

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Departamento de Físico-Química - IQSC - USP

Rafael Douglas Clemente Gallo

**NOVAS METODOLOGIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO
 α -CARBONILA A PARTIR DE ILÍDEOS DE
ENXOFRE E DIAZO COMPOSTOS**

2020

Rafael Douglas Clemente Gallo

**NOVAS METODOLOGIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO
 α -CARBONILA A PARTIR DE ILÍDEOS DE
ENXOFRE E DIAZO COMPOSTOS**

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

**São Carlos
2020**

Dedico este trabalho a minha família que sempre esteve ao meu lado e fez com que esse sonho fosse possível

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder experiências maravilhosas em minha vida e pelas tempestades que sem elas não saberíamos o valor da calmaria.

Agradeço ao meu pai Celso e minha mãe Elena, por me ensinarem a ter fé, fé em mim mesmo e em Deus. Agradeço pela dedicação, carinho e amor que me foram escudo e proteção em tantos momentos difíceis.

Agradeço aos meus irmãos Israel e Maisa pelas risadas, por me apoiarem, pela amizade e pelo amor de vocês. Sou louco por vocês.

Agradeço ao meu orientador e professor Antonio Carlos Bender Burtoloso pela dedicação, conselhos e cobranças que me foram lições de aprendizagem.

Agradeço aos meus amigos do laboratório “Warner Bruce Kover”: Alexander, Anees, Bruna, Camila (Camilinha), Clarice (CláClá), David, Edson (Edisito), Eduardo (Mizolho), Evandro, Gustavo, João Pedro (jhontex), João Victor (Jeribomga), Lucas (biribinha), Marília, Matheus (Mateta), Nikolas, Orlando (Tuta), Patrícia, Rafael Mafra e Tharik, pelas conversas, risadas, sugestões e discussões.

Agradeços a todos que diretamente ou indiretamente fizeram parte desta jornada.

Agradeço a USP, IQSC, CNPq e CAPES pelo apoio a pesquisa.

Assim, quando for lembrar, quero um pouco de sorriso e arrependimento.
R. D. C. GALLO

RESUMO

No capítulo 1 desta tese foi abordada a síntese de compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi funcionalizados. Estes compostos carbonílicos α -funcionalizados estão presentes em diversos compostos sintéticos e naturais de grande importância, muitas destas moléculas tem grande potencial para aplicação em química medicinal ou biológica. As principais formas para síntese de compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi, utilizando a química de diazo, são via inserção O-H fazendo o uso de catalisadores metálicos, como empregando o dímero de acetato de ródio, que é caro e raro. Desta forma, desenvolvemos aqui um protocolo sustentável, sem uso de solventes e metais para síntese de compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi. Utilizando a química de diazo compostos e catalise por ácido de Brønsted para obter os produtos de inserção O-H. Este método usou HClO₄ suportado em sílica como catalisador, que tem um apelo ecológico grande por ser renovável. Utilizando apenas 0,3 mol% deste catalisador, que também pode ser reciclado várias vezes, ótimos rendimentos foram alcançados (até 97%) nas reações de inserção O-H. O protocolo reportado foi simples e permitiu a preparação de quarenta e três α -hidroxi e α -alcoxi-ésteres/cetonas em apenas 1 hora a temperatura ambiente. Os primeiros resultados para inserção O-H assimétrica também foram descritas e um excesso enantiomérico de 50% foi alcançado. Já no capítulo 2 foi descrita uma nova metodologia para síntese de oxazinanonas (uretanais cíclicas de seis membros). As oxazinanonas são uma classe importante de heterociclos, que foram consideradas as principais unidades estruturais de produtos naturais bioativos e moléculas farmacologicamente importantes. A metodologia se trata de uma ciclização intramolecular catalisada por ácido de Brønsted (HClO₄-SiO₂) utilizando diazocetonas protegidas por *N*-Cbz, derivadas de aminoácidos. A reação prosseguiu sem a presença de metais e é promovida por HClO₄ suportado em sílica como catalisador e metanol como solvente. Essa transformação permitiu a síntese curta de várias 1,3-oxazinano-2,5-dionas sob condições de reação brandas e com bons rendimentos (até 90%). O mecanismo proposto é conciso e foi suportado pela detecção de um intermediário reacional via RMN de hidrogênio. O procedimento experimental foi muito simples; consistiu em misturar todos os reagentes e sem necessidade de *work-up* antes da purificação, este protocolo adotou uma abordagem mais ecológica, fazendo uso de um catalisador renovável. No capítulo 3 é relatada a protonação de aril-diazoacetatos por ácidos de Brønsted fortes, seguida de uma reação de alquilação de Friedel-Crafts com compostos aromáticos ricos em elétrons contendo grupos dirigentes *orto* e *para*. A reação forneceu de maneira direta os diarilacetatos geminais com bons rendimentos

(até 88%). Foram sintetizadas 24 moléculas inéditas de forma rápida e concisa. O mecanismo proposto foi suportado por um experimento controle através da síntese de um intermediário reacional. Para finalizar, os íldeos de enxofre, análogos aos diazocompostos, emergiram como excelente bloco de construção em síntese orgânica com aplicações em diversas áreas. No capítulo 4 foi abordada a reação de alquilação *one-pot* de íldeos sulfoxônios na presença de haletos de alquila. Ou seja, uma preparação direta de compostos alquilados-halogenados. O método forneceu várias halocetonas *gem*-difuncionalizadas (um grupo alquila e F, Cl, Br ou I) com bons rendimentos. Ainda mais desafiador foi feito a substituição de haletos de alquila por uma mistura de espécies de halogênios eletrofilicas e vários ânions de haletos levou a cetonas *gem*-di-halogenadas contendo uma combinação do mesmo ou de dois halogênios diferentes. Os efeitos isotópicos cinéticos dão uma visão do mecanismo dessas reações.

ABSTRACT

In chapter 1 of this thesis, was describe the synthesis of compounds α -hydroxy and α -alkoxy carbonyls. These α -functionalized carbonyl compounds are present in several synthetic and natural compounds of great importance, many of these molecules have great potential for application in medicinal or biological chemistry. The main forms for the synthesis of α -hydroxy and α -alkoxy carbonyl compounds, using diazo chemistry, are via O-H insertion using metal catalysts, as the rhodium acetate dimer, which is expensive and rare. In this way, we have developed a sustainable protocol here, without the use of solvents and metals for the synthesis of α -hydroxy and α -alkoxy carbonyl compounds. Using the chemistry of diazo compounds and catalyze by Brønsted acid to obtain the O-H insertion products. This method used HClO₄ supported on silica as a catalyst, which has a great ecological appeal for being renewable. Using only 0.3 mol% of this catalyst, which can also be recycled several times, excellent yields were achieved (up to 97%) in the O-H insertion reactions. The reported protocol was simple and allowed the preparation of forty-three α -hydroxy and α -alkoxy esters/ketones in just 1 hour at room temperature. The first results for asymmetric O-H insertion have also been described and an enantiomeric excess of 50% has been achieved. Chapter 2 describes a new methodology for the synthesis of oxazinanones (six-membered cyclic urethanes). Oxazinanones are an important class of heterocycles, which were considered the main structural units of natural bioactive products and pharmaceutically important molecules. The methodology is an intramolecular cyclization catalyzed by Brønsted acid (HClO₄-SiO₂) using diazoketones protected by *N*-Cbz, derived from amino acids. The reaction proceeded without the presence of metals and is promoted by HClO₄ supported on silica as a catalyst and methanol as a solvent. This transformation allowed the short synthesis of several 1,3-oxazinane-2,5-diones under mild reaction conditions and with good yields (up to 90%). The proposed mechanism is concise and was supported by the detection of a intermediate via hydrogen NMR. The experimental procedure was very simple; consisted of mixing all reagents and without the work-up before purification, this protocol adopted a more ecological approach, using a renewable catalyst. In chapter 3, the protonation of aryl-diazoacetates by strong Brønsted acids is reported, followed by a Friedel-Crafts alkylation reaction with electron-rich aromatic compounds containing *ortho* and *para* electron-rich groups. The reaction directly provided 24 diaryl acetates with good yields (up to 88%). Unpublished molecules were synthesized quickly and concisely. The proposed mechanism was supported by a control experiment through the synthesis of a reaction intermediate. Finally, sulfur ylids, analogous to diazocompounds, have emerged as an excellent

building block in organic synthesis with applications in several areas. In Chapter 4, the one-pot alkylation reaction of sulfur ylides in the presence of alkyl halides was discussed. That is, a direct preparation of alkylated-halogenated compounds. The method provided several gem-difunctionalized halocetones (an alkyl group and F, Cl, Br or I) with good yields. Even more challenging was the replacement of alkyl halides by a mixture of electrophilic halogen species and several halide anions led to gem-dihalogen ketones containing a combination of the same or two different halogens. The kinetic isotopic effects give an insight into the mechanism of these reactions.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos para a preparação de compostos α -diazó carbonílicos.	26
Esquema 2. Aplicações de diazo compostos como bloco construtores versáteis.	27
Esquema 3. Marcação de proteínas utilizando diazo compostos.	27
Esquema 4. Síntese da Garsubelina A utilizando química de diazo.	28
Esquema 5. Síntese da Waihoensene utilizando química de diazo em 18 etapas.	29
Esquema 6. Utilização de diazo compostos para síntese total de (-)-Efedradina A e (-)- Sorotobenina via funcionalização C-H.	30
Esquema 7. Catálise cooperativa aplicada para síntese da cadeia lateral do Taxol e da Citoxazona.	31
Esquema 8. Reação tricomponente catalisada por ácido Brønsted.	33
Esquema 9. Uso de TfOH para síntese de 3-ariloxindóis.	34
Esquema 10. Esquema geral da reação de decomposição de diazo ésteres frente a nucleófilos.	34
Esquema 11. Inserção de diazo compostos em ligação X-H catalisada por ureia.	36
Esquema 12. Inserção de diazo compostos em ligação X-H catalisada por ácido fosfórico.	37
Esquema 13. Escopo de oxazol variando as azalactonas.	38
Esquema 14. Escopo de oxazol variando o α -diazocarbonil.	39
Esquema 15. Proposta mecanística para a formação do oxazol.	40
Esquema 16. Escopo de espiro compostos.	42
Esquema 17. Propostas mecanística.	43
Esquema 18. Espirociclicização enantiosseletiva.	43
Esquema 19. Reação tricomponentes organocatalisada por derivado da prolina.	47
Esquema 20. Reação dominó via organocatalisador covalente.	47
Esquema 21. Reação do tipo Aza-Ene organocatalisada por ácido de Brønsted quiral. .	49
Esquema 22. Mecanismo de ativação via catálise ácida.	50
Esquema 23. Reação aza-Darzens utilizando ácido fosfórico quiral.	50
Esquema 24. Proposta mecanística para reação de adição de diazo a azometina imina.	51
Esquema 25. Escopo de diazos.	53
Esquema 26. Escopo de produtos de cicloadição.	54
Esquema 27. Proposta para a reação de inserção O-H do objetivo 1.	57

Esquema 28. Proposta para a reação de inserção assimétrica O-H em diazo compostos do objetivo 2.....	57
Esquema 29. Métodos utilizados para sintetizar diazo compostos.	65
Esquema 30. Reação utilizada para a metrificação.....	72
Esquema 31. Metodologias sintéticas para preparação de oxazinanonas	82
Esquema 32 Expansão do anel de azetidinas para oxazinanonas	83
Esquema 33 Síntese de oxazinanonas utilizando amino álcoois	83
Esquema 34. Síntese de 1,3-oxazinano-2,5-diona descrita por Hanessian e Fu.	84
Esquema 35. Triflato de escândio (Sc(OTf) ₃) para síntese de 1,3-oxazinano-2,5-dionas.	84
Esquema 36. Diazo compostos aplicados na síntese de 1,3-oxazinano-2,5-dionas.....	85
Esquema 37. Emprego de oxazinanonas na síntese de indolinas quirais.	85
Esquema 38. Visão resumida da síntese total da eritromicina.	86
Esquema 39. Tentativa de inserção de diazocetona derivada do aminoácido L-alanina em MeOH.	87
Esquema 40. Proteção de aminoácidos com <i>N</i> -CBz e síntese de diazocetonas.	90
Esquema 41. Síntese de oxazinanodionas.....	90
Esquema 42. Reação da formação do diazometano a partir de decomposição do Diazald [®]	91
Esquema 43. Proposta de mecanismo geral para a formação de diazocetonas via anidrido misto.....	92
Esquema 44. Escopo de diazocetonas preparadas.....	93
Esquema 45. Escopo de oxazinanonas partindo de diazocetonas catalisada HClO ₄ suportado em sílica.....	97
Esquema 46. Funcionalização da ligação C(sp ²)–H dependendo do grupo diretor e catalisador.....	105
Esquema 47 Inserção C-H utilizando catálise por ouro.....	106
Esquema 48 Funcionalização C-H enantiosseletiva de arenos em diazo compostos	107
Esquema 49 Ácido de Lewis como catalisador para a alquilação de diazo compostos ..	108
Esquema 50 Combinação de ouro e prata para arilação de diazo compostos	109
Esquema 51 Químio- e regioseletiva <i>orto/para</i> funcionalização de naftalenos	110
Esquema 52. Proposta para a reação funcionalização C-H.....	112
Esquema 53. Funcionalização C-H em reação de decomposição de α -diazóester.	113
Esquema 54. Proposta de intermediários formados durante a protonação de diazos na	

reação de arilação.....	122
Esquema 55. Mecanismo proposto para reação de arilação de α -diazosteres via catálise ácida.....	123
Esquema 56. Formação de ílideo sulfônico por Ingold e Jassop.	127
Esquema 57. Epoxidação utilizando ílideo sulfônico por Johnson e LaCount.	127
Esquema 58. Síntese de ílideos cetossulfoxônios e cetossulfônios.....	128
Esquema 59. Exemplos de aplicações de ílideos sulfoxônios e sulfônios.	129
Esquema 60. Exemplos de aplicações de ílideos sulfoxônios e sulfônicos na síntese de α -clorocetonas.....	131
Esquema 61. Inserção S-H de tíois em ílideos sulfoxônios para a síntese de tioéteres. ..	132
Esquema 62. Síntese de ílideos pro-quirais via química de benzino.	133
Esquema 63. Escopo de produtos indóis via ativação C-H de aril sulfoxônio.	134
Esquema 64. Proposta para reação de α,α -alquilação-halogenação de ílideos sulfoxônios.	145
Esquema 65. Proposta de α,α -dihalogenação de cetonas utilizando ílideos sulfoxônios.	145
Esquema 66 Escopo de ílideos sulfoxônios	155
Esquema 67 Escopo de produtos de α,α -alquilação-halogenação.	156

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas de ressonância do grupo diazo (A). Síntese do primeiro diazo composto (B).	24
Figura 2. Estabilidade de diazo compostos em meio ácido	25
Figura 3. Exemplos de pKas de ácidos de Brønsted.....	32
Figura 4. Ativação do nucleófilo pelo catalisador.....	35
Figura 5. Exemplos de ativação de diazo compostos.....	37
Figura 6. Proposta para a formação de espirolactamas usando diazo compostos.	40
Figura 7. Catálise assimétrica com ferramenta versátil em química orgânica.....	44
Figura 8. Exemplos de catalisadores covalentes.	46
Figura 9. Exemplos de catalisadores não covalentes.....	48
Figura 10. Moléculas importantes contendo o grupo α -hidroxi e α -alcoxi-carbonil.....	55
Figura 11. Trabalhos anteriores envolvendo inserção OH e diazos.	56
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 2-benziloxi-2-fenil acetato de metila 2.	60
Figura 13 Espectro na região do infravermelho do 2-diazo-2-(2-metoxifenil) acetato de benzila.....	66
Figura 14. Escopo de diazo ésteres ou cetona.....	67
Figura 15. Escopo de produtos de inserção OH.....	68
Figura 16. Linha do tempo representativa para inserção de 1g de diazo 11 em álcool benzílico. A: 0 mim; B: 30 mim; C: 60 mim.	70
Figura 17. Mecanismo sugerido para a reação de α -diazo carbonílicos e álcool via catálise de ácido de Brønsted.....	71
Figura 18 Cromatogramas obtidos por HPLC do produto de inserção O-H assimétrica, Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 99:1 (n-Hexano: Isopropanol), fluxo 1.0 mL/min; $\lambda = 220$	77
Figura 19. Moléculas bioativas contendo uma porção de oxazinanona.	81
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do produto 57 e do material de partido 56.	87
Figura 21. Espectros de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do produto 57.	88
Figura 22. Espectro de IV do composto 57.....	89
Figura 23. Espectro de IV da α -diazocetona 61.	94

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da diazocetona 61.....	95
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) da diazocetona 61.	95
Figura 26. A) Proposta mecanística para a síntese de oxazinanonas a partir das diazocetonas, derivadas de aminoácidos protegidos com Cbz, por meio de catálise de HClO_4 suportada em sílica. B) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do subproduto da reação de ciclização E.	98
Figura 27 Diferentes ligações C–H em diversos compostos orgânicos.	102
Figura 28 Métodos para a formação de novas ligações utilizando grupos funcionais ou funcionalização C-H.....	103
Figura 29 Diferentes métodos para a preparação do composto B	103
Figura 30 Funcionalização seletiva de ligação C-H promovendo análogos estruturais de forma direta.	104
Figura 31. Unidade diaril carboniladas em produtos naturais e moléculas bioativas. ..	111
Figura 32. Escopo de produtos preparados pela reação entre o diazo 77 e vários compostos aril na presença de ácido sulfúrico suportado em sílica.	116
Figura 33. Escopo de diazos ésteres.....	119
Figura 34. Escopo de produtos com diferentes diazos compostos.....	120
Figura 35. Novas aplicações para ilídeos de enxofre.	130
Figura 36. Proposta de mecanismo reacional.	135
Figura 37. Escopo de produtos de alilação oxidativa.	135
Figura 38. Produtos de ciclização intramolecular utilizando ilídeos de enxofre.	136
Figura 39. Síntese de indóis via ilídeo de enxofre e irídio carbeno.	137
Figura 40. Mecanismo proposto para a ciclização intramolecular catalisada por irídio.	137
Figura 41. Síntese divergente de furoxanos e isoxazóis.	138
Figura 42. Exemplos de reações de alquilação de cetonas.	139
Figura 43. Principais precursores sintéticos das α -halocetonas.	140
Figura 44. Preparação de α,α -alquilação-halogenação e di-halocetonas geminais através de métodos tradicionais.	141
Figura 45. Exemplos de compostos bioativos contendo flúor ²⁶⁷	142
Figura 46. Aplicações de α -halocetonas em síntese orgânica.	144
Figura 47. Efeito isotópico cinético e mecanismo proposto para a reação de alquilação-halogenação.....	158

Figura 48. Preparação *one-pot* de cetonas di-halogenadas com diferentes halogênios.. 164

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições para a otimização reacional.....	41
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para o melhor catalisador.	52
Tabela 3. Otimização da reação de inserção OH de α -fenildiazoacetato de metila 1 em álcool benzílico.....	58
Tabela 4. Otimização da melhor quantidade do ácido HClO ₄ -SiO ₂ para inserção do álcool benzílico em diazo 1.....	61
Tabela 5. Otimização para a melhor equivalência do nucleófilo.	61
Tabela 6. Otimização do melhor solvente para a reação inserção OH.....	62
Tabela 7. Estudo do escopo reacional entre diazo 1 e vários álcoois ^a ou água.	64
Tabela 8. Métricas Química Verde	72
Tabela 9. Inserção O-H assimétrica utilizando ácidos de Brønsted quirais.	76
Tabela 10. Otimização das condições reacionais para a ciclização de 58 catalisada por ácido de Brønsted.	96
Tabela 11. Otimização da reação de funcionalização C-H.	114
Tabela 12 Otimização da reação de α,α -alquilação-halogenação do ilídeo sulfoxônio	127
.....	147
Tabela 13. Estudo de escopo entre ilídeo 127 e vários haletos de alquila.....	149
Tabela 14. Otimização das condições reacionais para a alquilação seguida de troca de halogênio.	152
Tabela 15. Otimização das condições reacionais para a alquilação seguida de troca de halogênio.	154
Tabela 16. Otimização para a preparação de difluorocetona	159
Tabela 17. Otimização para preparação de di-fluorocetona	160
Tabela 18. Otimização para a preparação de α -dibromocetona	161
Tabela 19. Estudo para a preparação direta de cetonas α,α -di-halogenadas utilizando ilídeos sulfoxônios.....	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN - acetonitrila

AcOEt - acetato de Etila

Bn - benzil

Boc - *tert*-butoxicarbonil

Cbz - carbobenzilóxi

CCD - cromatografia de camada delgada

d - duplete

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

dd - duplo duplete

ddd - duplo duplo duplete

dddd - duplo duplo duplo duplete

dddt - duplo duplo duplo tripleto

DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina

DMF - dimetilformamida

DMSO - demetilsulfóxido

dt - duplo tripleto

dtd - duplo tripleto de duplete

equiv. - equivalentes

GD - grupo dirigente

GDE - grupo doador de elétrons

GF - grupo funcional

GRE - grupo retirador de elétrons

Lit. - literatura

m - multiplete

m/z - razão massa carga

Me - metil

MHz - mega-hertz

Nu - nucleófilo
p.f.- ponto de fusão
Ph - fenil
PMB- grupo *p*-metoxibenzil
PMP - grupo *p*-metoxifenil
ppm - partes por milhão
q - quarteto
qd - quartetos de duplete
quint - quinteto
Rf - fator de retardamento
RMN - ressonância magnética nuclear
Rh₂(Tfa)₄ - trifluoroacetato de ródio (II)
s - simpleto
sept - septeto
septd - septeto de duplete
sext - sexteto
t - tripleto
TBS - *t*-butildimetilsilil
td- tripleto de duplete
TFA - ácido trifluoroacético
TFAA - anidrido trifluoroacético
TMS - tetrametilsilano
tq - tripletos de quartetos
Ts - tosil
TsN₃ - tosil azida
tt - tripleto de tripletos
UV – ultravioleta
AcOH – Ácido acético
(TfOH) – Ácido triflico

CSA – Ácido canforssulfônico

MsOH – Ácido metanossulfônico

TsOH – Ácido *p*-toluenossulfônico

Rh₂(*S*-DOSP)₄ - Tetrakis[1-[[4-alquil(C₁₁-C₁₃)fenil]sulfonyl]-(2*S*)-
pirrolidinacarboxilato]diródio(II)

MS4A - Peneira molecular

Sumário

Capítulo 1: EMPREGO DE ÁCIDOS DE BRØNSTED NA REAÇÃO DE DECOMPOSIÇÃO CATALÍTICA DE DIAZO COMPOSTOS NA PRESENÇA DE AGENTES NUCLEOFÍLICOS

1. Introdução	24
1.1 Diazo compostos: Uma breve história	24
1.2 Catálise promovida por ácido de Brønsted em diazo compostos	32
1.3 Síntese assimétrica	45
1.4 Organocatálise	46
1.5 Ácido de Brønsted quiral	50
1.6 α -Hidroxi e α -alcoxi compostos: aplicações e uso de inserção O-H para suas construções	55
2. Objetivos	58
3. Resultados e Discussão	59
3.1 Emprego de ácidos de Brønsted como catalisadores nas reações de decomposição de diazo compostos α -carbonílicos	59
3.2 Emprego de ácidos de Brønsted quirais nas reações de inserção de diazo compostos α -carbonílicos em ligação O-H.	76
4. Conclusões	80

Capítulo 2: CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE DIAZOCETONAS DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS CATALISADA POR HClO₄ SUPORTADO EM SÍLICA PARA SÍNTESE DE OXAZINONAS

1. Introdução	82
1.1 Oxazinanonas: unidades de importantes estruturas bioativas	82
1.2 Síntese e aplicações de oxazinanonas em síntese orgânica	83
2. Objetivos	91

3. Resultados e Discussão	92
4. Conclusões	101

Capítulo 3: FUNCIONALIZAÇÃO C-H VIA DECOMPOSIÇÃO DE DIAZO COMPOSTOS CATALISADA POR ÁCIDO DE BRØNSTED FORTE

1. Introdução	103
1.1 Funcionalização C-H	104
1.2 Arilação de diazo compostos	106
2. Objetivos	113
3. Resultados e Discussão	102
4. Conclusões	120

Capítulo 4: α - α -ALQUILAÇÃO-HALOGENAÇÃO E DI-HALOGENAÇÃO DE ILÍDEOS SULFOXÔNIOS. UMA PREPARAÇÃO DIRETA DE CETONAS GEMINAIS DIFUNCIONALIZADAS

1. Introdução	128
1.1 Química de compostos de ilídeos sulfoxônios	128
1.2 Aplicações de ilídeos de enxofre em síntese orgânica	129
1.3 Reação de α-alquilação-halogenação e di-halogenação geminal de cetonas	140
2. Objetivos	146
3. Resultados e Discussão	147
3.1 Estudos para preparação direta de cetonas α,α-alquilação-halogenação utilizando ilídeos sulfoxônios	147
3.2 Preparação direta de cetonas α,α-di-halogenadas utilizando ilídeos sulfoxônios	159
4 Conclusões	166

Capítulo 5: Parte Experimental

1. Seção Experimental Geral	168
------------------------------------	-----

Referências	293
Apêndices	328

Capítulo 1

**EMPREGO DE ÁCIDOS DE BRØNSTED NA REAÇÃO DE
DECOMPOSIÇÃO CATALÍTICA DE DIAZO COMPOSTOS
NA PRESENÇA DE AGENTES NUCLEOFÍLICOS**

1. Introdução

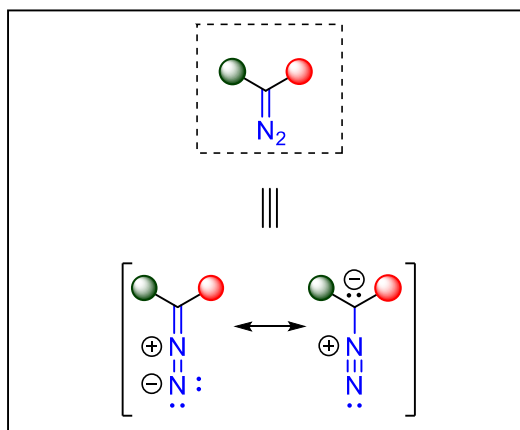
1.1 Diazo compostos: Uma breve história

O grupo diazo é uma função orgânica que consiste em dois átomos de nitrogênio ligados entre si a um átomo de carbono. Eles formam compostos orgânicos neutros que são descritos pela fórmula estrutural como mostrado na Figura 1 (A). A principal característica desta classe, que traz toda a funcionalidade para o grupo diazo, é sua ambivalência e reatividade. O fato do grupo nitrogênio ser um excelente grupo de partida torna essa classe de compostos muito reativas. Desta forma, o carbono ligado ao grupo nitrogênio pode atuar como nucleófilo, já o nitrogênio terminal pode ser atacado por nucleófilos.¹⁻⁴

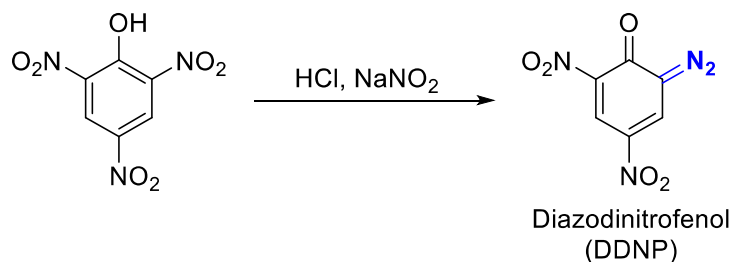
Desde os primeiros relatos da síntese de diazo compostos, descoberto por Griess em 1858, onde a reação consistiu em misturar nitrito de sódio, um ácido forte (HCl, H₂SO₄ ou HBF₄) e nitro compostos, essa pesquisa foi deixada de lado por um tempo, pois o produto formado era extremamente instável (Figura 1, B).^{5,6} De fato, mais tarde, descobriu-se que a natureza eletrônica dos grupos laterais ao diazo influenciam diretamente na sua estabilidade.

Figura 1. Estruturas de ressonância do grupo diazo (A). Síntese do primeiro diazo composto (B).

