenil-2-oxazolina a posição preferencial para a funcionalização é a posição entre os dois substituintes (halogênio e oxazolina) do anel aromático devido a maior acidez deste hidrogênio (Figura 15).

Caso interessante pode ser observado quando o iodo está na posição 3 do anel aromático a funcionalização ocorre em *orto* a oxazolina (tabela 6, entradas 5 e 6) isto ocorre provavelmente devido ao impedimento estérico causado pelo átomo de iodo, dificultando assim a magnesiação e consequente ataque ao eletrófilo. Além disso, a funcionalização ocorre exclusivamente em *orto* a oxazolina devido ao caráter "ato" formado entre a base e o nitrogênio da oxazolina (Esquema 55).



Esquema 55: Reações de metalação com a 3-iodo-fenil-oxazolina.

O produto (186a) foi submetido a análises espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



Figura 12: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-bromo-fenil-oxazolina com iodo (186a).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto (**186a**) (Figura 12) pode-se observar um singleto, em  $\delta$  4,07 integrados para 2H que indica a presença de um grupo CH<sub>2</sub>.Observase, também, um singleto integrando para 6H em  $\delta$  1,34 indicando a presença de dois grupos metílicos. Na região dos hidrogênios aromáticos é possível observar também a presença de dois sinais, um multipleto em  $\delta$  7,66 com integral 2 e um duplo dupleto em  $\delta$  7,15 (*J*= 2,4 e *J*=8,2 Hz) com integral 1.

O composto **186e** (Tabela 6, entrada 5) foi analisado através de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 13) e  $^{13}$ C (Figura 14).



Figura 13: Espectro RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 186e.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **186e** foi observado um dubleto com deslocamento químico em 7,90 ppm com integral 1 e J= 2,1 Hz, um outro dubleto em  $\delta$  7,60 com integral 1 e J= 8,3 Hz, um duplo dupleto em  $\delta$  7,40, integral 1 e J= 8,3 e 2,1 Hz, todos esses sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático, este padrão demonstra que a substituição ocorreu na posição *orto* ao anel oxazolínico, um singleto em  $\delta$  4,14 integral 2 referente aos hidrogênios metilênicos e um singleto em  $\delta$  1,41 integral 6 referente aos hidrogênios metílicos.



Figura 14: Espectro RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 186e.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foi possível observar dez sinais com deslocamento químico entre 161,3 e 28,1 ppm, os sinais mais deslocados são referentes aos carbonos quaternários, os sinais entre  $\delta$  141,5 e  $\delta$  139,1 são referentes aos carbonos metínicos do anel aromático, os sinais em  $\delta$  93,9 e  $\delta$  92,9 são referentes aos carbonos ligados ao átomo de iodo, o sinal em  $\delta$  79,5 referente ao carbono metilênico e o sinal em  $\delta$  28,1 referente aos carbonos metílicos.

Outro ponto muito importante a ser destacado nessas reações é o fato de que não foi observada a formação de produtos característicos da formação de intermediários do tipo benzino, por exemplo, de adição da tetrametilpiperidina à molécula. No entanto, é bem conhecido na literatura (GANT e MEYERS, 1994), (RATHMAN e BAILEY, 2009), (PANSEGRAU, RIEKER e MEYERS, 1988), (MEYERS e PANSEGRAU, 1985), (MEYERS e PANSEGRAU, 1983) que a litiação de haletos de arila pode ser complicada devido à formação de intermediários de arino (Esquema 56). Contudo, estudos pioneiros de Meyers e colaboradores mostraram que benzino-oxazolinas são facilmente geradas pela *orto*-litiação de fenil-oxazolinas substituídas com cloro e iodo na posição *meta* através do aquecimento da mistura reacional de -78°C a -15°C. (GANT e MEYERS, 1994), (RATHMAN e BAILEY, 2009), (PANSEGRAU, RIEKER e

MEYERS, 1988), (MEYERS e PANSEGRAU, 1985), (MEYERS e PANSEGRAU, 1983).

Em contraste, neste estudo, as *meta*-flúor, bromo, cloro e iodo fenil-oxazolinas, foram metaladas a temperatura ambiente utilizando TMPMgCl·LiCl e não foram detectados subprodutos derivados da formação de benzino tais como regioisômeros do tipo **189a** ou **189b**.





Assim, a fim de complementar o estudo de metalação dirigida regiosseletiva mediada por amidetos de magnésio e para comparar com os resultados obtidos, realizou-se um estudo de termoquímica computacional para obter os valores teóricos de pKa de cada hidrogênio do anel aromático.

A utilização da 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 aromáticos e heterocíclicos (CHEVALLIER et al., 2011, 2012; FRISCHMUTH et al., 2014; HALAUKO et al., 2010; KADIYALA et al., 2013; SNÉGAROFF et al., 2011).

Frischmuth e colaboradores, com o auxílio da termoquímica computacional, estudaram a metalação regiosseletiva de derivados tiofênicos utilizando amidetos de lítio, 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).

Com intuito de prever os possíveis sítios para ataque de um nucleófilo (base), buscou-se através de estudos de termoquímica computacional uma previsão de qual hidrogênio seria o mais ácido nos sistemas estudados. Os estudos computacionais foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Ricardo Lourenço Vessecchi, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP, que vem desenvolvendo modelos para estudos em fase gasosa e condensada. (VESSECCHI e GALEMBECK, 2008; VESSECCHI et al., 2011).

Inicialmente, buscou-se os confôrmeros mais estáveis para as halo-fenil-2oxazolinas, utilizando modelos fundamentados na mecânica molecular. Posteriormente, os confôrmeros que apresentaram menor energia foram submetidos à otimização da geometria empregando o modelo químico-quântico B3LYP/6-31+G(d,p) (BECKE, 1993; LEE, YANG e PARR, 1988; DITCHFIELD, HEHRE e POPLE, 1974) implementado no programa Gaussian 03. O sistema solvente (THF) foi considerado pelo modelo do continuo de polarizabilidade (PCM) e a energia de Gibbs foi obtida utilizando o mesmo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).(BECKE, 1993; LEE, YANG e PARR, 1988; DITCHFIELD, HEHRE e POPLE, 1974)

Os valores de pKa demonstrados na figura 14, foram obtidos por empregar-se uma reação do tipo isodésmica entre uma molécula de oxazolina e cada ânion formado pela desprotonação de um dos possíveis hidrogênios ácidos. A aplicação dessas reações permite obter resultados menos especulativos, pois combinam-se valores experimentais com os resultados obtidos através da química computacional. Fenil-oxazolina







Cloro-fenil-oxazolinas





## **Bromo-fenil-oxazolinas**

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

O estudo computacional demonstrou que os hidrogênios mais ácidos, em THF, são os da posição *orto* aos halogênios com valores de pKa que variaram de 11 a 37. Após as análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT das moléculas funcionalizadas, verificou-se que as metalações não estavam ocorrendo na posição do hidrogênio mais ácido do anel aromático. Estes resultados indicam que a base mista de lítio e magnésio (TMPMgCl·LiCl) utilizada, não promove uma reação cinética removendo o hidrogênio mais ácido. Em contrapartida, a TMPMgCl·LiCl não é tão forte quanto às bases de lítio, mas possuem uma ótima

capacidade de magnesiação com grupos *orto* dirigentes como 2-oxazolinas, ésteres, metoxilas e nitrilas. (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2008; ROHBOGNER, WIRTH e KNOCHEL 2010) Estes grupos ativam a ligação Mg-N gerando um caráter *ato* na base e este efeito eletrônico aumenta a polarizabilidade da ligação Mg-N(TMP) e consequentemente induz a desprotonação na posição *orto* ao anel oxazoliníco (**Esquema 57**).



Esquema 57: Proposta mecanística de complexação da TMPMgCl·LiCl com o anel oxazolínico.

## 3.1.8 Funcionalização de Oxazolinas-piridínicas

Prosseguindo os estudos de metalação com a TMPMgCl·LiCl substratos heterocíclicos foram preparados a partir de carbonitrilas piridinícas. A metodologia utilizada na preparação de oxazolinas-piridinicas foi descrita por Seeliger e seus colaboradores (WITTE e SEELINGER 1974)).

De acordo com esta metodologia, diferentes piridinas carbonitrilas (**192a-c**) (Esquema 58) reagiram com aminoálcool mediada na presença de cloreto de zinco (10 mol %) sob refluxo de 12 horas utilizando clorobenzeno como solvente. Estas condições reacionais forneceram as desejadas oxazolinas-piridínicas com excelentes rendimentos, de acordo com a tabela (Esquema 58):



Esquema 58: Esquema geral de preparação das oxazolinas-piridínicas.



Tabela 7: Preparação de oxazolinas-piridínicas (193a-c) a partir de nitrilas.

Com o sucesso alcançado na obtenção das oxazolinas-piridínicas do tipo **193**, foram iniciados alguns estudos com a TMPMgCl·LiCl, a princípio, os substratos estudados foram a 3-oxazolina-piridínica (**193b**) e 4-oxazolina-piridínica (**193c**) demonstrando boa reatividade em reações de desprotonação a temperatura ambiente.

Portanto, os estudos foram continuados utilizando os substratos **193b** e **193c**, os quais sofreram desprotonação mediada por TMPMgCl·LiCl com subsequente reação com diferentes eletrófilos tais como aldeídos, difenildisseleneto, haletos dentre outros (Esquema 59) (Tabela 8).



Esquema 59: Metalações de oxazolinas-piridínicas (195).

Com a finalidade de ampliar nossos estudos, utilizamos o intermediário organomagnésio (**194**) formado em reações de acoplamento cruzado de Negishi para obtenção de compostos biarílicos. Essas reações foram também conduzidas sob condições brandas (25°C) e com rendimentos que variaram de 55% a 75% (Entrada 1 a 9) (Tabela 8).

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento <sup>a,</sup>
			(%)
1	PhSeSePh	Se O N 195a	70% <sup>a</sup>
2	PhSSPh	S N 195b	75% <sup>a</sup>
3	PhCHO	OH <sub>O</sub> N 195c	60% <sup>a</sup>
4	I <sub>2</sub>	N N 195d	68% <sup>a</sup>
5	PhSSPh	N N S	74% <sup>a</sup>

**Tabela 8**: Produtos da reação de metalação das 3 e 4 oxazolina-piridínica comTMPMgCl·LiCl.



a) Reação de metalação seguida pela adição de diferentes eletrófilos. b) Reação de metalação seguida pela transmetalação com  $ZnCl_2$  e adição de  $Pd(PPh_3)_4$  e para reação de acoplamento de Negishi.

De acordo com os resultados obtidos na tabela acima, fica evidente que a desprotonação realizada com a base de magnésio ocorre seletivamente na posição *orto* ao anel oxazolínico. A capacidade de complexação do magnésio da base com estrututuras nitrogenadas é conhecida, (KLATT, et al., 2014) o anel oxazolínico tem uma dupla influência racionalizada em termos de efeitos de proximidade na indução de complexos, (BEAK e MEYERS, 1986) e o seu efeito indutivo aumenta a acidez do hidrogênio situado em *orto* e assim, eles interagem com amidetos de magnésio

dirigindo-o ao sítio de desprotanação, permitindo a formação de uma espécie *orto*magnesiada estabilizada por quelação. (SOUZA e ALMEIDA, 2002).

Para confirmar as estruturas propostas, análises espectroscópicas de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e foram realizadas e estão apresentadas a seguir:



Figura 16: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195d.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H observou-se um singleto em  $\delta$  8.97 integral 1, um dupleto em  $\delta$  8,50 (*J*= 5,0 Hz), integral 1 e outro dupleto em  $\delta$  7,49 (*J*= 5,0 Hz) integral 1, todos esses sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático, um singleto em  $\delta$  4,10, integral 2, referente aos hidrogênios metilênicos e um singleto em  $\delta$  1,36, integral 6 referente aos hidrogênios metílicos do anel oxazolínico.



No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **195d** foram observados os sinais caracterísiticos do anel oxazolínico e do anel piridínico. O sinal em  $\delta$  160,4 refere-se ao carbono quaternário do anel oxazolínico ligado a piridina e os outros sinais entre  $\delta$  158,6 e 124,7 refere-se aos carbonos do anel piridínico, é importante destacar que o sinal com deslocamento em 93,5 está mais blindado pois refere-se ao carbono no qual está ligado o átomo de iodo e os outro sinais  $\delta$  79,6 68,6 e 28,1 referem-se ao carbono metilênico, carbono não hidrogenado e aos carbonos metílicos respectivamente ao anel oxazolínico.

Em particular, os estudos de regiosseletividade com a 2-piridina oxazolina apresentaram-se alguns inconvenientes, visto que esse substrato não estava reagindo na presença da base TMPMgCl·LiCl. (**Esquema 60**)



Esquema 60: Tentativa de metalação da 2-oxazolina-piridina.

Uma triagem com cerca de 12 experimentos foi realizada na tentativa de metalação deste substrato, variando-se a quantidade de base no meio reacional e o tempo das reações, utilizando-se como eletrófilo o iodo molecular. As reações foram acompanhadas por CCDC (Cromatografia em Camada Delgada Comparativa), CG-FID (Cromatografia Gasosa com Detector por Ionização em Chama) e CG-EM (Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massas) e não foi observada a formação do produto esperado. Portanto, a desprotonação da 2-piridina-oxazolina provavelmente não deve ter ocorrido.

Devido aos problemas encontrados nessa reação de metalação, alguns protocolos alternativos foram considerados, como por exemplo, a utilização de sais metálicos como ZnCl<sub>2</sub> e BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (DONG et al., 2009; JARIC et al., 2010, DONG et al., 2010; FRISCHMUTH et al., 2014; KLATT et al., 2014). Esses ácidos de Lewis são bem conhecidos na literatura por complexarem com compostos nitrogenados, deixando-os mais reativos. (DONG et al., 2009; JARIC et al., 2011; MANOLIKASES, et al., 2013).

Assim, no decorrer dos nossos estudos alguns testes foram realizados adicionando-se solução de ZnCl<sub>2</sub> em THF na 2-oxazolina-piridínica e logo em seguida adição da TMPMgCl·LiCl (Esquema 61). Nos primeiros experimentos essas reações foram realizadas à temperatura ambiente e verificaram-se apenas traços da 2-oxazolina-piridina iodada. Com isso, optou-se pelo aquecimento da mistura reacional a 50 °C por 3 horas, onde foi possível observar o produto esperado em conversões satisfatórias.



Esquema 61: Reação de metalação da 2-oxazolina-piridínica.

Alguns resultados dos testes de funcionalização deste substrato utilizando diferentes eletrófilos estão apresentados na tabela abaixo.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Composição via CG-FID (%)
1	$I_2$	N 196a	MP:15% Produto: 85%
2	PhSSPh	SPh O N N 196b	MP: 15% Produto: 85%
3	PhSeSePh	SePhO N N 196c	MP: 15% Produto: 85%
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	NO <sub>2</sub> O N N 196d	MP: 30% Produto: 70%
5	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	CI O N N 196e	MP: 25% Produto: 75%

**Tabela 9**: Funcionalização da 2-oxazolina-piridina com diferentes eletrófilos e acoplamento cruzado de Negishi.

A fim de melhorar as conversões cromatográficas e o tempo reacional optou-se pela utilização das metalações seguida por reações de Negishi em micro-ondas, visto que esta técnica está sendo amplamente utilizada devido à redução do tempo reacional, levando ao aumento do rendimento da reação desejada e diminuindo a velocidade de reações secundárias, resultando assim em maior eficiência (Esquema 62 e tabela 10) quando comparada com as mesmas reações realizadas utilizando aquecimento convencional (Tabela 9). (GENOV, ALMORIN e ESPINET, 2007; WUNDERLICH e KNOCHEL, 2008; CRESTEY e KNOCHEL, 2010; MEHTA e EYCKEN, 2011).



Esquema 62: Metalação da 2- oxazolina-piridina seguida por acoplamento cruzado de Negishi em microondas.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Composição via
			CG-FID (%)
1	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	O N 196e	MP: 10% Produto: 90%
2	<i>p</i> -IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O N 196f	MP: 5% Produto: 95%
3	o-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C O N 196g	MP: 5% Produto: 95%
4	<i>m</i> -BrC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	O N 196h	MP: 10% Produto: 90% <b>Rendimento</b> Isolado: 60%

**Tabela 10:** Reações de metalação seguidas por acoplamento cruzado de Negishi em micro-ondas.

Essas reações de metalação seguida por reação de acoplamento de Negishi utilizando micro-ondas mostraram-se mais eficientes em relação ao tempo reacional e a rendimento de produto formado (analisado via CG-FID e CG-EM) quando comparado ao método utilizando aquecimento convencional.

Os produtos obtidos na tabela **10** foram submetidos à purificação por cromatografia em coluna *flash*, porém não foi observada a purificação dos mesmos verificando-se que esses produtos estavam retidos na coluna cromatográfica.