A)

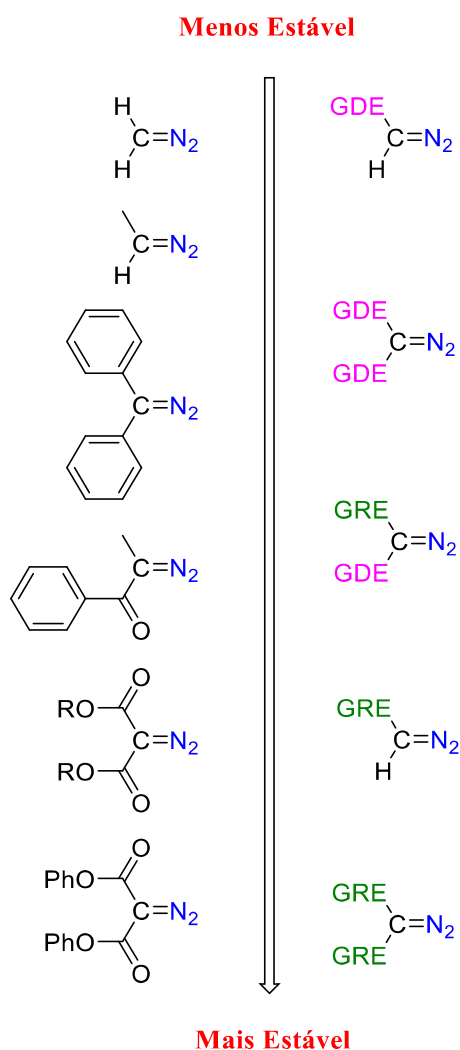


B)



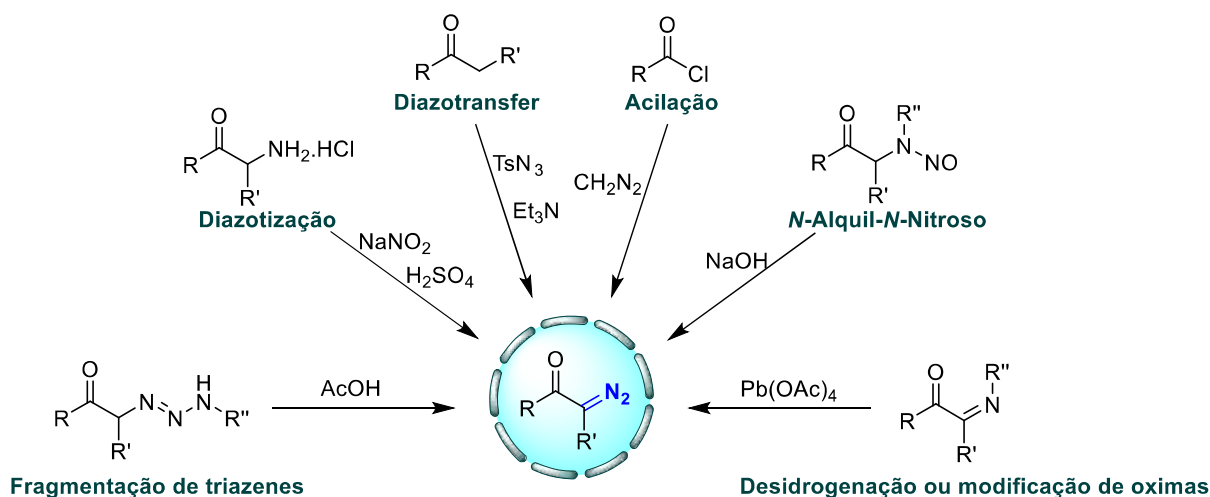
Alguns desses diazos são considerados instáveis e explosivos, por exemplo os diazoalcanos. Essa instabilidade vem do fato dos diazos se decomporem facilmente liberando N_2 em uma reação exotérmica. Desta forma, grupos que desloquem os elétrons do diazo são uma alternativa para melhorar sua estabilidade. Compostos contendo grupos retiradores de elétrons como carbonilas, fosforilas e sulfonilas estabilizam melhor a carga negativa conferindo uma melhor estabilidade a esses diazos. Estudos realizados por Staudinger e Gaule mostraram ser possível medir essa estabilidade dos diazo compostos frente a sua decomposição em meio ácido.⁷ Como pode ser observado na figura 2 a escala começa com os derivados de diazoalquílicos que são os mais instáveis, descendo na escala os compostos α -diazó carbonílicos são os que apresentam a maior estabilidade. Eles são facilmente preparados e podem ser estocados por anos,⁸ assim, são os que apresentam maior número de aplicações.

Figura 2. Estabilidade de diazo compostos em meio ácido



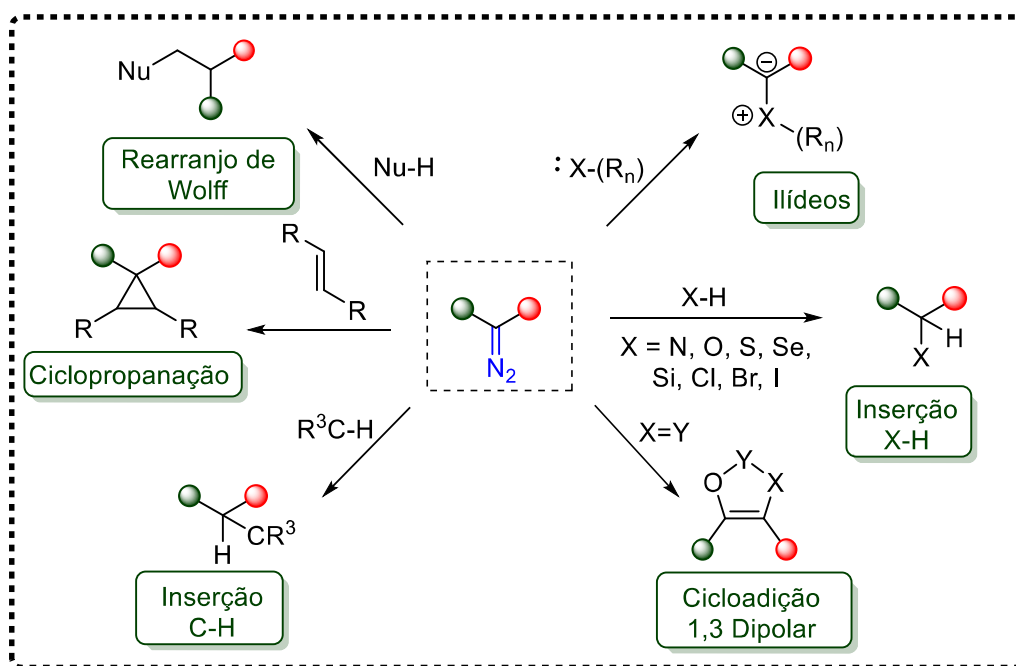
Reações clássicas para a formação dos compostos α -diazó carbonílicos são datadas de 1883, quando o éster do aminoácido glicina levou a formação do diazo acetato de etila por Curtius.⁹ A partir de então, muitos métodos para a preparação destes compostos foram descritos na literatura. No esquema 1 estão listados os principais métodos encontrados para a preparação destes diazos.

Esquema 1. Métodos para a preparação de compostos α -diazó carbonílicos.

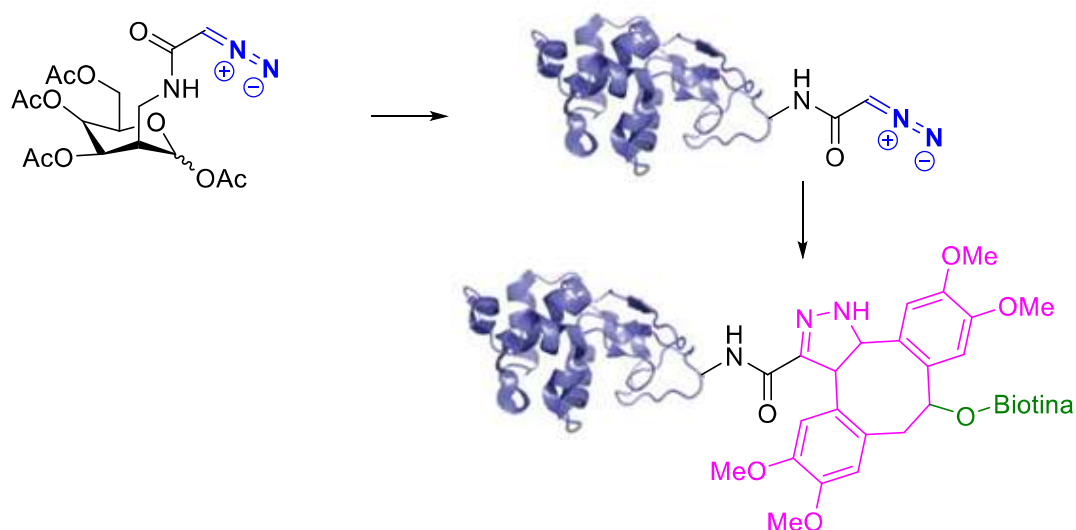


De forma concisa, os principais registros para a síntese dos compostos α -diazó carbonílicos são: Fragmentação de trizenos; Diazotização; Diazotransfer; Acilação; Clivagem de N -alquil- N -nitroso; Desidrogenação ou modificação de oximas (Esquema 1). Alguns desses processos, para preparação de α -diazó carbonílicos, já são aplicados industrialmente com o uso da química em fluxo.¹⁰⁻¹²

As aplicações dos diazo compostos são extensas, nos últimos anos ela vem sendo constantemente usada na síntese de moléculas complexas e/ou com atividades biológicas. As principais reações conhecidas utilizando diazo compostos são: inserção X-H (X: N, O, S, Se, Si, Cl, Br, I), funcionalização C-H, rearranjo de Wolff, ciclopropanação, formação de íldeos entre outras, Esquema 2.¹³⁻¹⁶

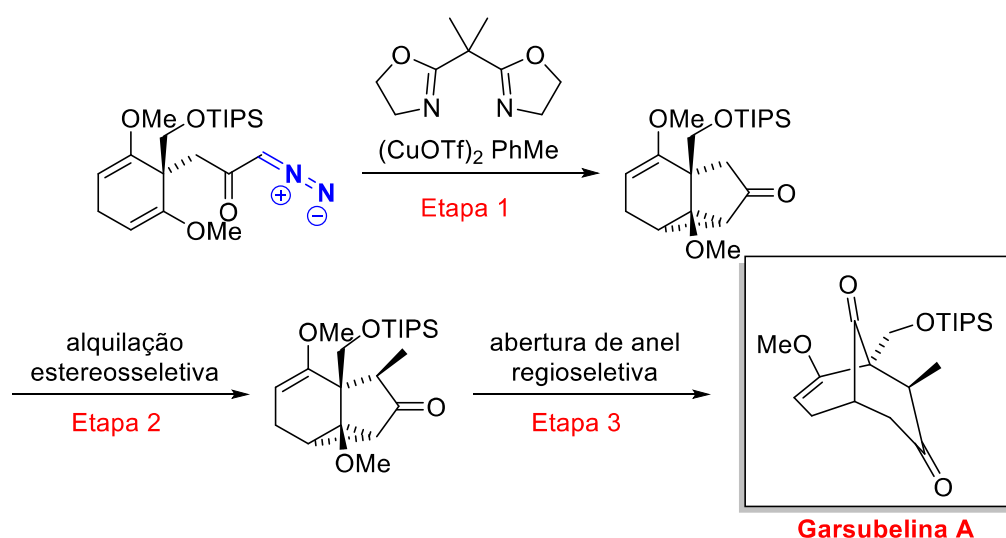
Esquema 2. Aplicações de diazo compostos como bloco construtores versáteis.

Um emprego interessante foi publicado por Leeper e colaboradores, eles sintetizaram a *N*-diazacetil galactosamina, um açúcar sintético, e incubaram junto a uma célula LL2.¹⁷ Após a incorporação do diazo a células cancerígenas o diazo foi modificado, via uma cicloadição [3+2], com cicloóctino contendo biotina. Essas modificações promoveram um aumento na fluorescência das células incubadas em comparação com as não tratadas. Essa modificações podem ajudar na detecção de células cancerígenas facilitando o tratamento das mesmas (Esquema 3).

Esquema 3. Marcação de proteínas utilizando diazo compostos.

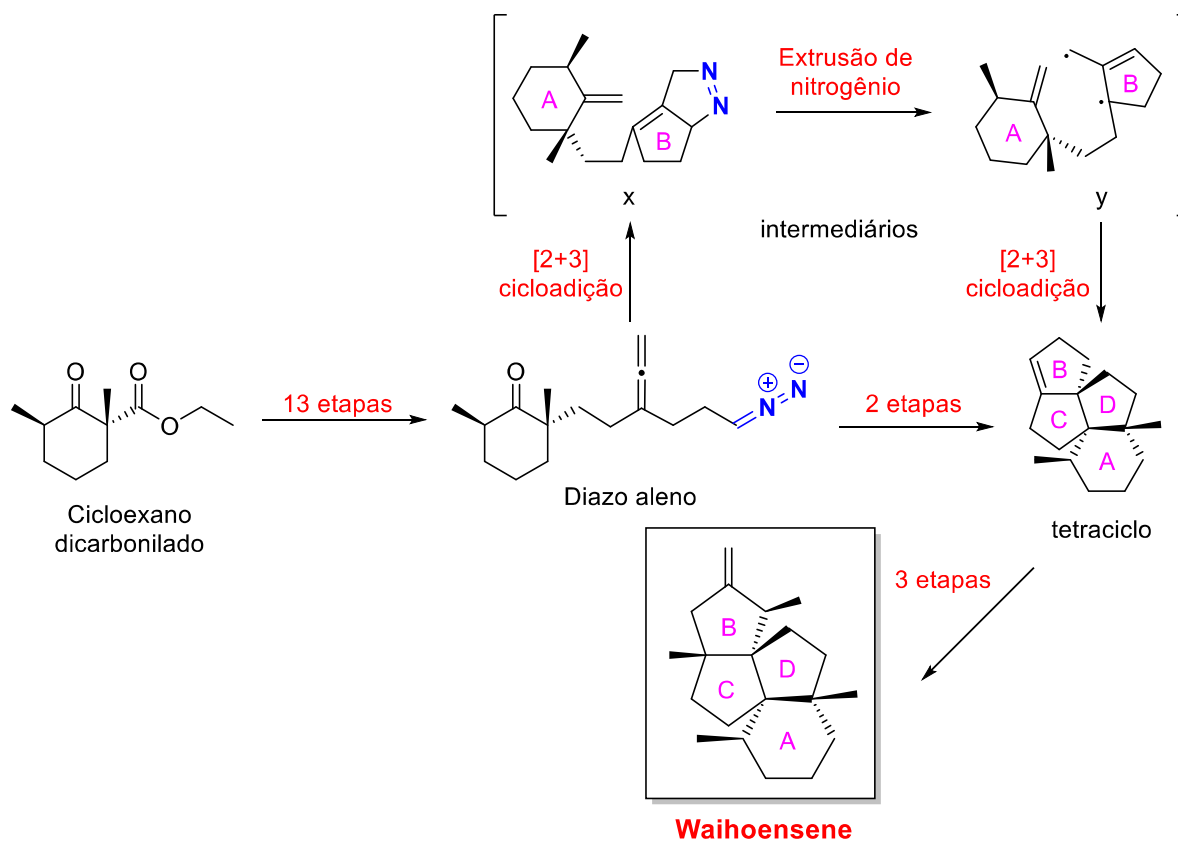
Garsubelina A possui fascinantes características estruturais e atividades biológicas, tornando um alvo sintético elegante. Um dos destaques para sua aplicação é no tratamento de Alzheimer.¹⁸ Assim, Nakada e Uwamori reportaram, em 2013, a sua síntese total em três etapas principais: a primeira etapa se trata de uma ciclopropanação intramolecular utilizando a química de diazo, a segunda sendo uma alquilação estereosseletiva e a terceira uma abertura de anel regioseletivamente (Esquema 4).¹⁹

Esquema 4. Síntese da Garsubelina A utilizando química de diazo.



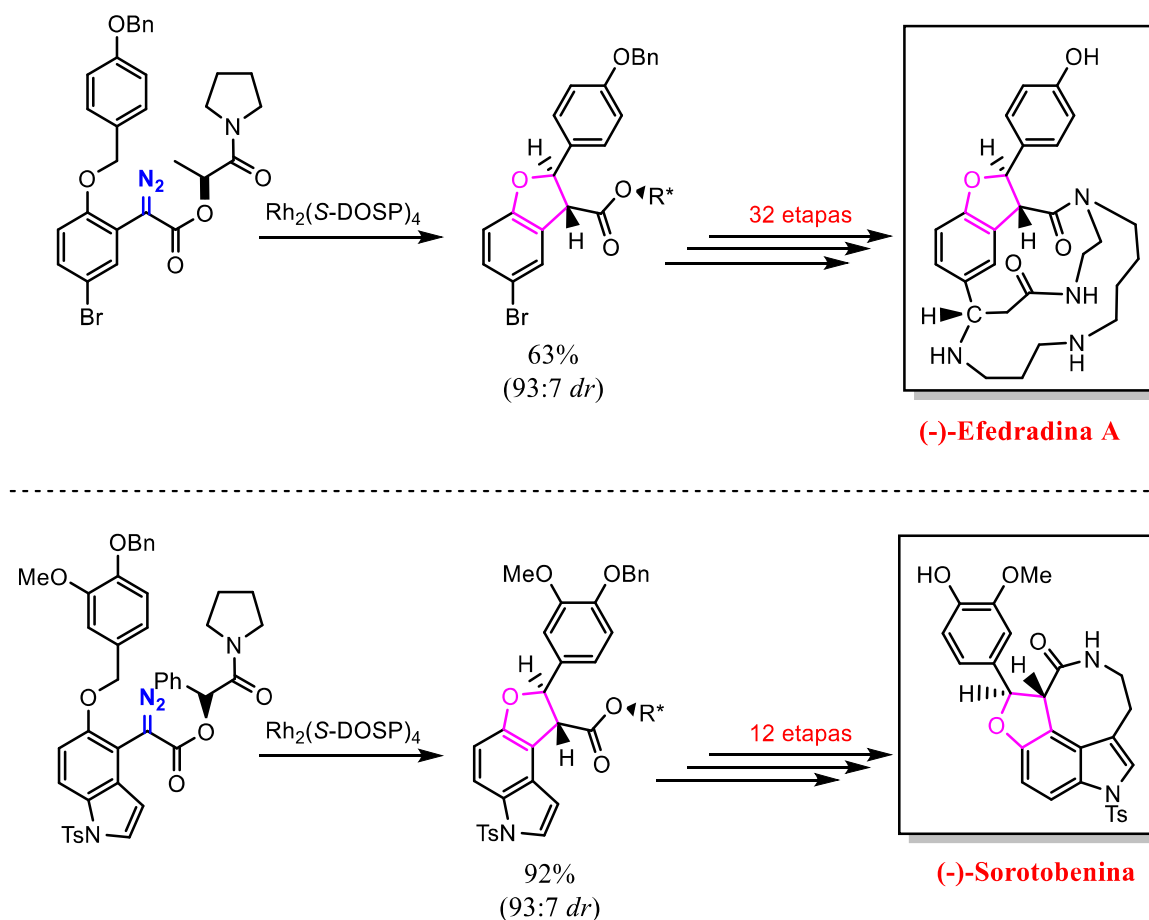
Lee e colaboradores relataram a primeira síntese total do complexo diterpeno Waihoensene em 18 etapas, a partir do intermediário avançado cicloexano dicarbonilado.²⁰ A estrutura do diterpeno apresenta centros quaternários seguidos constituindo um núcleo tetracíclico de grande desafio para preparação. Contudo, os autores vislumbraram a preparação dos núcleos quaternários em uma etapa chave, sendo esta uma reação intramolecular entre um diazo terminal e um aleno, através de uma cicloadição [2+3] para formação do intermediário **x**. Assim, após a eliminação de nitrogênio gerando o intermediário reativo **y** e seguida de outra cicloadição [2+3] forma o tetracíclico. Com esse tetracíclico em mãos, posterior a algumas modificações, levando ao produto natural Waihoensene (Esquema 5).

Esquema 5. Síntese da Waihoensene utilizando química de diazo em 18 etapas.



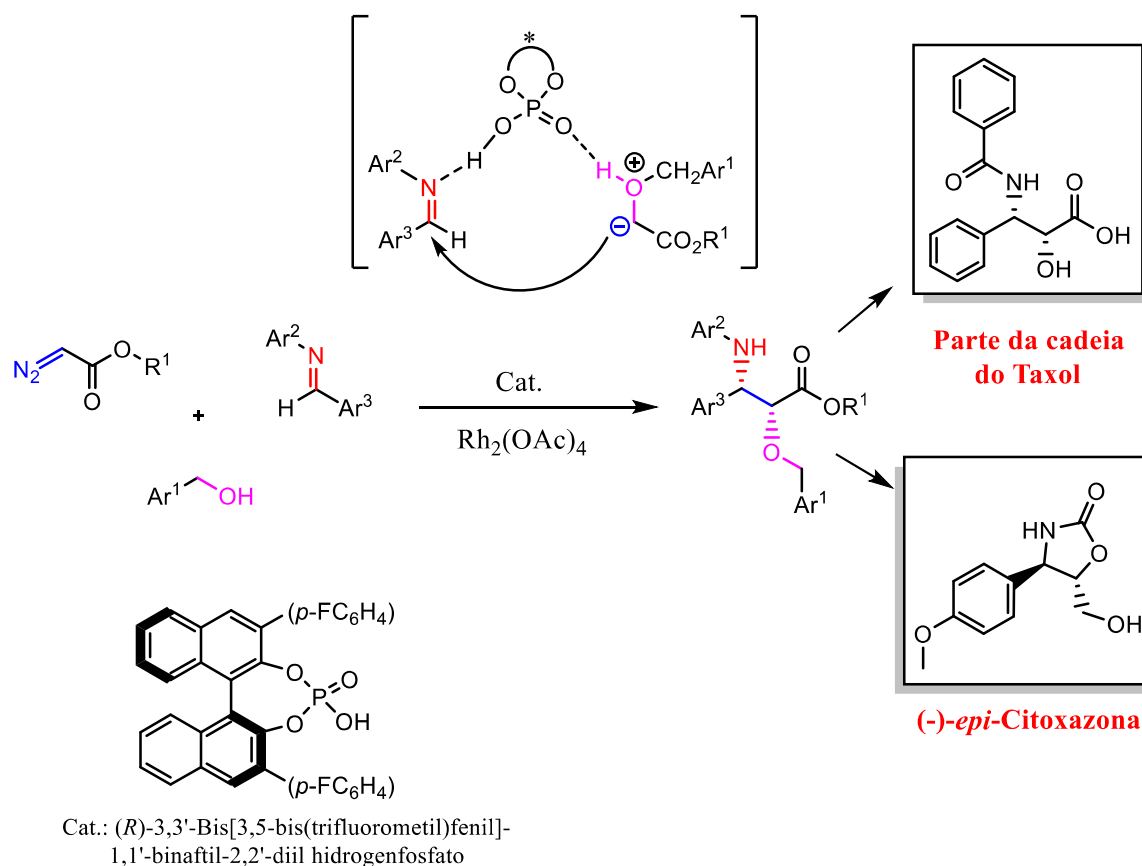
A inserção C-H intramolecular trata-se de uma estratégia importante para síntese orgânica, principalmente por conta da sua economia nas etapas de uma síntese.^{21,22} Os compostos α -diazó carbonílicos são extremamente úteis para esse tipo de transformação. A principal estratégia utilizada é através da formação de um carbeno metálico. Uma metodologia desenvolvida por Fukuyama e colaboradores para síntese de di-hidrobenzofuranos como a (-)-efedradina A e o alcalóide pentacíclico (-)-Sorotobenina, que são macrocíclicos, se mostraram eficientes e com alta diastereosseletividade, via química de inserção C-H em diazo.^{23,24} Nestes exemplos os autores utilizam um auxiliar quiral (lactamida) e um catalisador também quiral ($\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$), Esquema 6.

Esquema 6. Utilização de diazo compostos para síntese total de (-)-Efedradina A e (-)-Sorotobenina via funcionalização C-H.



Uma alternativa à incorporação de um auxiliar quiral é o uso de um ácido de Brønsted quiral, como um co-catalisador, para transferir a quiralidade para o carbono pró-quiral do diazo. O grupo de Hu explorou essa ideia de combinação de catálise metálica com organocatálise, usando um ácido de Brønsted quiral para produzir moléculas polifuncionais quimio e estereodefinidas, muitas de interesse biológico.²⁵ Essa estratégia de co-catálise envolvendo ácido fosfórico quiral e acetato de ródio também foi aplicada, com sucesso, para a síntese da cadeia lateral do taxol e da citoxazona. Essa transferência de quiralidade ocorre via interação de hidrogênio entre o catalisador, carbeno formado e o grupo amino (Esquema 7).

Esquema 7. Catálise cooperativa aplicada para síntese da cadeia lateral do Taxol e da Citoxazona.



Atualmente, existem vários exemplos do uso de ácidos de Brønsted e diazo compostos. Principalmente depois dos trabalhos pioneiros envolvendo os catalisadores de ácidos fosfóricos quirais, desenvolvidos por Akyama e Toshio, que será discutido com mais detalhes nos próximos tópicos.

1.2 Catálise promovida por ácido de Brønsted em diazo compostos

Apesar das principais formas de aplicações de diazo compostos serem via formação de carbeno, outras formas de uso dessa classe de compostos tem crescido, como a catálise via ácidos de Brønsted. Os ácidos de Brønsted destacam-se essencialmente por serem estáveis em meio oxidante e/ou aquoso, fáceis de manusear, podem ser armazenados por muito tempo e têm baixo custo. Resultados proeminentes têm se destacado quanto ao uso de ácidos fortes em reações de larga escala, principalmente quando esses ácidos estão suportados em algum sólido inerte.²⁶ Esse tipo de catalisador pode ser facilmente removido do meio reacional e, em alguns casos, podem ser reaproveitados ou usados sem solventes. Além dos ácidos Brønsted comuns,

como AcOH, PhCO₂H, CF₃CO₂H, outros superácidos têm aparecido como destaque: ácido trifluorometanossulfônico (TfOH), HClO₄ ou Ácido triflídico.²⁷ Esses novos ácidos desenvolvidos podem ser 100 vezes mais forte que os ácidos comuns (Figura 3).²⁸

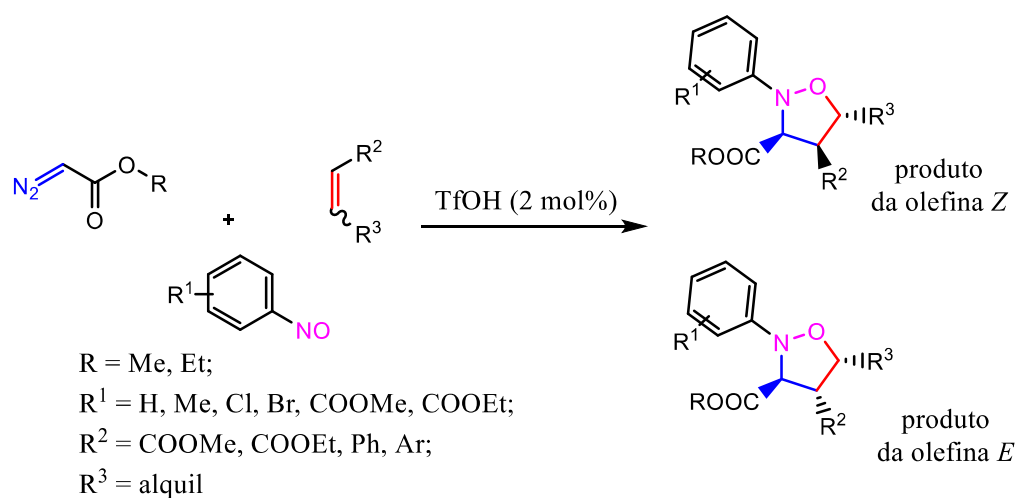
Figura 3. Exemplos de pKas de ácidos de Brønsted.



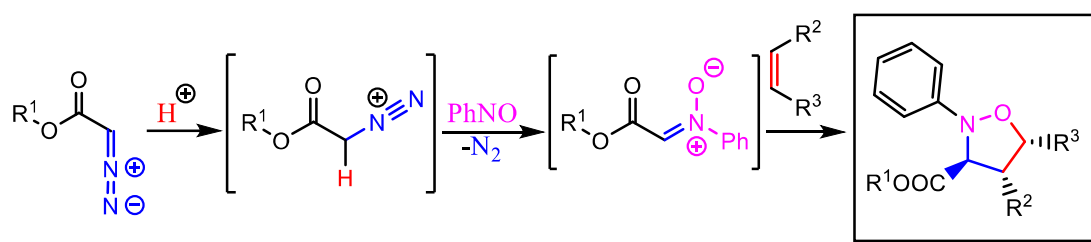
Uma aplicação bastante interessante, utilizando a química de diazo compostos, por meio de ácidos de Brønsted, foi publicada em 2010 por Zhong e coautores.²⁹ Neste artigo os autores relataram uma nova cicloadição envolvendo três componentes, catalisada por TfOH, empregando α -diazó ésteres, nitrosobenzeno e olefinas com grupos desativantes. Através desta reação foi possível acessar várias isozalidinas funcionalizadas de forma simples, sob condições brandas de reação, excelentes diastereosseletividades e com bons rendimentos, como pode ser observado no Esquema 8 parte A. Os autores também relataram o mecanismo para a reação que constitui, na primeira parte, a formação do intermediário nitrona. Esse intermediário é formado via protonação do α -diazó éster pelo catalisador TfOH e a substituição do grupo diazo pelo nitrosobenzeno. Assim, a nitrona reage com a olefina via reação do tipo [1+3] dipolar para formar as isozalidinas (Esquema 8 parte B).

Esquema 8. Reação tricomponente catalisada por ácido Brønsted.

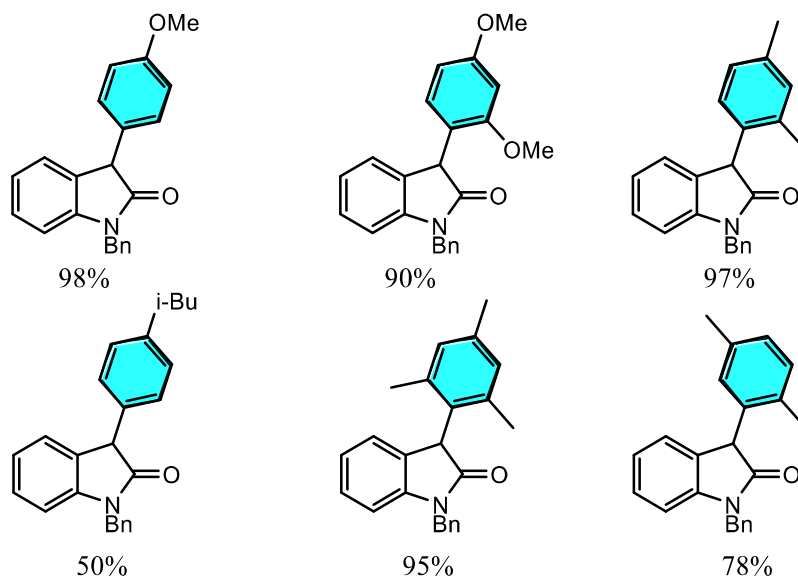
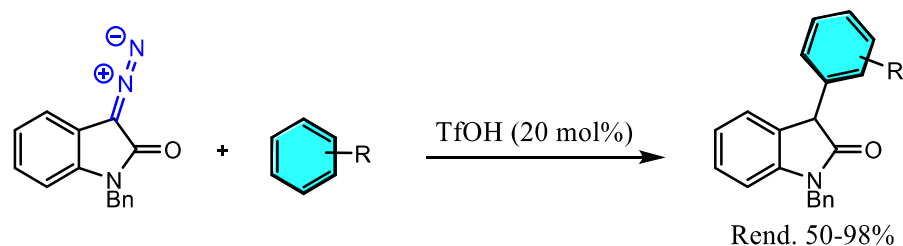
Parte A



Parte B

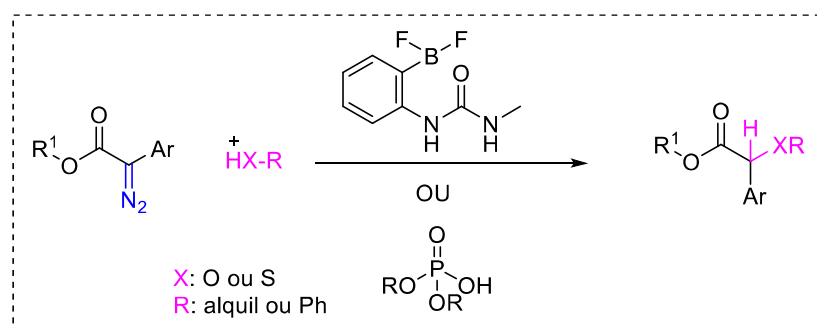


Aplicando o uso de ácidos de Brønsted fortes, em 2014, Hu e colaboradores desenvolveram um método simples e livre de metais para a síntese de 3-ariloxindóis.³⁰ A reação procedeu via funcionalização C-H aromática do tipo aquilação de Friedel-Crafts. Os autores deixaram reagir 3-diazo-oxindóis e compostos aromáticos ricos em elétrons na presença do catalisador. Utilizando uma quantidade catalítica de TfOH (20 mol%) uma série de 3-ariloxindóis foi sintetizada como excelentes regioquímicas e bons rendimentos (Esquema 9).

Esquema 9. Uso de TfOH para síntese de 3-ariloxindóis.

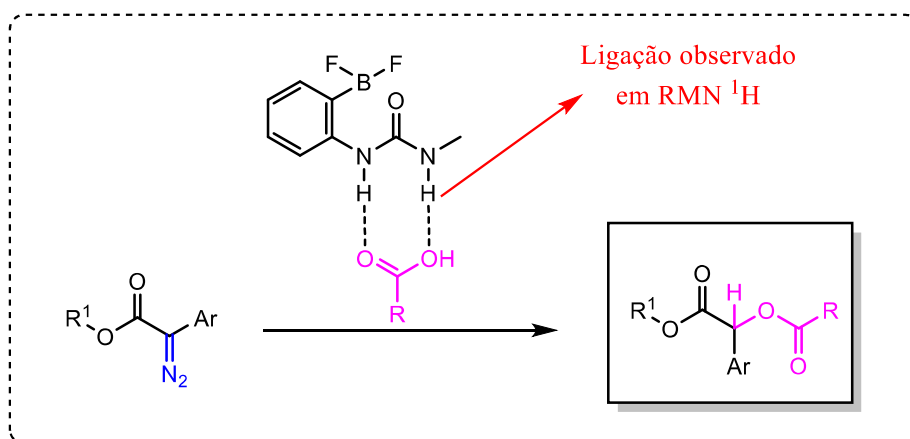
Outro trabalho publicado em 2016, envolvendo a química de diazo compostos, foi descrito por Burtoloso e colaboradores, onde os autores desenvolveram uma metodologia utilizando ácidos de Brønsted ou ureias como catalisadores, para acessar produtos de inserção S-H ou O-H (Esquema 10).³¹

Esquema 10. Esquema geral da reação de decomposição de diazo ésteres frente a nucleófilos.



O borato de ureia demonstrou ser um ótimo catalisador para reações de inserção S-H com rendimentos entre 42 e 91% e O-H com rendimentos entre 53 e 92%, utilizando de α -aryl- α -dialo ésteres (Esquema 11, parte a). Entretanto, os pesquisadores não conseguiram comprovar, via RMN de hidrogênio, a ativação do α -aryl- α -dialo éster pela tiourea, mesmo tendo evidências que a reação não se completa sem o uso do catalisador. Assim, quem deveria estar sendo ativado então seria o nucleófilo. De fato, foi possível detectar via RMN de ^1H a ponte de hidrogênio entre o ácido carboxílico e a tiourea (Figura 4).

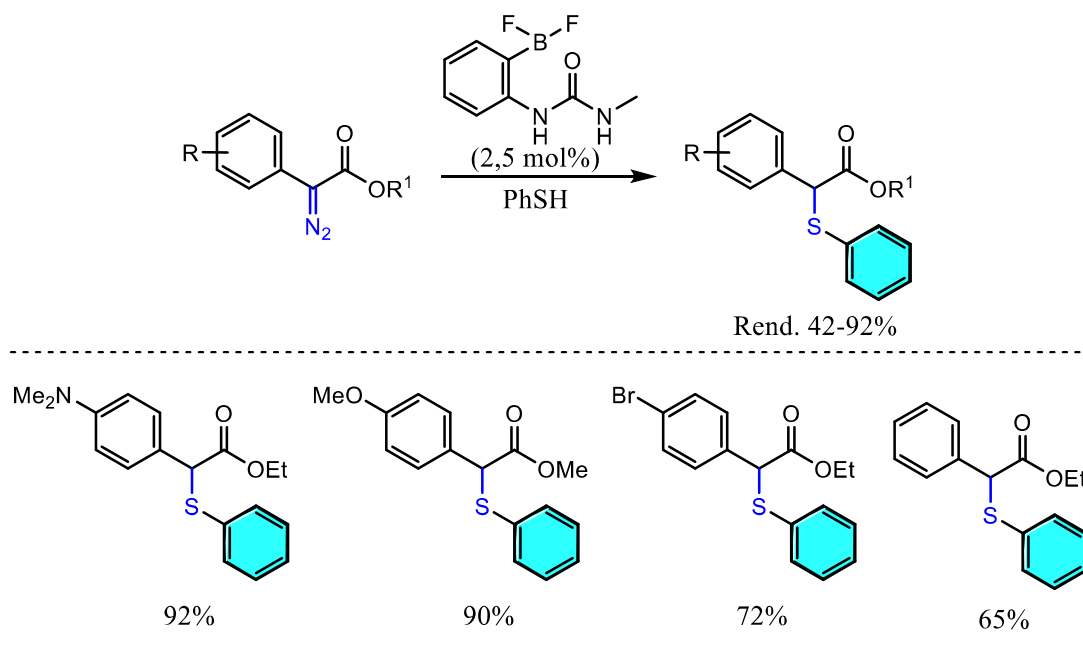
Figura 4. Ativação do nucleófilo pelo catalisador.



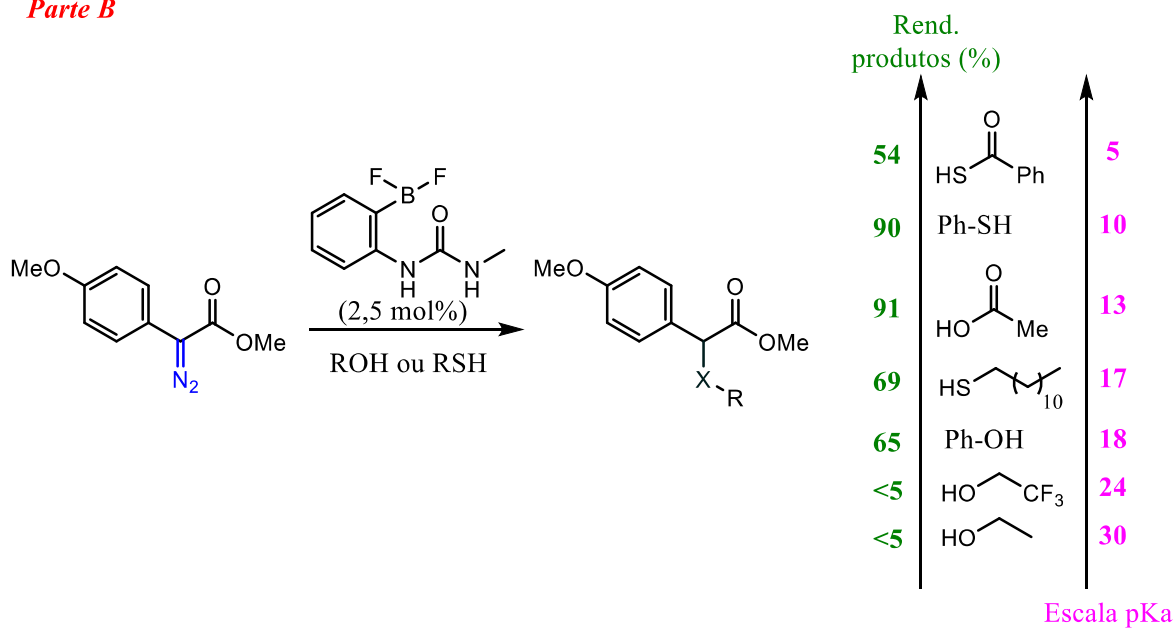
Assim, como já relatado por outros autores na literatura³²⁻³⁸ é conhecido que o pKa de algumas espécies ácidas, ativadas por ureia, podem ser melhoradas em até 9 unidades. Isso também justifica o baixo valor de rendimento para alguns exemplos de inserção do diazo em álcoois, onde o pKa dessas espécies chega a 24-30 em DMSO (Esquema 11, parte b).

Esquema 11. Inserção de diazo compostos em ligação X-H catalisada por ureia.

Parte A

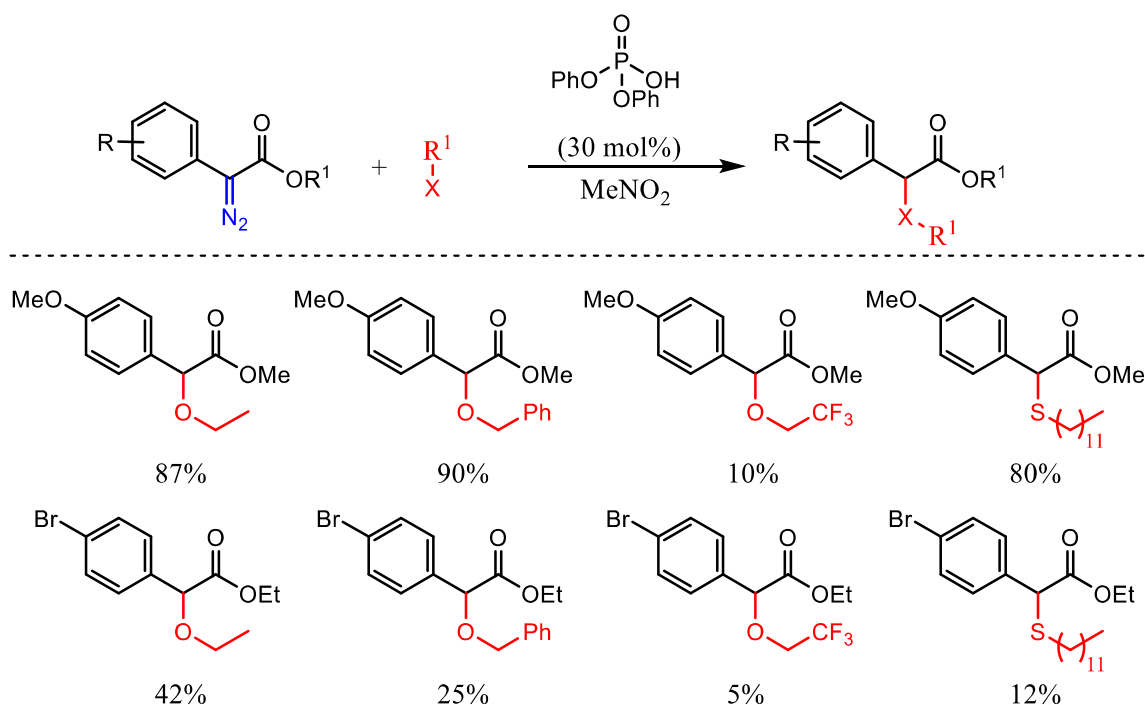


Parte B



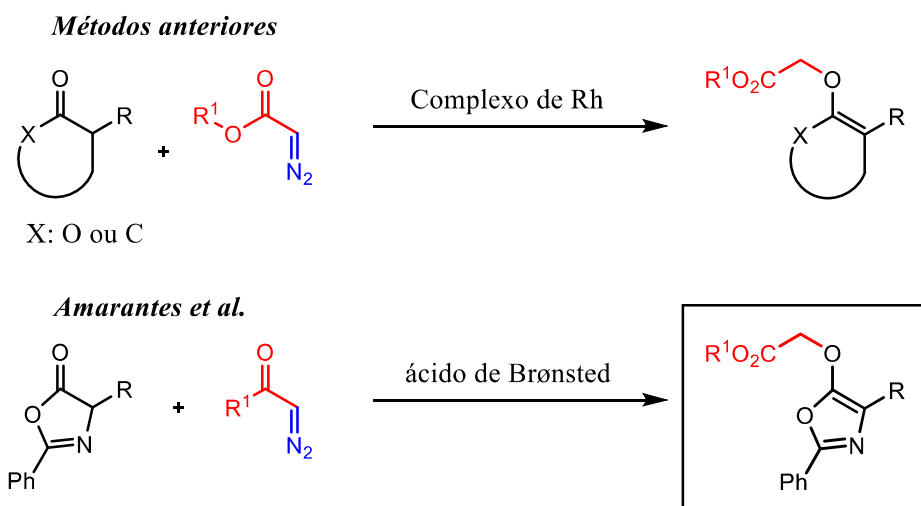
Por fim, para contornar esse problema de baixos rendimentos utilizando álcoois, eles propuseram o uso de ácido fosfórico (30 mol%) para a protonação do diazo, seguida de ataque destes nucleófilos (álcoois e alquiltióis). Ótimos rendimentos foram alcançados quando utilizaram diazos com grupos ativantes no anel benzênico ou bons nucleófilos (rendimentos de 63 a 80%). Porém, quando utilizaram álcoois com baixo poder nucleofílico ou diazos contendo grupos desativantes os rendimentos foram abaixo de 10% ou não reagiram (Esquema 12).

Esquema 12. Inserção de diazo compostos em ligação X-H catalisada por ácido fosfórico.



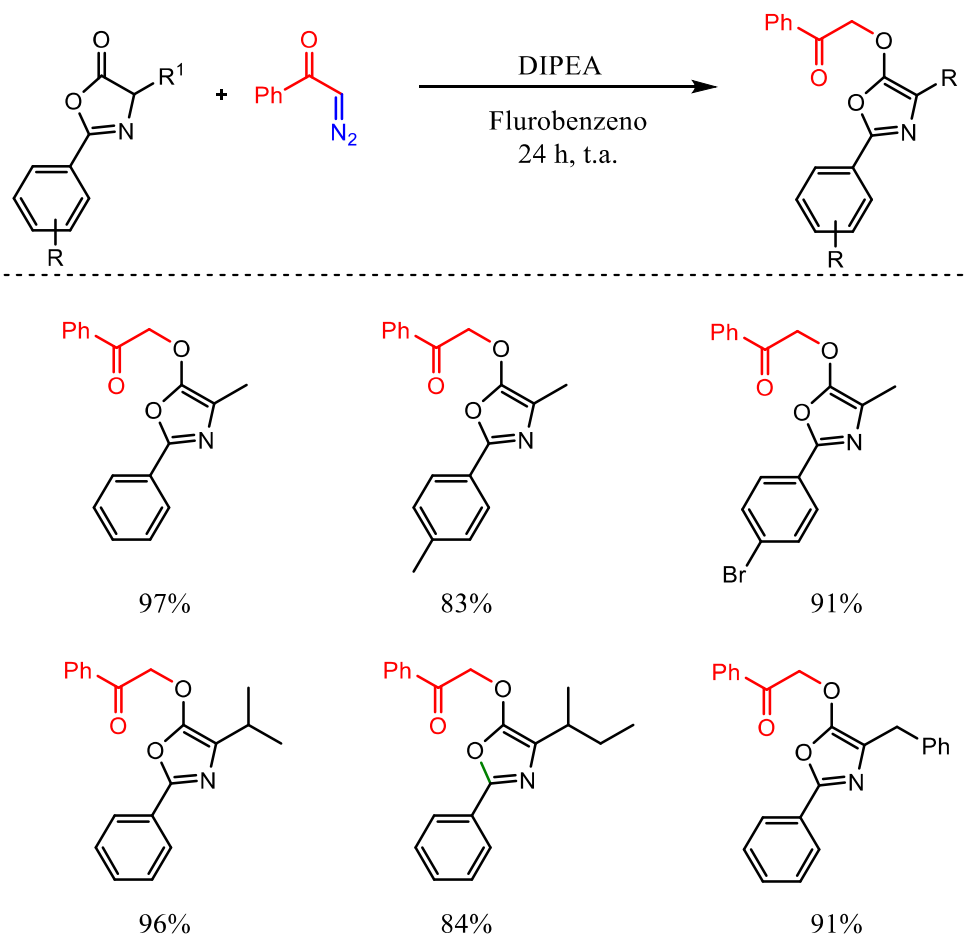
Outra utilização de ácido de Brønsted e diazo compostos foi publicada por Amarante, Burtoloso e colaboradores.³⁹ Os autores relatam a descoberta de uma reação de inserção de diazo compostos em azalactonas. A reação se processa através da geração de ácido de Brønsted *in situ* por meio da desprotonação da azalactona pela base DIPEA. Os principais protocolos para as reações análogas descritos na literatura são utilizando catalisadores metálicos (Figura 5).

Figura 5. Exemplos de ativação de diazo compostos.



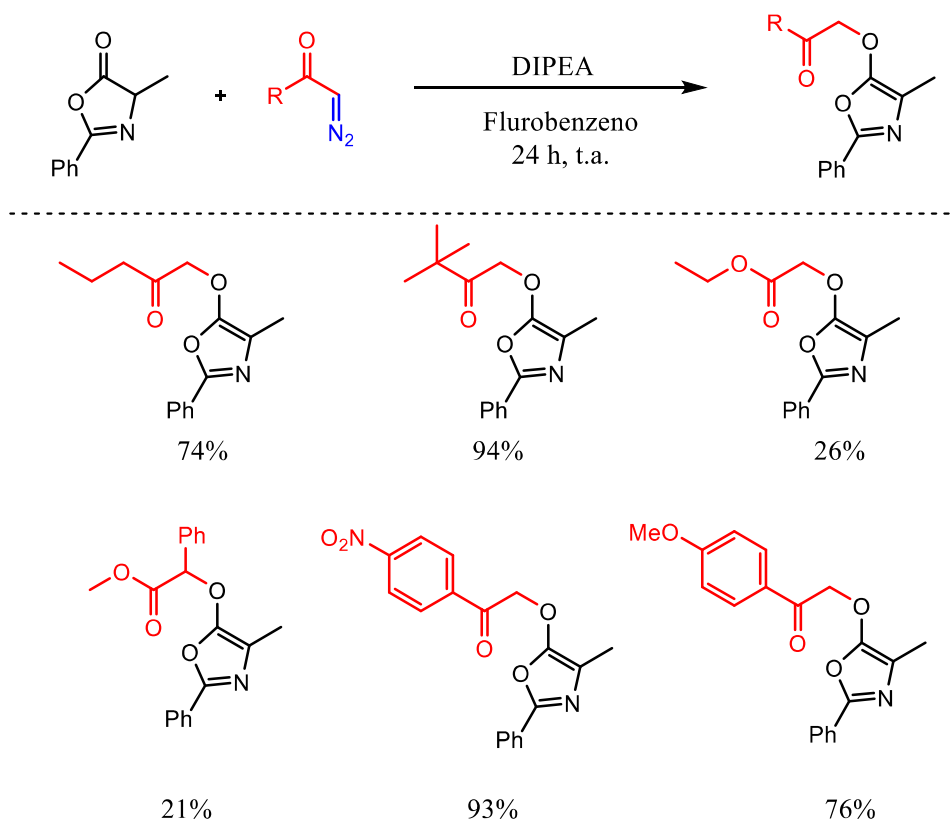
Uma série de azalactonas foram empregadas com diferentes grupos α -éster e variados substituintes no anel, apresentando ótimos rendimentos para os produtos (Esquema 13).

Esquema 13. Escopo de oxazol variando as azalactonas.

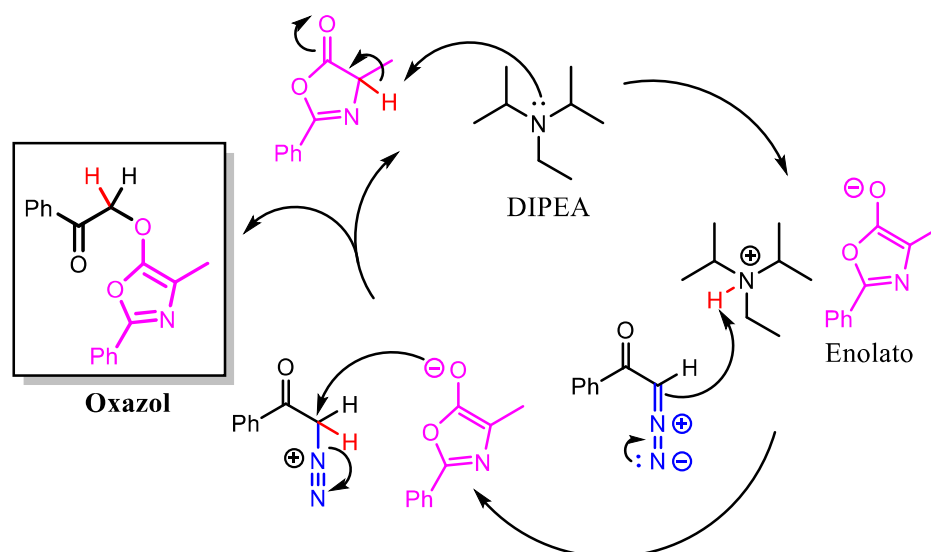


Também foram variados os grupos substituintes do reagente α -diazocetona e rendimentos foram observados de até 94%. Apenas quando foram utilizados diazo ésteres a reação não apresentou bons rendimentos, que ficou entre 21-26%, basicamente apenas decomposição da azalactona foi observada (Esquema 14).

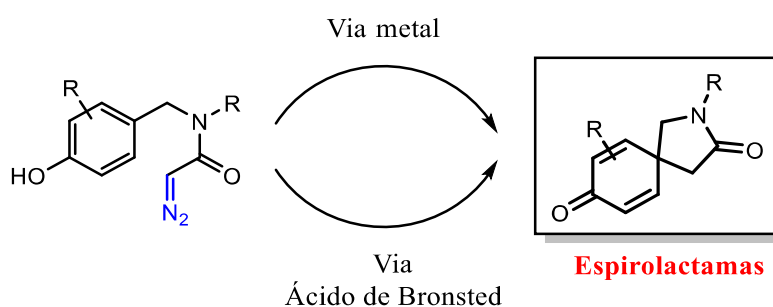
Esquema 14. Escopo de oxazol variando o α -diazocarbonil.



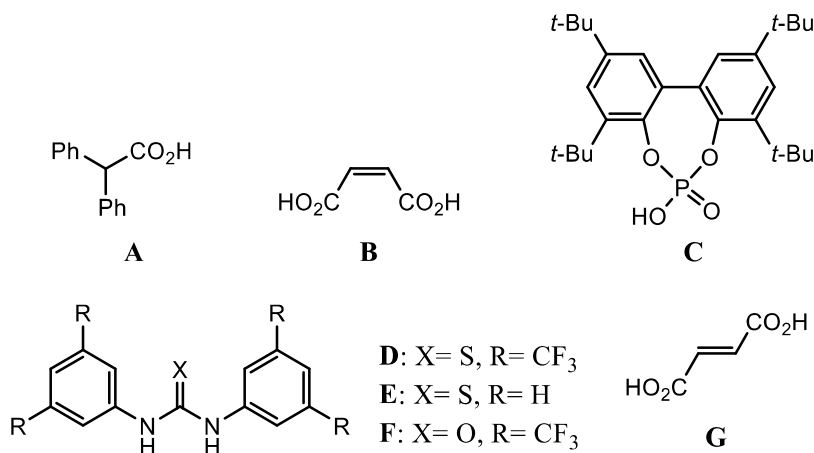
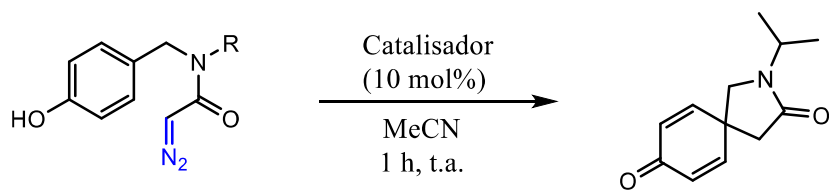
A proposta mecanística sugere que a DIPEA capture o hidrogênio ácido do anel da azalactona, pKa por volta de 9, que levaria ao enolato da azalactona e o ácido conjugado da DIPEA (Esquema 15). Esse ácido de Brønsted gerado *in situ* (sal de amônio da DIPEA) protona a α -diazocetona, assim o nucleófilo enolato da azalactona desloca o nitrogênio molecular para gerar o produto de interesse.

Esquema 15. Proposta mecanística para a formação do oxazol.

Espirolactamas podem ser encontradas em diversas classes de produtos naturais com uma grande diversidade de atividades biológicas.⁴⁰ Recentemente Shingo Harada e colaboradores reportaram uma ciclização intramolecular de fenóis em uma fração de α -diazooamidas para sintetizar espirolactamas funcionalizadas.⁴¹ Utilizando catálise por ácido de Brønsted como uma alternativa vantajosa à catálise metálica (Figura 6).

Figura 6. Proposta para a formação de espirolactamas usando diazo compostos.

Os autores, depois de um extenso trabalho de otimização, decidiram que a combinação entre os catalisadores **B** e **D** foram os que apresentaram o melhor resultado para a reação de ciclização intramolecular (Tabela 1, entrada 6).