Devido aos problemas encontrados nessas purificações, uma opção foi a utilização de trietilamina para a neutralização da sílica gel, e com isso, foi possível a obtenção de apenas um dos compostos sintetizados, o composto **196h** foi submetido a análise espectroscópica de RMN de <sup>1</sup>H, conforme mostrado abaixo.



Figura 18: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 196h.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **196h**, foi possível observar um duplo dupleto em  $\delta$  8,57 com *J*=4,6 e 1,6 Hz, típicos de acoplamento *orto* e *meta* em piridinas com integral 1 atribuído ao hidrogênio vizinho ao nitrogênio do anel piridínico, outro duplo dupleto em  $\delta$  7,72 com *J* =7,8 e 1,5 Hz, integral 1, atribuído ao hidrogênio em para ao nitrogênio da piridina, em  $\delta$  7,34 um multipleto com integral 2, em  $\delta$  7,30 outro duplo dupleto, com *J*= 4,9 e 2,9 Hz, integrando para um hidrogênio, e outro duplo dupleto em  $\delta$  7,11, com *J* 4,9 e 1,3 Hz, integral 1.

Assim como realizado no trabalho com as haloariloxazolinas, cálculos teóricos foram realizados para as oxazolinas piridínicas estudadas com o objetivo de racionalizar os resultados experimentais. Os valores de pKa obtidos pelos cálculos teóricos estão demonstrados na figura 19.



Figura 19: Valores de pKa calculados para os átomos de hidrogênio das piridinaoxazolina.

O estudo computacional demonstrou que os hidrogênios mais ácidos para a 2 e 3 oxazolina piridínica em THF, são os da posição C-4 do anel piridínico e no caso da 4- oxazolina-piridínica o hidrogênio mais ácido é na posição C-3 pKa= 28,8.

Comparando os resultados teóricos citados acima com os experimentais (Tabelas 8, 9, 10) pode ser observado que a metalação vem ocorrendo na posição *orto*-oxazolínica e não necessariamente no hidrogênio mais ácido segundo os estudos de pKa (Figura 19).

É importante destacar que no caso de oxazolinas-piridínicas, a TMPMgCl·LiCl poderia complexar com o nitrogênio do anel piridínico, onde ocorreria a desprotonação em *orto* ao nitrogênio piridínico, porém com os dados apresentados neste estudo foi verificado que as desprotonações estão ocorrendo em *orto* ao anel oxazolínico, isso pode ser explicado pelo alto poder de complexação da base TMPMgCl·LiCl com grupos dirigentes (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2008; ROHBOGNER, WIRTH e KNOCHEL, 2010).

Dando continuidade aos estudos de metalação com oxazolinas-piridínicas, nossos esforços foram concentrados na preparação de oxazolinas-piridínicas quirais. As oxazolinas quirais vem sendo amplamente utilizadas como ligantes em reações estereosseletivas. (CARROL e GUIRY 2014; MARQUES et al., 2015). Por isso, nossos estudos foram ampliados na funcionalização de ozaxolinas quirais.

Com este intuito, um novo substrato foi planejado para aplicar a metodologia já desenvolvida de funcionalização induzida por TMPMgCl·LiCl. Para esta finalidade,

seguindo a metodologia já descrita, (WITTE e SEELINGER, 1974) utilizando-se o aminoálcool quiral (R)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol e cloreto de zinco a piridina-oxazolina quiral foi sintetizada com rendimento de 95% (Esquema 63).



Esquema 63: Preparação de piridina-oxazolina quiral a partir de nitrila.

Para confirmação do produto **199** análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas e os sinais dos espectros estão apresentados abaixo (Figura 20 e 21).



Figura 20: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, foram observados sete sinais. O sinal mais deslocado é atribuído como um duplo dupleto em  $\delta$  8,64 *J*= 4,4 Hz e 1,6 Hz integrando

para dois hidrogênios e outro duplo dupleto em  $\delta$  7,73 *J*=4,4 Hz e 1,6 Hz também integrando para dois hidrogênios. Estes sinais são referentes aos hidrogênios do anel piridínico. Um multipleto em  $\delta$  4,40 integral 1 sugerindo a presença de um hidrogênio metínico no anel oxazolínico, um multipleto em  $\delta$  4,09 com integral 2 referente aos hidrogênios metilênicos também do anel oxazolínico, outro multipleto em  $\delta$  1,80, integrando para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio metínico do grupo *i*-propil ligado ao anel oxazolínico , e por último dois duplos dupletos em  $\delta$  0,94 J= 6,8 Hz, integral 3 atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila.



Figura 21: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, observaram-se nove sinais, sendo que o sinal mais desblindado em  $\delta$  161,5 sugere que seja o carbono quaternário do anel oxazolínico, um sinal em  $\delta$  150,0 correspondente aos carbonos equivalentes vizinhos ao nitrogênio do anel piridínico, um sinal em  $\delta$ 135,5 referente ao carbono quaternário do anel oxazolínico, outro sinal em  $\delta$  122,1 atribuído aos dois carbonos equivalentes do anel piridínico, e outros cinco sinais em uma faixa de 72,8 e 18,1 referentes aos carbonos metínicos, metilênicos e metílicos atribuídos aos anel oxazolínico e grupo *iso*-propil presentes na molécula. Com todos esses dados descritos foi possível confirmar a obtenção do produto desejado.

Com o novo substrato sintetizado, iniciaram-se as reações de metalação, seguindo o mesmo protocolo para a desprotonação da 4-oxazolina-piridínica **199** que foi descrito anteriormente. (**Esquema 64**).



Esquema 64: Desprotonação regiosseletiva da 4-piridina-oxazolina-quiral.

Após aplicar a metodologia já desenvolvida, o intermediário organomagnésio formado foi reagido com diferentes eletrófilos. Os resultado obtidos estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 11).

Tabela 11: Funcionalização da 4-oxazolina-piridínica com diferentes eletrófilos.								
Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento					
			Isolado (%)					
1	$I_2$		80					



Os estudos de metalação para este substrato foram satisfatórios, e os produtos purificados foram submetidos a análises espectroscópicas. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da molécula **200a**, estão apresentados abaixo:



Figura 22: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 200a.

Comparando-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do material de partida **199**, com o do produto **200a**, é possível observar que a desprotonação da base está ocorrendo em *orto* ao anel oxazolínico, pois o espectro apresenta um singleto em  $\delta$  9,00 atribuído ao hidrogênio metílico entre o nitrogênio do anel piridínico e o átomo de iodo, um dupleto em  $\delta$  8,51 *J*= 5,0 Hz e um duplo dupleto em  $\delta$  7,51 *J*= 5,0 e 0,8 Hz todos integrando para um hidrogênio. Com os sinais atribuídos é possível confirmar a estrutura do composto **200a**.

Neste mesmo intuito de obter compostos altamente funcionalizados e quirais, foi também testado a 2,6- *bis*-(*4S*)-isopropil-2-oxazolina-piridina, a qual pode ser facilmente adquirida comercialmente. (Figura 23).



Figura 23: 2,6- bis-(4S)-isopropil -2- oxazolina piridínica.

Com a *bis*- oxazolina-piridínica, foram iniciados alguns estudos com a TMPMgCl·LiCl, e este substrato demonstrou boa reatividade a temperatura ambiente. Assim, foram realizadas várias reações dos intermediários organomagnésio derivados da *bis*-oxazolina-pirinina com uma variedade de eletrófilos tais como aldeídos, difenildiselento, difenildisulfeto e haletos (Esquema 65). Os resultados obtidos podem ser observados na tabela 7.



Esquema 65: Funcionalização da bis-oxazolina-piridina.

Tabela	12:	Produtos	da	reação	de	metalação	da	bis-oxazolina-piridina	com	а
TMPMg	cl.L	iCl.								





Essas reações foram acompanhadas por CG-FID, CG-EM, apresentando altas conversões cromatográficas, porém vários problemas estão sendo encontrados em relação à purificação destes compostos pelos métodos convencionais. Portanto, com o grande interesse de obtenção destes compostos, outros métodos de purificação serão avaliados em uma etapa posterior a esta tese.

## 3.2 Funcionalização de Dioxinonas

Como citado anteriormente, a utilização de reagentes organometálicos, assim como as bases organometálicas derivadas de magnésio e lítio já vem sendo aplicadas na funcionalização de vários anéis aromáticos e heterocíclicos, (WUNDERLICH, et al, 2010; MELZING, et al, 2011; AMARAL, et al, 2015; BATISTA, et al, 2015) contudo sua reatividade frente a importantes substratos ainda não foi apropriadamente estudada. Este é o caso do ácido salicílico e de seus análogos, que além da conhecida atividade analgésica e anti-inflamatória (VIEGAS, BOLZANI e BARREIRO, 2010), vem sendo também testados contra a obesidade (SHRESTHA, et al., 2007).

Embora a metalação da dioxinona derivada do ácido salicílico tenha precedente na literatura, (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; YOSHINO, SATO e HIRAMA, 2012) sendo esta estratégia inclusive aplicada na síntese dos produtos naturais ácido 6-hexilsalicílico e asperciclidas A e B, um estudo metodológico envolvendo outras dioxinonas e o uso de diferentes eletrófilos ainda não foi realizada.

Assim, o principal objetivo desta parte do trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia que permita a funcionalização de dioxinonas utilizando bases organometálicas que poderá resultar na preparação de derivados do ácido salicílico altamente funcionalizados.

Os estudos iniciaram-se visando à produção de dioxinonas, a partir da proteção simultânea da função ácido carboxílico e da hidroxila que é estratégica e relevante, devido à economia de uma etapa de proteção. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico (DUSHIN e DANISHEFSKY, 1992; HADFIELD et al., 1994; MACHOTTA STRAUB e OESTREICH 2007) a fim de encontrar-se uma metodologia viável, que apresentasse resultados satisfatórios. Foram encontradas poucas referências acerca desse tipo de reação, mas nenhuma que contemplasse apenas a molécula de ácido salicílico.

## 3.2.1 Preparação das Dioxinonas.

A primeira metodologia aplicada, (HOLLOWAY, HUGEL e RIZZACASA, 2003) utilizou-se dimetilaminopiridina, (HÖFLE, STEGLICHe VORBRÜGGEN, 1978) dimetoxietano como solvente, cloreto de tionila e acetona seca. Em seguida, a principal etapa da metodologia consistia na adição contínua e lenta de cloreto de tionila, o que forneceu a dioxinona **204** com 25% de rendimento (Esquema 66).



Esquema 66: Reação de proteção do ácido salicílico com acetona

Esta reação foi realizada por diversas vezes a fim de obter-se o produto desejado para posterior aplicação das bases organometálicas de lítio e magnésio. No entanto, seu rendimento sempre foi muito inferior ao esperado. Além disso, várias outras dificuldades foram encontradas, com a formação de ácido clorídrico e dióxido de enxofre ao final da reação, dois subprodutos com odores extremamente desagradáveis, sem contar na dificuldade em neutralizar o ácido.

Para solucionar estes problemas, após o término da reação foi adicionado solução saturada de bicarbonato de sódio e pouco produto foi obtido após a purificação. Uma alternativa foi à adição de bicarbonato de sódio sólido, visto que o excesso de água poderia estar contribuindo com a hidrólise da dioxinona. No entanto foi observado a formação de quantidades irrelevantes do produto com recuperação do material de partida. Por fim, após a purificação deste, obteve-se um rendimento isolado de 25%, sendo inviável a aplicação desta metodologia para a preparação deste composto. Embora os dados da literatura indiquem que o rendimento desta reação esteja entre 50-56%, (HADFIELD, et al., 1994) em nosso laboratório, os rendimentos isolados variaram entre 20 a 25%.

Na tentativa de contornar os rendimentos obtidos anteriormente, o próximo passo foi examinar a metodologia proposta por Bajwa e colaboradores (BAJWA e JENNINGS, 2006), na qual é empregado o ácido trifluoroacético (TFA), anidrido trifluoroacético (TFAA) e acetona. Porém, o produto desejado foi obtido em rendimento menor (15%) (Esquema 67).



Esquema 67: Preparação da dioxinona 204.

Nesta reação (Esquema 68 do mecanismo) a acetona remove o hidrogênio ácido do ácido trifluoracético ficando protonada, dessa forma a hidroxila na posição *orto* em relação à função ácido carboxílico ataca a carbonila da acetona com posterior eliminação de água. A hidroxila do ácido carboxílico ataca então a carbonila formada com posterior regeneração do ácido trifluoracético (Esquema 68). O anidrido trifluoracético pode contribuir com a reação através da acilação do álcool formado na segunda etapa, promovendo assim a saída deste na forma do próprio ácido trifluoracético. Além disso, sua presença se faz necessária para eliminar moléculas de água, as quais podem ser provenientes da formação *in situ* ou até mesmo dos próprios reagentes utilizados, protegendo assim o produto formado da hidrólise.



Esquema 68. Mecanismo de formação da dioxinona 204.

Da mesma forma que no caso anterior, apesar da literatura indicar rendimentos por volta de 40%, (ISLAN et al., 2006; RUSSEL, DUSHIN e DANISHEFSKY, 1992) os resultados obtidos não foram satisfatórios. Em nosso laboratório os rendimentos não ultrapassaram de 15%.

Acredita-se que o produto tenha hidrolisado durante o processo de purificação, pois durante as reações foram observadas altas conversões por cromatografia gasosa. Contudo, foram realizadas várias tentativas de purificação dos produtos utilizando outros tipos de fase estacionária como exemplo alumina neutra além do uso de 1% de trietilamina na fase móvel e os rendimentos continuaram baixos.

Uma terceira metodologia foi testada visando conseguir o produto puro por recristalização. Neste método a dioxinona poderia ser obtida a partir da reação do salicilato **203** com anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O), acetona e ácido sulfúrico em quantidades catalíticas (Esquema 69). (MOCHATTA, STRAUB, OESTREICH, 2007).



Esquema 69. Preparação da dioxinona 204 utilizando Ac<sub>2</sub>O, acetona e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

A proposta mecanística pelo qual o produto é formado está representada na figura abaixo (Esquema 70).



Esquema 70. Proposta mecanística de formação da dioxinona 203 partir de 204, Ac<sub>2</sub>O, acetona e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Embora várias tentativas tenham sido realizadas não foi possível obter o produto puro desejado por recristalização. Assim, após a reação o material bruto foi submetido à coluna cromatográfica convencional e o rendimento do composto de interesse foi de 40%. Assim, conclui-se que o problema das outras duas metodologias testadas pode não ser a etapa de purificação mas sim o "quench" da reação. Assim, enquanto no primeiro caso há HCl gerado na etapa de preparação do cloreto de ácido, no segundo caso há excesso de TFA, que pode catalisar a hidrólise no momento do "quench" aquoso. Nestes dois casos, mesmo quando uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi utilizada, o produto hidrolisado sempre apareceu como majoritário.

De acordo com esta metodologia, outras dioxinonas substituídas foram sintetizadas com bons rendimentos, conforme apresentado na tabela 13.



Esquema 71: Preparação das dioxinonas 204 a-d.

Rendimento Entrada Ácido Benzóico Produto Isolado (%) .OH 0. Ο Q HO 1 50% 203a 204a HO റ Ο HO 2 30% CI CI 203b 204b HO HO 3 30% Br Br 204c 203c HO O Ο HO 4 50% ÓMe ÓМе 204d 203d

Tabela 13: Síntese de dioxinonas a partir do ácido salicílico.

Os testes de metalação deste substrato foram iniciados com o amideto misto de lítio e magnésio (TMPMgCl·LiCl), e não levaram a resultados satisfatórios. Por outro lado, como descrito na literatura, (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; YOSHINO, SATO e HIRAMA, 2012) a dibase mista de lítio e magnésio TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl é uma boa opção para metalação de dioxinonas aromáticas (Esquema 72).



Esquema 72: Preparação de dioxinonas funcionalizadas 206a-j.

Com o protocolo de metalação definido, investigou-se a aplicação deste bisamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio (TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl) na síntese de dioxinonas funcionalizadas com diferentes grupos funcionais, ampliando assim o potencial desta reação na preparação de derivados do ácido salicílico funcionalizados.

Nesses estudos, investigou-se a metalação de diferentes dioxinonas com grupos doadores e retiradores de elétrons, assim como, da dioxinona sem substituinte.

Tabela	14:	Produtos	obtidos	pela	metalação	de	arenos	com	$TMP_2Mg \cdot 2LiCl$	e	reação
com dif	eren	tes eletróf	ilos.								

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento	
			Isolado (%)	
1	I <sub>2</sub>		82%	
2	PhSSPh	O O SPh 206b	80%	





Para confirmação dos produtos, análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas e os sinais dos espectros estão apresentados abaixo (Figura 24 e 25).



Figura 24: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206a.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H pode-se observar quatro sinais. Na região dos hidrogênios aromáticos, observou-se um sinal em  $\delta$  7,69 com multiplicidade duplo dupleto, *J*= 1,0 e 8,0 Hz, integrando para um hidrogênio, outro sinal em  $\delta$  7,07, tripleto *J*= 8,0 Hz, integral 1 e outro sinal com deslocamento químico em 6,90 ppm, multiplicidade duplo dupleto J= 1,0 e 8,0 Hz, integral 1. Um outro singleto foi em  $\delta$ 1,65 ppm integral 6, referente aos hidrogênios metílicos.