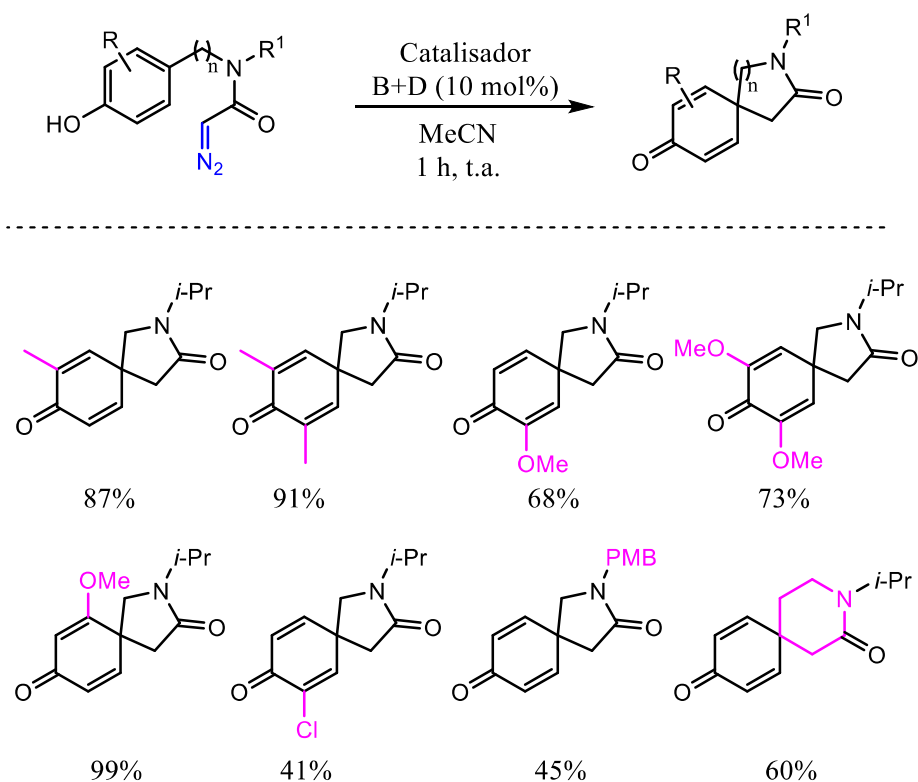
Tabela 1. Condições para a otimização reacional

Entrada	Catalisador	Espirociclização	MP
1	A	0%	97%
2	B	32%	60%
3	C	33%	59%
4	Tf ₂ NH	70%	8%
5	TfOH	73%	10%
6	B+D	85%	traços
7	C+D	80%	2%
8	TfOH+D	78%	5%
9	D	0%	100%
10	G+D	2%	96%
11	B+E	41%	50%
12	B+F	78%	8%

Com a melhor condição os autores foram capazes de preparar uma série de produtos de espirociclização (Esquema 16). Para entender as limitações da reação eles fizeram modificações no fenol adicionando grupos metil, metóxi ou cloro. Assim, utilizando grupos ativantes (metil ou metóxi) a reação produziu ótimos rendimentos para o produto. Entretanto, quando foi utilizado um grupo desativante no anel benzênico (Cl) o rendimento diminuiu, indicando que a

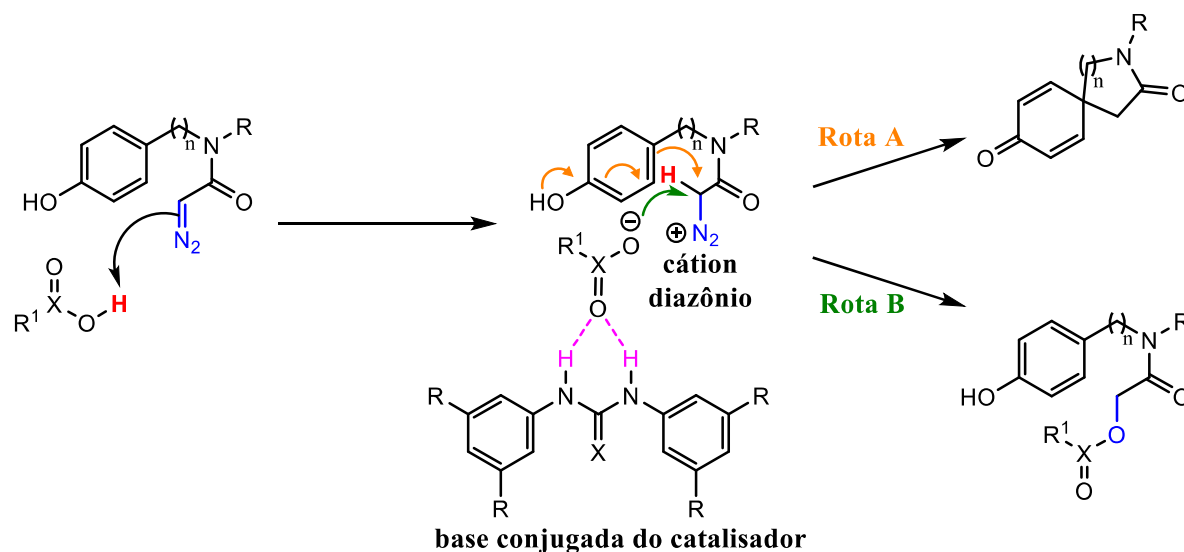
reação se processa via tipo Friedel-Crafts.

Esquema 16. Escopo de espiro compostos.



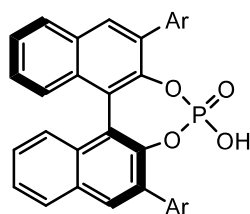
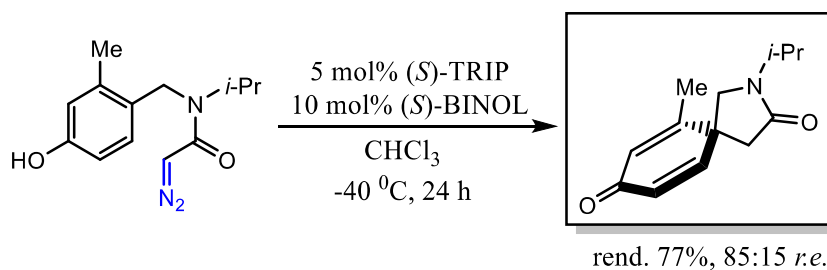
Com esses resultados os autores propuseram um mecanismo para a reação (Esquema 17). Inicialmente, a diazoamida é protonada pelo ácido de Brønsted, gerando um par iônico entre o cátion diazônio e a base conjugada do catalisador. Assim, essa reação se processa por dois caminhos mostrados, um pela substituição nucleofílica para produzir o produto de inserção OH, no esquema 17, rota B. E a rota A levando ao produto da reação do tipo Friedel-Crafts, seguida de desaromatização fenólica gerando os espirociclos (Esquema 17, rota a).

Esquema 17. Propostas mecanística.

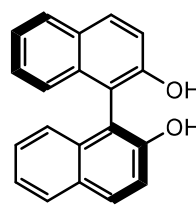


Por fim, foi feita uma reação de espirociclicização utilizando organocatalisadores quirais, de modo a obter o produto enantiomericamente puro (Esquema 18). Para tanto, foram utilizados os catalisadores (*S*)-TRIP e (*S*)-BINOL que forneceram o produto espiro com bom rendimento (77%) e boa razão enantiomérica (85:15 *r.e.*).

Esquema 18. Espirociclicização enantiosseletiva.



(*S*)-TRIP



(*S*)-BINOL

Este exemplo, fazendo o uso de organocatalisadores quirais (TRIP e BINOL) para acessar produtos com bons excessos enantioméricos, vem despertando a atenção de novos

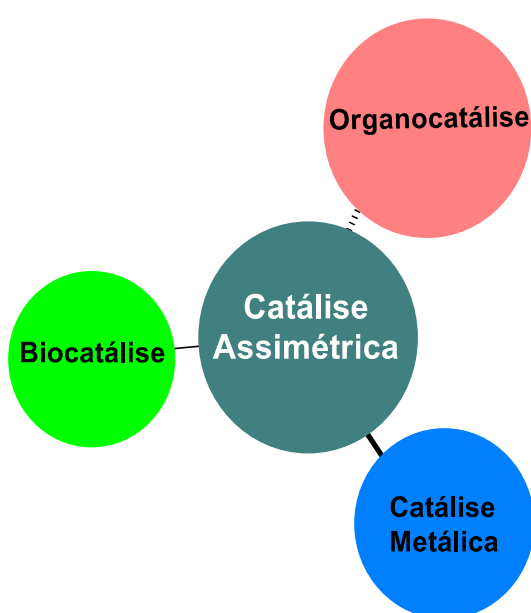
pesquisadores ao redor do mundo. A facilidade da síntese, variação estrutural e a generalidade desses catalisadores estão entre as vantagens que permitem sua utilização em diversos tipos de transformações assimétricas.

1.3 Síntese assimétrica

A síntese de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos vem sendo amplamente explorada, devido principalmente à atividade diferenciada que os pares de enantiômeros possuem frente a alguns sistemas biológicos, levando a diferentes respostas nos organismos vivos. Esta diferenciação agrega cada vez mais valor a produtos enantiomericamente enriquecidos, principalmente nos campos farmacológicos, agroquímicos, de perfumaria e flavorizantes, e levam os químicos sintéticos a buscar o desenvolvimento de metodologias com elevada indução assimétrica.⁴²

Dentre as abordagens assimétricas exploradas nos últimos anos, tem-se destacado o emprego de catalisadores devido principalmente à economia atômica⁴³ que estes proporcionam quando comparados com o uso de auxiliares quirais ou solventes quirais.⁴⁴ Durante muitos anos, a catálise assimétrica permaneceu ancorada sob os pilares dos catalisadores metálicos e das enzimas (biocatálise), porém mais recentemente, a organocatálise assimétrica foi introduzida como uma nova vertente (Figura 7).^{45,46}

Figura 7. Catálise assimétrica com ferramenta versátil em química orgânica.



1.4 Organocatálise

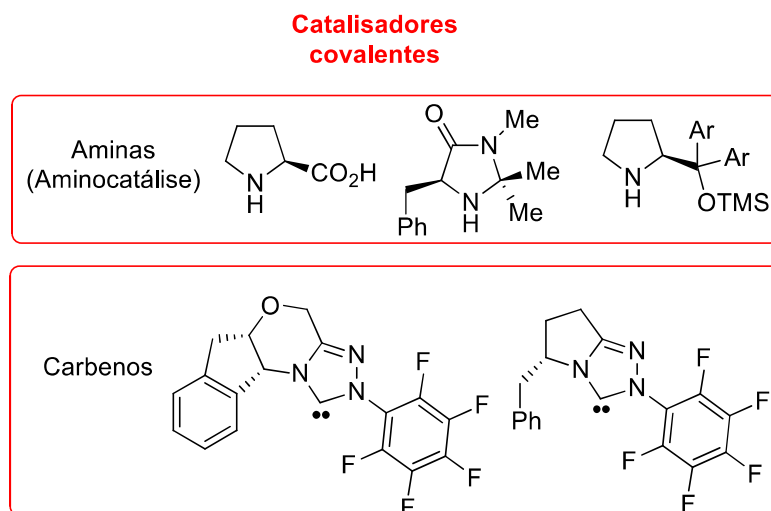
A organocatálise pode ser definida como a aceleração de reações por compostos orgânicos de baixo peso molecular (catalisadores) na ausência de metais.⁴⁷ A primeira síntese assimétrica na ausência de metal e empregando uma molécula orgânica como catalisador foi reportada no início dos anos 70 por dois grupos de pesquisa.^{48,49} Estes publicaram a reação aldólica intramolecular assimétrica de uma tricetona catalisada pela prolina. Esta abordagem, hoje tão disseminada como organocatálise permaneceu ignorada por três décadas pela comunidade científica. Somente no final dos anos 90, quando o grupo de pesquisa de Lerner e Barbas estudou reações aldólicas catalisadas por aldolases,^{50,51} e correlacionaram os mecanismos das reações aldólicas catalisadas pelas enzimas e catalisada pela prolina, ambos com ativação via enamina, é que a organocatálise começou a ser explorada.⁵²

A aplicação da organocatálise tem se destacado em diversas classes de reações como Diels-Alder, condensação aldólica, reações de Michael e Mannich, epoxidações, transferência de hidreto, adição de nitroalcanos a enonas, α -halogenação e aminação de aldeídos.⁵³ As reações organocatalisadas apresentam vantagens como fácil manuseio, os catalisadores não são sensíveis ao ar e água, o que confere simplicidade operacional e permite o emprego de água como solvente reacional em alguns casos.⁵⁴⁻⁵⁶ Além de ser relativamente barata, a organocatálise faz uso de precursores quirais provenientes de fontes naturais e comercialmente disponíveis (aminoácidos, alcaloides, açúcares, etc.). Outra vantagem é a ausência de metais durante a catálise, o que é muito importante na síntese de fármacos que não podem conter contaminantes metálicos ao final de sua síntese.⁵⁷ Todos estes fatores conduzem ao emprego cada vez maior da organocatálise em síntese assimétrica. Os objetivos atuais dentro da organocatálise envolvem o design de novos organocatalisadores, a descoberta de novas combinações de substratos, o refinamento da eficiência química e a síntese de fármacos e produtos naturais.^{58,59}

A organocatálise possui dois métodos gerais de ativação, podendo ser classificada em **covalente** e **não-covalente**.⁶⁰ No primeiro caso, o intermediário reativo é formado por uma ligação covalente entre o substrato e o catalisador durante o ciclo catalítico. Os aminocatalisadores são exemplos de organocatalisadores covalentes amplamente explorados em reações aldólicas e de adição de Michael. Neste caso, os intermediários formados durante o ciclo catalítico são o íon imínio e/ou a enamina.^{61,62} Outra classe de catalisadores covalentes são os carbenos quirais amplamente explorados em síntese assimétrica.^{63,64} Os organocatalisadores mostrados na Figura 8 ativam o substrato covalentemente formando um

intermediário reativo durante a reação.

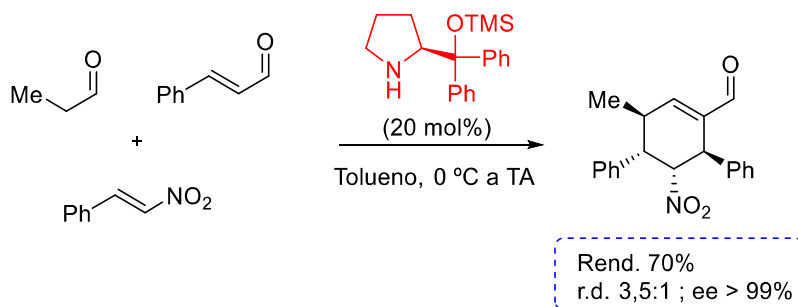
Figura 8. Exemplos de catalisadores covalentes.



Uma das estratégias mais investigada dentro da organocatálise assimétrica via ativação covalente é o emprego da prolina e seus derivados, ou seja, a aminocatálise destaca-se pela sua eficiência, rapidez e elevados níveis de enantiosseleção. As aminas secundárias são capazes de atuar em reações sequenciais, também chamadas de reações tipo tandem ou dominó, através de catálise via enamina e íon imínio. Esta versatilidade permite a introdução sequencial de componentes nucleofílicos e eletrofílicos em um mesmo substrato, levando à formação de dois ou mais centros estereogênicos. Esta estratégia vem sendo muito investigada devido a grande complexidade estrutural dos compostos sintetizados com elevada estereosseleção.⁵³

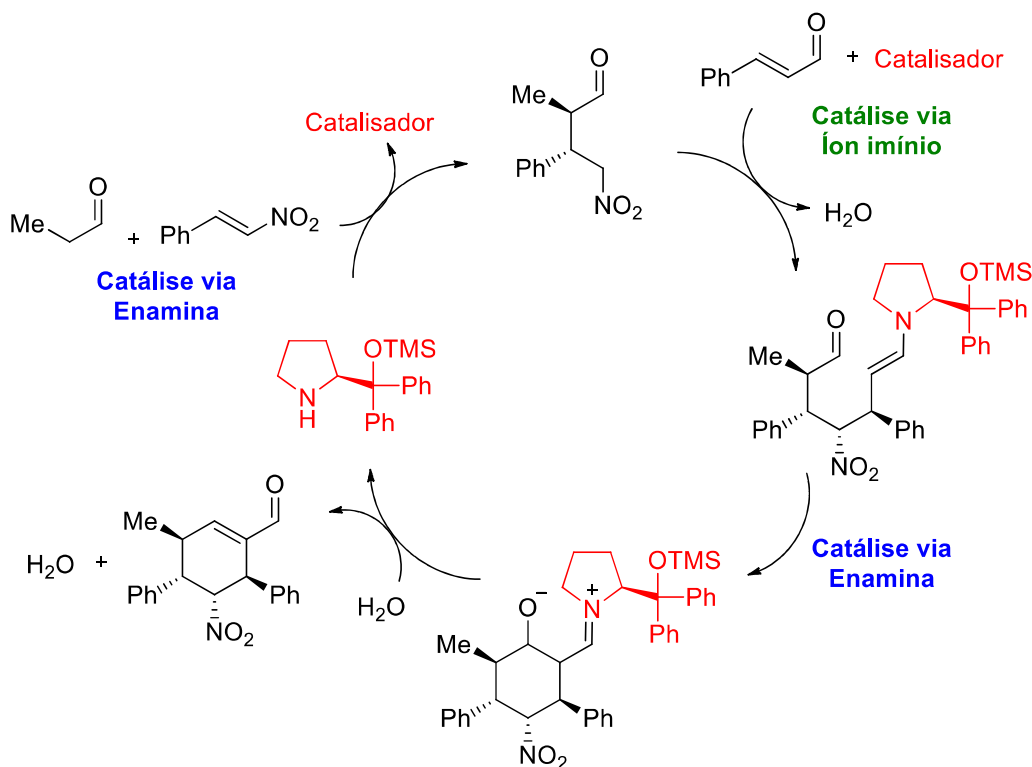
Em 2016, Enders e colaboradores desenvolveram a síntese altamente estereosseletiva de um cicloexeno carbaldeído tetrassubstituído com a formação de quatro novos centros estereogênicos em uma reação de condensação três componentes catalisada pelo derivado da prolina (Esquema 19).⁶⁵

Esquema 19. Reação tricomponentes organocatalisada por derivado da prolina.



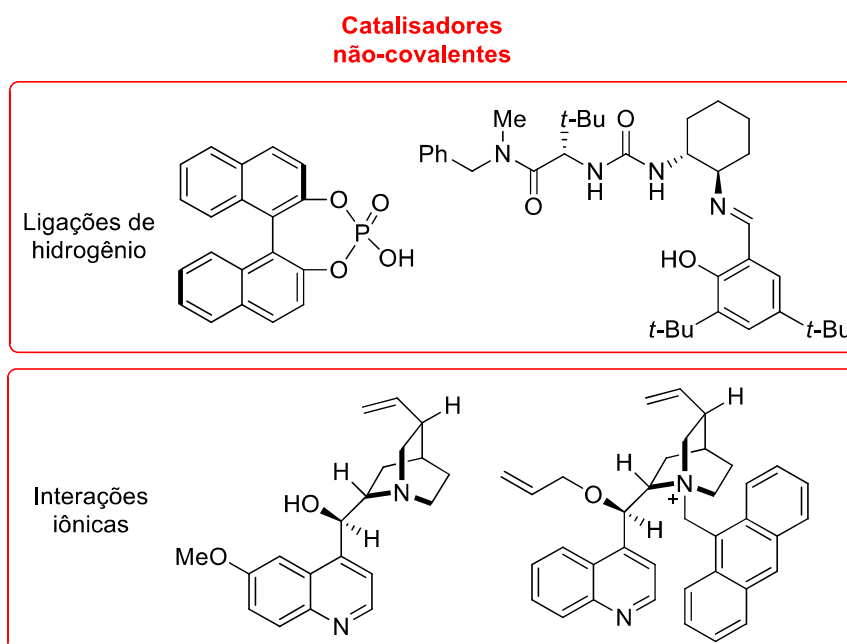
A reação dominó mostrada no Esquema 19 ocorre através um processo em cascata de três reações: Michael-Michael-aldol. O modo de ativação é covalente e ocorre via enamina-íon imínio-enamina, conforme o mecanismo mostrado no Esquema 20. A formação de 2 dos 16 estereoisômeros possíveis mostra o excelente stereocontrole desta reação, devido a diastereo- e enantioselectividade da primeira adição de Michael e as interações estéricas favoráveis das próximas etapas.

Esquema 20. Reação dominó via organocatalisador covalente.



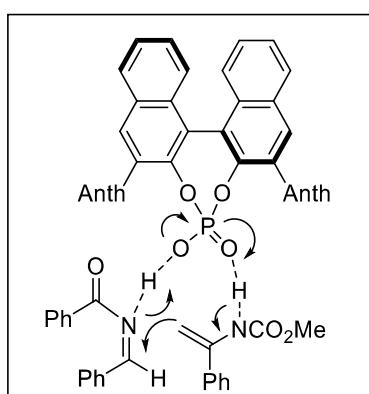
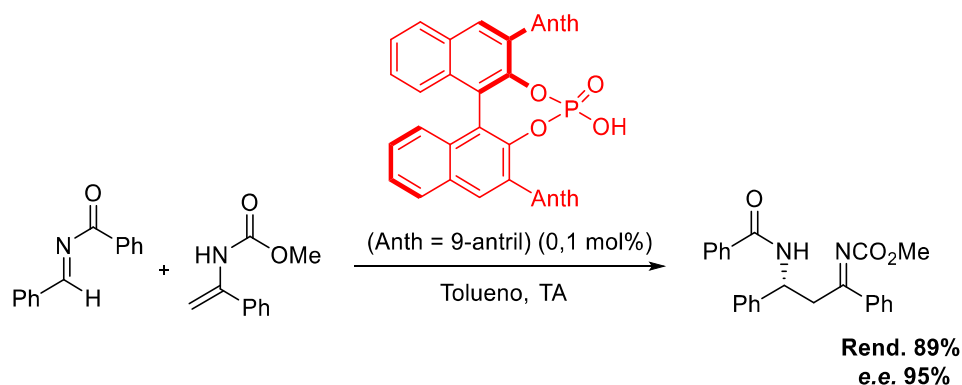
De maneira contrária, o método de ativação não-covalente ocorre por meio de interações não-covalentes entre o substrato e o organocatalisador. Estas podem ser ligações de hidrogênio, em reações de cicloadição por exemplo, ou formação de pares iônicos quirais, formados comumente por catalisadores de transferência de fase. Exemplos destes catalisadores são mostrados na Figura 9.⁶⁶⁻⁶⁸

Figura 9. Exemplos de catalisadores não covalentes.



Os ácidos fosfóricos quirais podem ser considerados catalisadores bifuncionais e são amplamente empregados em reações de catálise. Terada e colaboradores, utilizaram ácidos fosfóricos quirais na reação tipo aza-ene entre uma *N*-benzoilimina com enamidas ou enecarbamatos para a obtenção de iminas quirais em elevada pureza enantiomérica (Esquema 21).⁶⁹ O mecanismo proposto sugere que o catalisador ativa eletrofilicamente a imina através do hidrogênio ácido e ao mesmo tempo aceita o hidrogênio NH do carbamato através de átomo de oxigênio da porção base de Lewis do catalisador. Esta proposta de ativação dual sustenta a elevada eficiência catalítica do sistema, destacando que o catalisador é utilizado em uma concentração extremamente baixa (0,1 mol%), mesmo em grandes escalas reacionais.

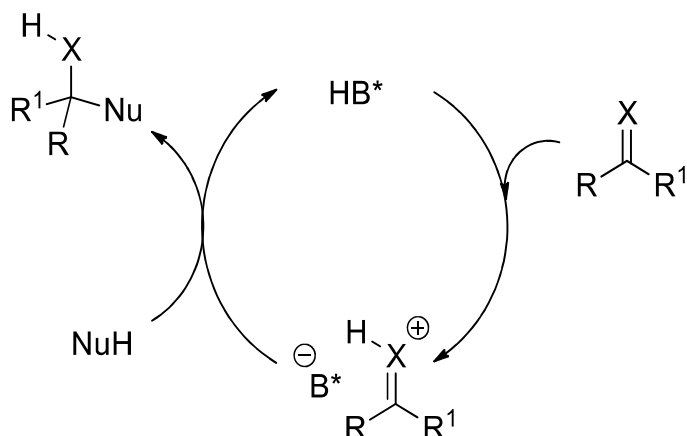
Esquema 21. Reação do tipo Aza-Ene organocatalisada por ácido de Brønsted quiral.



1.5 Ácido de Brønsted Quiral

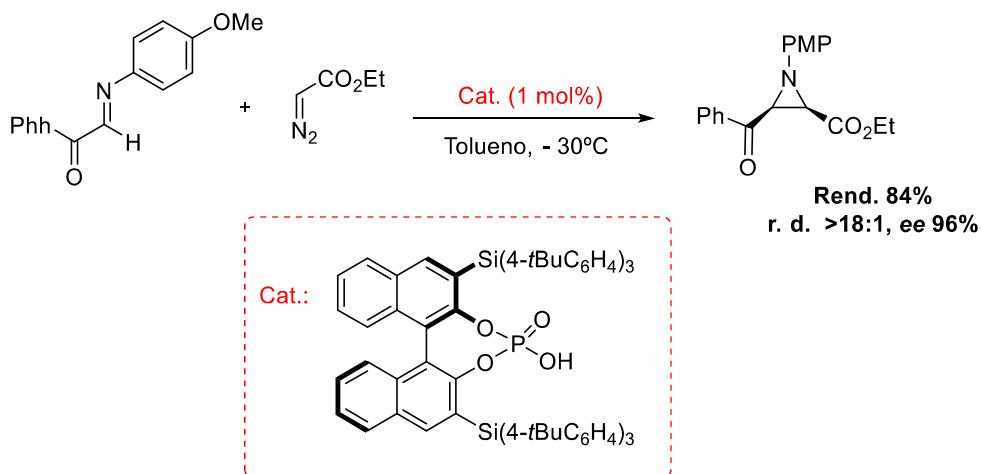
Dentre os catalisadores não covalentes, os ácidos de Brønsted tem emergido como uma poderosa ferramenta em síntese assimétrica, devido a sua elevada reatividade e seletividade. Diferentemente dos catalisadores que fazem ligações de hidrogênio como as tiouréias e os dióis, os catalisadores ácidos de Brønsted, como ácidos fosfóricos, carbonílicos e sulfônicos, atuam protonando o substrato. Desta forma, um mecanismo de catálise ácida específico ocorre, levando a formação de espécies eletrofílicas ativadas que reagem facilmente com um nucleófilo (Esquema 22). No caso de ácidos fosfóricos quirais, os mais empregados dos ácidos de Brønsted, a quiralidade é transferida através do aduto catiônico protonado.^{55,70}

Esquema 22. Mecanismo de ativação via catálise ácida.



Um exemplo de emprego de ácido de Brønsted como catalisador quiral foi reportado recentemente por Akiyama e colaboradores.⁷¹ Os autores fizeram a reação de aza-Darzens com excelente enantiosseletividade através da adição de diazoacetato de etila a aldiminas eletrodeficientes utilizando um ácido fosfórico quiral (Esquema 23). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, enantio- e diastereosseletividades.

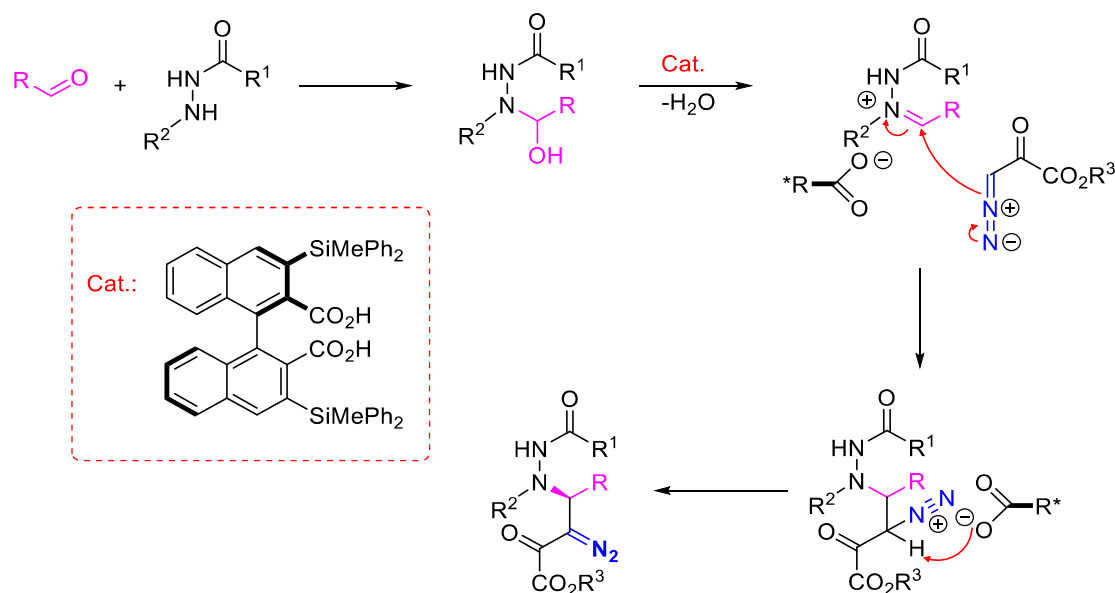
Esquema 23. Reação aza-Darzens utilizando ácido fosfórico quiral.



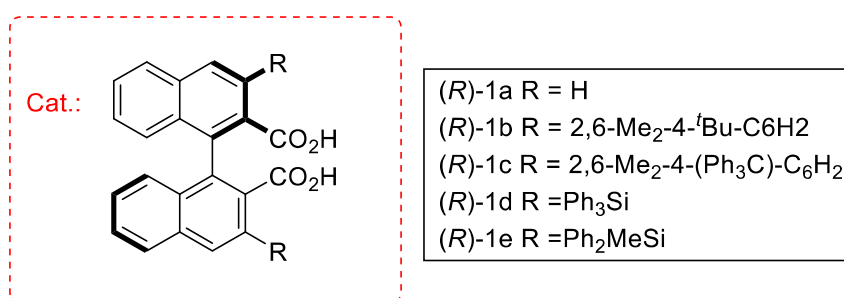
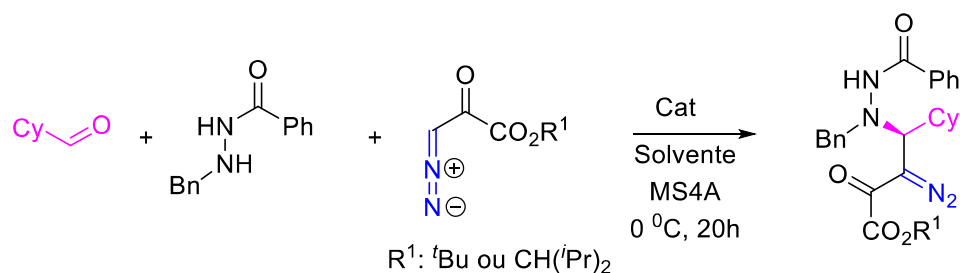
Maruoka e autores demonstraram o uso de catalisadores de ácido dicarboxílico para a ativação azometina imina.⁷² Após a ativação, a azometina imina foi atacada pelo diazoéster alquílico através de uma adição 1,2. Desta forma, pode-se determinar que a ativação da imina pelo catalisador ocorreu por interações de ligação de hidrogênio com o átomo de nitrogênio básico. A adição do diazoéster à imina ocorreu seguida de uma desprotonação intramolecular

pelo oxigênio fosforilado do catalisador para produzir o produto (Esquema 24).