Figura 25: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para o composto 206a.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foram observados nove sinais, um sinal em  $\delta$  158,4 referente ao carbono carbonílico da dioxinona, um sinal característico em  $\delta$  95,4 referente ao carbono quaternário no qual o iodo foi inserido, este efeito de blindagem desse carbono, provavelmente está relacionado ao efeito do átomo pesado (JENSEN, 1999) que conseqüentemente sofre uma forte influência na estrutura eletrônica da molécula. E um sinal em  $\delta$  25,6 referente aos carbonos metílicos.

Com as análises espectroscópicas, foi possível observar que a metalação da dioxinona **206a** estava ocorrendo em *orto* a carbonila, acredita-se que o magnésio se complexa com o oxigênio da carbonila, (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007) tornando-se o hidrogênio na posição *orto* mais susceptível a sofrer a desprotonação pelo reagente organometálico.

No caso das dioxinonas substituídas com grupos retiradores de elétrons como Cl e Br em *meta* a carbonila, as desprotonações também ocorreram em *orto* a carbonila, (Entrada 9, 10 e 11, Tabela 14).

Para confirmação do produto **206g**, análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas e os sinais dos espectros estão apresentados abaixo (Figura 26 e 27).


Figura 26: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206g.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H pode-se observar somente três sinais. Na região dos hidrogênios aromáticos, observou-se um sinal em  $\delta$  7,54 com multiplicidade dupleto, *J*= 8,7 Hz, integrando para um hidrogênio, outro sinal em  $\delta$  6,89, dupleto *J*= 8,7 Hz, integral 1, sugerindo que a funcionalização com iodo ocorreu em *orto* a carbonila, em razão de os dois hidrogênios presentes na região de aromáticos apresentarem constante de acoplamento próximo de nove, típico de acoplamento *orto* em anel aromático. Um outro sinal bem evidente, refere-se a um singleto em  $\delta$ 1,65 integral 6, referente aos hidrogênios metílicos da dioxinona.



Figura 27: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para o composto 206g.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C foram observados nove sinais, um sinal em  $\delta$  157,8 referente ao carbono carbonílico da dioxinona, um sinal característico em  $\delta$  100,3 referente ao carbono quaternário no qual o iodo foi inserido, este efeito de blindagem desse carbono, também está relacionado ao efeito do átomo de iodo (JENSEN,1999) que consequentemente sofre uma forte influência na estrutura eletrônica da molécula. E um sinal em  $\delta$  25,5 referente aos carbonos metílicos.

Já na dioxinona substituída com o grupo doador de elétron em *para* a carbonila (OMe) a desprotonação ocorreu de forma diferente. Como pode-se observar, a funcionalização ocorreu em *orto* ao grupo metoxila (Entrada 11, Tabela 14). Contudo, o efeito *orto*-dirigente do grupo metoxila certamente contribuiu para que o produto fosse obtido com uma regiosseletividade diferente.

Análise espectroscópica de RMN de <sup>1</sup>H foi realizada para a confirmação dessa funcionalização (Figura 28).



Figura 28: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl3, 400 MHz) do composto 206i.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **206i** apresentou somente quatro sinais. Dois dupletos na região de hidrogênios aromáticos em  $\delta$  7,98 J= 8,6 Hz, integral 1,  $\delta$  6,57, J= 8,6 Hz, integral 1, diante destes valores de constante de acoplamento é possível observar que os dois hidrogênio estão acoplando entre si com valores de J típicos de acoplamento em *orto* em anéis aromáticos. Foram observados dois singletos um com deslocamento químico em 3,91 ppm integral 3 atribuído aos hidrogênios da metoxila, e um sinal em  $\delta$  1,70 integral 6 atribuído aos hidrogênios metílicos.

Devido ao sucesso observado nos estudos de metalação das dioxinonas, optou-se por estudar a aplicação da metodologia na síntese de um produto natural, no caso da caramboxina **207** e de um análogo sintético **208**. Cabe mencionar que a caramboxina está sendo alvo de vários estudos clínicos devido a sua alta toxicidade em pacientes que apresentam insuficiência renal crônica e foram intoxicadas depois da ingestão de *Averrhoa carambola* (NETO et al., 2008; GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).



Figura 29. Estrutura da caramboxina (207) e análogo (208).

Devido à necessidade de obtenção desta molécula a fim de ampliar estes estudos clínicos, foi proposta uma análise retrossintética utilizando um material de partida facilmente acessível, e previamente funcionalizado nas posições que necessitamos. Deste modo, utilizamos o ácido salicílico **203a** como material de partida.

Na análise retrossintética (Esquema 73) para o correlato da caramboxina envolve uma etapa simultânea de proteção do ácido carboxílico e da hidroxila para formação da dioxinona, (MARCHOTTA, STRAUB e OESTREICH, 2007). Seguida por uma etapa de *orto*-metalação da dioxinona com um amideto misto de lítio e magnésio, (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; YOSHINO, SATO e HIRAMA, 2012) o que forneceria o composto **206a**. Este composto foi submetido a uma reação de acoplamento do tipo Heck (CARLSTROM e FREDJ 1991) na presença do acrilato **210**, (FERREIRA et al., 1999) onde levaria a formação do  $\alpha$ -aminoéster **209** e por fim, uma reação de hidrogenação seguida de uma hidrólise para a formação do análogo proposto (**208**) (Esquema 73).



Esquema 73: Proposta retrossintética para análogo da caramboxina.

Como descrito anteriormente, a proposta sintética iniciou-se com a reação de proteção do ácido salicílico **204a** com rendimento de 50%, seguida pela metalação com a TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl, utilizando-se como eletrófilo o iodo molecular para a obtenção do composto iodado **206a**, isolado em 82% de rendimento (Esquema 74).



Esquema 74: Proteção do ácido salicílico seguida pela reação de metalação.

Paralelamente, foi sintetizado o intermediário acrilato **210**, que foi obtido em duas etapas reacionais, iniciando-se a partir de uma reação de proteção da serina com *di-terc*-butil-dicarbamato (Boc<sub>2</sub>O), com Et<sub>3</sub>N, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 68% de rendimento, seguido por uma desidratação com DMAP, formando o acrilato **210** com 70% rendimento (Esquema 75).



Esquema 75: Preparação do intermediário acrilato 210.

Para confirmação do acrilato **210**, análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas e os sinais dos espectros estão apresentados abaixo (Figura 28 e 29).



Figura 30: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl3 300 MHz) do acrilato 210.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do acrilato **210** (Figura 30), foi observado um dupleto em  $\delta$  6,35, *J*= 0,5 Hz integral 1 e outro dupleto em  $\delta$  5,65 *J*= 0,5 Hz integral 1, é importante destacar que as constantes de acoplamento desses sinais são típicos de hidrogênios vinílicos geminais. O singleto em  $\delta$  3,80 com integral 3, refere-se aos hidrogênios do grupo metoxila e o outro singleto em  $\delta$  1,47 com integral 9, refere-se aos hidrogênios do grupo terc butila do grupo Boc.



Figura 31: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz) do acrilato 210.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do acrilato foi possível observar sete sinais, os mais desblindados em  $\delta$  164,0 e  $\delta$  150,6 referem-se aos carbonos carbonílicos do éster metílico e terc butílico respectivamente. O sinal em  $\delta$  136,1 refere-se ao carbono vinílico e o sinal em 124,6 ao carbono metilênico. O sinal em  $\delta$  83,1 é atribuído ao carbono quaternário do grupo *terc* butil, o sinal em  $\delta$  52,3 é atribuído ao carbono metílico e por último, o sinal em  $\delta$  27,9 ao carbonos metílicos do gupo *terc* butil. Após as análises e as atribuições de todos os sinais dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C é possível confirmar a estrutura do acrilato (210).

A terceira etapa realizada foi uma reação de acoplamento de Heck com a iodo dioxinona **206a** e o acrilato **210** na presença de acetato de paládio Pd(OAc)<sub>2</sub>, brometo de *tetra*-butilamônio (Bu<sub>4</sub>NBr) e bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) em DMF, para a obtenção do  $\alpha$ -aminoéster **209**, porém a etapa de purificação deste composto não foi efetiva. Esforços estão sendo realizados na purificação do mesmo (Esquema 76).



**Esquema 76**: Rota sintética para a obtenção do análogo da caramboxina.

Após a obtenção do produto desejado **209** acreditamos que a conclusão desta síntese ocorrerá com sucesso devido as próximas etapas (hidrogenação e hidrólise) consistirem em etapas simples de execução e amplamente estudadas na literatura (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2007).

# Conclusão

#### 4. Conclusão

O estudo contemplou uma investigação metodológica sobre a funcionalização de 2-oxazolinas aromáticas e de dioxinonas utilizando reagentes organometálicos mistos de magnésio e de lítio. Neste contexto, os reagentes organometálicos foram preparados com sucesso e tiveram suas concentrações avaliadas através de titulações.

No caso das 2-oxazolinas, embora as reações de troca iodo-magnésio nos substratos iodados não tenham levado aos resultados esperados, um estudo complementar, envolvendo a base TMPMgCl·LiCl, levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia de funcionalização de halofenil-2-oxazolinas. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalação com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado. Os resultados deste trabalho foram recentemente publicados no *European Journal of Organic Chemistry* como *full paper*.

Na sequência do trabalho, a funcionalização de uma série de oxazolinaspiridinas com TMPMgCl·LiCl foi também avaliada, levando aos produtos desejados com um interessante controle de quimio- e regiosseletividade. Devido o crescimento da catálise assimétrica e a necessidade de novos catalisadores, decidimos ampliar os estudos de funcionalização utilizando oxazolinas quirais como substratos. Estes estudos resultaram na obtenção de compostos altamente funcionalizados o que nos mostra uma perspectiva de fácil e rápida obtenção de novos catalisadores quirais através desta metodologia.

Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização de dioxinonas, que são importantes precursores da síntese de produtos naturais. Nestes estudos, o uso da dibase TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl foi contemplado, e levou a produtos *orto* funcionalizados com grande seletividade. Neste caso, entretanto, a presença de grupos dirigentes competidores levou a funcionalização de outras posições do anel aromático.

Devido o sucesso alcançado na funcionalização de diversos substratos aromáticos, decidimos aplicar a metodologia de metalação para a obtenção de um análogo da caramboxina, um produto natural de grande interesse farmacológico. Neste contexto, a aplicação da metodologia desenvolvida para dioxinona resultou na obtenção do intermediário desejado com sucesso, portanto, tornando-se um material de partida eficiente para utilização na síntese total do análogo da caramboxina. Deste modo, em

uma etapa complementar a este trabalho a ser desenvolvida pelo grupo, esperamos com entusiasmo concluir a primeira síntese do análogo proposto.

Nestes estudos podemos concluir que a funcionalização de oxazolinas aromáticas, hetereoaromáticas, bem como quirais e as dioxinonas podem ser altamente funcionalizadas mediadas por amidetos de magnésio seguida por reações com eletrófilo ou acoplamento de Negishi. A metodologia desenvolvida permite a rápida e eficiente obtenção regiosseletiva de compostos de interesse.

# **Referências Bibliográficas**

# 5. Referências Bibliográficas

- Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7449-7453.
- Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Bérillon, L.; Dehmel, F.; Rottlander, M.; Knochel, P. Preparation of New Polyfunctional Magnesiated Heterocycles Using a Chlorine-Bromine-, or Iodine-Magnesium Exchange. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 4618-4634.
- Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.*, 1996, 96, 835-876.
- Amaral, M.F.Z.J.; Baumgartner, A.A.; Vessecchi, R.; Clososki, G.C. Directed metalation of 1-ester-substituted indolizines: base/electrophile controlled regioselective functionalization. *Org. Lett.*, 2015, 17, 238-241.
- Bajwa, N.; Jennings, M. P. Efficient and selective reduction protocols of the 2,2dimethyl-1,3-benzodioxan-4-one functional group to readily provide both substituted salicylaldehydes and 2-hydroxybenzyl alcohols. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 3646-3649.
- Barl, N. M.; Werner, V.; Samann, C.; Knochel, P. The halogen/magnesiumexchange using iprmgcl·licl and related exchange reagents. *Heterocycles*, 2014, 88, 827-844.
- Baron, O.; Knochel, P. Preparation and Selective Reactions of Mixed Bimetallic Aromatic and Heteroaromatic Boron-Magnesium Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3133-3135.
- Batista, J. H. C.; Dos Santos, F. M.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C. Directed functionalization of halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, *5*, 967-977.

- **9.** Beak, P.; Meyers, A. I. Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: reactions of organolithium compounds. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 356-363.
- 10. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652.
- Bedford, G.R.; Richardson, D.N. Preparation and identification of cis and trans isomers of a substituted triarylethylene. *Nature*, **1966**, *212*, 733.
- Bellamy, E.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. Ortodirected functionalization of arenes using magnesite bases. *Chem. Commun.*, 2010, 46, 7043-7045.
- Bolm, C.; Pupowicz, D. Magnesium promoted cyclopropanation reactions of allylic alcohols. *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 7349-7352.
- 14. Bolte, B.; Basutto, J. A.; Bryan, C. S.; Garson, M. J.; Banwell, M. G.; Ward, J. S. Modular total syntheses of the marine-derived resorcyclic acid lactones cochliomycins a and b using a late-stage Nozaki-Hiyama-Kishi macrocyclization reaction. *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 460-470.
- 15. Boudier, A.; Bromm, L.O.; Lotz, M.; Knochel, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, 4414-4435.
- 16. Boudet, N.; Knochel, P. Chemo- and regioselective functionalization of uracil derivatives, applications to the synthesis of oxypurinol and emivirine, *Org Lett.*, 2006, *8*, 3737-3740.
- **17.** Boudet, N. Polyfunctionalizations of N-Heterocycles via Chemo- and Regioselective Metalations . PhD Thesis, LMU Munchen, 2007.
- **18.** Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P. Multipke regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5525-5528.
- **19.** Boudet, N.; Dubbaka, S. R.; Knochel, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1715-1718.

- **20.** Boymond, L.; Rottlander, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 1701-1703.
- 21. Brase, S.; Encinas, A.; Keck, J.; Nising, C. F. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites. *Chem. Rev.*, 2009, 109, 3903-3990.
- 22. Bruckl, T.; Thoma, I.; Wagner, A. J.; Knochel, P.; Carell, T. Efficient synthesis of deazaguanosine-derived tRNA nucleosides PreQ0, PreQ1, and archaeosine using the turbo-grignard method. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, *34*, 6517-6519.
- 23. Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Quéquiner, G. synthesis of pyrazine alkaloids from botryllus leachi. Diazines 43. J. Org. Chem., 2005, 70, 2616-2621.
- 24. Carlstrom, A.S.; Fredj, T. Palladium-catalyzed bis-coupling of dihaloaromatics with 2-amidoacrylates., J. Org. Chem., 1991, 56, 1289-1293.
- 25. Carmona, R. C.; Schevciw, E. P.; Albuquerque, J. L. A.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. Joint use of microwave and glycerol-zinc (II) acetate catalytic system in the synthesis of 2-pyridyl-2-oxazolines. *Green Process Synth*, 2013, 2, 35-42.
- 26. Carrol, M. P.; Guiry, P. J. P, N Ligands in asymetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 819-833.
- 27. Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. Contra-Friedel–Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. *Chem. Commun.*, 2006, 13, 1393-1394.
- 28. Chang, J.; Zhao, K.; Pan, S. Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via DDQ promoted oxidative cyclization of phenolic Schiff bases—a solution-phase strategy for library synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 951-954.
- **29.** Chen, Y.H.; Sun, M.; Knochel, P. LiCl-mediated preparation of functionalized benzylic indium(III) halides and highly chemoselective palladium-catalyzed cross-coupling in a protic cosolvent.*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236-2239.