Esquema 24. Proposta mecanística para reação de adição de diazo a azometina imina.



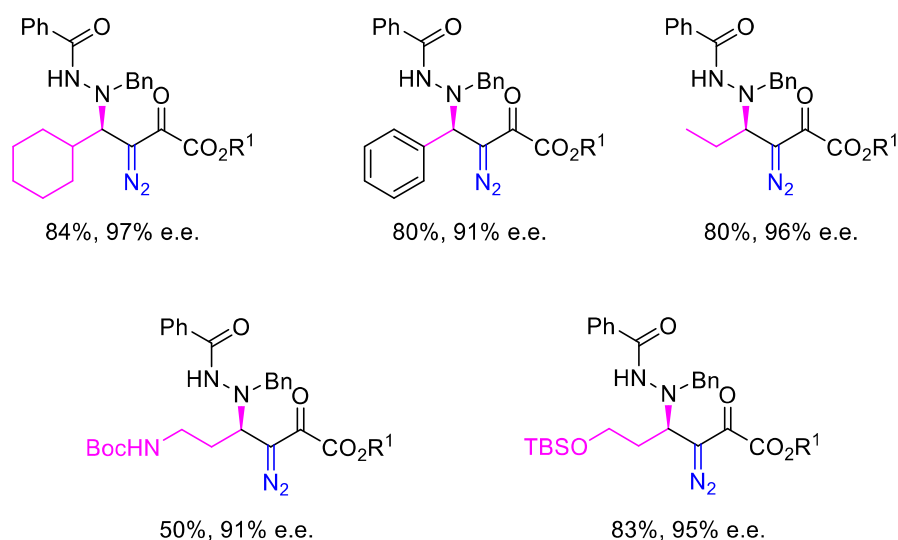
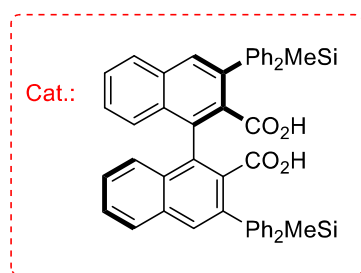
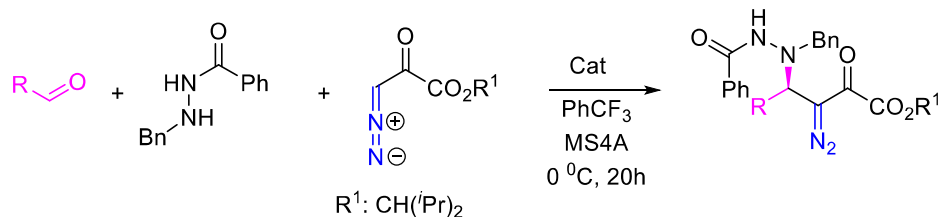
Um trabalho de otimização foi realizado para encontrar o melhor catalisador dicarboxílico quiral, na tabela 2 são mostrados esses resultados. Assim, como pode ser observado a entrada 8 o catalisador 1e forneceu o melhor excesso enantiomérico, sendo escolhida como a melhor condição.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para o melhor catalisador.

Entrada	Catalisador	Solvente	R ¹	Rend. (%)	e.e. (%)
1	1b	CH ₂ Cl ₂	^t Bu	84	43
2	1c	CH ₂ Cl ₂	^t Bu	74	60
3	1d	CH ₂ Cl ₂	^t Bu	57	89
4	1e	CH ₂ Cl ₂	^t Bu	73	90
5	1e	CHCl ₃	^t Bu	84	91
6	1e	PhMe	^t Bu	19	93
7	1e	PhCF ₃	^t Bu	89	93
8	1e	PhCF ₃	ⁱ Pr	84	96
9	1e	PhCF ₃	ⁱ Pr	72	96

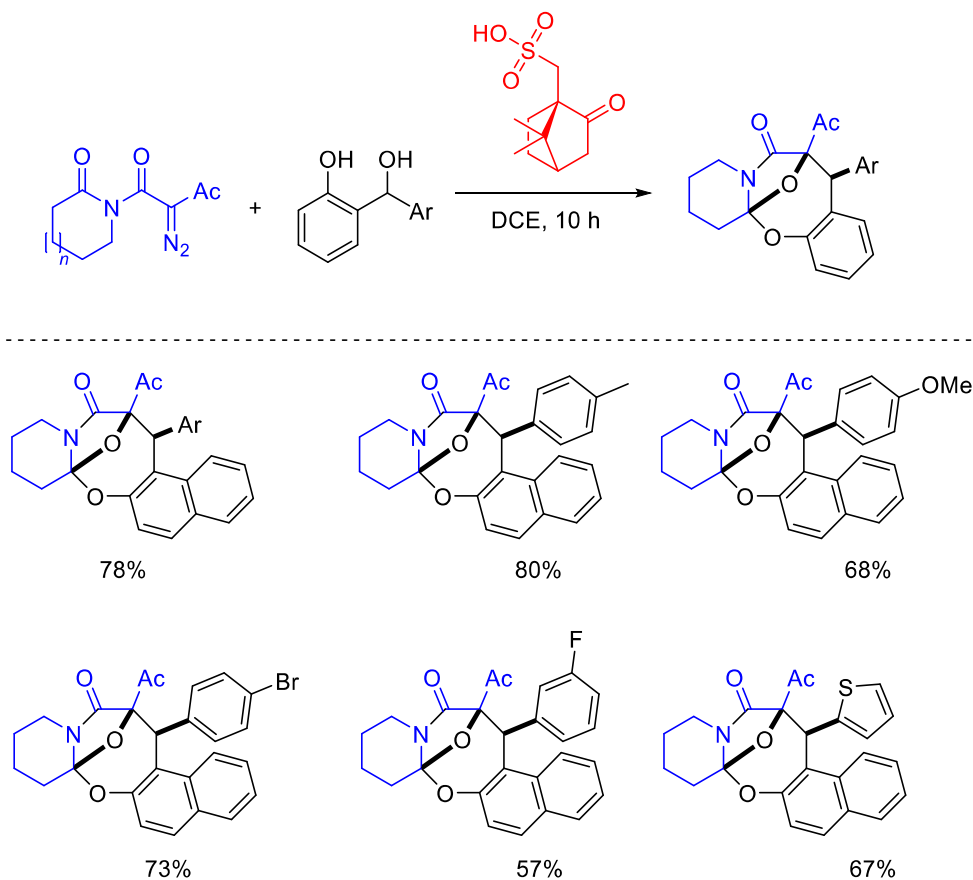
Após isso, os autores foram capazes de preparar vários diazos com excelentes excessos enantioméricos utilizando de um catalisador dicarboxílico, através de uma metodologia branda e eficiente (Esquema 25).

Esquema 25. Escopo de diazos.



Para sintetizar policíclicos complexos as cicloadições são uma estratégia poderosa. Lautens e colaboradores relataram uma cicloadição do tipo [4+3] para produzir núcleos de oxazocina, utilizando apenas quantidades catalíticas de ácido de Brønsted.⁷³ Após testes com vários ácidos, o ácido canforsulfônico foi o demonstrou ser o melhor para obter o produto com bom rendimento em um único diastereoisômero. Assim, foi possível preparar produtos de cicloadição em uma única etapa, eliminando a necessidade da utilização de catalisadores de ródio que são geralmente empregados para esse tipo de reação (Esquema 26).

Esquema 26. Escopo de produtos de cicloadição.

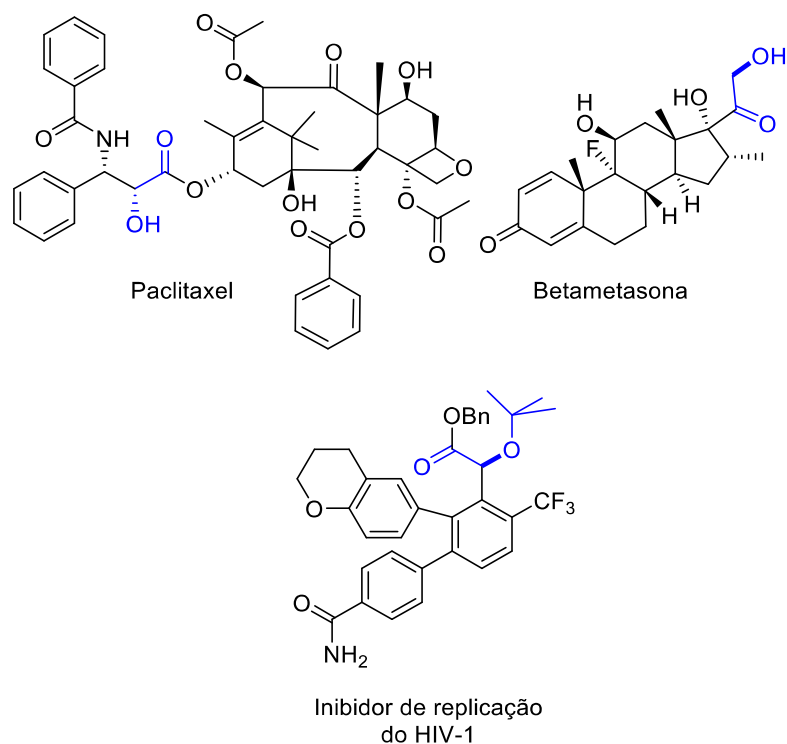


Com a crescente aplicação do uso de ácidos de Brønsted para reagir com diazo compostos, fica nítido a importância da aplicação desta metodologia, através da descoberta de novos catalisadores e transformações, trazendo assim uma grande contribuição para ciência.

1.6 α -Hidroxi e α -alcoxi compostos: aplicações e uso de inserção O-H para suas construções

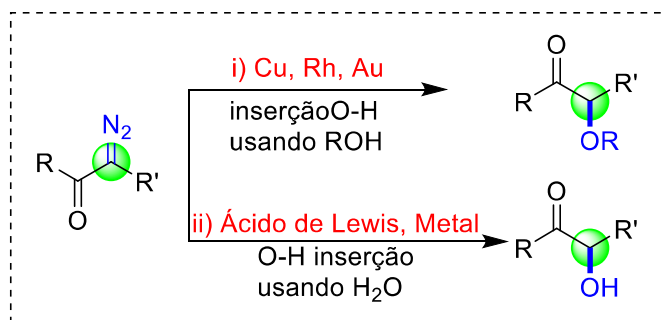
Os compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi estão presentes em diversos compostos sintéticos e naturais de grande importância (Figura 10), muitas destas moléculas tem grande potencial para aplicação na produção de fármacos.⁷⁴⁻⁸²

Figura 10. Moléculas importantes contendo o grupo α -hidroxi e α -alcoxi-carbonil.



As principais formas para a síntese de compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi, utilizando a química de diazo, são via inserção O-H fazendo o uso de catalisadores metálicos.^{83–86} Esses estudos foram realizados nos anos 50 com trabalhos pioneiros de Casanova e Yates.^{87,88} Para essas reações, o uso de catalisadores de metais de transição envolvem solventes clorados (ou benzeno/tolueno) para fornecer os melhores resultados, que são solventes tóxicos e de classificação não verde. Os catalisadores metálicos mais utilizados para as inserções O-H incluem cobre, ródio, ouro, ferro, rutênio e rênio.^{89–92} A maioria desses metais são caros, raros e alguns de difícil acesso. Dentre esses, o ródio demonstrou ser o mais eficiente e utilizado para as reações de inserção O-H porém, é o mais caro e escasso. Podem também serem usados alguns ácidos de Lewis como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$,⁸⁹ InCl_3 ,⁹³ SnCl_2 ,⁹⁴ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁹⁵ e $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$,⁹⁶ sendo esse último o mais caro. Entretanto, quando comparado com catalisadores de ródio nenhum deles tem uma ampla aplicabilidade e eficiência (no caso a eficiência é relacionada com a quantidade do catalisador, rendimento, temperatura e tempo de reação) (Figura 11).

Figura 11. Trabalhos anteriores envolvendo inserção OH e diazos.



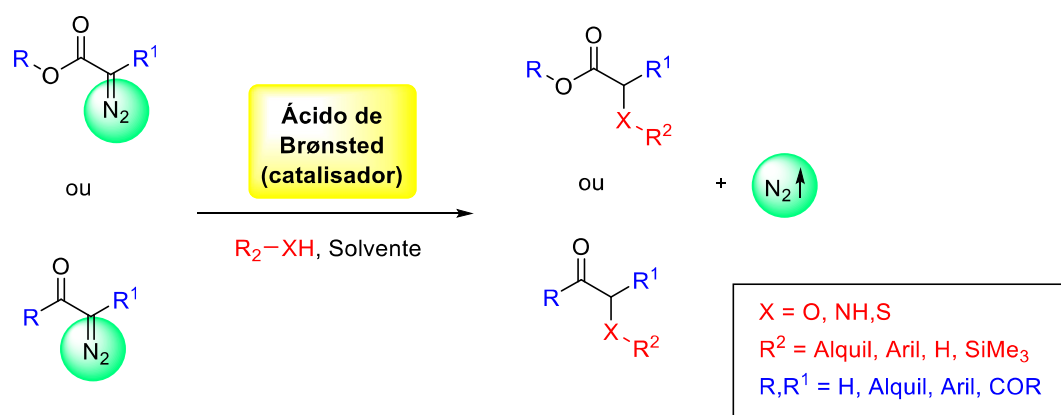
Apesar de nos últimos anos terem sido descritos na literatura vários métodos modernos e eficientes para transformações envolvendo compostos α -diazo carbonílicos a maioria desses métodos utilizam catalisadores caros e solventes problemáticos. Quando se trata de uma transformação eficiente (incluindo as reações de inserção de O-H) isso torna esses métodos inviáveis, principalmente para indústria. Desta forma, uma alternativa que vem ganhando força nos últimos anos é a catálise por ácidos Brønsted, ressurgindo como uma poderosa ferramenta na descoberta de novos catalisadores, novas reações e como um substituto para a catálise metálica, em alguns casos.^{27,45,70,97,98}

Assim, nessa primeira parte do trabalho, visando transpor as limitações das catálises metálicas e de ácidos de Lewis, foi proposto um protocolo sustentável, sem uso de solventes e metais para a síntese de compostos carbonílicos α -hidroxi e α -alcoxi. Utilizaremos a química de diazo compostos e a catálise por ácido de Brønsted para obter os produtos de inserção O-H.

2. Objetivos

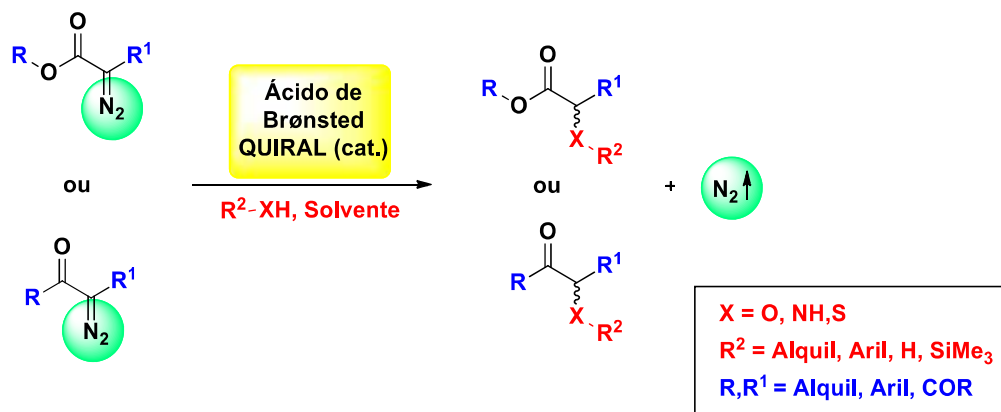
2.1 Estudo do emprego de ácidos de Brønsted como catalisadores nas reações de decomposição de diazo compostos α -carbonílicos, visando a obtenção de compostos α -hidroxi e α -alcoxi funcionalizados. Discussão de proposta mecanísticas para as reações de inserção O-H e cálculos métricos de Química Verde;

Esquema 27. Proposta para a reação de inserção O-H do objetivo 1.



2.2 Estudo do emprego de ácidos de Brønsted quirais nas reações de inserção assimétricas O-H através da decomposição organocatalisada de diazo compostos α -carbonílicos;

Esquema 28. Proposta para a reação de inserção assimétrica O-H em diazo compostos do objetivo 2.



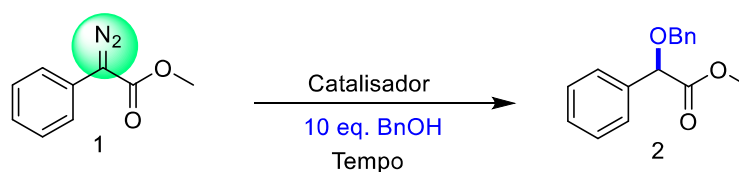
3. Resultados e Discussão

3.1 Emprego de ácidos de Brønsted como catalisadores nas reações de decomposição de diazo compostos α -carbonílicos.

Em testes preliminares feitos por nosso grupo de pesquisa, o ácido difenilfosfórico mostrou-se ser um catalisador promissor para reações de inserção de alguns álcoois na presença do α -fenildiazoacetato de metila **1**.³¹ Entretanto, rendimentos moderados e longo tempo reacional foram observados com esse catalisador. Além disso, 30 mol% do ácido difenilfosfórico era necessário para que a reação fosse efetiva. Desta maneira, uma investigação mais detalhada das condições reacionais envolvendo essas reações de inserção foi necessária, visando otimizar e, posteriormente, ampliar o escopo de produtos.

Para o desenvolvimento da metodologia escolheu-se como modelo reacional a inserção de α -fenildiazoacetato de metila **1** em álcool benzílico. A Tabela 3 apresenta as condições reacionais investigadas para a formação do produto **2**.

Tabela 3. Otimização da reação de inserção OH de α -fenildiazoacetato de metila **1** em álcool benzílico.



Entrada	Catalisador	<i>pKa</i>	Catalisador (mol%)	Tempo (h)	Rend. 2 (%)
1	(PhO) ₂ PO ₂ H	3,88	30	24	51
2	AcOH	4,76	30	24	-
3	CSA	1,2	30	24	55
4	MsOH	-2,6	30	24	58
5	TsOH	-2,8	30	24	61
6	H ₂ SO ₄	-3,0	30	12	69
7	H ₂ SO ₄	-3,0	5	12	70
8	HCl	- 8,0	5	12	-
9	HClO ₄	-10,0	5	12	73
10	H ₂ SO ₄ -SiO ₂		5	12	79
11	HClO₄-SiO₂		5	12	83
12	SiO ₂		5	12	-
13	sem		-	-	-

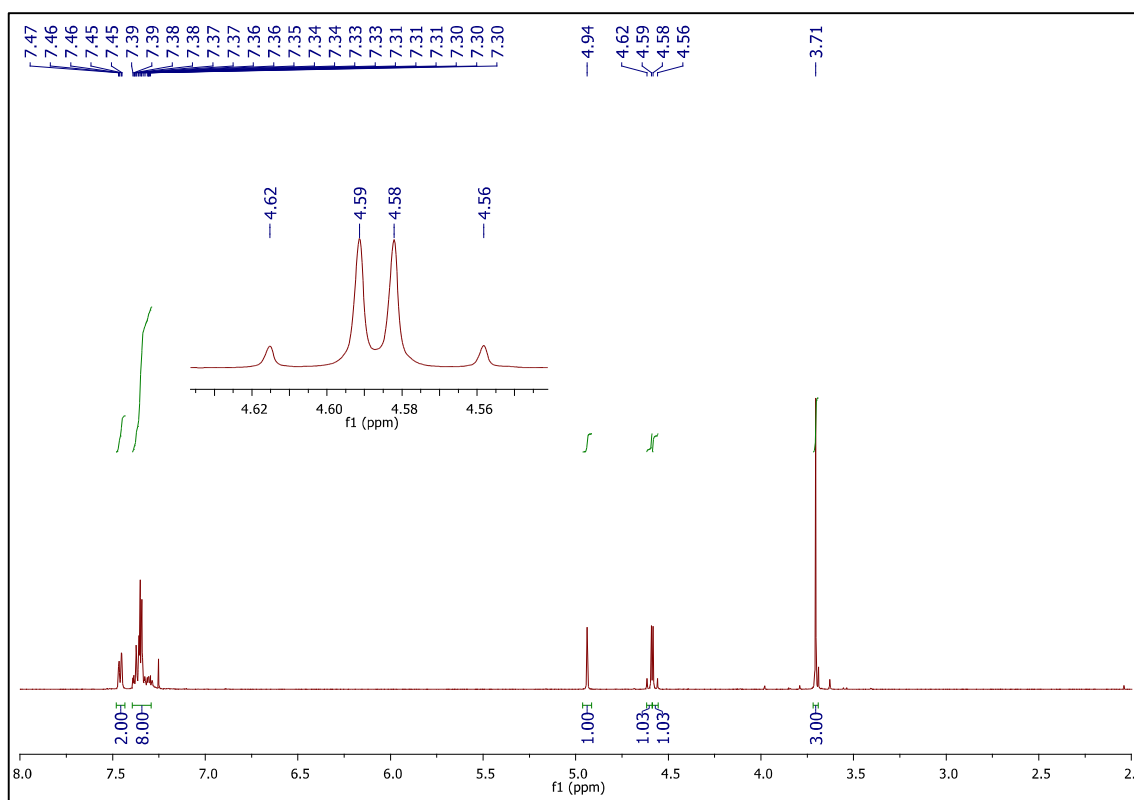
^aCondição reacional: **1** (0,3 mmol), 10 eq. BnOH, catalisador (5-30 mol%), 25 °C, 12-24 h. ^bRendimento isolado.

Como pode ser observado na Tabela 3, entrada 1, com a metodologia desenvolvida anteriormente em nosso grupo de pesquisa, conseguiu-se obter a inserção do composto diazocarbonílicos **1** em álcool benzílico com rendimento de 51% em 24 horas de reação e utilizando 10 equiv. do álcool. Outros ácidos foram testados, onde foi possível observar um aumento no rendimento para 69% ao utilizar-se o ácido sulfúrico em quantidade de 30 mol% (entrada 6). Na entrada 6, verificou-se que um aumento da força do ácido de Brønsted representou um aumento no consumo do diazo **1**. Entretanto, com 30 mol% do catalisador foi observado a formação de vários subprodutos de decomposição do diazo e inserção O-H proveniente da água contida no catalisador.

Com o intuito de diminuir a quantidade de subprodutos a quantidade do catalisador foi reduzida para 5 mol% (entrada 7). Entretanto, não foi observada mudança no rendimento. Outro ácido testado foi o ácido clorídrico, ao testar o protocolo de inserção o que se observou foi a inserção de cloreto (entrada 8). Para tanto, outro teste realizado empregando o ácido perclórico (entrada 9) como catalisador, o qual levou à formação do produto **2** com 73% de rendimento. Com o objetivo de melhorar o manuseio dos respectivos ácidos e diminuir a quantidade de água presente, foi preparado os mesmos ácidos suportados em sílica, como descrito na literatura,⁹⁹ porém, com algumas pequenas modificações. Desta forma, foi observado um aumento significativo nos rendimentos das reações demonstradas nas entradas 10 e 11 (79 e 83%, respectivamente). Por fim, foi testada a reação com a melhor condição sem a presença do catalisador e, também, com sílica como catalisador. Em ambos os casos o material de partida foi recuperado ao final do período reacional (entradas 12 e 13), demonstrando a necessidade do ácido e que a sílica não apresenta acidez suficiente para protonar o diazo. Dessa forma, o catalisador HClO₄-SiO₂ (entrada 11) foi o escolhido para as reações de decomposição de diazo compostos α -carbonílicos.

A confirmação da formação do produto foi realizada utilizando os dados espectroscópios obtidos via ressonância magnética nuclear de hidrogênio e comparados com os dados da literatura.¹⁰⁰ Como pode ser observado na figura 12, a inserção do diazo composto ao álcool benzílico foi comprovada pelos sinais dos hidrogênios diastereotópicos do grupo benzila com sinais em 4,60 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H) e 4,57 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H).

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 2-benziloxi-2-fenil acetato de metila **2**.



Uma vez elegido o melhor catalisador, a próxima etapa envolveu o estudo da otimização da melhor carga catalítica para o meio reacional. Portanto, realizou-se uma série de testes para encontrar a menor quantidade possível de $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ a ser empregada nas reações, sem que houvesse prejuízo nos rendimentos reacionais. Estes resultados encontram-se resumidos na Tabela 4.

Para os primeiros testes realizados optou-se por diminuir a quantidade do catalisador de 5 mol% para 3 mol%. A reação foi acompanhada por TLC e o diazo **1** foi totalmente consumido com 60 minutos de reação. Como pode ser visualizado na Tabela 4, os rendimentos não se alteraram significativamente para as entradas 1-4. Porém, na entrada 5, quando foi utilizado apenas 0,3 mol% do $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$, o produto de inserção **2** foi obtido em 89% de rendimento. Com a diminuição do catalisador para 0,2 ou 0,1 mol% não houve um acréscimo no rendimento, mesmo com períodos reacionais mais elevados (entradas 6 e 7).

Tabela 4. Otimização da melhor quantidade do ácido $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ para inserção do álcool benzílico em diazo **1**.



Entrada	$\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ (mol%)	Tempo (min)	Rend. 2 (%)
1	3	60	83
2	2	60	80
3	1	60	82
4	0,5	60	80
5	0,3	60	89
6	0,2	60	79
7	0,1	180	70

^aCondições reacionais: **1** (0,3 mmol), 10 eq. BnOH, catalisador (0,1-3 mol%), 25 ° C, tempo.

^bRendimento isolado.

Sequencialmente, foi decidido estudar o efeito da quantidade de nucleófilo no meio reacional, como pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5. Otimização para a melhor equivalência do nucleófilo.



Entrada	BnOH (eq.)	2a (%) ^{a,b}
1	6,0	89
2	5,0	88
3	4,0	90
4	3,0	90
5	2,0	91
6	1,0	81
7	1,5	95

^aCondições reacionais: **1** (0,3 mmol), 1,5 – 6,0 eq. BnOH, catalisador (0,3% molar), 25 °C,

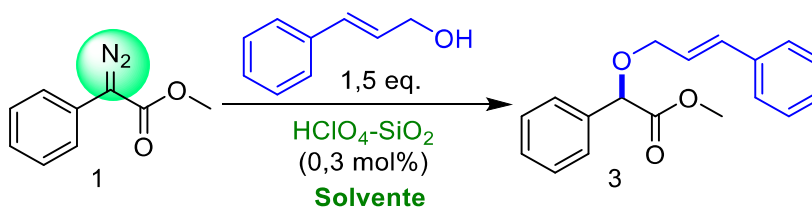
60 min. ^bRendimento isolado.

Inicialmente, a quantidade de BnOH foi diminuída para 6 equivalentes. Como pode ser

observado na Tabela 3 (entrada 1) o rendimento manteve-se inalterado. Essa observação pode ser notada para as próximas entradas (2-5), onde o rendimento não se alteraram com a diminuição da equivalência do álcool. Entretanto, quando foi utilizado 1 equivalente do álcool benzílico, o rendimento diminuiu (entrada 6). Com este experimento concluiu-se que um excesso de álcool precisa estar presente no meio reacional para que a transformação seja realizada com um elevado rendimento. O melhor rendimento (95%) foi obtido quando se deixou reagir o diazo **1** com 1,5 equivalentes de álcool benzílico, empregando 0,3 mol% de $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$, por um período de 60 minutos à temperatura ambiente (entrada 7). É importante mencionar que 0,4 equivalentes do álcool utilizado na reação foi recuperado durante a purificação do produto.

De posse das condições otimizadas, evolui-se para a expansão da metodologia utilizando outros álcoois como nucleófilos. Alguns dos álcoois pretendidos para o estudo são sólidos, devido a isso, foi necessário o uso de solventes. Desta forma, foram testados alguns solventes ambientalmente seguros na reação modelo empregando o álcool cinâmico como nucleófilo, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6. Otimização do melhor solvente para a reação inserção OH.



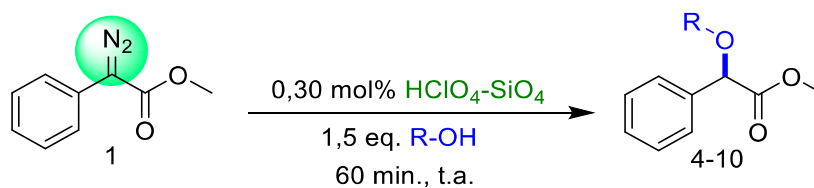
Entrada	Solvente	Volume (μL)	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}
1	H ₂ O	150	4	-
2	Acetonitrila	150	4	23
3	Acetato de etila	150	4	41
4	Acetona	150	4	59
5	DMSO	150	4	-
6	Acetona	50	4	84

^aCondições reacionais: **1** (0,3 mmol), 1,5 eq. álcool cinâmico, catalisador (0,3% molar), 25 °C, solvente, 4 h. ^bRendimento isolado.