- **30.** Chevallier, F.; Mongin, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 595-609.
- **31.** Chevallier F.; Mongin, F. Lithiations and magnesiations on quinoline and isoquinoline. *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2013**, *31*, 93-129.
- 32. Choi, H. G.; Son, J. B.; Park, D-S.; Ham, Y. J.; Hah, J-M.; Sim, T. An efficient and enantioselective total synthesis of naturally occurring L-783277. *Tetrahedron Lett.*, 2010, *51*, 4942-4946.
- **33.** Clososki, G.C.; Rohbogner, C.J.; Knochel, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using TMP<sub>2</sub>Mg.2LiCl.,*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681-7684.
- 34. Rohbogner, C.J.; Clososki, G.C.; Knochel, P. A general method for meta and para functionalization of arenes TMP<sub>2</sub>Mg center dot 2LiCl. *Angew Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 1503-1507.
- **35.** Crestey, F.; Knochel, P. Regioselective functionalization of chlorophthalazine derivatives. *Synthesis*, **2010**, *7*, 1097-1106.
- 36. Dagousset, G.; François, C.; León, T.; Blanc, R.; Sansiaume-Dagousset, E.; Knochel, P. Preparation of functionalized lithium, magnesium, aluminum, zinc, manganese, and indium organometallics from functionalized organic halides. *Synthesis*, 2014, 46, 3133-3171.
- **37.** Delforne, E.; Bastide, J. Marine pyridoacridine alkaloids and synthetic analogues as antitumor agents. *J. Med. Res. Rev.*, **2003**, *23*, 234-252.
- **38.** Delgado, E. J. Theorical calculation of position coefficients of dimethoxypyrimidintlsalicylic acids. *J. Mol. Model*, **2010**, *16*, 1421-1425.
- **39.** Delgado, E. J. DFT calculation of pka's for dimethoxypyrimidinylsalicylic based herbicides. *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, *471*, 133-135.
- 40. Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *J.Chem.Phys.*, 1971, 54, 724-729.

- **41.** Dong, Z.; Clososki, G.C.; Wunderlich, S.H.; Unsinn, A.; Li, J.; Knochel, P. Direct zincation of functionalized aromatics and heterocycles by using a magnesium base in the presence of ZnCl<sub>2</sub> *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 457-468.
- 42. Dong, Z.; Zhu, W.; Zhang, Z.; Li, M. An efficient and mild *ortho*-zincation of aromatics and heterocycles by using TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl in the presence of ZnC<sub>12</sub>J. *Organomet. Chem.*, 2010, 695, 775-780.
- 43. Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. Total syntheses of KS-501, KS-502, and their enantiomers. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 655-659.
- 44. Eaton, P. E.; Daniels, R. G.; Casucci, D.; Cunkle, G. T.; Engler, P. amide activation for cyclopropane *ortho*-lithiation. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2100-2102.
- 45. Eaton, P. E.; Cunkle G. T.; Marchioro G.; Martin M. R. Reverse transmetalation: a strategy for obtaining certain otherwise difficultly accessible organometallics. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 948-949.
- 46. Eaton, P. E.; Martin, M. R. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. J. Org. Chem., 1988, 53, 2728-2732.
- 47. Eaton, P. E.; Lee, C. H.; Xiong, Y. Magnesium Amide Bases and Amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 8016-8018.
- 48. 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. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 10195-10202.
- **49.** Eaton, P. E.; Zhang, M. X.; Komiya, N.; Yang, C. G.; Steele, I.; Gilardi, R. A new approach to substituted cyclobutanes: Direct β-deprotonation/magnesiation of cyclobutane carboxamides. *Synlett*, **2003**, *9*, 1275-1278
- 50. Ferreira, P.M.T.; Maia, H.L.S.; Monteiro, L.S; Sacramento, J. High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. 1999, 3697-3709.

- Frankland, E. Organic radicals on the isolation of organic radicals. J. Chem. Soc., 1848-49, 2, 263-264.
- 52. Frischmuth, A.; Fernández, M.; Barl, N.M.; Achrainer, F.; Zipse, H.; Berionni, G.; Mayr, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. New *in situ* trapping metalations of functionalized arenes and heteroarenes with TMPLi in the presence of ZnCl<sub>2</sub> and other metal salts. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, *53*, 7928-7932.
- 53. Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. A mild and efficient one-pot synthesis of 2-dihydroimidazoles from aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 2197-2199.
- 54. Gant, T.; Meyers, A. I. The chemistry of 2-oxazolines (1985–present). *Tetrahedron*, 1994, 8, 2297-2360.
- 55. Garcia-Cairasco,N.; Moyses-Neto, M.; Del Vecchio, F; Oliveira, J.A.C.; Santos, F.L.; Castro, O.W.; Arisi, G.M.; Dantas, M.; Carolino, R.O.G.; Coutinho-Neto, J.; Dagostin, A.L.A.; Rodrigues, M.C.A.; Leão, R.M.; Quintiliano, S.A.P.; Silva Jr, L.F.; Gobbo-Neto, L.; Lopes, N.P. Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13067-13070.
- 56. García-Álvarez P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 8079-8081.
- **57.** García-Yebra, C. Janssen, J. P.; Rominger, F.; Helmchen, G. Asymmetric iridium(I)-catalyzed allylic alkylation of monosubstituted allylic substrates with phosphinooxazolines as ligands. Isolation, characterization, and reactivity of chiral (allyl)iridium (iii) complexes. *Organometallics.*, **2004**, *23*, 5459-5470.
- 58. Garst, J.F. Grignard reagent formation and freely diffusing radical intermediates. Acc. Chem. Res., 1991, 24, 95-97.
- 59. Garst, J. F.; Seriaga, M. P. Grignard reagente formation. *Coord. Chem. Rev.* 2004, 248, 623-652.

- 60. Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. Microwave assisted asymetric Suzuki-Miyaura and Negishi cross-coupling reactions: synthesis of chiral binaphthalenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, 625-627.
- **61.** Gilman, H.; Langham, W.; Jacoby, A. L. metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 106-109.
- 62. Glockner, S.; Tran, D. N.; Ingham, R. J.; Fenner, S.; Wilson, Z. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V. The rapid synthesis of oxazolines and their heterogeneous oxidation to oxazoles under flow conditions. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, *13*, 207-214.
- Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. Heteroatom-facilitated lithiations. Org. React., 1979, 26, 1.
- 64. Grignard, V. Some new organometallic combinations of magnesium and their application to the synthesis of alcohols and hydrocarbons. *C. R. Acad. Sci.*, 1900, 130, 1322-1324.
- **65.** Gogoi, P.; Konwar, D. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 79-82.
- 66. Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. Lithium diisopropylamide-mediated ortholithiations: Lithium chloride catalysis. *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 2231-2233.
- 67. Hadfield, A.; Schweitzer, H.; Trova, M. P.; Green, K. Practical, large-scale synthesis of 2,2-dimethyl-5-hydroxy-4-oxo-benzo-1,4-dioxin. *Synth. Commun.* 1994, 24, 1025–1028.
- **68.** Hagen, S.E.; Domaglia, J.M. Synthesis of 5-methyl-4-oxo-quinolinecarboxylic acids. *Heterocyclic Chem.* **1990**, *19*, 1609-1616.
- **69.** Harper, M.J.K.; Walpole, A.L. Contrasting endocrine activities of *cis* and *trans* isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature*, **1966**, *212*, 87.

- 70. Harvey, R. G., Cortez, C. Fluorine-substituted derivatives of the carcinogenic dihydrodiol and diol epoxide metabolites of 7-methyl-, 12-methyl- and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7101-7118.
- 71. Haas, D.; Hofmayer, M. S.; Bresser, T.; Knochel, P. Zincation of 4,4dimethyloxazoline using TMPZnCl·LiCl. A New preparation of 2-aryoxazolines. *Chem. Commun.*, 2015, *51*, 6415-6417.
- 72. 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 & Development, 2006, 10, 733-738.
- 73. Hauser, C. R.; Walker, H. G. Condensation. XXXVIII. Condensation of certain esters by means of diethylaminomagnesium bromide. J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 295-297.
- 74. Heel, R.C.; Brogdon, R.N.; Speight, T.M.; Avery, G.S. Tamoxifen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer. *Drugs*, **1978**, *16*, 1-24.
- **75.** Henderson, K. W.; Kerr, W. J. Magnesium bisamides as reagents in synthesis. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3430-3437.
- 76. Hiriyakkanavar, I.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. Functionalized magnesium organometallics as versatile intermediates for the synthesis of polyfunctional heterocycles. *Chem. Commun.*, 2006, *6*, 583-593.
- **77.** Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569-583.
- **78.** Hojo, D.; Tanaka, K. Rhodium-catalyzed C-H bond activation/ [4+2] annulation/aromatization cascade to produce phenol, naphtol, phenanthrenol, and triphenyllenol derivatives. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1492-1495.
- **79.** Holloway, G.A.; Hugel, H.M.; Rizzacasa, M.A. Formal total synthesis of salicylihalamides A and B. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 2200-2204.

- 80. Ishihara, M.; Togo, H. An efficient preparation of 2-imidazolines and imidazoles from aldehydes with molecular iodine and (diacetoxyiodo)benzene *Synlett*, 2006, 2, 227-230.
- 81. Jaric, M.; Haag, B.S.; Unsinn, A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. Highly selective metalations of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or tmp-zinc and tmp-magnesium bases with BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 5451-5455.
- 82. F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons, 1999.
- **83.** Jones, R. G.; Gilman, H. The halogen-metal interconversion reaction with organolithium compounds. *Org. Reactions.*, **1951**, *6*, 339-366.
- 84. Kamisuki, S.; Takahashi, S.; Mizushina, Y.; Hanashima, S.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S.; Sakaguchi, K.; Nakata, T.; Sugawara, F. Total synthesis of dehydroaltenusin. *Tetrahedron*, 2004, 60, 5695-5700.
- **85.** Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.
- 86. Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. Direct and Practical Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles Promoted by Activated Carbon *Org. Lett.*, 2003, *5*, 3713-3715.
- 87. Klatt, T.; Roman, D.S.; León, T.; Knochel, P. TMP-magnesium and TMP-zinc bases for the regioselective metalation of the cinnoline scaffold. *Org. Lett.* 2014, 16, 1232-1235.
- Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Samann, C.; Knochel, P. Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 4253-4269.
- 89. Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange Angew. *Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4302-4320.

- 90. Knochel, P.; Schade, M. T.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Metzger, A.; Piller, F. M.; Rohbogner, C. J.; Mosrin, M. Functionalization of heterocyclic compounds using polyfunstional magnesium and zinc reagents. *J. Org. Chem.*, 2011, 7, 1261-1277.
- **91.** Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333-3336.
- 92. Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. Mixed Mg/Li amides of the type R<sub>2</sub>NMgCl·LiCl as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2958-2961.
- **93.** Lacaille-Dubois, M.A.; Katja, G.; Hildebert, W. Secoiridoids and xanthones from Gentianella nitida. *Planta Med.*, **1996**, *62*, 365-367.
- **94.** Lagoja, I.M. Pyrimidines as constituent of natural biologically active compounds. *Chem. Biodiversity.*, **2005**, *2*, 1-50.
- **95.** Lee, C.T.; Yang, W.T.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlationenergy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785-789.
- 96. Lee, J.; Velarde-Ortiz, R.; Rieke, R. D. Low-temperature formation of functionalized Grignard reagents from direct oxidative addition of active magnesium to aryl bromides. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 5428-5430.
- 97. L'Helgoual'ch, J-M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.;Uchiyama, M.; and Mongin, F. Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium-zinc species. *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 177-183.
- 98. Lin, W.; Baron, O.; Knochel, Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with TMPMgCl.LiCl. P. Org. Lett., 2006, 8, 5673-5676.

- 99. Lindsell, W. E. Comprehensive Organometallic Chemistry I (Eds. G. Wilkinson, F. G. S. Stone and G. E. Ebel), Vol. 1, Chap 3, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 155-252.
- 100. Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. Organocopper reagents: substitution, conjugate addition, carbo/metallocupration, and other reactions. Organic Reactions, 1992, 41, 135
- 101. Liu, Y.C.; Huang, Z.Y.; Chen, Q.; Yang, G.F. Efficient synthesis of functionalized 6-arylsalicylates via microwave-promoted suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron*, 2013, 69, 9025-9032.
- Machotta, A.B.; Straub, B.F.; Oestreich, M. Intramolecular Heck reaction formation of carbocycles. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 13455-13463.
- 103. Machotta, A. B.; Straub, B. F.; Oestreich, M. Oxygen donor-mediated equilibration of diastereomeric alkene-palladium (ii) intermediates in enantioselective desymmetrizing Heck cyclizations. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 13455-13463.
- 104. Macklin, T. K.; Panteleev, J.; Snieckus, V. carbamoyl translocations by an anionic ortho-fries and cumulenolate α-acylation pathway: regioselective synthesis of polysubstituted chromone 3- and 8-carboxamides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 2097-2101.
- Marques, F.A.; Wosch, C. L.; Frensch, G.; Labes, R.; Maia, B. H. L. N. S.; Salome, K. S.; Barison, A.; Guerrero, P. G. Stereoselective addition of diethylzinc to aldehydes using chiral bea hydroxy-2-oxazolines as catalysts. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2015, 26, 165-170.
- Marquise, N.; Bretel, G.; Lassagne, F.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.;. Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Gros, P. C.; and Mongin F. Deproto-metallation using mixed lithium-zinc and lithium-copper bases and computed CH acidity of 2-substituted quinolines. *RSC Advances*, 2014, *4*, 19602-19612.
- **107.** McCartney, D.; Nottingham, C.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P.J. Exploiting the *gem*-disubstitution effect in FcPHOX and HetPHOX P,N ligands: synthesis

and applications in Pd-catalyzed intermolecular Heck reactions. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10151-10162.

- 108. McIntosh, J. A.; Donia, M. S.; Schmidt, E. W. Ribosomal peptide natural products: the ribosomal and nonribosomal worlds. *Nat. Prod. Rep.*, 2009, 26, 537-559.
- 109. Mehta, V.P.; Van der Eycken, E.V. Microwave-assisted C–C bond forming crosscoupling reactions: an overview. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 4925-4936.
- **110.** Melzer, B.; Plodek, A.; Bracher, F. Total synthesis of the marine pyridoacridine alkaloid demethyldeoxyamphimedine. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7239-7242.
- **111.** Meyers, A.I.; Pansegrau, P.D. The synthesis of 1,2,3-trisubstituted benzenes. Further comments on benzynes derived from aryl oxazolines. *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 4935-4938.
- 112. Meyers, A.I.; Pansegrau, P.D.mTandem additions of cuprates to benzynes. A regioselective synthesis of 3-alkyl or aryl-2-substituted benzoic acids. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 11, 690-691.
- **113.** Melzig, L.; Rauhut, C.B.; Naredi-Rainer, N.; Knochel, P. Difunctionalisation of arenes and heteroarenes by directed metallation and sulfoxide–magnesium exchange. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5362-5372.
- **114.** Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, LiCl-mediated preparation of highly functionalized benzylic zinc chlorides. *P. Org. Lett.* 2008, *10*, 1107-1110.
- **115.** Mitsunobu, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural produscts. *Synthesis*, **1981**, *1*, 1-28.
- Mizushina, Y.; Kamisuki, S.; Mizuno, T.; Takemura, M.; Asahara, H.;
  Linn, S.; Yamaguchi, T.; Matsukage, A.; Hanaoka, F.; Yoshida, S.; Saneyoshi,
  M.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K. Dehydroaltenusin, a mammalian DNA polymerase α inhibitor. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 33957-33961.

- 117. Mosrin, M.; Knochel, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using TMPMgCl.LiCl.Org. Lett., 2008, 10, 2497-2500.
- **118.** 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*, **2001**, *57*, 4059-4090.
- **119.** Mongin, F.; Curty, C.; Marzi, E.; Leroux, F. R.; Schlosser, M. Substituent effects on the relative rates and free energies of ortho-lithiation reactions: families of fluorobenzenes as the substrates. *Arkivoc*, **2015**, *4*, 48-65.
- **120.** Mortier, J. The Meyers reaction (1994-2010). *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413-2447.
- Moyses-Neto, M.; Carolino, R.O.G.; Lopes, N.P.; Garcia-Cairasco, N. in *Clinical Nephrotoxins: Renal injurity from drugs and chemicals*, 2008, 1, 901-912.
- Mross, G.; Helmut, R.; Langer, P. Synthesis of functionalized biaryls based on a Heck cross-coupling [3+3] cyclization strategy. *Synlett*, 2008, 7, 963-966.
- 123. Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 3801-3824.
- **124.** Murso, A.; Rittmeyer, P. Turbo Grignard: lithium-powered halogen/magnesium exchange reactions. *Spec. Chem. Mag.*, 2006, *26*, 40-41.
- 125. Nagamatsu, T.; Fujita, T.; Endo, K. Novel xanthine oxidase inhibitor studies. Part 3. Convenient and general syntheses of 3-substituted 7Hpyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H )-ones as a new class of potential xanthine oxidase inhibitors. J. Chem. Soc., 2000, 33-42.
- 126. Naka, H.; Uchiyama, M. U.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. An aluminum ate base: its design,

structure, function, and reaction mechanism. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1921-930.