Após testes iniciais foi notado que a acetona se apresentou como o melhor solvente, com

um rendimento de 59% (entrada 4). Logo, com o intuito de deixar o meio mais concentrado, a quantidade de solvente foi diminuída para 50 μ L. Com esta condição o produto **3** foi obtido em 84% de rendimento (entrada 6).

Após esse estudo foi proposto ampliar o escopo para outros álcoois, como pode ser observado na Tabela 7. Em suma, uma série de compostos de interesse com bons rendimentos foi obtida. Vale ressaltar que mesmo utilizando água como nucleófilo se obteve um rendimento de 82% para o composto **4**. Outros álcoois apresentaram bons rendimentos (entradas 2-4). Porém, quando se utilizou o álcool *terc*-butanol, o produto **8** foi obtido em 66% de rendimento (entrada 5). Este rendimento inferior pode ser explicado pelo impedimento estérico do grupo *terc*-butil do álcool que dificulta o ataque no carbono α -carbonílico. Excelentes rendimentos também foram observados quando se utilizou dos álcoois propargílico e alílico (entradas 6 e 7; 97 e 96% de rendimento, respectivamente).

Tabela 7. Estudo do escopo reacional entre diazo **1** e vários álcoois^a ou água.

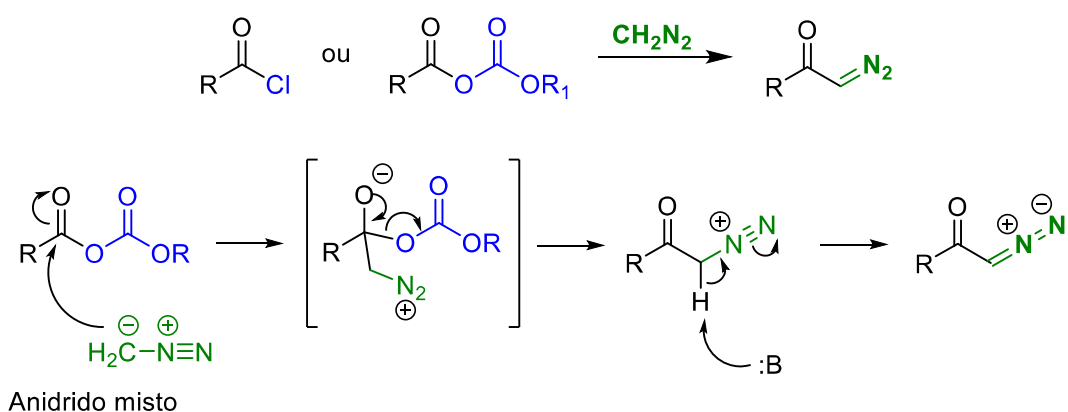
Entrada	R-OH	Produto	Rend. ^b
1 ^c	H_2O		82%
2			90%
3			92%
4			95%
5			66%
6			97%
7			96%

^aCondições de reação: **1** (0,3 mmol), 1,5 equiv. álcool, catalisador (0,3% molar), 25 °C, 1 h; as cunhas são ilustrativas. ^bRendimento isolado. ^c10 eq. H_2O , 24 h.

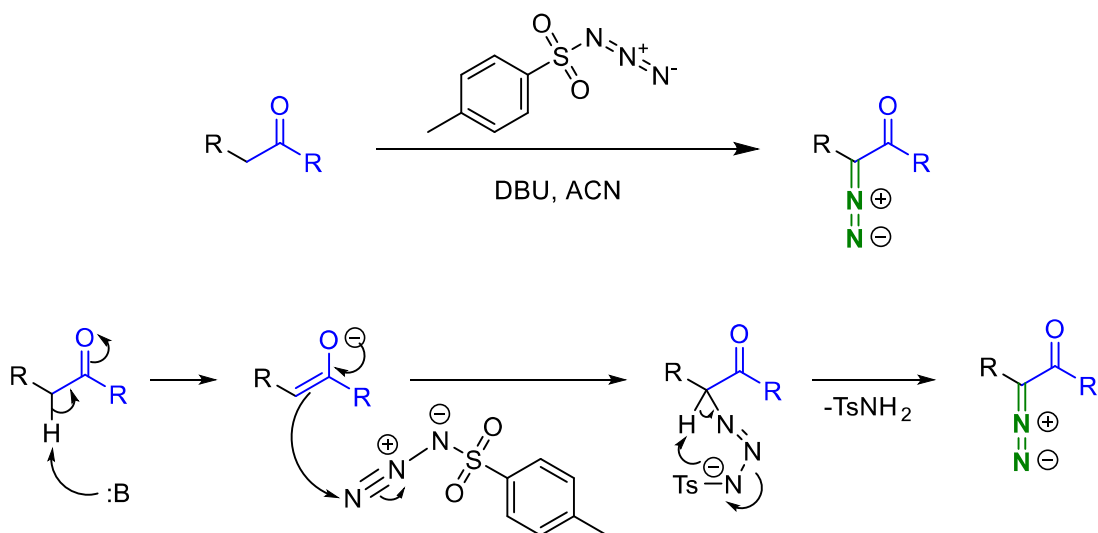
Buscando uma maior variedade estrutural, outros diazo compostos foram sintetizados, de acordo com protocolos descritos na literatura,^{58,59} usando tosil azida ou via acilação do diazo metano, como descrito no esquema 29.

Esquema 29. Métodos utilizados para sintetizar diazo compostos.

Acilação do diazometano

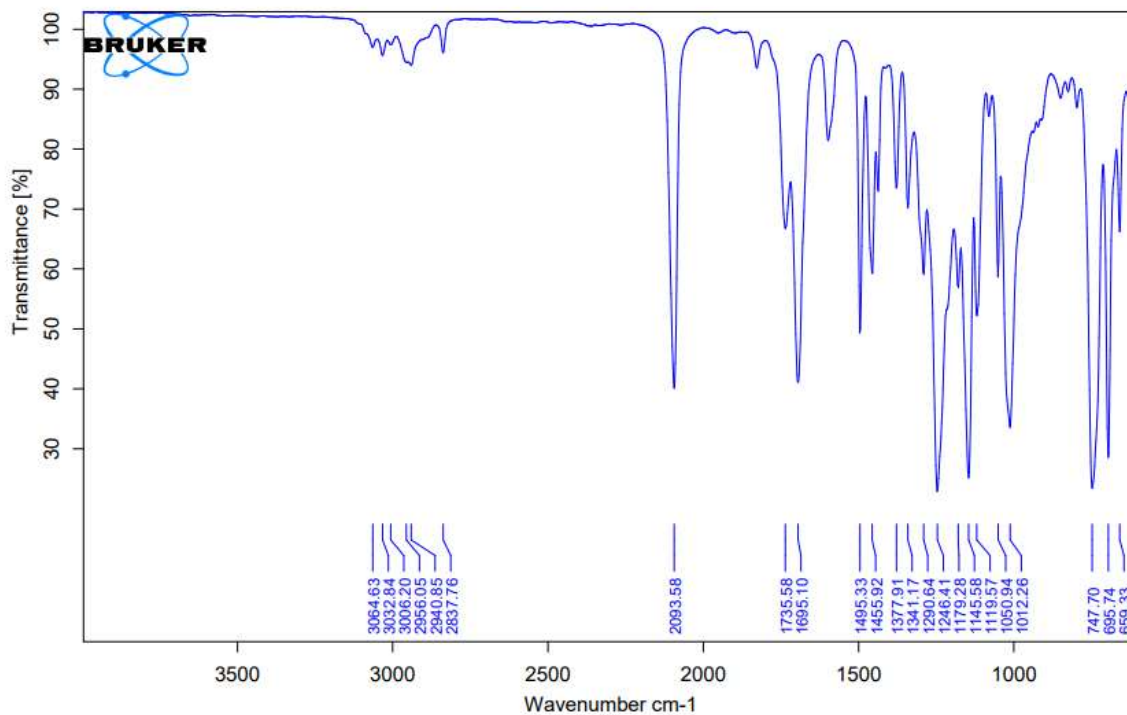


Transferência de diazo

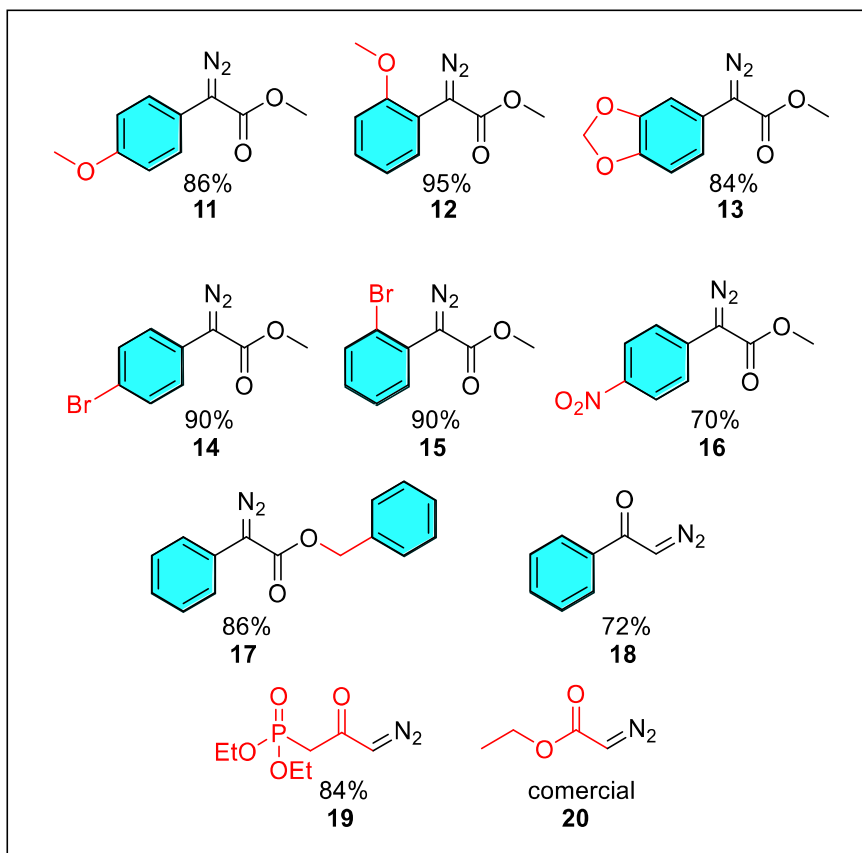


Esses diazo compostos podem ser facilmente identificados por espectroscopia no infravermelho, principalmente por conta da sua banda característica do grupo diazo. Como pode ser observado na figura 13, o grupamento C=N=N apresenta uma banda bastante expressiva na região 2100 cm⁻¹.

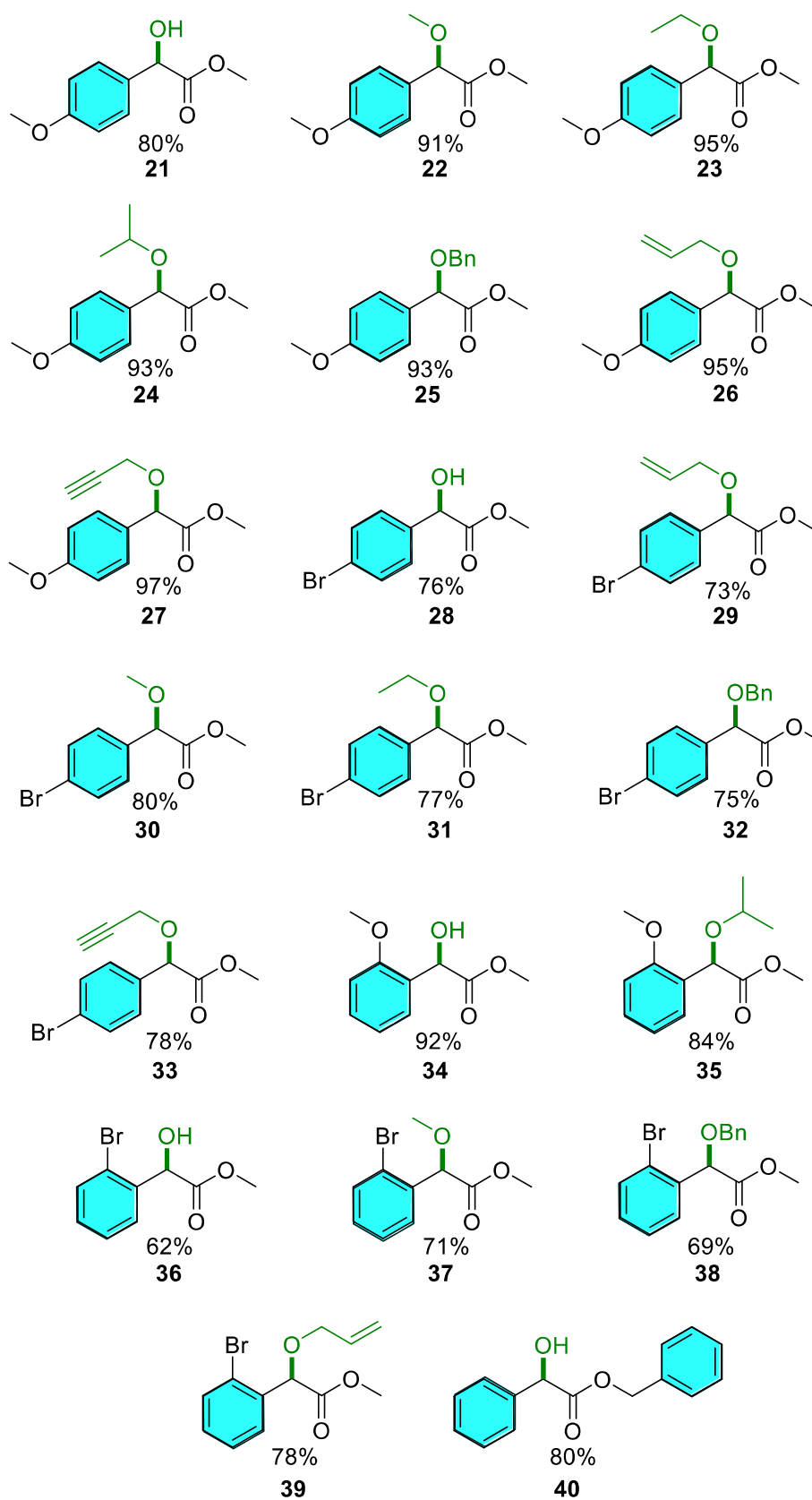
Figura 13 Espectro na região do infravermelho do 2-diazo-2-(2-metoxifenil) acetato de benzila

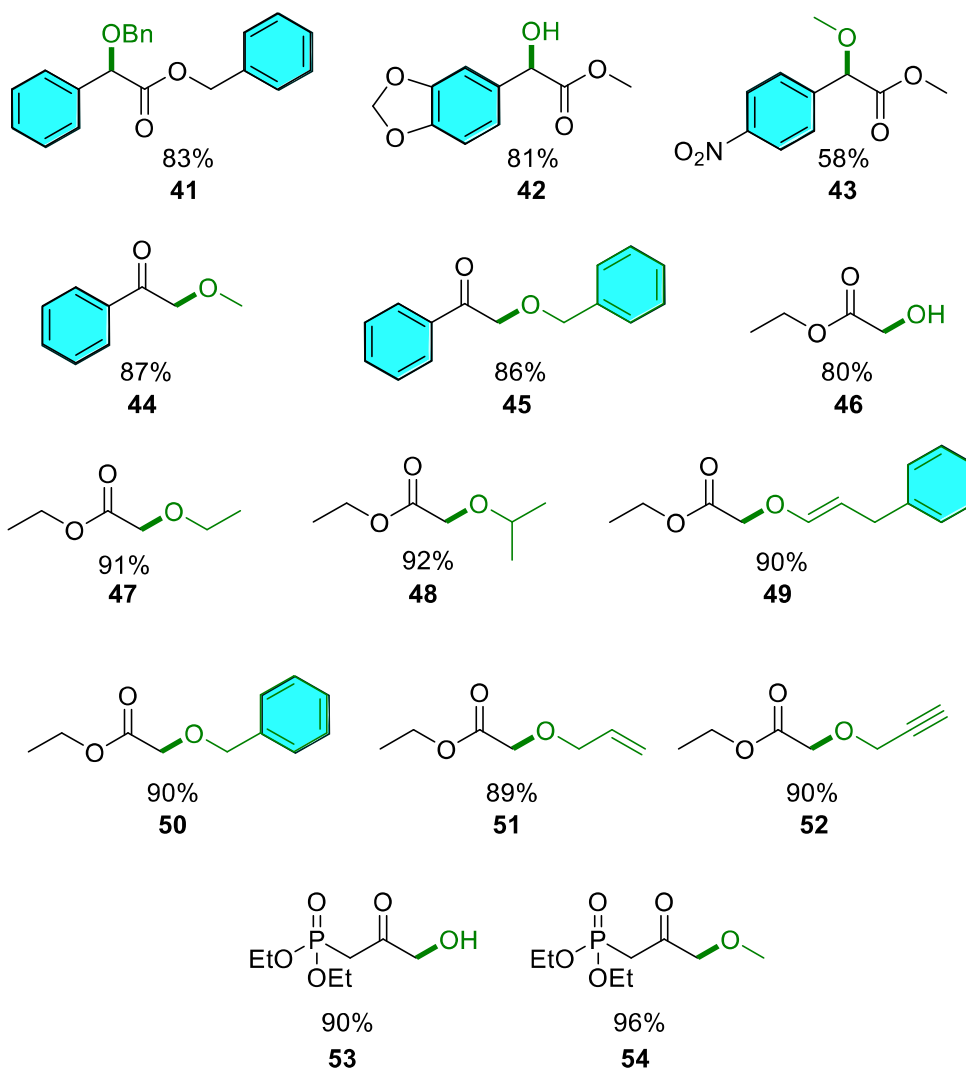


Inicialmente foram preparados vários diazo compostos diferentes de **1**, contendo grupos doadores de elétrons nas posições *orto*, *para* e *meta* do anel aromático (**11**, **12** e **13**), com ótimos rendimentos 86%, 95% e 84%, respectivamente. Foram também preparados diazo compostos com grupos retiradores de elétrons volumosos nas posições *orto* e *para* do anel aromático (**14**, **15** e **16**), com ótimos rendimentos 90%, 90% e 70%, respectivamente. Adicionalmente, foi produzido um diazo com a porção éster diferente de metil, neste caso se utilizou o éster benzílico **17** (rendimento 86%), com a finalidade de investigar a influência desse grupo de maior volume no rendimento e seletividade das reações. Outros diazos também foram preparados, como a diazocetona **18** e o diazofosfonato **19**. O diazoacetato de etila **20** foi obtido comercialmente (Figura 14).

Figura 14. Escopo de diazo ésteres ou cetona.

Depois de preparados os diazo compostos foram submetidos a metodologia desenvolvida como pode ser observado na figura 15.

Figura 15. Escopo de produtos de inserção OH.

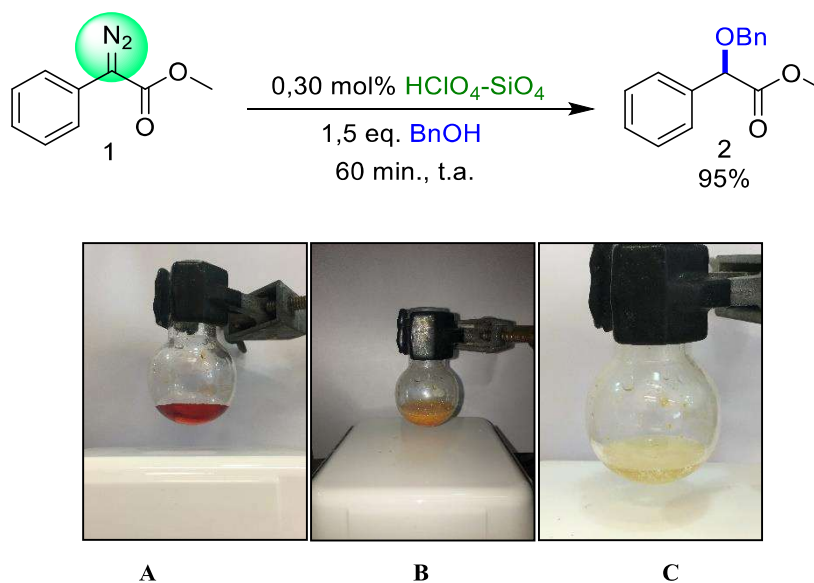


^aCondição reacional: 1,5 equiv. ROH ou 10 equiv. H₂O; 0,3 mol% de HClO₄-SiO₂, 60 min (R-OH), 24 h (H₂O) e 25 °C.

Todos os produtos foram obtidos com rendimentos (81-87%) quando se utilizou os diazo compostos contendo grupos doadores de elétrons, tanto na posição *orto* quanto na posição *para* do anel benzênico (Figura 15). Todavia, ao se utilizar precursores com grupos retiradores de elétrons, como o bromo, que também é bastante volumoso (especialmente o exemplo com bromo na posição *orto* do anel benzênico), verificou-se um decréscimo no rendimento na faixa entre 62 e 80%. O mesmo foi observado quando se utilizou o diazo com nitro na posição *para*, que é um grupo bastante desativante, o rendimento foi de 58%. Por fim, bons rendimentos foram encontrados para a inserção nos outros diazo testados, com rendimentos entre 80 a 96%. Vale ressaltar que a metodologia desenvolvida se trata de um protocolo experimental bastante simples e de caráter ambientalmente amigável, uma vez que não empregou solventes, exceto

para o caso de álcoois sólidos onde acetona foi utilizada como solvente (Figura 15). Destaca-se ainda, a facilidade de purificação dos produtos, o que torna nosso método bastante atraente para a síntese de moléculas em larga escala. Por exemplo, foi possível realizar a reação na escala de 1g de diazo **1**, como pode ser observado na figura 16, em 1 hora de reação foi possível observar o total desaparecimento da cor vermelha característica dos compostos diazo. A purificação foi feita apenas para separar o álcool em excesso do produto. Outro teste realizado para demonstrar a facilidade da purificação reacional, foi empregando o diazo **1** e metanol, onde para purificação do produto final apenas se evaporou o álcool em excesso e uma filtração foi realizada para separar o catalisador. O produto puro final foi obtido de forma pura sendo esta uma ótima aplicação industrial, principalmente pela economia na purificação do produto final.

Figura 16. Linha do tempo representativa para inserção de 1g de diazo **1** em álcool benzílico. A: 0 mim; B: 30 mim; C: 60 mim.

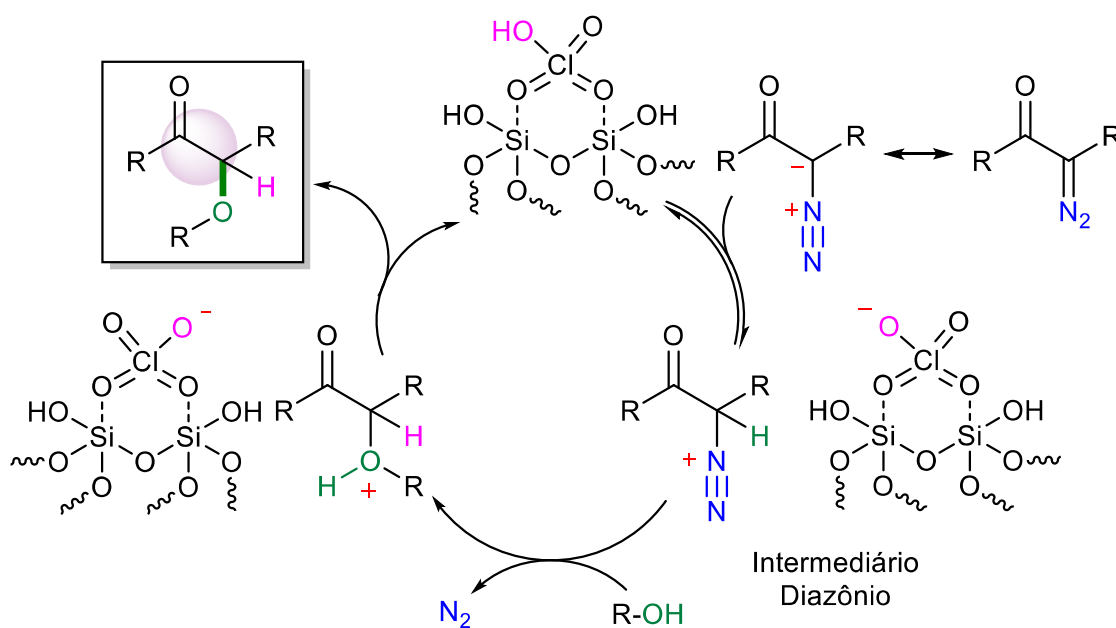


A reutilização do HClO₄-SiO₂ também foi investigada utilizando a melhor condição já otimizada para a reação do diazo **1** (0,5 mmol) com BnOH (0,75 mmol, 1,5 equiv.) na presença de HClO₄-SiO₂ (0,3 mol%) a 25 °C. Após a conclusão da reação (1 h), o catalisador foi removido por filtração gravimétrica. O catalisador contido no filtro foi lavado com AcOEt (3x5 mL) e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado na coluna de SiO₂ para proporcionar **2** com 95% de rendimento. O catalisador foi seco a pressão reduzida para remover resquícios do solvente e foi ativado por aquecimento sob pressão reduzida a 100 °C por 4 h. As reações foram repetidas mais 6 vezes na presença do HClO₄-SiO₂ recuperado

para obter o produto **2** em 95%, 94%, 92%, 91%, 90% e 85% de rendimento, respectivamente, como um óleo branco cuja estrutura foi confirmada por análise de RMN.

Observando todos os experimentos e relatos da literatura um possível mecanismo foi proposto para a reação de inserção de compostos α -diazó carbonílicos (Figura 17).

Figura 17. Mecanismo sugerido para a reação de α -diazó carbonílicos e álcool via catálise de ácido de Brønsted.



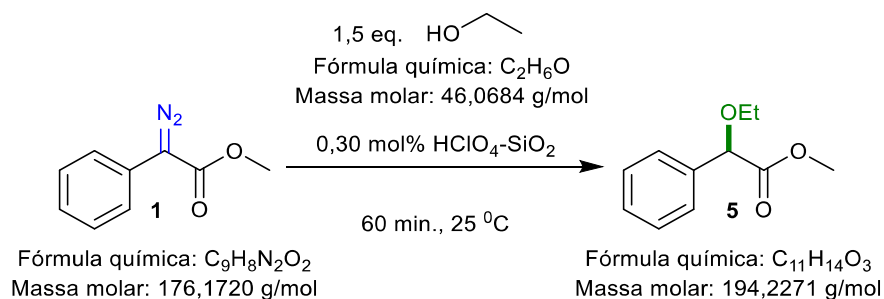
O mecanismo proposto parte da formação de um anel de seis membros entre o átomo de Si coordenado com o átomo de oxigênio do grupo $Cl=O$, devido à alta oxofilicidade do Si, que aumenta a eletrofilicidade do próton do $HClO_4$ deixando esse ácido ainda mais forte.¹⁰¹ Desta forma, o composto diazo é protonado pelo ácido de Brønsted, levando à formação do intermediário diazônio. Sequencialmente, o ataque nucleofílico do álcool ou água desloca o nitrogênio molecular, seguido pela abstração do hidrogênio pela base conjugada do catalisador e regenerando o catalisador.

Com o intuito de aplicações industrial e visando quantificar a eficiência de uma química sustentável, aplicou-se nossa metodologia a cálculos de métricas de química verde, como pode ser observado na tabela 8.

Tabela 8. Métricas Química Verde

Entrada	Métricas Química Verde	Produto 5
1	Rendimento	93%
2	Economia atômica	87,4%
3	Eficiência de carbono	85,3%
4	Eficiência da massa de reação (EMR)	73,7%
5	Intensidade de massa (MI)	18
6	Produtividade em massa	5,5%
7	Fator E (MI^{-1})	17

A reação utilizada para fazer a metrificação foi a inserção do diazo fenil acetato **1** em etanol para produzir **5** com rendimento de 93% (Entra 1, Tabela 8), um excelente rendimento para os princípios da química verde (Esquema 30).

Esquema 30. Reação utilizada para a metrificação.

Diazo **1** 0,3 mmol = 52,85 mg

Etanol 0,45 mmol = 20,73 mg

HClO₄-SiO₂ 0,3 mol% = 6,42 mg

Purificação: A reação foi filtrada em vidro sinterizado usando 1 mL de acetato de etila.

Rendimento **5**: 54,2 mg = 93%

A primeira métrica calculada foi economia atômica, introduzida em 1991 por Trost,^{43,102} que estima a quantidade de reagentes (substratos, solventes, catalisadores) que serão incorporados no produto final desejado. Essa métrica demonstra que quanto maior o rendimento EA mais verde é o processo, no nosso caso foi 87,39% (Entra 2, Tabela 8) foi alcançado, uma excelente economia atômica.

$$EA = \frac{\text{m.m. do produto 5}}{\text{m.m. de 1} + \text{m.m. alcool}}$$

$$EA = \frac{194.22}{176.17+46.06} \times 100$$

Economia atômica (EA): **87,39%**

A segunda métrica calculada, eficiência de carbono, estima a porcentagem de carbono nos reagentes usados no processo que permanecem no produto final desejado.¹⁰³ Também nesse caso foi obtido um ótimo rendimento de carbono no produto final, 85,25 % (Entra 3, Tabela 8).

$$EC = \frac{\text{Quantidade de carbono no produto}}{\text{Total carbono presente nos reagentes}} \times 100$$

$$EC = \frac{11 \times 0,279 \text{ mmol}}{(0,30 \text{ mmol} \times 9) + (0,45 \text{ mmol} \times 2)} \times 100$$

Eficiência de Carbono (EC): **85,25%**

Já a eficiência de massa de reação (EMR) leva em consideração a massa do produto dividida pela massa total dos reagentes estequiométricos. Essa métrica também oferece uma maneira melhor e mais fácil de identificar as melhores (ou as piores) reações que influenciam todo o processo ou síntese industrial.¹⁰³ Foi obtido uma ótima eficiência de massa de reação de 73.66% (Entra 4, Tabela 8).

$$\text{EMR} = \frac{\text{Massa do produto 5}}{\text{Massa de 1} + \text{Mass do alcool}} \times 100$$

$$\text{EMR} = \frac{54.2}{52.85+20.73} \times 100$$

$$\text{Eficiência de Massa de Reação (EMR)} = \mathbf{73,66\%}$$

Para quarta métrica calculada, intensidade de massa (IM) esse cálculo leva em consideração o rendimento, a estequiometria da reação, a quantidade de solvente e os reagentes usado na mistura de reacional. Este cálculo se processa usando a massa total durante o processo dividido pela massa do produto.¹⁰³ Desta forma nosso processo tem uma intensidade de massa de 18 Kg/Kg de produto (Entra 5, Tabela 8).

$$(\text{IM}) = \frac{\text{Total de massa usada no processo ou na etapa do processo (kg)}}{\text{Mass do produto 5 (kg)}}$$

$$(\text{IM}) = \frac{52,85+20,73+6,42+897}{54.2}$$

$$\text{Intensidade de massa (IM)} = \mathbf{18 \text{ kg/kg}}$$

A produtividade em massa (PM) é uma métrica que expressa a intensidade da massa (IM) como recíproca e a torna uma porcentagem, que no nosso caso foi excelente de 5.5% (Entra 6, Tabela 8).¹⁰³

$$(\text{PM}) = \frac{1}{\text{Intesidade de massa}} \times 100$$

$$(\text{PM}) = \frac{1}{18} \times 100$$

$$\text{Produtividade em massa (PM)} = \mathbf{5.5\%}$$

O fator-E é definido pela comparação dos resíduos produzidos para uma determinada quantidade de produto. O valor ideal é zero. Nossa metodologia foi possível alcançar um fator e de 16,8 (Entra 7, Tabela 8).¹⁰³

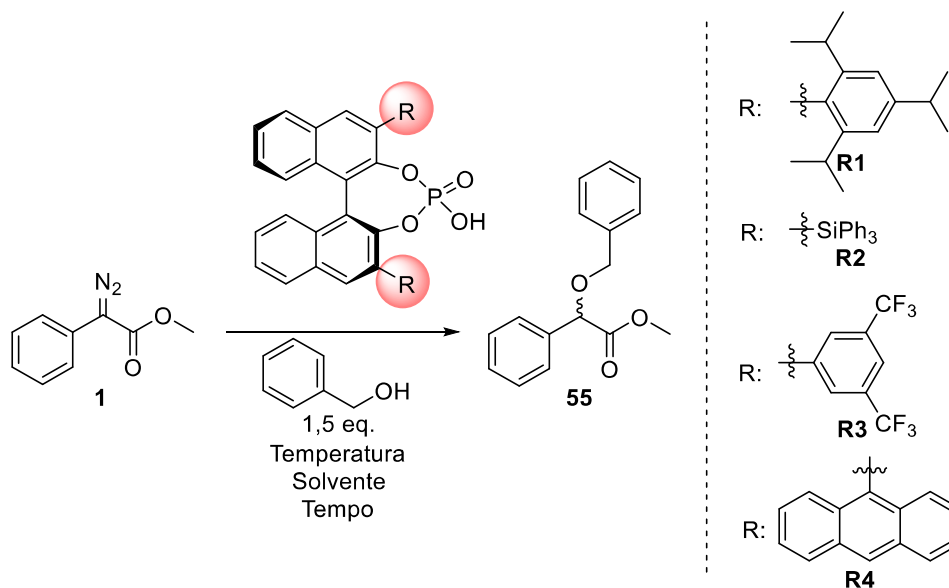
$$\text{Fator-E} = \frac{\text{Total de lixo (kg)}}{\text{kg de produto 5}}$$

$$\text{Fator-E} = \frac{6,42+897+6,91}{54,2}$$

$$\text{Fator-E} = 16,8$$

3.2 Emprego de ácidos de Brønsted quirais nas reações de inserção de diazo compostos α -carbonílicos em ligação O-H.

Uma vez que a metodologia foi desenvolvida para inserção não assimétrica de diazo compostos α -carbonílicos em nucleófilos, através da sua decomposição catalisada por ácidos de Brønsted, foi avaliada essa metodologia utilizando catalisadores quirais visando obter produtos de inserção enantiomericamente enriquecidos. Foram variadas algumas condições reacionais como pode ser visto na tabela 9.

Tabela 9. Inserção O-H assimétrica utilizando ácidos de Brønsted quirais.

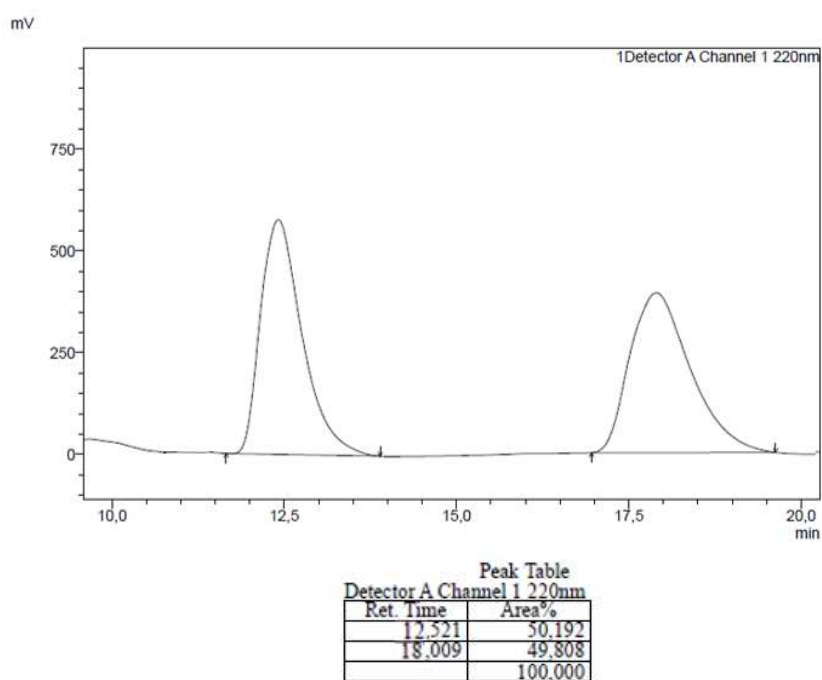
Entrada	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Tempo (h)	Temp.	Rend. (%)	Razão enantiom.
1	R1	sem	24	t.a.	41	60/40
2	R2	sem	24	t.a.	23	48/51
3	R3	sem	24	t.a.	83	49/50
4	R4	sem	24	t.a.	29	48/51
5	R1	sem	48	t.a.	51	50/60
6	R1	C₂H₄Cl₂	24	t.a.	47	76/23
7	R1	C ₂ H ₄ Cl ₂	24	0	MP recuperado	

Os testes foram iniciados com α -fenildiazoacetato de metila **1**, álcool benzílico, ácido fosfórico quiral **R1**, sem solvente, temperatura ambiente por 24 horas, o mesmo protocolo utilizado para inserções não assimétricas. Apesar do rendimento não se apresentar tão expressivo foi obtido um excesso de 20% (Tabela 9, entrada 1). As mesmas condições reacionais foram empregadas para as reações com outros ácidos quirais, **R2**, **R3** e **R4**, onde não foi observado nenhum excesso enantiomérico, mesmo com o bom rendimento da entrada 3. Desta forma, foi explorada a reação com o catalisador **R1** que forneceu o melhor excesso. Observando a entrada 5, é possível verificar que mesmo elevando o tempo de reação de 24 para 48 horas, não foi possível elevar o excesso enantiomérico do produto. Entretanto, quando adicionado um solvente à reação (entrada 6), o produto de inserção foi obtido com 53% de excesso, o que apresentou um grande potencial para ser explorado. Por fim, ao diminuir a temperatura, na expectativa de uma melhor seletividade enantiofacial, o produto de interesse não se formou, uma vez que o material de partida foi completamente recuperado (entrada 7).

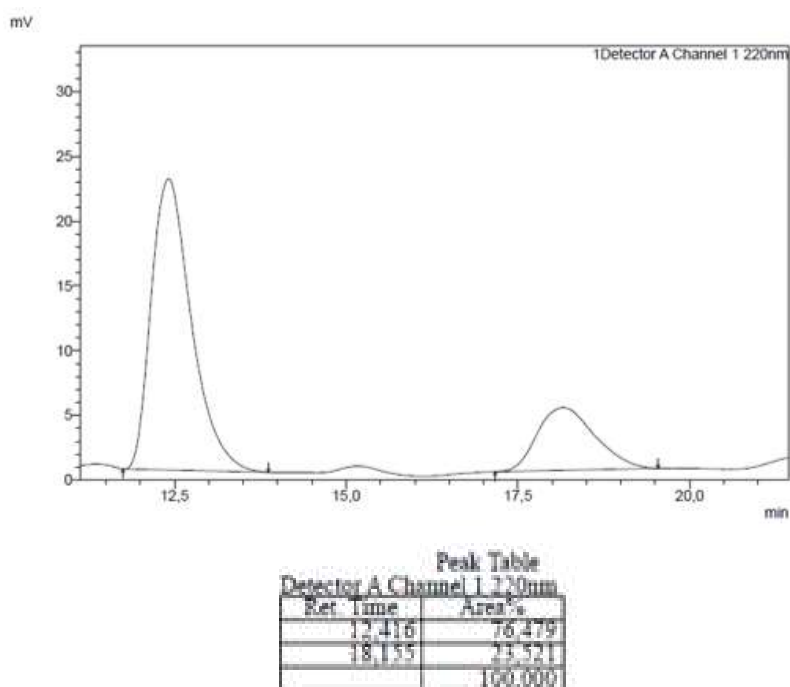
Os cromatogramas dos produtos racêmicos e quirais estão na figura abaixo e foram obtidos utilizando HPLC com coluna quiral.

Figura 18 Cromatogramas obtidos por HPLC do produto de inserção O-H assimétrica, Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 99:1 (n-Hexano: Isopropanol), fluxo 1.0 mL/min; $\lambda = 220$.

A) Padrão racêmico



B) Cromatograma do produto



No momento, esta transformação ainda se encontra em investigação e serão avaliadas outras condições para essa reação como o emprego de outros diazo compostos mais impedidos, com grupos doadores e retiradores de elétrons e novos catalisadores quirais.

4. Conclusões

Concluindo essa primeira parte, foi demonstrado aqui que a reação de inserção de compostos α -diazó em ligação O-H, catalisada por HClO_4 suportado em sílica, pode ser uma maneira robusta de preparar compostos carbonílicos α -hidroxi (ou α -alcoxi), evitando a uso de catalisadores escassos e caros, além de problemas com solventes. Altos rendimentos dos produtos (com até 97%) pode ser obtido usando apenas 0,3 mol% do catalisador. O procedimento experimental para reação foi muito simples, suave, sem solventes e pode ser realizado com o frasco ou balão aberto. A alta eficiência da metodologia permite o uso de diversos tipos diferentes de álcoois (ou água), bem como uma boa variedade de compostos diazo, como substratos. Além disso, a grande estabilidade do catalisador suportado em sílica, a necessidade de pouca quantidade de catalisador, a possibilidade de sua reutilização e a viabilidade dessa reação ser realizada em larga escala a torna um método atraente para uma perspectiva industrial.

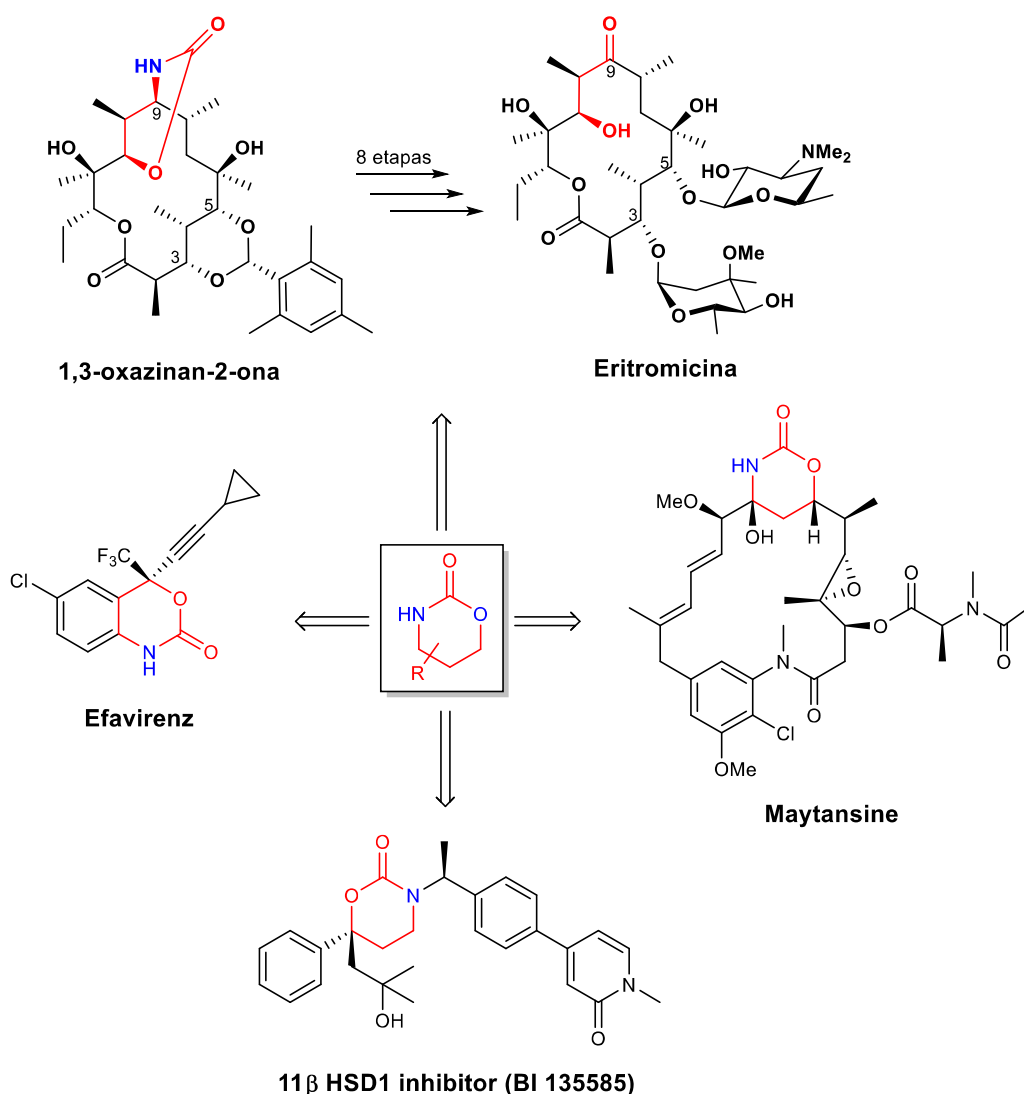
Capítulo 2: Ciclização intramolecular de diazocetonas derivadas de aminoácidos catalisada por HClO_4 suportado em sílica para síntese de oxazinonas

1. Introdução

1.1 Oxazinanonas: unidades de importantes estruturas bioativas

As oxazinanonas são uretanas cíclicas de seis membros que fazem parte de uma importante classe de heterocíclicos, que podem ser encontradas como unidades estruturais essenciais em produtos naturais bioativos e moléculas farmacologicamente ativas. Alguns exemplos em destaque são o medicamento anti-HIV Efavirenz,¹⁰⁴ os potentes agentes anticâncer Maytansine¹⁰⁵ e seus derivados sintéticos Maytansinoid,¹⁰⁶ Ansamitocin P3¹⁰⁷ e a Eritromicina (sintetizada por Woodward a partir do intermediário avançado a 1,3-oxazinan-2-ona que levou ao produto depois de 8 etapas).^{108,109} Outras atividades biológicas significativas descritas para esta classe de compostos são: antibacteriana,^{110,111} anti-influenza,¹¹² anti-inflamatória,¹¹³ anti-diabete (inibidor da 11 β HSD1 (BI 135585))¹¹⁴ e inibição de enzimas¹¹⁵ (Figura 19).

Figura 19. Moléculas bioativas contendo uma porção de oxazinanona.

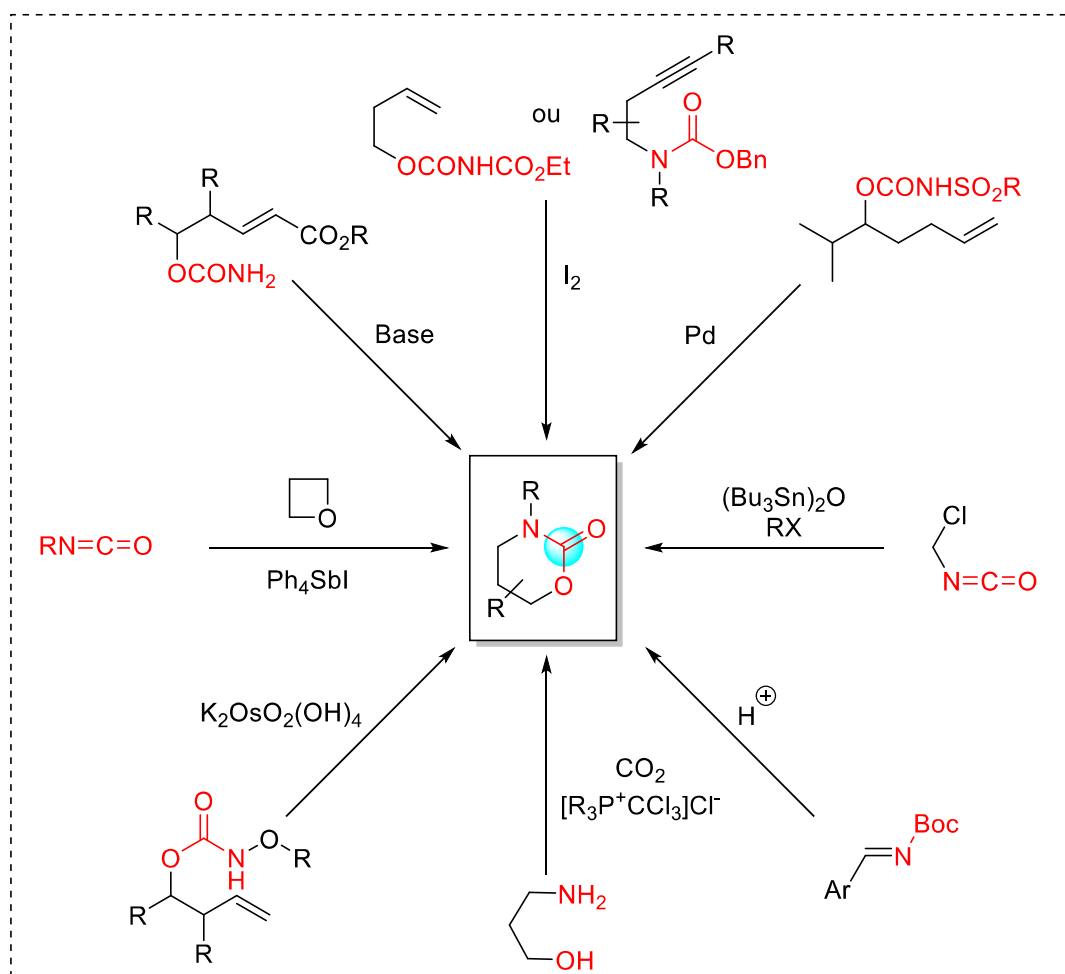


Além disso, as oxazinanonas são amplamente utilizadas como intermediários sintéticos importantes em química fina.^{108,116-119} Elas também demonstram amplas aplicações como ligantes, auxiliares quirais e como catalisadores de transferência de fase em síntese orgânica.^{120,121}

1.2 Síntese e aplicações de oxazinanonas em síntese orgânica

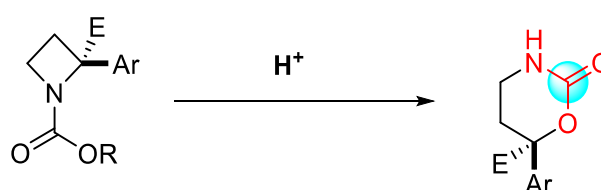
Levando em conta a importância desta classe de compostos, têm sido relatado na literatura uma gama de métodos sintéticos para a construção de anéis 1,3-oxazinan-2-ona (uma das principais classes das oxazinanonas). Dentre as muitas metodologias atuais pode-se destacar as seguintes reações: a reação de CO₂ com aminoálcoois,^{122,123} cicloadição de isocianatos em oxetanos,¹²⁴ acoplamento dos adutos da reação entre (Bu₃Sn)₂O e isocianato de haloalquila com haletos de alquila,¹²⁵ ciclização intramolecular mediada por iodo,¹²⁶ aaminação por ativação C-H catalisada por Pd,¹²⁷ adição de Michael intramolecular,¹²⁸ e reação de eliminação-cicloadição Boc-imina catalisada por ácido de Brønsted (Esquema 31).¹²⁹

Esquema 31. Metodologias sintéticas para preparação de oxazinanonas



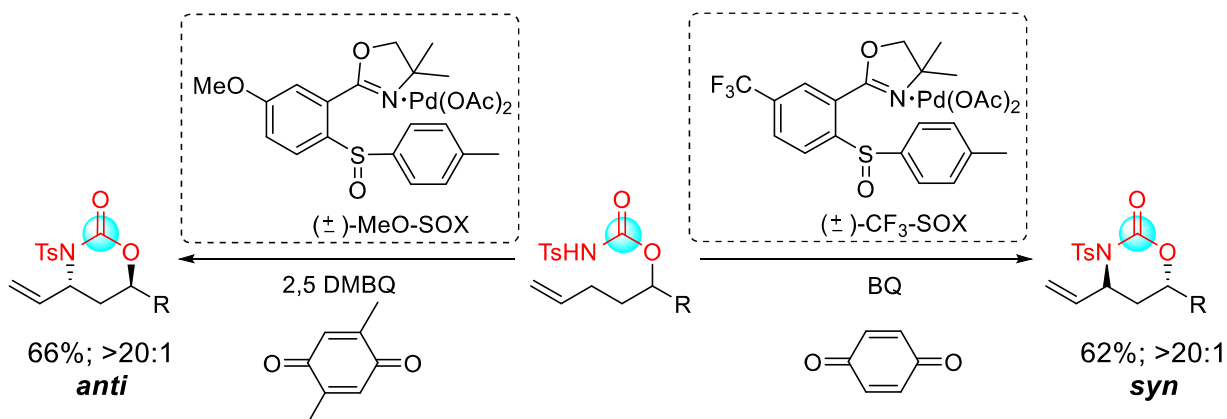
Em 2019, Bull e colaboradores desenvolveram uma metodologia para acessar oxazinanonas funcionalizadas que se trata de uma expansão do anel do carbamato 2-éster-2-arylazetidina utilizando ácidos de Brønsted como catalisador (Esquema 32).¹³⁰ A reação acontece de forma rápida e em temperatura ambiente, as azetidinas podem estar protegidas com Boc ou Cbz e os produtos finais foram obtidos com excelentes rendimentos (de até 96%) e amplo escopo de substratos.

Esquema 32 Expansão do anel de azetidinas para oxazinanonas



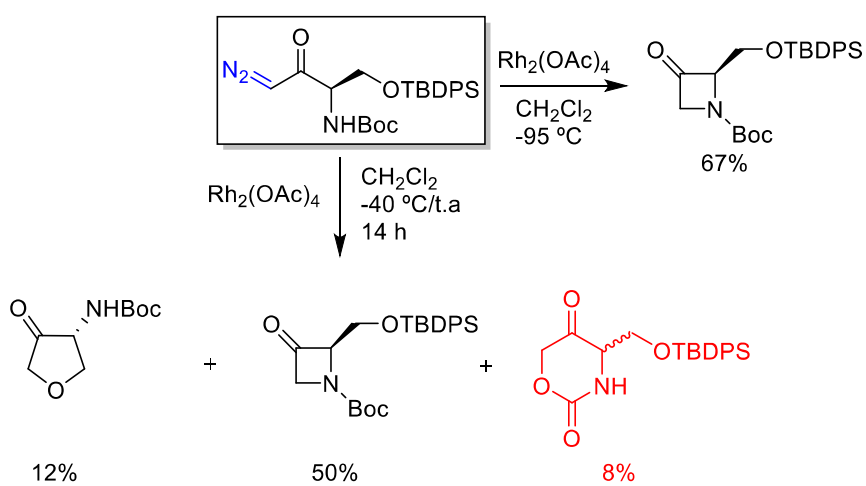
White e colaboradores também desenvolveram um método geral para síntese estereodivergente dos diastereos *anti*- e *syn*- da 1,3-oxazinanonas utilizando catálise de Pd (II)/SOX. A diastereosseletividade é obtida através da combinação do ligante SOX e um oxidante quinona (Esquema 33). Estudos de mecanismo reacional indicaram que a catálise por Pd (II)/(±) -CF₃-SOX promoveram a aminação da ligação C-H à *syn*-oxazinanona de forma cinética, enquanto Pd(0)/(±)-MeO-SOX, usando o oxidante de 2,5 DMBQ, promoveram a isomerização de forma termodinâmica e direciona a formação do isômero *anti*-.¹³¹

Esquema 33 Síntese de oxazinanonas utilizando amino álcoois



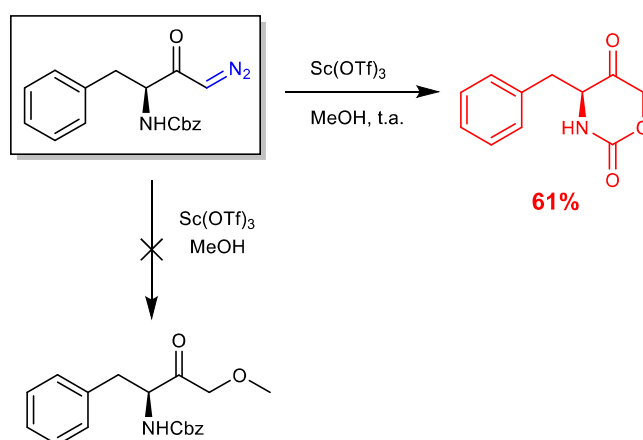
Todas as metodologias até então são dedicadas a esqueletos de 1,3-oxazinan-2-ona, enquanto apenas poucas metodologias são relatadas na literatura para a preparação de anéis de 1,3-oxazinano-2,5-diona. Hanessian e Fu descreveram a síntese desta classe de compostos como subproduto durante uma reação de inserção N-H catalisada por ródio e uma diazocetona (síntese de 3-azetidionas) (Esquema 34).¹³²

Esquema 34. Síntese de 1,3-oxazinano-2,5-diona descrita por Hanessian e Fu.