- 127. Nakano, J.; Uchida, K.; Fujimoto, Y. An efficient total synthesis of AC-51: novel 5-lipoxygenase inhibitor isolated from Artocarpus communis. *Heterocycles*, 1989, 29, 427-430.
- Newkome, G.R.; Pandler, W.W. Contemporary Heterocyclic Chemistry; Wiley: New York, 1982.
- 129. Nottingham, C.; Benson, R.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P.J. Synthesis of ferrocene oxazoline N,O ligands and their application in asymmetric ethyl- and phenylzinc additions to aldehydes. *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 10163-10176.
- 130. Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C2 – symmetric chiral quaternary ammonium bromides. J. Org. Chem., 2003, 68, 4576-4578.
- 131. O' Reilly, S.; Guiry, P.J. Recent applications of C<sub>1</sub>-symmetric bis(oxazoline)-containing ligands in asymmetric catalysis. *Synthesis*, 2014, 46, 0722-0739.
- **132.** Ottesen, L.K.; Ek, F.; Olosson, R. Iron-catalyzed cross-coupling of imidoyl chlorides with Grignard reagents. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1771-1773.
- 133. Patel, B.H.; Heath, S.F.A.; Mason, A.M.; Barrett, G. M. Efficient twodirectional syntheses of a homophthalate ester and novel resorcylate oligomers. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 2258-2261.
- Pansegrau, P.D.; Rieker, W.F.; Meyers, A.I. The oxazoline-benzyne route to 1,2,3-trisubstituted benzenes. Tandem addition of organolithiums, organocuprates, and lithionitriles to benzynes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7178-7184.
- 135. Piller, F.M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. Convenient preparation of polyfunctional arylmagnesium reagents using a direct magnesium insertion in the presence of LiCl. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6802-6806

- **136.** Piller, F.M.; Knochel, P. Regio- and chemoselective synthesis of full substituted thiophenes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445-448.
- 137. Prinsep, M. R.; Moore, R. E.; Levine, I. A.; Patterson, G. M. L. Westiellamide, a Bistratamide-Related Cyclic Peptide from the Blue-Green Alga *Westiellopsis prolificaJ. Nat. Prod.*, 1992, 55, 140.
- 138. Rapport, Z.; Marek, I. The Chemistry of Organomagnesium Compounds, part 1, Chichester: Jonh Wiley & Sons Ltd, 2008. LIVRO
- **139.** Rathman, T.L.; Bailey, W.F. Optimization of Organolithium Reactions. *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 144-151.
- Reichardt, C. Solvents and solvent effects in organic chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p. 46.
- 141. Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using i-PrMgCl.LiCl.Org. *Lett.*, 2004, 6, 4215.
- 142. Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. Preparation of cyclic alkenylmagnesium reagents via an iodine/magnesium exchange. *Chem. Commun.*, 2005, 4, 543-545.
- **143.** Ren, H.; Knochel, P. Regioselective functionalization of trisubstituted pyridines using a bromine–magnesium exchange. *Chem Commun.*, 2006, 7, 726-728.
- **144.** Rieke, R. D.; Hanson, M. V. New organometallic reagentes using highly reactive metals. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1925-1956.
- **145.** Rieke, R. D. The preparation of highly reactive metals and the development of novel organometallic reagents . *Aldrichim Acta*, **2000**, *33*, 52-60.
- 146. Robert, N.; Bonneau, A.L.; Hoarau, C.; Marsais, F. Unusual sterically controlled regioselective lithiation of 3-bromo-5-(4,4'-dimethyl)oxazolinylpyridine. straightforward access to highly substituted nicotinic acid derivatives. *Org. Lett.*, 2006, 8, 6071-6074.

- 147. Robert, N.; Martin, T.; Grisel, J.; Lazaar, J.; Hoarau, C.; Marsais, F. On study of sterically controlled regioselective lithiation of metahalopyridocarboxamides derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 1768-1770.
- **148.** Robertson, D.W.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis of the E and Z isomers of the antiestrogen tamoxifen and its metabolite hydroxytamoxifen in tritium-labeled form. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2387-2393
- Rohbogner, C. R.; Clososki, G. C.; Knochel. P. A general method for *meta* and *para* functionalization of arenes using TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1503-1507.
- **150.** Rohbogner, C.J.; Wirth,S.; Knochel, P. Directed magnesiation and zincation with N-. heterocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984-1987.
- Rogers, H.R.; Hills, C.L.; Fujuwara, Y.;. Rogers, R.J.; Mitchell, H.L.; Whitesides, G.M. Mechanism of formation of Grignard reagents. Kinetics of reaction of alkyl halides in diethyl ether with magnesium. *J.Am, Chem. Soc.* 1980, *102*, 217-226.
- Rossett, T.; Sankhala, R.H.; Stickings, C.E.; Taylor, M.E.U.; Thomas, R.
   Studies in the biochemistry of micro-organisms. Metabolites of *Alternaria tenuis* Auct.: culture filtrate products. *Biochem.*, **1957**, *67*,390–400.
- 153. Sammakia T.; Latham, H. A. On the mechanism of oxazoline-directed metalations: evidence for nitrogen-directed reactions. J. Org. Chem., 1996, 61, 1629-1635.
- 154. Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Sato, S.; Yamanaka, H. Condensed heteroaromatic ring systems. Part 24. Synthesis of rigidin, a pyrrolo[2,3d]pyrimidine marine alkaloid. J. Chem. Soc. 1996, 5, 459-464.
- 155. Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C.; Desprotopoulou, C.; Knochel, P. Iron-Catalyzed Aryl–Aryl Cross-Couplings with Magnesium-Derived Copper Reagents. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 1654-1658.

- **156.** Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. Regioselective metalation of pyridinylcarbamates and pyridinecarboxamides with (2,2,6,6-tetramethylpiperidino)magnesium chloride *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8414-8416
- **157.** Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. Regioselective metalation of 9-methoxymethyl-beta -carboline-3-carboxamides with amidomagnesium chlorides.*Synthesis*, **1995**, *10*, 1225-1227.
- 158. Schlenk, W.; Holtz, J. Chem. Ber., 1917, 50, 262-274.
- **159.** Schwekendiek, K.; Glorius, F. Efficient oxidative synthesis of 2oxazolines. *Synthesis.* **2006**, *18*, 2996-3002.
- 160. Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Selective metallation of thiophene and thiazole rings with magnesium amidebase. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2001, *1*, 442-444.
- 161. Shitakawaka, H.; Nakajima, S.; Hirayama, M.; Kondo, H.; Kojiri, K. *Chem. Abstr.*, 2000, 132, 150670.
- 162. Shrestha,S .; Bhattarai, B.R.; Lee,K-H.; Cho,H. Mono- and disalicylic acid derivatives: PTP1B inhibitors as potential anti-obesity drugs. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 6535.
- 163. Snieckus, V. Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.*, 1990, 90, 879-933.
- **164.** Soltani, O.; De Brabander, J. K. A Concise Synthesis of (+)-SCH 351448. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2791-2793.
- Souza, M.V.N.; Almeida, M.V. Reações de ortometalação em piridinas. *Quim. Nov.*, 2002, 25, 89-98.
- **166.** Srihari, P.; Mahankali, B.; Rajendraprasad, K. Stereoselective total synthesis of paecilomycin E. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 56-58.
- **167.** Stoll, A. H.; Knochel, P. Preparation of fully substituted anilines for the synthesis of functionalized indoles. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 113-116.

- Tamborski, C.; Moore, G. J. Synthesis of polyfluoroaromatic magnesium compounds through the exchange reaction. *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *26*, 153-156.
- 169. Tan, L. T.; Williamson, R. T.; Gerwick, W. H.; Watts, K. S.; Mcgough, K.; Jacobs, R. J. cis,cis-and trans,trans-Ceratospongamide, new bioactive cyclic heptapeptides from the Indonesian red alga Ceratodictyon spongiosum and symbiotic sponge *Sigmadocia symbiotica.Org. Chem.*, 2000, 65, 419-425.
- **170.** Turck, A.; Plé, N.; 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*, **2001**, *57*, 4489-4505.
- **171.** Varchi, G.; Jensen, A. E.; Dohle, W.; Ricci, A.; Knochel, P. Preparation of functionalized magnesiated aniline derivatives. *Synlett*, 2001, *4*, 477-480.
- 172. Urion, E. Comp. Rend. Acad. Sci., 1934, 198, 1244.
- **173.** Vessecchi, R.; Galembeck, S.E. Evaluation of the enthalpy of formation, proton affinity, and gas-phase basicity of γ-butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, *112*, 4060-4066.
- 174. Vessecchi, R.; Naal, Z.; Lopes, J.N.C.; Galembeck, S.E.; Lopes, N.P. Generation of naphthoquinone radical anions by electrospray ionization: solution, gas-phase, and computational chemistry studies *J. Phys. Chem. A.* 2011, *115*, 5453-5460.
- 175. Viegas Jr., C.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quím. Nova*, 2006, 29, 326-337.
- 176. Viktor, O.; Iaroshenko, I.; Savych, A.; Villinger, V.; Sosnovskiky, Y.; Peter, L. Synthesis of 4-quinolones, benzopyran derivatives and other fused systems based on the domino ANRORC reactions of (ortho-fluoro)-3benzoylchromones. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, *10*, 9344-9348.
- **177.** Walborsky, H.M. Mechanism of Grignard reagent formation. The surface nature of the reaction. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 286-293.

- 178. Whisler, M. C.; Macneil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 2206-2225.
- 179. Witte, H.; Seelinger, W. Cyclische imidsäureester aus nitrilen und aminoalkoholen. *Ann. Chem.*, 1974, *6*, 996-1009.
- 180. Wittig, G.; Fuhrmann, G. Exchange reactions with phenyllithium. V. Behavior of the halogenated anisoles toward phenyllithium. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1940, 73, 1197-1218.
- 181. Wunderlich, S.; Knochel, P. High temperature metalation of functionalized aromatics and heteroaromatics using (tmp)<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>·2LiCl and microwave irradiation. *Org. Lett.*, 2008, 10, 4705-4707.
- **182.** Wunderlich, S.H.; Rohbogner, C.J.; Unsinn, A.; Knochel, P. Scaleable preparation of functionalized organometallics via directed *ortho*-metalation using Mg- and Zn-amide bases. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339-345.
- 183. Yoshino, T.; Sato, I.; Hirama, M. Total Synthesis of aspercyclides a and b via intramolecular oxidative diaryl ether formation. *Org. Lett.*, 2012, *14*, 4290-4292.
- 184. Yoshinori, K.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. Magnesium of indoles with magnesium amide bases. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Org. Biorg. Chem., 1996, 1, 2331-2332.
- 185. Zenzola, M.; Degennaro, L.; Trinchera, P.; Carroccia, L.; Giovine, A.; Romanazzi, G.; Mastrorilli, P.; Rizzi, R.; Pisano, L.; Luisi, R. Harnessing the ortho-directing ability of the azetidine ring for the regioselective and exhaustive functionalization of arenes. *Chem. Eur. J.*, 2014, 20, 12190-12200.
- Ziegler, K.; Colonius, H. Untersuchungen über alkali-organische Verbindungen. V. Eine bequeme Synthese einfacher Lithiumalkyle. *Liebigs Ann. Chem.* 1930, 479, 135-149.

- **187.** Zhang, M. X.; Eaton, P. E. BuMgN-iso-Pr<sub>2</sub>: a new base for stoichiometric, position-selective deprotonation of cyclopropanecarboxamides and other weak CH acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2169-2171.
- 188. Zhang, H. W.; Huang, W. Y.; Song, Y. C.; Chen, J. R.; Tan, R. X. Four 6H-dibenzo [b,d] pyran-6-one derivatives produced by the endophyte Cephalosporium acremonium. *Helv. Chim. Acta*, 2005, 88, 2861-2864.

# **Parte Experimental**

#### **6. PARTE EXPERIMENTAL**

#### 6.1. Materiais e Métodos

#### **6.1.1. Reagente e solventes**

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

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

As análises por cromatografia em camada delgada (c.c.d) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck<sup>®</sup>. As puruficações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (0,040 e 0,062 nm - Merck<sup>®</sup>) e, como eluente, foram utilizados mistura de solventes adequados para a purificação.

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

#### 6.1.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H, 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = dupleto, dd = duplo dupleto dupleto, t = tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo dupleto, tt = triplo tripleto, q = quadrupleto, q = quintuleto, m = multipleto), a constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de <sup>13</sup>C, 75, 100 ou 125MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:

BB – Broad Band (<sup>13</sup>C {1H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio);

DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

# 6.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

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

# 6.1.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

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

### 6.1.5. Cromatografia em fase gasosa

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos e razão regioisomérica foi realizada em um cromatógrafo gasoso Shimadzu GC-2014 equipado com coluna Rtx-1, utilizando-se N<sub>2</sub> 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.

# 6.1.6. Espectrometria de infravermelho

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

#### 6.1.7. Ponto de fusão

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

#### **6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

6.2.1. Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio
6.2.1.1. Preparação do cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio - *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004).



Em um balão de 250 mL de 3 bocas munido de agitação magnética, condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, Mg<sup>0</sup> (1.1 eq., 110 mmol, 2,673 g) e LiCl anidro (100 mmol, 4,230 g) foram adicionados juntamente com THF (50 mL). Posteriormente uma solução de *i*PrCl (100 mmol, 9,8 mL) em THF (50 mL) foi lentamente gotejada na reação sob temperatura ambiente. A reação teve início dentro de poucos minutos. Após o término da adição a reação permaneceu sob agitação por 12 h á temperatura ambiente. Com o auxilio de uma cânula, a solução recém preparada foi transferida para uma frasco vedado sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo I<sub>2</sub> (0.5 mmol, 0.129 g) dissolvido em THF (2 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Adicionou-se gota a gota a solução de *i*-PrMgCl.LiCl com o auxilio de uma seringa de 1 mL até que a solução contida no balão muda-se de coloração, roxo para amarelo claro. Obtido o volume gasto de *i*-PrMgCl.LiCl na titulação foram realizados os cálculos de molaridade.

**6.2.1.2.** Preparação do cloreto de 2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio - TMPMgCl·LiCl (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006; LIN, BARON e 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, 1.2M em THF, 120 mmol) previamente titulado, em seguida adicionou-se gota-a-gota a TMPH (126 mmol, 1.05 equiv) a temperatura ambiente, permanecendo assim até o término da liberação de gás
(24hs). 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  $N_2$ . Adicionou-se gota a gota a solução de TMPMgCl.LiCl com o auxilio de uma seringa de 1 mL até que a solução contida no balão muda-se de coloração, amarela para vermelha. Obtido o volume gasto de TMPMgCl.LiCl na titulação foram realizados os cálculos de molaridade.

**6.2.1.3.** Preparação da bis-2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de magnésio complexado com cloreto de lítio – TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl (BOUDET, LACHS e KNOCHEL 2007; CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; ROHBOGNER, CLOSOSKI e KNOCHEL, 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 (1.0M 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.

#### 6.2.2. Síntese de catalisadores

**6.2.2.1.** Preparação do tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Ozawa, 1997).



Em um balão de 200 mL, isento de umidade, munido de agitação magnética e banho de óleo de silicone, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foram adicionados PdCl<sub>2</sub> (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 (1g; 20mmol) foi adicionada lentamente através de uma pipeta ao meio reacional sob vigorosa agitação. Após o resfriamento da mistura reacional a temperatura ambiente, o solido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com etanol e então com éter etílico, sendo seco sob vácuo, resultando em um solido 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.

# **6.2.3.** Síntese das oxazolinas empregadas como materiais de partida nas reações de metalação.

**6.2.3.1.** Procedimento geral para a síntese de fenil-oxazolians a partir de aldeídos. (SCHWEKENDIEK e GLORIUS, 2006).



Em um balão, sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado (60 mL) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, em seguida foi adicionado 2-amino–2-metil–1-propanol (0,940 mL, 10.0 mmol), aldeídos (1,020 mL, 10,0 mmol) e por último a peneira molecualr 4 Å MS (15,0 g), a mistura foi agitada durante 14 horas e então foi adicionado a mistura reacional a N-

bromosuccinamida (NBS) (1,77g, 10.0 mmol), a reação foi mantida sob agitação por mais 30 min. Após este período, a mistura foi filtrada e em seguida lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi rotaevaporado a pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna flash utilizando fase móvel gradiente (Hex: AcOEt, 9:1; 8:2; 7:3) para fornecer os produtos puruficados.

### 2-Fenil-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor em 71% (1,24g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, J = 1,0 Hz 2 H), 7,40 – 7,30 (m, 3 H), 4,03, (s, 2 H), 1,31 (s, 6 H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 162,19, 131,25, 128,22, 127,8, 70,04, 67,35, 28,28.

# 2-(4-Flúorfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor 81% (4,70 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.88 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.05 (s, 2 H), 1.30 (s, 6 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 165.6, 163.1, 161.1, 130.1 (d,  $J(_{F,C})=8.9$  Hz), 123.5 (d,  $J(_{F,C})=3.3$  Hz), 115.0 (d,  $J(_{F,C})=22.0$  Hz), 79.0, 67.1, 28.0.

## 2-(4-Bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor 80% (6,09 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.75 (t; *J*=2.3 Hz, 1H), 7.73 (t; *J*=1.9 Hz, 1H), 7.48 (t; *J*=2.3 Hz, 1H), 7.45 (t; *J*=1.9 Hz, 1H), 4.06 (s; 2H), 1.32 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 161.1; 131.7; 130.0; 126.7; 126.0; 79.4; 67.7; 28.4.

2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.



O produto foi obtido como um óleo incolor 79% (4,96 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.81 (d; *J*=8.54 Hz, 2H), 7.30 (d; *J*=8.54 Hz, 2H), 4.04 (s; 2H), 1.31 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.4; 137.5; 129.6; 128.6; 126.4; 79.3; 67.6; 28.4.

# 2-(2-Flúorfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor 86% (4,98 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.80 (td; *J*=7.59, 1.72 Hz, 1H), 7.35 (m; 1H), 7.07 (m; 2H), 4.03 (s; 2H), 1.32 (s; 6H). RMN de <sup>1</sup>3C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 162.3, 159.8, 159.0 (d, *J*(<sub>F,C</sub>)=5.07 Hz),

132.8, 131.2, 123.9 (d,  $J(_{F, C})=3.58$  Hz), 116.5 (d,  $J(_{F,C})=22.0$  Hz), 116.32 (d,  $J(_{F,C})=11.0$  Hz), 78.84, 67.73, 28.34.

### 2-(2-Bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.



O produto foi obtido como um óleo incolor 72% (5,48 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.60 (dd; *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd; *J*=7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.27 (dt; J= 14.2, 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dt; J= 13.7, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.09 (s; 2H), 1.35 (s; 6HRMN de

<sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 162.1; 133.7; 131.8; 131.4; 130.0; 127.2; 122.0; 79.7; 68.0; 28.3.

## 2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.



O produto foi obtido como um óleo incolor 82% (5,14 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.70 (dd, *J*=1.7, 7.6 Hz 1H), 7.41 (dd, *J*= 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (td, *J*=1.6, 7.7, 13.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J*=1.6, 7.6, 13.6 Hz, 1H)

4.13 (s, 2H), 1.40 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 161.0, 133.4, 131.4, 131.2, 130.4, 128.0, 126.4, 79.4, 68.0, 28.4.

#### 2-(3-Flúorfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor 91% (5,26 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.71 (dd, J=1.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.62 (dt, J=1.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.14 (tt, J= 1.5, 8.4, 173h 14.1 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 1.37 (s, 6 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 163.2, 161.2 (d,  $J_{(F,C)}$ =3.14 Hz), 130.2 (d,  $J_{(F,C)}$ =8.33 Hz), 129.9 (d,  $J_{(F,C)}$ = <sub>C)</sub>=8.01 Hz), 123.9 (d,  $J_{(F,C)}$ = 3.01 Hz), 118.12 (d,  $J_{(F,C)}$ =21.40 Hz), 115.2 (d, *J*<sub>(F,C)</sub>=23.49 Hz), 79.3, 67.7, 28.4.

## 2-(3-Bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo incolor 70% (5,33 g) de С rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 8.03 (t; J=1.5 Hz, 1H), 7.80 (dt; J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m; 1H), 7.20 (t; J=8.0 Hz, 1H), Β̈́r 173i 4.05 (s; 2H), 1.31 (s; 6H). RMN de <sup>1</sup>H (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 161.0; 134.3; 131.3; 130.0; 126.7; 122.5; 79.2; 67.8; 28.4.

# 2-(3-Clorofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

173j

CI

O produto foi obtido como um óleo incolor 90% (5,65 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.86 (t; J=1.51 Hz, 1H), 7.72 (dt; J=7.80, 1.15 Hz, 1H), 7.34 (m; 1H), 7.23 (t; J=7.90 Hz, 1H), 4.02 (s; 2H), 1.29 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 160.92; 134.45; 131.17; 129.57; 128.32; 126.27; 79.25; 67.73; 28.36.

# **6.2.4.** Procedimento geral para a síntese de fenil-oxazolians a partir de ácidos carboxílicos. (GANT e MEYERS, 1994; AGER, PRAKASH e SCHAAD, 1996).



A reação de formação da oxazolina via ácido ocorre em três etapas reacionais. Primeira etapa, formação do cloreto ácido. Em um balão sob agitação, atm de N<sub>2</sub> e a temperatura ambiente foi adicionado 2-iodo-ácido-benzóico (1,24g, 5,0 mmol) em seguida foi adicionado SOCl<sub>2</sub> (1,08 mL, 15 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a reação permaneceu sob agitação 24 horas. Para retirar o excesso de SOCl<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a mistura reacional foi colocada sob vácuo até a formação de um sólido amarelo.

Segunda etapa, formação da benzamida. Em um balão sob agitação e atm de  $N_2$ , foi adicionado o cloreto ácido (1,19 g, 4,50 mmol),  $CH_2Cl_2$  (3 mL), o balão reacional foi resfriado a 0 °C e foi adicionado 2-amino-2-metil-1-propanol (0,84 mL, 9,00 mmol) em seguida, aumentou-se a temperatura para 25 °C e a reação permaneceu sob agitação por 2 horas. O precipitado branco formado foi filtrado e lavado com água e o sólido remanescente foi resfriado e filtrado com  $CH_2Cl_2$ .

Terceira etapa, formação da oxazolina. Para ciclização da amida, o SOCl<sub>2</sub> (0,70 mL, 9,6 mmol) foi adicionado gota a gota a um balão sob agitação contendo a 2iodobenzamida (0,94 g, 2,94 mmol) formando uma solução amarela que foi vertida em éter seco (5 mL) e ocorreu a precipitação de cristais brancos que foram então filtrados. O sal de hidróxicloreto foi então neutralizado com solução gelada de NaOH (20%) e extraído com éter. O éter foi seco com  $K_2CO_3$  e evaporado a pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna flash e foi utilizado como fase móvel (Hex: AcOEt, 85:15).

# 2-(4-Iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.



O produto foi obtido como um óleo amarelo límpido 81% (5,61 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 (d; *J*=8.6 Hz, 2H), 7.65 (d; *J*=8.6 Hz, 2H), 4.10 (s; 2H), 1.37 (s; 6H). RMN de

<sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.5; 137.5; 129.8; 127.5; 98.1; 79.2; 67.7; 28.3.

# 2-(3-Iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo amarelo límpido 75% (5,20 g) de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.31 (s; 1H), 7.88 (d; *J*=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d; *J*=7.8 Hz, 1H), 7.13 (t; *J*=7.8 Hz; 1H), 4.10 (s; 2H), 1.38 (s; 6H). RMM de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160.6; 140.0; 136.9; 129.9; 129.8; 127.3; 93.8; 79.2; 67.7; 28.3.

#### 2-(2-Iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

O produto foi obtido como um óleo amarelo límpido 66% (4,66 g) de rendimento. <sup>1</sup>H-NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (d; *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d; *J*=7.5 Hz, 1H), 7.37 (t; *J*=7.5 Hz; 1H), 7.10 (m; 1H), 4.15 (s; 2H), 1.42 (s; 6H). <sup>13</sup>C-NMR (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.8; 140.1; 134.2; 131.4; 130.5; 127.7; 94.7; 79.4; 68.2; 28.2.

#### 6.2.5 Procedimento geral para as reações de metalação com TMPMgCl·LiCl.



Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se a feniloxazolina (0,5 mmol) em THF (1,5mL). Em seguida foi adicionado gota-a-gota a mistura reacional TMPMgCl·LiCl (0,9 mmol; 1.8 equiv.; C= 1 mol/L), as reações permaneceram sob agitação por  $\pm$  2 horas a 25 °C. Em seguida foi adicionado o eletrófilo (1,5 mmol) em THF (2 mL) variando-se o tempo reacional de acordo com eletrófilo adicionado de 2 a 12 horas de reação. Em seguida adicionou-se AcOEt (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente removido a pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo "flash" utilizando fase móvel gradiente (Hex/AcOEt) nas proporções 9:1, 8:2, 7;3 e 6:4.

# 2-(4-fluor-2-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro 0,13 g, 85% de rendimento. p.f. 65-67 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.54 (m; 2H), 7.02 (td; *J*=13.9, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.08 (s; 2H), 1.35 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 163.1 (d; *J*(F,C)=184.5 Hz); 161.5; 132.0 (d; *J*(F,C)=8.5 Hz); 130.2 (d; *J*(F,C)=3.8 Hz); 127.4 (d; *J*(F,C)=23.8 Hz), 115.1 (d; *J*(F,C)=21.6 Hz); 94.6 (d; *J*(F,C)=8.6 Hz), 79.5; 68.2; 28.2.

# 2-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-5-fluordifenil)-metanol.



O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 0,11 g, 78% de rendimento. p.f.: 70-72 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.80 (dd; *J*=8.7, 5.8 Hz, 1H); 7.21 (m; 5H); 6.96 (dq; *J*=13.7, 7.9, 2.7, 0.7 Hz, 1H); 6.74 (d; *J*=9.8, 2.7 Hz, 1H); 5.86 (s; 1H); 3.98 (d; *J*=8.1 Hz, 1H); 3.90 (d; *J*=8.1 Hz, 1H); 1.28 (s; 3H); 1.00 (s; 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.1 (d, *J*<sub>(FC)</sub>=

253.4 Hz); 161.5; 148.1 (d,  $J_{(F,C)}$ = 6.9 Hz); 142.2; 132.78 (d,  $J_{(F,C)}$ = 8.7 Hz); 128.0; 127.0; 126.6; 122.8; 117.5 (d,  $J_{(F,C)}$ = 22.8 Hz); 114.2 (d,  $J_{(F,C)}$ = 20.6 Hz); 78.7; 73.9; 67.9; 28.3; 27.7. IV (KBr): 3214, 2975, 1671, 1321, 1040, 704 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 300.1394 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>: 300.1400).

# 2-(2-bromo-4-fluorfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido de coloração amarelo escuro 0,094 g, 70% de rendimento, p.f. 68-70 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, **F 180c** CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.61 (dd; *J*=6.0, 2.70 Hz, 1H); 7.30 (dd; *J*=8.30, 2.50 Hz, 1H); 7.00 (dq; J=14.0, 5.30, 2.60, 0.80 Hz, 1H); 4.07 (s; 2H); 1.34 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 163.1 (d, *J*(F,C)= 255.2 Hz); 161.0; 132.8 (d, *J*(F,C)=9.0 Hz); 126.4 (d, *J*(F,C)=3.6 Hz); 122.5 (d, *J*(F, C)=10.0 Hz); 121.2 (d, *J*(F,C)= 24.5 Hz); 114.4 (d, *J*(F,C)=21.5 Hz); 79.5; 68.1; 28.2.

#### 2-(4-fluor-2-(difenilseleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro 0,15 g, 90% de rendimento, p.f. 70-72°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (t; *J*=6.7 Hz, 1H); 7.61 (dt; *J*=6.30, 1.40 Hz, 2H); 7.36 (m; 3H); 6.75 (dq; *J*=14.0, 6.0, 2.60, 0.60 Hz, 1H); 6.47 (dd, J=10.1, 2.6 Hz 1H); 4.05 (s; 2H); 1.39 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

164.0 (d,  $J_{(F,C)}= 252.6$  Hz); 160.8; 141.6 (d,  $J_{(F,C)}=7.8$  Hz); 137.3; 136.3; 131.6 (d,  $J_{(F,C)}=10.0$  Hz); 129.9; 129.4; 121.8; 116.0 (d,  $J_{(F,C)}=25.1$  Hz); 112.1 (d,  $J_{(F,C)}=22.3$  Hz); 78.9; 79.5; 68.6; 28.6. IV (KBr): 2961, 1644, 1559, 1489, 1027, 746 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 350.0459 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNOSe: 350.0459).

#### 2-(4-bromo-2-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido marron claro 0,13 g, com 71% de rendimento p.f. 67-69 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 8.01 (d; *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd; *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d; *J*=8.2 Hz, 1H), 4.06 (s; 2H), 1.34 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 161.9; 142.3.; 133.0; 131.4; 131.0; 124.8; 95.2; 79.4; 68.3; 28.2.

#### 5-bromo-2-(4,4-dimetil-2-oxazolina-difenil)-metanol



O produto foi obtido como um óleo branco 0,10 g, com 60% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.66 (d; *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d; *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d; *J*=2.0, Hz, 1H), 7.23 (m; 3H), 7.19 (m; 1H), 5.81 (s; 1H), 3.96 (d; *J*=8.2 Hz, 1H), 3.87 (d; *J*=8.2 Hz, 1H), 1.26 (s; 3H), 0.94 (s; 3H). RMN de <sup>13</sup>C

 $(100 \text{ Hz}, \text{ CDCl}_3)\delta$ : 161.7; 146.7.; 142.5; 133.3; 132.0; 130.6; 127.9; 126.5; 126.1; 125.6; 78.8; 74.3; 68.0; 28.3; 27.7. IV (KBr): 3199, 2961, 1644, 1307, 1027, 732 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 359.0593 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>: 360.0599).

#### 2-(4-bromo-2-(difenilseleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido verde 0,17 g, com 87% de rendimento, p.f. 98-100 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.61 (m; 3H), 7.36 (m; 3H), 7.20 (dd; J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d; J=1.9 Hz, 1H), 4.05 (s; 2H), 1.39 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160.9; 140.6.; 137.0; 135.1; 131.3; 129.9; 129.3; 127.9; 127.7; 124.4; 78.9; 68.6; 28.5; 27.7. IV (KBr): 2962, 1636, 1466, 1041, 737 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z 409.9653 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrNOSe: 409.9659).

#### 2-(4-chloro-2-(difenilseleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um óleo amarelo 0,15 g, com 85% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.70 (m; 3H), 7.43 (m; 3H), 7.09 (dd; J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d; J=2.0 Hz, 1H), 4.09 (s; 2H), 1.44 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160.4; 140.3; 137.0; 130.6; 129.8; 129.2; 128.4; 124.8; 124.2; 78.7; 68.7; 28.6. IV

(KBr): 2961, 1629, 1461, 1321, 1027, 732 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 366.0160 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNOSe: 366.0164).

## 2-(2,4-diiodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro 0,16 g, com 80% de rendimento, p.f. 73-75 °C RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.28 (d; J=1.7 Hz; 1H), 7.70 (dd; J=8.0, 1.7 Hz; 1H), 7.29 (d; J=8.0 l 182h Hz, 1H), 4.13 (s; 2H), 1.41 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.1; 147.8; 136.9; 133.5; 131.6; 97.0; 95.5; 79.4; 68.3; 28.2. IV (KBr): 3437, 2961, 1658, 1083, 1013, 802 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z 427.9007 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{16}CINOSe$ : 427.9008).

#### 2-(2-fluor-6-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,12 g, com 80% de rendimento, p.f. 67-69 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.57 (m; **F** 184a 1H); 7.20 (s; 1H); 7.03 (m; 1H); 4.10 (s; 2H); 1.38 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.3; 158.8 (d, *J*(F,C)= 6.5 Hz); 134.8 (d, *J*(F,C)= 3.6 Hz); 132.5 (d, *J*(F,C)= 8.7 Hz); 123.8 (d, *J*(F,C)= 17.8 Hz); 115.6 (d, *J*(F,C)= 21.4 Hz); 96.4; 79.1; 68.5; 28.1.

#### 2-(2-fluor-6-(difenilsulfeto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido branco 0,10 g, com 70% de rendimento, p.f. 70-72 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.39 (m; 2H); 7.29 (m; 3H); 7.11 (td; *J*=8.1, 5.8 Hz, 1H); 6.84 (t; *J*= 8.7 Hz, 1H); 6.70 (d; *J*=8.1 Hz, 1H); 4.07 (s; 2H); 1.37 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.1; 158.5 (d, *J*(F,C)=

223.8 Hz); 140.8 (d, J(F,C)= 2.3 Hz); 133.6; 133.2; 131.4 (d, J(F,C)= 9.2 Hz); 129.5; 128.4; 124.9 (d, J(F,C)= 3.3 Hz); 113.1 (d, J(F,C)= 21.7 Hz); 79.3; 68.3; 28.2. IV (KBr): 2961, 1658, 1433, 1237, 1054, 746 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z 302.1020 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNOS: 302.1015).

#### 2-(2-cloro-6-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um óleo amarelo 0,11 g, com 70% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.65 (dd; *J*=8.0, 1.0 Hz, Cl **184c** 1H), 7.30 (dd; *J*= 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (t; *J*=8.0 Hz, 1H), 4.09 (s; 2H), 1.37 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 160.7; 137.2; 133.4; 131.6; 129.0; 96.5; 79.5; 68.4; 26.9. IV (KBr): 2961, 1671, 1433, 1293, 1111, 1040, 775 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z 335.9666 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClNO: 335.9652).

# 2-(2-chloro-(difenilsulfeto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido amarelo claro 0,10 g, com 68% de rendimento, p.f. 67-69 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.37 (m; 2H), 7.26 (m; 2H), 7.16 (dd; J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t; J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd; J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.09 (s; 2H), 1.38 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.1;

139.8; 133.6; 133.0; 130.8; 129.4; 128.2; 127.2; 79.5; 68.4; 28.0. IV (KBr): 3073, 2961, 1658, 1433, 1293, 1040, 956, 775 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 318.0714 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNOS: 318.0719).

#### 2-(2-bromo-6-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,10 g, com 55% de rendimento, p.f. 78-80 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.67 (m; 2H), 7.16 (dd; J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s; 2H), 1.35 (s; 6H). RMN de Br 184e <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.6; 141.8; 135.7; 134.5; 133.4; 122.1; 92.5; 79.6; 68.3; 28.1. IV (KBr): 2961, 1671, 1293, 1013, 802 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 379.9145 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrINO: 379.9147).

# 2-(3-fluor-2-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um solido amarelo escuro 0,11 g, com 75% de rendimento, p.f. 65-67 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74 (m; 2H); 7.25 (t; J=7.6 Hz, 1H); 4.15 (s; 2H); 1.32 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.5; 141.5; 135.8; 134.5; 133.4; 122.1; 92.6; 79.6; 68.3; 28.2. IV (KBr): 2919, 1671, 1447, 971, 788 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 319.9943 ( $[M+H]^+$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FINO: 319.9948).

#### 2-(3-Cloro-2-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um óleo amarelo claro 0,12 g com 75% de rendimento. RMN de 1H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) & 7.28 (m; 2H), 7.06 (dd;

J= 7.7, 2.3 Hz, 1H), 4.10 (s; 2H), 1.36 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 163.5; 162.1; 160.2; 136.3; 129.8; 126.2; 117.0; 79.5; 68.2; 28.2. IV (KBr): 3241, 2947, 1742, 1644, 1405, 775 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 335.9648 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClINO: 335.9642).

# 2-(3-bromo-2-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um óleo amarelo 0,13 g, com 70% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.67 (m; 2H), 7.16 (dd; J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s; 2H), 1.34 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.5; 141.4.; 135.7; 134.5; 133.4; 122.1; 92.6; 79.5; 68.3; 28.2. IV (KBr): 2947, 1671, 1307, 1069, 775 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 379.9142 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrINO: 379.9147).

#### 2-(5-iodo-3-iodofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,16 g, com 80% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.90 (d; *J*=2.1 Hz; 1H), 7.60 (d; *J*=8.3 Hz; 1H), 7.40 (dd; *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (s; 2H), 1.41 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.3; 141.5; 140.3; 139.1; 135.9; 93.2; 93.0; 79.5; 68.3; 28.1. IV (KBr): 2961, 1644, 1293, 998, 802 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 427.9003 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>NO: 427.9008).

# 2-(3-iodo-(difenilseleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido branco 0,17 g, com 88% de rendimento, p.f. 78-80 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.07 (d; *J*=1.5 Hz; 1H), 7.51 (m; 2H), 7.45 (dd; *J*=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (m; 3H); 6.56 (d; *J*=8.5 Hz; 1H), 4.09 (s; 2H), 1.42 (s; 6H).RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.0; 140.6; 139.3; 138.4;

132.8; 129.7; 129.6; 128.9; 88.6; 78.9; 68.6; 28.4. IV (KBr): 2947, 1644, 1349, 1027, 830 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z 410.0074 ( $[M+H]^+$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>NO: 410.0076).

6.2.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as halo-fenil-oxazolinas.



Depois da completa metalação com a TMPMgCl·LiCl, uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em THF foi adicionada (0.5 mL, 1 mol/L em THF, 0.5 mmol). Depois de 15 min, uma solução de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.8 mol %) P(o-furil)3 em THF (1 mL) e uma solução de um haleto de arila correspondente RX (1 mmol, 2 equiv) foram adicionados na mistura reacional e agitado  $60^{\circ}$  C por em média 15 h. O workup da reação foi realizado com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraído com AcOEt (3x40 mL). O solvente foi evaporado em vácuo e os produtos foram purificados utilizando-se cromatografia em coluna flash e foi utilizado como eluente hexano e acetato de etila nas proporções de 100% de hexano e as proporções foram aumentando gradativamente até a obtenção do produto.

# 2-(4'-cloro-5-fluor-[1,1'-bifenil])-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um óleo marron 0,13 g, com 87% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.72 (dd; *J*=8.6, 5.8 Hz, 1H); 7.31 (t; *J*=2.0 Hz, 1H); 7.28 (t; *J*=2.0 Hz, 1H); 7.23 (t; *J*=2.0 Hz, 1H); 7.21 (t; *J*=2.0 Hz, 1H); 7.03 (dd; *J*=8.3, 2.6 Hz, 1H); 6.98 (m; 1H); 3.76 (s; 2H); 1.23 (s; 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100

Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 164.0 (d, *J*(F,C)=189.0 Hz); 162.4; 143.1 (d, *J*(F,C)= 8.6 Hz); 138.4; 134.0; 132.7 (d, *J*(F,C)= 8.8 Hz); 129.5; 128.3; 123.5 (d, *J*(F,C)= 2.3 Hz); 117.1 (d, *J*(F,C)= 22.4 Hz); 114.6 (d, *J*(F,C)= 21.4 Hz); 79.7; 67.3; 27.9. IV (KBr); 2961, 1658, 1461, 1293, 1181, 1096, 830 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 304.0910 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClFNO: 304.0904).

#### 2-(5-fluor-4'-nitro-[1,1'-bifenil])-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido marron escuro 0,12 g com rendimento de 85%, p.f. 83-85 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.20 (dt; *J*=8.8, 2.0 Hz, 2H); 7.85 (dd; *J*=8.6 Hz, 5.6 Hz, 1H); 7.45 (dt; *J*=8.6, 2.0 Hz, 2H); 7.11 (td; *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.01 (dd; *J*=9.0, 2.5 Hz, 1H); 3.79 (s; 2H); 1.23 (s; 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 163.8 (d, *J*(F,C)= 254.2 Hz); 149.0 (d, *J*(F,C)= 8.7 Hz); 147.3; 146.6; 142.2 (d, *J*(F,C)= 8.1 Hz); 133.1 (d, *J*(F,C)= 9.0 Hz); 129.2; 123.3; 117.3 (d, *J*(F,C)= 22.9 Hz); 115.6 (d, *J*(F,C)= 21.2 Hz); 79.8; 67.5; 27.1. IV (KBr); 2975, 1602, 1517, 1349, 844 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 314.1140 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 315.1145).

## 2-(4',5-difluor-[1,1'-bifenil])-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um óleo marron escuro 0,12 g, com rendimento de 89%. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.70 (t; *J*=5.0 Hz, 1H); 7.26 (m; 2H); 7.01 (m; 4H); 3.76 (s; 2H); 1.23 (s; 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 164.4 (d, *J*(F,C)= 121.8 Hz); 163.3; 161.9 (d, *J*(F,C)= 116.9 Hz); 143.4 (d, *J*(F,C)= 8.5

Hz); 132.6 (d, J(F,C)= 9.2 Hz); 129.9 (d, J(F,C)= 8.2 Hz); 123.6 (d, J(F,C)=2.5 Hz); 117.2 (d, J(F,C)=22.3 Hz); 115.1 (d, J(F,C)=21.6 Hz); 114.4 (d, J(F,C)=21.6 Hz) 79.7; 67.3; 27.9. IV (KBr): 2947, 1602, 1504, 1223, 830 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 288.1201 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO: 288.1200).

# 2-(5-bromo-4'-nitro-[1,1'-bifenil])-4,4-dimetil-2-oxazolina



O produto foi obtido como um sólido marron 0,15 g, com 85% de rendimento, p.f. 112-114 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.19 (dt; *J*=8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.70 (d; *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd; *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (m; 2H), 7.43 (t; *J*=2.0 Hz, 1H), 3.78 (s; 2H), 1.23 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

162.4; 147.3.; 146.4; 141.3; 133.0; 132.2; 131.6; 129.3; 123.3; 79.7; 67.6; 27.8. IV (KBr): 2961, 2877, 1658, 1517, 1335, 1040, 858 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 375.0359 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{15}BrN_2O_3$ : 375.0344).

**6.2.7 Procedimento geral para a preparação das oxazolinas heterocíclicas via nitrilas** (Witte, H.; W. Seeliger, W. 1974).



Em um balão extremamente seco, sob agitação e atm de N<sub>2</sub>, foram adicionados (30 mmol) das cianopiridinas, 0,41g de ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%, 0,1 equiv., 3 mmol), 2,96 mL de 2-amino-2- metil-1-propanol (31,5 mmol, 1,05 equiv.) e 60,44 mL de clorobenzeno (30 mmol, 1 equiv.). A reação permaneceu em agitação por 12 horas em refluxo (140 °C). Foi realizada a extração com diclorometano e água destilada, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna flash e foi utilizado como fase móvel (AcOEt).

# 2-(4,4-dimetil-2-oxazolina)piridina



O produto foi obtido como um óleo amarelo viscoso 3,96 g com 75% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8,71 (m, 1 H); 8,03 (m, 1 H); 7,77 (m, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 4,21 (s, 2H); 1,42 (s, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 161,13, 149,71, 146,89, 136,54, 125,39, 123,73, 79,59, 67,92, 28,29.

# 3-(4,4-dimeti-2-oxazolina)piridina

O produto foi obtido como um óleo amarelo viscoso 3,69 g com 70% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 9,06 (d, 1 H); 8,62 (m, 1 H); 8,14 (m, 1 H); 7,27 (m, 1 H); 4,06 (s, 2H); 1,32 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 160,07, 151,80, 149,35, 135,57, 124,12, 123,09, 79,18, 67,78, 28,29.

#### 4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)piridina

O produto foi obtido como um óleo marron escuro viscoso 4,32 g com 82% de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8,67 (m, 2 H); 7,77 (m, 2 H) ; 4,08 (s, 2 H); 1,32 (s, 6 H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 159,88, 149,79, 136,47, 122,48, 79,44, 68,16, 28,21.

# 6.2.8 Procedimento Geral para as Reações de Metalação das piridinas oxazolinas com a TMPMgCl·LiCl.



Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se a oxazolina-piridínica (0,5 mmol) em THF (1,5mL). Em seguida foi adicionado gota-agota a mistura reacional TMPMgCl.LiCl (0,9 mmol; 1.8 equiv.; C= 1 mol/L), a reação foi mantida sob agitação por  $\pm$  2 horas a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado o eletrófilo (1,5 mmol) em THF (2 mL) variando-se o tempo reacional de acordo com eletrófilo adicionado de 2 a 12 horas de reação. Em seguida adicionou-se AcOEt (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica resultante foi seca com (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente removido sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna tipo "flash".

#### 3-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-4-fenilselenilpiridina



O produto foi obtido como um sólido marron 0,11 g, 70 % de rendimento, p.f. 83-85 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.80 (s, 1H);  $\delta$  8.08 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H);  $\delta$  7.60 (dt, *J*= 1.5 e 6.3 Hz, 2H);  $\delta$  7.41 (m, 3H);  $\delta$  6.72 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H);  $\delta$  4.08 (s, 2H);  $\delta$  1.40 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.6;

152.2; 148.7; 137.2; 130.1; 129.7; 128.2; 123.2; 78.9; 68.7; 28.6. IV (KBr): 2965, 2931, 2875, 1633, 1554, 1454, 1397, 13 08, 1085, 1040, 961 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 333,0506 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{17}N_2OSe$ : 333,0506).

#### 3-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-4-fenilsulfanilpiridina



O produto foi obtido como um sólido rosa 0,10 g rendimento de 75%, p.f. 78-80 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.81 (s, 1H);  $\delta$  8.15 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H);  $\delta$  7.51 (m, 2H);  $\delta$  7.43 (m, 3H);  $\delta$  6.52 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H);  $\delta$  4.07 (s, 2H);  $\delta$  1.40 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.0; 153.8; 149.3; 135.9;

130.1; 130.0; 120.5; 120.2; 78.7; 68.9; 28.5. IV (KBr): 3558, 3479, 3401, 1633, 1554, 1476, 1465, 1085, 1040, 749 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 285,1056 ( $[M+H]^+$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS: 285,1062).

## [3-(4,4-dimetil-2-oxazolina)2,4-bipiridina]metanol



O produto foi obtido como um sólido marron, 0,084 g, em 60 % de rendimento, p.f. 80-82 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.01 (s, 1H);  $\delta$  8.57 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  8.38 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H);  $\delta$  7.91 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H);  $\delta$  7.69 (m, 1H);  $\delta$  7.25 (dd, *J*= 4.8 e

7.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.14 (dd, J= 5.0 Hz, 1H); 3.17 (s, 2H); 0.96 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  196.4; 169.8; 153.5; 150.5; 149.4; 149.0; 137.0; 131.1; 126.7; 122.6; 121.0; 67.1; 54.9; 22.4. IV (KBr): 3650, 3558, 3200,1 1550, 1472, 1070, 760 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 284.1378 ([M+K]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 284.1399).

#### 4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-3-iodopiridina

O produto foi obtido como um sólido marron 0,11 g com 75% de rendimento, p.f. 83-85 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.97 (s, 1H);  $\delta$  8.50 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.49 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H); 4.10 (s, 2H); 1.36 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  160.4;  $\delta$  158.6;  $\delta$  148.6;  $\delta$  140.9;  $\delta$  124.7;  $\delta$  93.5;  $\delta$  79.6;  $\delta$  68.6;  $\delta$  28.2. IV (KBr): 3283, 2974, 2915, 2831, 1645, 1276, 1075, 742 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 302.9988 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>O: 302.9994).

# 4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-3-(fenilsulfanil)piridina.



O produto foi obtido como um sólido branco 0,10 g com rendimento de 74 %, p.f. 79-81 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.30 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H),  $\delta$  8.02 (s, 1H);  $\delta$  7.55 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.48 (m, 2H);  $\delta$  7.34 (m, 3H);  $\delta$  4.03 (s, 2H);  $\delta$  1.36 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.4;  $\delta$  148.6;  $\delta$  145.3;  $\delta$  136.2;  $\delta$  134.6;  $\delta$ 

131.5;  $\delta$  129.9;  $\delta$  129.1;  $\delta$  122.9;  $\delta$  79.0;  $\delta$  68.9;  $\delta$  28.4. IV (KBr): 2975, 2920, 1633, 1566, 1476, 1297, 1051, 1018, 759, 682 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 285.1056 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 285.1062).

# [4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)2,3-bipiridina]metanol



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,09 g com 67 % de rendimento, p.f. 81-83 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.58 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  8.39 (td, *J*= 1.3 e 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  8.34 (s, 1H);  $\delta$  7.68 (dt, *J*= 1.7 e 5.2 Hz, 2H);  $\delta$  7.62 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.13 (m, 1H);  $\delta$  6.09 (s, 1H);  $\delta$  4.03 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H);  $\delta$  3.96 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H);

1H);  $\delta$  1.29 (s, 3H);  $\delta$  1.03 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  161.3, 161.0, 151.1, 149.3, 148.3, 137.5, 136.4, 134.2, 123.2, 122.1, 121.7, 79.1, 73.3, 68.3, 28.2, 27.8. IV (KBr): 3600, 3550, 3300, 1600, 1500, 1100, 750 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 284.1399 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 284.1370).

#### 3-(4-clorofenil)-4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)piridina



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,10 g com rendimento de 75 %, p.f. 86-88 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.59 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H);  $\delta$  8.56 (s, 1H);  $\delta$  7.58 (m, 1H);  $\delta$  7.34 (dt, *J*= 2.2 e 8.8 Hz, 2H);  $\delta$  7.25 (dt, *J*= 2.2 e 8.2 Hz, 1H); 3.82 (s, 2H);

1.23 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  161.2;  $\delta$  150.6;  $\delta$  148.7;  $\delta$  135.2;  $\delta$  135.0;  $\delta$  134.2;  $\delta$  129.4;  $\delta$  128.4;  $\delta$  123.6;  $\delta$  79.7;  $\delta$  68.1;  $\delta$  27.9. IV (KBr): 3401, 2974, 2903, 1645, 1099, 826, 683, 541 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 287.6040 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O: 287.7640).

### 4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-3-fenilselenilpiridina



O produto foi obtido como um sólido marron 0,12 g com rendimento 73 %, p.f. 83-85 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.30 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  8.00 (s, 1H);  $\delta$  7.64 (dt, *J*= 1.7, 3.0 e 6.0 Hz, 2H);  $\delta$ 7.54 (dd, *J*= 0.5 e 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.34 (m, 3H);  $\delta$  4.06 (s, 2H);  $\delta$  1.38 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.8;  $\delta$  149.7;  $\delta$  145.7;  $\delta$ 

136.9;  $\delta$  133.5;  $\delta$  132.5;  $\delta$  129.9;  $\delta$  129.2;  $\delta$  128.2;  $\delta$  122.6;  $\delta$  78.9;  $\delta$  68.9;  $\delta$  28.5. IV (KBr): 3457, 2965, 1644, 1297, 1073, 737, 682 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 333.0506 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NOSe: 333.0500).

# (4-clorofenil)[4-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-3-piridina]metanona



O produto foi obtido como um sólido marron 0,11 g com rendimento de 72 %, p.f. 84-86 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.78 (d, J= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  8.67 (s, 1H);  $\delta$  7.73 (dd, J= 0.5 e 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.58 (td, J= 2.0 e 8.7 Hz, 2H);  $\delta$  7.35 (td, J= 2.0 e 8.7 Hz, 2H);  $\delta$  3.68 (s, 2H);  $\delta$  1.01 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  193.2, 159.1, 151.4, 148.9, 139.7, 135.8, 134.4, 130.4, 128.8, 122.3, 79.7, 68.4,

27.6. IV (KBr): 3558, 3468, 3401, 1677, 1611, 1577, 1308, 1241, 1073, 928, 625 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 315.0894 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 315.0900).

# 6.2.9 Procedimento Geral para a Funcionalização da 2-Piridina-Oxazolina em Micro-ondas.



Em um vial de micro-ondas de 30 mL, sob agitação e atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se a 2piridina-oxazolina, (0,5 mmol) em THF (1,5mL). A solução 1,0 M de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 mL, 0,5 mmol) em THF foi adicionada a temperatura ambiente, seguida pela adição imediata da TMPMgCl·LiCl (0,75 mmol). A mistura reacional foi então submetida ao microondas a 100 °C por 40 min. Em seguida, retirou-se o vial do micro-ondas e foi adicionado Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg, 0,04 mmol) e o haleto de arila (0,62 mmol) em THF (1 mL), a mistura reacional foi novamente submetida ao micro-ondas a 100 °C por 40 min. Então o "quench" da reação foi realizado com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraído com AcOEt e seco com MgSO<sub>4</sub>. Depois da filtração, os solventes foram evaporados a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando-se trietilamina.

#### 2-(4,4-dimetil-2-oxazolina)-3-(3-tiofenil)piridina



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,07 g com rendimento de 60 %, p.f. 82-85 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.57 (dd, *J*= 4.6, 1,6 Hz, 1H); δ 7.71 (dd, *J*= 7.8, 1.5 Hz, 1H); δ 7.34 (m, 2H), δ 7.29 (dd, *J*= 4,9, 2,9 Hz, 1H), δ 7.11 (dd, *J*= 4,9, 1,4 Hz, 1H), δ 3.98 (s, 2H);

δ 1.25 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.2, 148.1, 146.3, 138.3, 137.7, 132.7, 128.2, 125.6, 124.7, 123.6, 79.7, 68.1, 27.9. IV (KBr): 3365, 2974, 2915, 1727, 1669, 766, 754 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 259.0899 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: 259.0905).

#### 6.2.10 Procedimento Geral para a Preparação da 4-piridina-oxazolina quiral.



Em um balão extremamente seco, sob agitação e atm de N<sub>2</sub>, foi adicionado (30 mmol) das 4-piridinacarbonitrila, 0,41g de ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%, 0,1 equiv., 3 mmol), 2,96 mL de (R)–(-)–2 amino–3–metil-1-butanol (31,5 mmol, 1,05 equiv.) e 60,44 mL de clorobenzeno (30 mmol, 1 equiv.). A reação foi mantida sob agitação por 12 horas em refluxo (140 °C). Foi realizada a extração com diclorometano e água destilada, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna flash e foi utilizado como fase móvel (AcOEt).

#### 4-[(4S)-4-(2-propanil)-2-oxazolina]piridina

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro 5,13 g com rendimento de 90 %, p.f. 88-90 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.64 (dd, *J*= 4.4, 1.6 Hz, 2H);  $\delta$  7.73 (dd, *J*= 4.4, 1.6 Hz, 2H);  $\delta$  4.39 (m, 1H),  $\delta$  4.08 (m, 1H),  $\delta$  1.80 (m, 1H);  $\delta$  0.94 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H);  $\delta$  0.86 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  161.5;  $\delta$  150.0;  $\delta$  135.6;  $\delta$  122.1;  $\delta$  72.9;  $\delta$  70.5;  $\delta$  32.7;  $\delta$  18.8. . IV (KBr): 3306, 2962, 1657, 1549, 766 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 191.1178 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 191.1184).

# 6.2.11 Procedimento geral para a metalação de 4-piridina-oxazolina quiral



Em um balão de 25 mL, sob agitação e atmosfera de  $N_2$ , adicionou-se a 4piridina-oxazolina-quiral (0,5 mmol) em THF (1,5mL). Em seguida foi adicionado gotaa-gota a mistura reacional TMPMgCl.LiCl (0,75 mmol; 1.5 equiv.;), a reação permaneceu sob agitação por  $\pm$  1h e 30 min a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado o eletrófilo (1,5 mmol) em THF (2 mL) variando-se o tempo reacional de acordo com eletrófilo adicionado de 2 a 12 horas de reação. Em seguida adicionou-se AcOEt (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para a molécula iodada e solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl para as restantes. A fase orgânica resultante foi seca com (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente removido sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna "*flash*".

#### 3-iodo-4-[(4S)-4-(2-propanil)-2-oxazolina]piridina



O produto foi obtido como um óleo marron 0,12 g com rendimento de 80 %. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.00 (s, 1H);  $\delta$  8.50 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.51 (dd, *J*= 5.0, 0.6 Hz, 1H);  $\delta$  4.12 (m, 2H);  $\delta$ 

1.84 (sext, J= 6.4 Hz, 1H);  $\delta$  1.00 (d, J= 6.8 Hz, 3H);  $\delta$  0.92 (d, J= 6.8 Hz, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  161.4; 158.9; 148.6; 140.5; 124.8; 93.2; 93.0; 79.5; 68.3; 28.1. IV (KBr): 3306, 2962, 2915, 1657, 1276, 1075, 766 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 317.0145 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O: 317.0151).

# 6.2.12 Procedimento geral para preparação das dioxinonas



Em um balão sob agitação e atmosfera de  $N_2$  foi adicionado ácido salicílico (10 mmol), anidrido acético (11,6 mL – 122 mmol) acetona (5 mL – 75 mmol) e ácido sulfúrico (0,03 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0 °C por 20 horas. Solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica

foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica "*flash*".

# 2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido branco 0,89 g com rendimento de 50 %, p.f. 112-114 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.96 (dd, *J*= 1.5 e 7.7 Hz, 1H);  $\delta$  7.56 (dt, *J*= 1.6, 7.5 e 14.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.12 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H);  $\delta$  6.97 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H);  $\delta$  1.73 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$ 160.9;  $\delta$  155.9;  $\delta$  136.3;  $\delta$  129.4;  $\delta$  122.5;  $\delta$  117.0;  $\delta$  113.5;  $\delta$  106.2;  $\delta$  25.6.

#### 6-cloro-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido branco 0,31 g com rendimento de 30 %, p.f. 60-62 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.92 (d, J= 2.6 Hz, 1H);  $\delta$  7.51 (dd, J= 2.6 e 8.8 Hz, 1H);  $\delta$  6.94 (d, J= 8.0 Hz, 1H);  $\delta$  1.73 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.9;  $\delta$  154.4;  $\delta$ 136.3;  $\delta$  128.9;  $\delta$  127.8;  $\delta$  118.8;  $\delta$  114.6;  $\delta$  106.7;  $\delta$  25.6.

# 6-bromo-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,38 g com rendimento de 30 %, p.f. 65-67 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8.07 (d, J= 2.4 Hz, 1H);  $\delta$  7.65 (dd, J= 2.5 e 6.7 Hz, 1H);  $\delta$  6.88 (d, J= 8.7 Hz, 1H);  $\delta$  1.75 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.7;  $\delta$  154.9;  $\delta$ 139.1;  $\delta$  131.9;  $\delta$  119.1;  $\delta$  115.0;  $\delta$  114.8;  $\delta$  106.7;  $\delta$  25.6. 25.6.

#### 7-metóxi-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido branco 0,31 g com rendimento de 30 %, p.f. 49-51 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H),  $\delta$  6,66 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1 H),  $\delta$  6,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H),  $\delta$  3,85 (s, 3 H),  $\delta$  1,73 (s, 1 H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166,3, 161,0, 158,0, 131,1, 110,2, 106,2, 101,0, 55,7, 25.7.

# 6.2.13 Procedimento Geral para as Reações de Metalação das Dioxinonas com a TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl.



Em um balão devidamente seco, fechado com septo e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) (0,17 mL – 1,025 mmol) e THF (2 ml). A solução foi resfriada à –78 °C e *n*-BuLi (0,4 mL - 1 mmol) foi lentamente adicionado e a solução ficou sob agitação a essa temperatura por 10 min. Em seguida, a temperatura foi aumentada até 0°C e a mistura reacional agitada a esta temperatura durante 30 minutos. A TMPMgCl·LiCl (1,3 mL, 1 mmol) foi lentamente adicionada a solução de TMPLi, retirou-se o banho de gelo e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos para a formação da TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl. Em seguida, diminuiu-se a temperatura da solução para 0 °C e então o substrato foi adicionado (0,5 mmol) dissolvido em THF. A solução ficou sob agitação por 10 min a 0 °C, logo após este período foram adicionados os eletrófilos e as reações permaneceram em agitação de 2-12 horas dependendo do eletrófilo adicionado. Solução saturada de NaHSO<sub>3</sub> e NH<sub>4</sub>Cl foram adicionadas e a extração foi realizada com AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *"flash*".

#### 5-iodo-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro 0, 12 g com rendimento de 82 %, p.f. 120-122 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$ 7.96 (dd, J= 1.0 e 7.8 Hz, 1H);  $\delta$  7.07 (t, J= 8.0 Hz, 1H);  $\delta$  6.90 (dd, J= 1.0 e 8.0 Hz, 1H);  $\delta$  1.65 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  158.4; 156.8; 136.7; 136.0; 117.9; 115.3; 105.3; 95.4; 25.6.

### 2,2-dimetil-5-(fenilsulfanil)-benzo-4-dioxinona



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,11 g com rendimento de 80 %, p.f. 190-192 ° C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.54 (m, 2H);  $\delta$  7.40 (m, 2H);  $\delta$  7.11 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H);  $\delta$ 6.57 (dd, *J*= 1.0 e 8.0 Hz, 1H);  $\delta$  6.27 (dd, *J*= 1.0 e 8.3 Hz, 1H);  $\delta$ 1.67 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  160.3; 157.2;

147.0; 136.4; 136.2; 134.8; 131.1; 129.9; 129.6; 120.2; 112.6; 109.4; 105.6; 25.7. IV (KBr): 3546, 3479, 3424, 1711, 1467, 1275, 1040, 682 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 286.0658 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{14}O_3S$ : 286.0664).

#### 5-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona



O produto foi obtido como um óleo amarelo 0,10 g com rendimento de 63 %. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.44 (t, J= 7.7 Hz, 1H);  $\delta$  7.28 (td, J= 2.0 e 8.4 Hz, 1H);  $\delta$  7.21 (td, J= 2.0 e 5.5 Hz, 2H);  $\delta$  7.15 (td, J= 2.0 e 8.4 Hz, 1H);  $\delta$  7.00 (dd, J= 0.8 e 7.7 Hz, 1H);  $\delta$  6.89 (dd, J= 1.0 e 8.0 Hz, 1H);  $\delta$  4.57 (s,

1H)  $\delta$  1.58 (d, J= 12.0 Hz, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  157.5; 147.2; 141.0; 136.1; 132.9; 129.3; 128.6; 128.2; 127.9; 123.9; 117.5; 105,6; 72.9; 64.4; 25.4; 24.3. IV (KBr): 3300, 3094, 2920, 1726, 1581, 1468, 1381, 1298, 1088, 836, 697 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 318.0652 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>: 318.0659).

#### 5-cloro-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido branco 0.0 7 g com rendimento de 72 %, p.f. 110-112 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.50 (dd, *J*= 8.0, 7.7 Hz, 1H);  $\delta$  6.94 (dd, *J*= 8.0, 1.3 Hz, 1H);  $\delta$  6.85 (dd, *J*= 8.0 e 1.3 Hz, 1H);  $\delta$  1.70 (d, *J*= 7.7 Hz, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  160.3; 156.3; 143.5; 135.3; 124.5; 117.1; 112.8; 105.9; 27.1; 24.1. IV (KBr): 3401, 1727, 1573, 1336, 1205, 1181, 1027 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 213.0312 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>: 213.0318).

# 5-(4-clorobenzoil)-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,10 g com rendimento de 68 %, p.f. 155-157 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.62 (dt, *J*= 8.6, 2.8 Hz, 2H);  $\delta$  7.57 (dd, *J*= 7.3, 1.0 Hz, 1H);  $\delta$  7.32 (dt, *J*= 8.6 e 2.3 Hz, 2H);  $\delta$  7.04 (dd, *J*= 8.3 e 1.0 Hz, 1H);  $\delta$  6.97 (dd, *J*= 7.5 e 1.0 Hz, 1H);  $\delta$  1.69 (s,

6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  194.5; 159.1; 156.3; 142.4; 139.7; 136.0; 135.2; 130.6; 128.8; 121.4; 118.6; 111.7; 106.5; 25.6. IV (KBr): 3446, 2965, 1722, 1677, 1588, 1320, 1275, 1196, 1051, 827 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 317.0575 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>: 317.0581).

# 6-bromo-5-iodo-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro 0,17 g com rendimento de 92 %, p.f. 125-127 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H),  $\delta$  6.91 (d, J= 8.8 Hz, 1H),  $\delta$  1.72 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  157, 5, 155,2, 138,2, 127,6, 119,1, 105,6, 103,1, 25,5. IV (KBr): 3558, 3468, 3401, 1722, 1566, 1442, 1375, 1285, 1263, 1208, 1196, 1040, 816, 569 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 382.8774 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrIO<sub>3</sub>: 382.8780).

#### 6-cloro-5-iodo-2,2-dimetil-benzo-4-dioxinona

O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,15 g com rendimento de 90 %, p.f. 105-107 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.54 (d, J= 8.7 Hz, 1H);  $\delta$  6.89 (d, J= 8.7 Hz, 1H);  $\delta$  1.65 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  157.3, 154.9, 135.9, 134.9, 118.8, 170.4, 105.7, 100.3, 25.5. IV (KBr): 1739, 1573, 1442, 1241, 1205, 1051, 826 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 338.9279 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>CIIO<sub>3</sub>: 338.9285).

#### 8-iodo-7-metóxi-2,2-dimetil-4-dioxinona



O produto foi obtido como um sólido amarelo 0,15 g com rendimento de 55%, p.f. 60-62 °C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.89 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H);  $\delta$  6.57 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H);  $\delta$  3.91 (s, 3H);  $\delta$  1.70 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  164.7,

160.4, 157.2, 131.4, 107.1, 105.6, 75.3, 59.6, 25.9 IV (KBr): 2926, 2843, 1739, 1609, 1430, 1276, 1205, 1075, 766 cm<sup>-1</sup>. EMAR (ESI) m/z 334.9774 ( $[M+H]^+$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>4</sub>: 334.9770).

# 6.2.14 Preparação do metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato



Em um balão contento o ester de serina (1,190 g - 10 mmol) dissovidos em 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado a 0 °C trietilamina (3 ml – 22 mmol) e ditercbutidicarbonato (2,4 g – 11 mmol). A mistura resultante ficou sob agitação magnética a 0 °C por 30 minutos e temperatura ambiente por 3 h. A amostra foi concentrada e o resíduo redissolvido em acetato de etila (30ml) e lavado com KHSO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> e NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano:acetato de etila (8:2) obtendo 1,495 g (68%) de produto sob a forma de um óleo incolor. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,62 (d, *J* 

= 7.0 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). RMN de  $^{13}$ C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.4, 154.8, 79.2, 62.3, 54.6, 51.6, 27.3.

#### 6.2.15 Preparação do metil 2-((terc-butoxicarboniyl)amino)acrilato



Em um balão contento metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato 3,285 g – 15 mmol) dissovidos em 20 ml de acetonitrila foi adicionado DMAP (0,204 g – 1,5 mmol) e ditercbutidicarbonato (6,8870 g – 33 mmol). A mistura resultante ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 h. A amostra foi concentrada e o resíduo redissolvido em acetato de etila (30ml) e lavado com KHSO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> e NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (10%) obtendo 2,015 g (70%) do produto sob a forma de um sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163,01, 149,67, 135,14, 123,64, 82,17, 51,35, 26,89.

# SEÇÃO DE ESPECTROS









jh228.001.001.1r.esp

Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 173c









Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 173e



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 173f



jh57.001.001.1r.esp










Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 173i





Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 173j

168







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 177c



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 177b



Espectero de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 177b



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 177a











173







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 180d



3.76

Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 180e

-1.23

jh206.001.001.1r.esp





jh207.001.001.1r.esp

-1.23









т 



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182b





Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182c









Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182d



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182e







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182f



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 182g







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 184a







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 184c









Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 184e









Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 186b



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 186a









Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 186f



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 193a



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 193a



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 193b



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 193b









International and the second second






Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195c



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195d



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195d



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195e



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195f



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195f



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 195g

206



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 185h



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 185i



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 185i















Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 200a



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 204a







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 204b







Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 204c



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 204d



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 204d

















Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206e



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206e



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206f



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206f



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206g



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206g





Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 206i