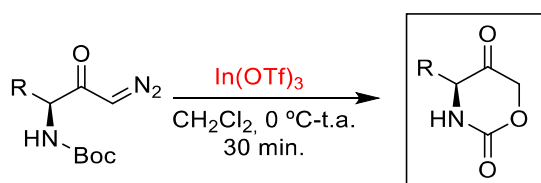
Já o grupo de pesquisa de Pansare demonstrou que ao tratar uma diazocetona derivada de *N*-Cbz-fenilalanina com triflato de escândio ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) como catalisador em metanol, pode-se obter a porção oxazinanodiona (Esquema 35).⁹⁵

Esquema 35. Triflato de escândio ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) para síntese de 1,3-oxazinano-2,5-dionas



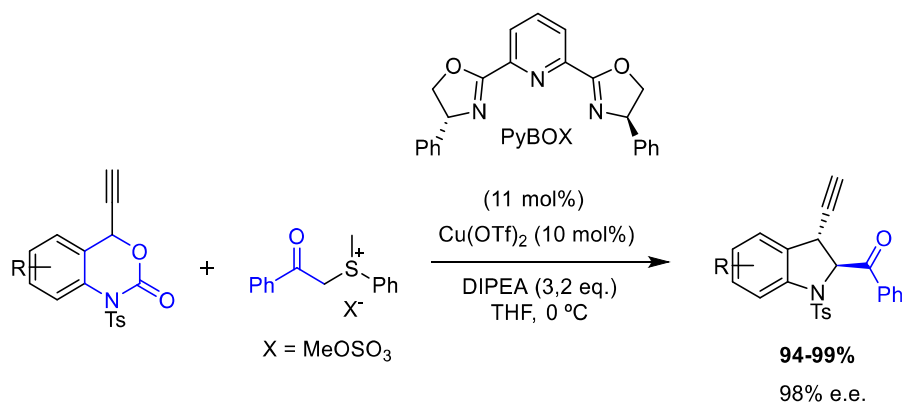
Da mesma forma, Jung e Avery demonstraram com sucesso a síntese de uretanas cíclicas a partir de substratos α -diazocetonas protegidos por *N*-Boc através de uma reação de ciclização intramolecular catalisada por triflato de índio ($\text{In}(\text{OTf})_3$) (Esquema 36).¹³³

Esquema 36. Diazo compostos aplicados na síntese de 1,3-oxazinano-2,5-dionas



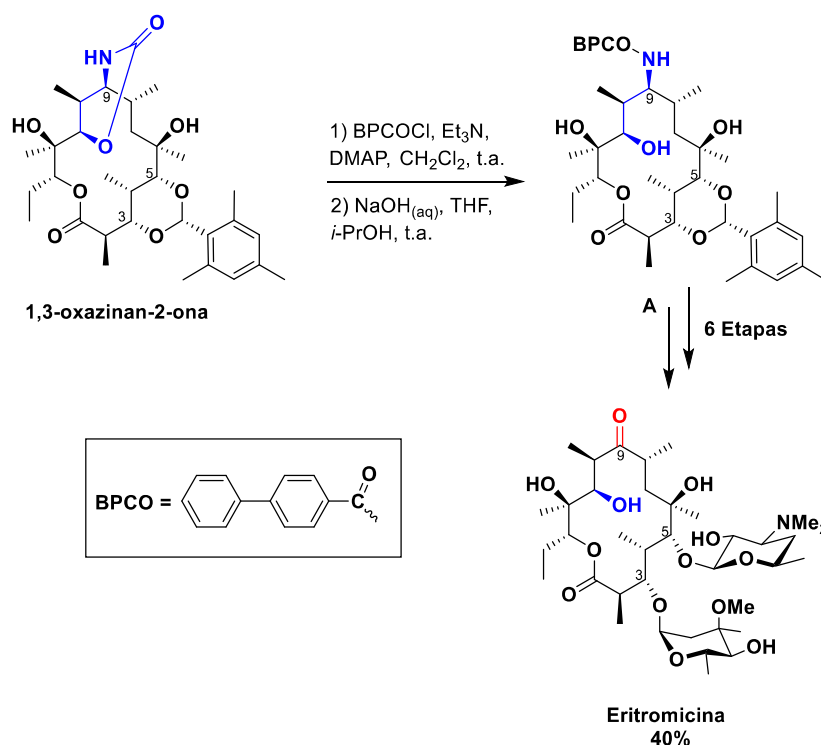
Wang e colaboradores trouxeram uma aplicação interessante para esta classe de compostos. Eles desenvolveram uma descarboxilação formal das oxazinanonas seguida de uma adição [4+1], através de uma catálise assimétrica utilizando cobre (Esquema 37).¹³⁴ Os estudos iniciais identificaram que os ligantes quirais de PyBOX mostraram-se os mais eficientes para a entrega de produtos com bons rendimentos e com excessos enantioméricos moderados. No entanto, a enantiosseletividade foi drasticamente melhorada quando o ílideo foi gerado *in situ* via desprotonação do correspondente sal de sulfônio com um excesso de DIPEA. Os efeitos observados sugerem fortemente a participação de um complexo multinuclear na etapa determinante da reação. Outras reações baseadas em alenilideno, intermediários de cobre-alenilideno foram propostos como os polos reativos, indicaram que a presença de DIPEA poderia ajudar na formação de tais espécies multinucleares. Isso poderia explicar o notável aumento da enantiosseletividade observada quando a reação foi realizada com um excesso de base.

Esquema 37. Emprego de oxazinanonas na síntese de indolinas quirais.



Através de uma complexa rota sintética Woodward reportou uma elegante aplicação para oxazinanonas, como intermediário essencial para síntese total do fármaco Eritromicina (Esquema 38).¹⁰⁹ Esse antibiótico é utilizado para combater doenças causadas por bactérias patogênicas Gram-positivas. A partir da oxazinanona a formação do intermediário A se dá por duas reações, uma proteção do nitrogênio com BPCO e seguida por uma descarboxilação utilizando hidróxido de sódio, que após 6 etapas foi possível obter o fármaco de interesse.

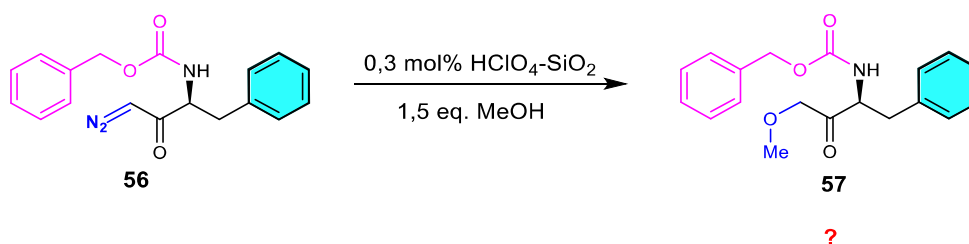
Esquema 38. Visão resumida da síntese total da eritromicina.



Apesar dos numerosos métodos apresentados na literatura para síntese das oxazinanonas, demonstrando a importância desta classe de compostos, metodologias escalonáveis e mais sustentáveis são necessárias.

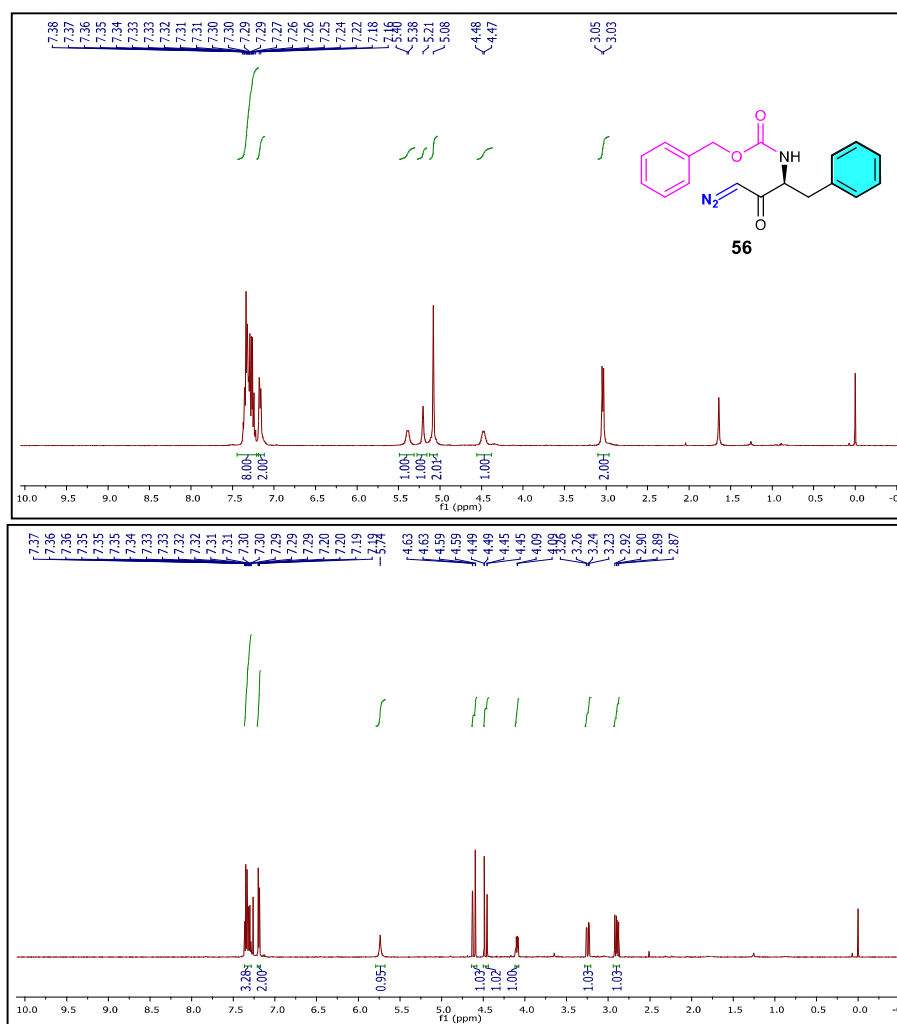
Desta forma, durante a investigação de inserção de diazo compostos em ligação O-H, utilizando o ácido perclórico suportado em sílica e álcoois como nucleófilos (Capítulo 1), uma das reações foi a inserção da α -diazocetona, derivada do aminoácido L-fenilalanina protegido com Cbz **56**, em metanol para fornecer o produto **57** (Esquema 39).

Esquema 39. Tentativa de inserção de diazocetona derivada do aminoácido L-alanina em MeOH.



O consumo total da diazocetona **56** foi em 24 h e ao observar o produto formado, via RMN de ^1H , não foi possível identificar a incorporação do metanol ao produto e também foi notado o desaparecimento do grupo protetor Cbz, como pode ser observado na Figura 20 onde é mostrada a comparação do material de partida (**56**) com o produto obtido.

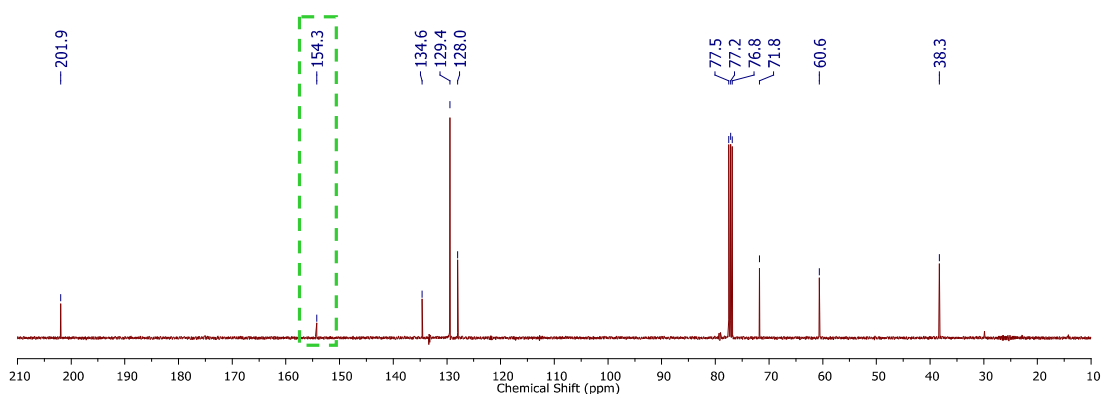
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do produto **57** e do material de partida **56**.



Uma nova tentativa foi realizada, utilizando álcool benzílico como nucleófilo, porém o mesmo padrão de RMN de ^1H foi observado, o que levou a uma investigação para qual produto poderia estar sendo formado. Neste momento, um aluno de iniciação científica, Orlando Celio Campovilla Junior, trabalhou juntamente para finalizar a caracterização do produto, que possivelmente poderia ser um produto de ciclização intramolecular.

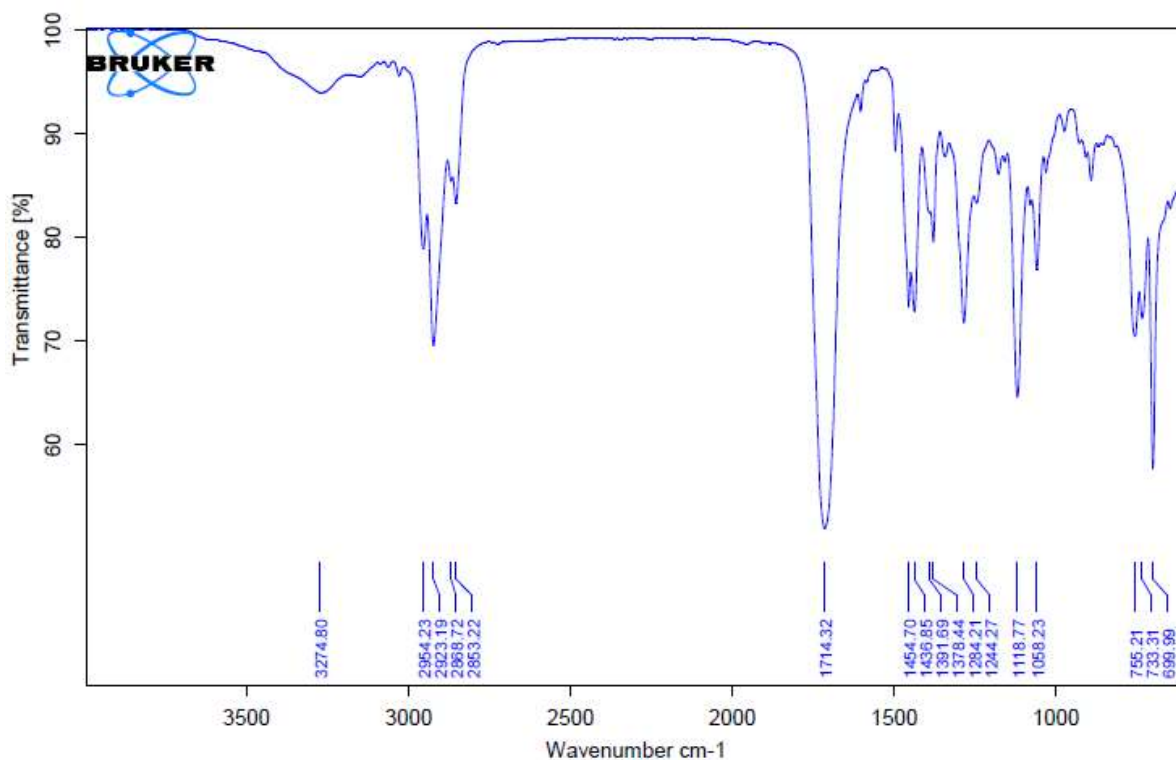
Após analisar cuidadosamente o RMN de ^{13}C foi observado que o sinal em 154 ppm pertence a uma carbonila de carbamato ou uretana. Outro sinal interessante foi o em 202 ppm, típico de carbonila de cetona (Figura 21).

Figura 21. Espectros de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do produto **57**.



Também foi obtido o infravermelho do produto e a absorção das carbonilas no intervalo de $1705\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$ davam indício de um composto cíclico de seis membros (Figura 22).

Figura 22. Espectro de IV do composto 57.



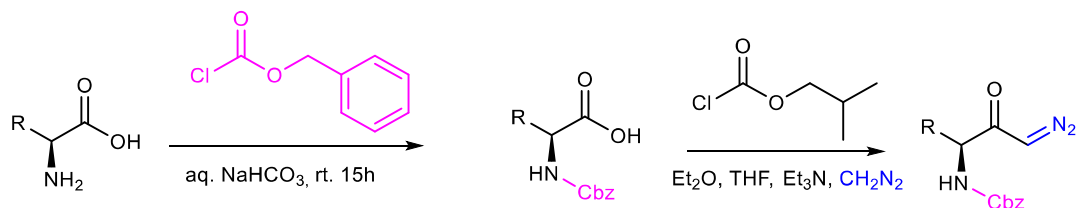
Após o estudo de todas as análises, foi possível chegar a um composto a oxazinanodiona (Esquema 41). Esse produto se encaixa em todos os sinais de espectro de RMN e IV.

Empolgados com esse resultado foi proposto então o estudo da aplicação de α -diazocetonas, derivadas de aminoácidos, para síntese direta, de forma simples e eficiente de oxazinanodionas.

2. Objetivos

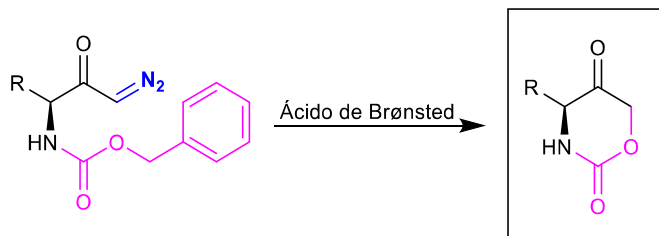
1 - Preparo e estudo de α -diazocetonas derivadas de aminoácidos protegidos com *N*-Cbz para aplicação em síntese oxazinanodionas (Esquema 40).

Esquema 40. Proteção de aminoácidos com *N*-Cbz e síntese de diazocetonas.



2 - Desenvolvimento de uma metodologia catalítica, simples, eficiente e sem o uso de metais para a síntese de oxazinanodionas via ciclização intramolecular de diazocetonas catalisadas por ácido de Brønsted (Esquema 41).

Esquema 41. Síntese de oxazinanodionas.



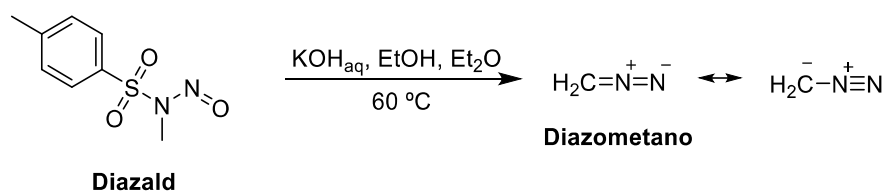
3. Resultados e Discussão

3.1 Preparo de α -diazocetonas derivadas de aminoácidos protegidos com *N*-Cbz

Os estudos foram iniciados através da preparação das α -diazocetonas a partir da proteção dos aminoácidos com Cbz, esse procedimento já está bem descrito na literatura.¹³⁵ Foram utilizados aminoácidos comerciais e cloroformato de benzila para a síntese dos mesmos. Um ponto interessante foi a escolha do Cbz cujo fato principal é sua maior resistência ao meio ácido em comparação a outros grupos protetores como o *tert*-butoxicarbonil (Boc). Isso é de extrema importância para aplicação da metodologia de inserção O-H, que se utiliza de ácidos fortes para promovê-la.

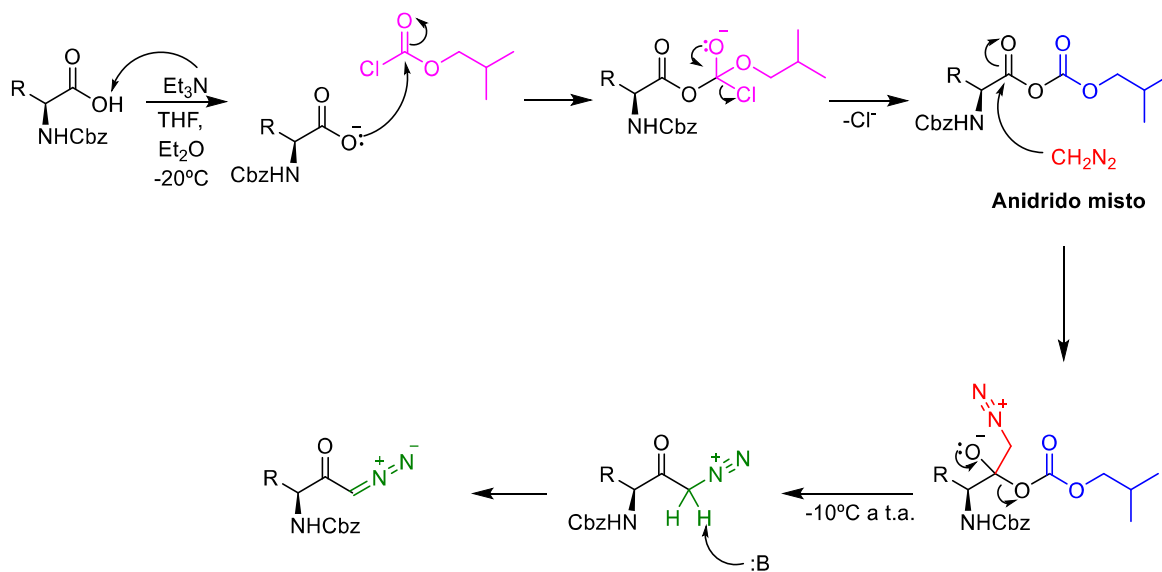
Para a síntese das α -diazocetonas foi utilizado o protocolo de adição de uma solução etérea de diazometano em um aminoácido ativado. Esta metodologia já é bastante consolidada no nosso grupo de pesquisa. Para tanto, uma das melhores formas de se utilizar o diazometano é produzindo o mesmo em solução através do produto comercial Diazald® (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenossulfonamida) (Esquema 42). Quando o precursor de diazometano sofre uma hidrólise ele produz um gás amarelo a 60 °C, que é rapidamente resfriado para em uma solução etérea.

Esquema 42. Reação da formação do diazometano a partir de decomposição do Diazald®.

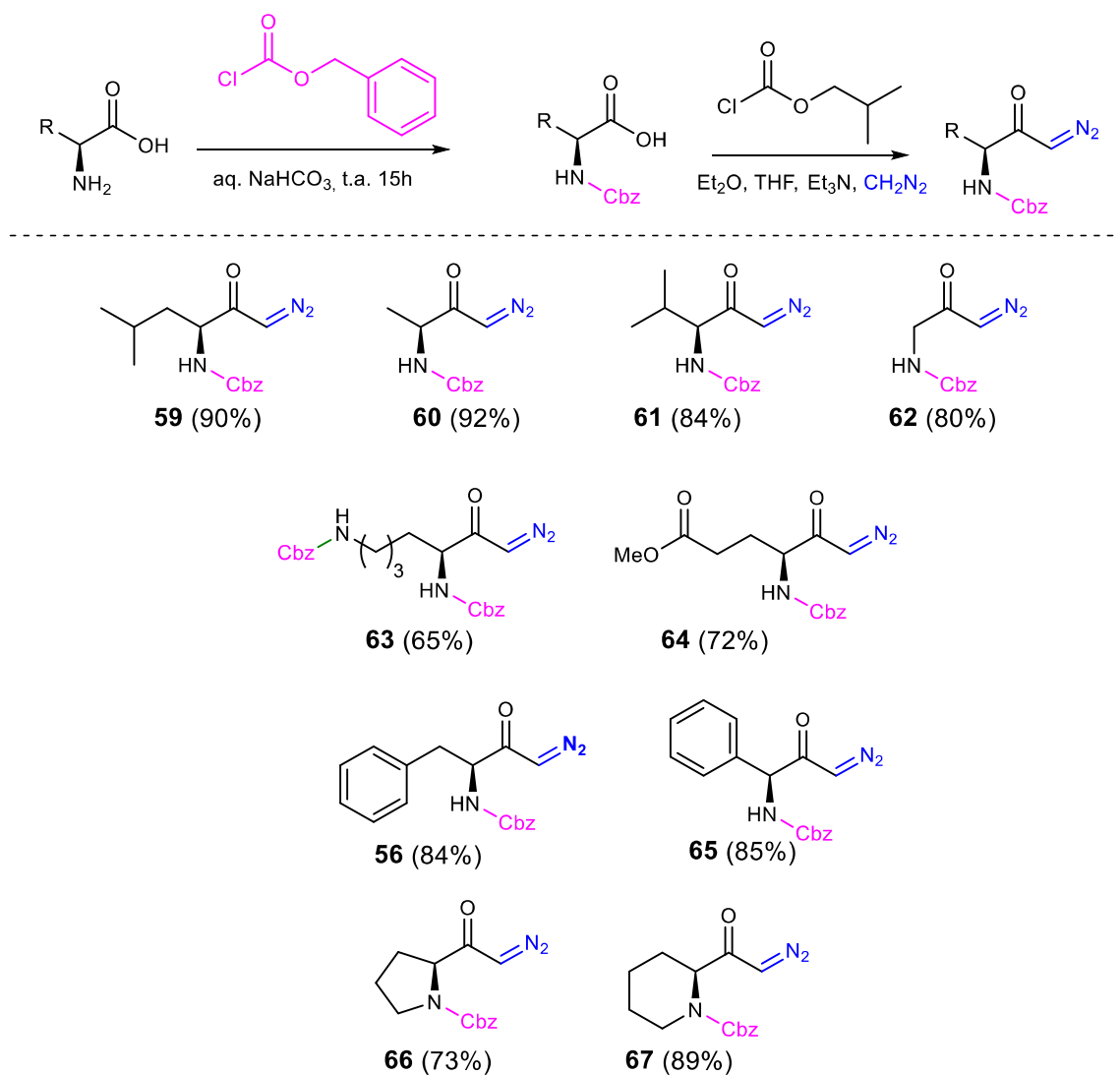


Após o preparo do diazometano foi feita a ativação do ácido carboxílico do aminoácido *in situ* com um anidrido misto. Isso é necessário para que o nucleófilo (diazometano) ataque a carboxila do aminoácido produzindo uma nova ligação C-C. O anidrido misto utilizado foi o cloroformato de isobutila e após 30 minutos de reação foi adicionado à solução de diazometano. Existem outros meios de ativação do ácido carboxílico por exemplo: via cloreto de ácido, éster ativado, fosfônio de acila, entre outros.¹³⁶⁻¹³⁹ O mecanismo para esta reação está descrito no esquema 43.

Esquema 43. Proposta de mecanismo geral para a formação de diazocetonas via anidrido misto.

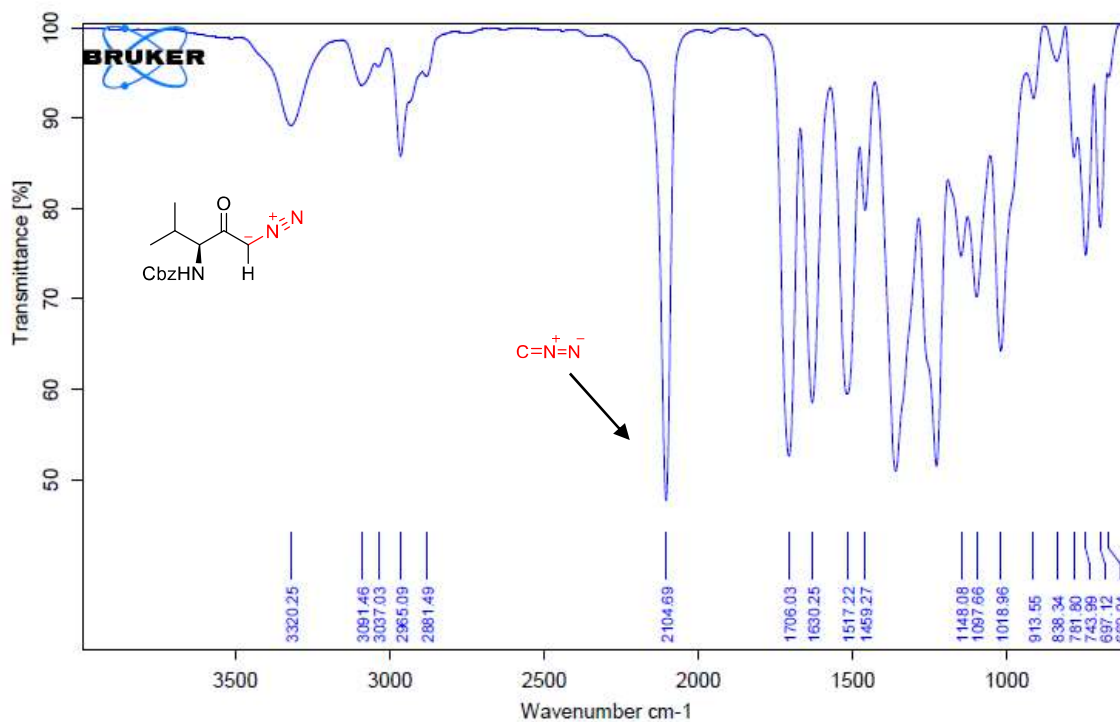


Como pode ser observado no Esquema 44 foram preparadas várias α -diazocetonas (**56** e **59-67**) com excelentes rendimentos.

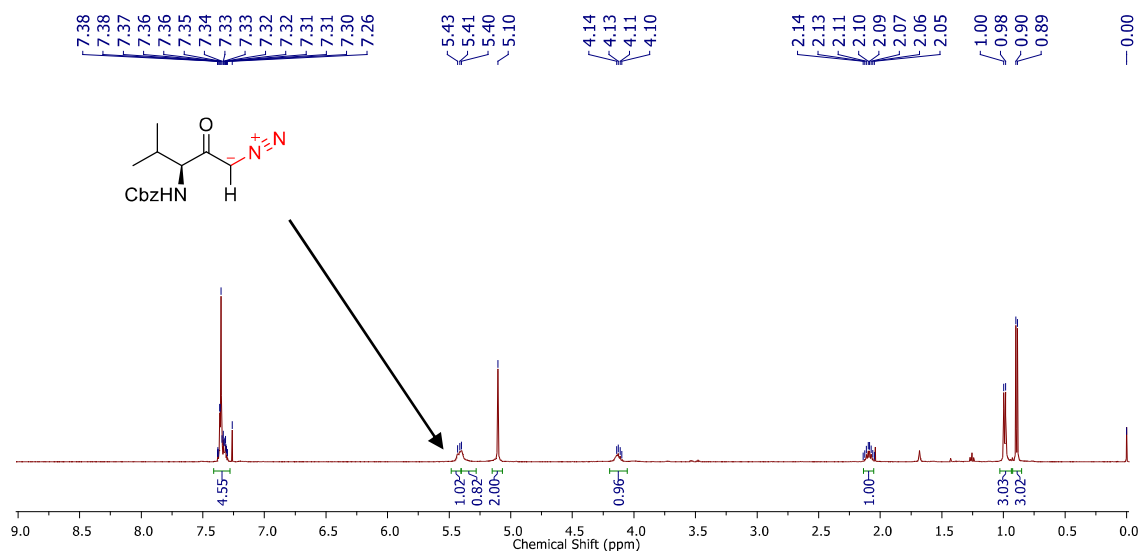
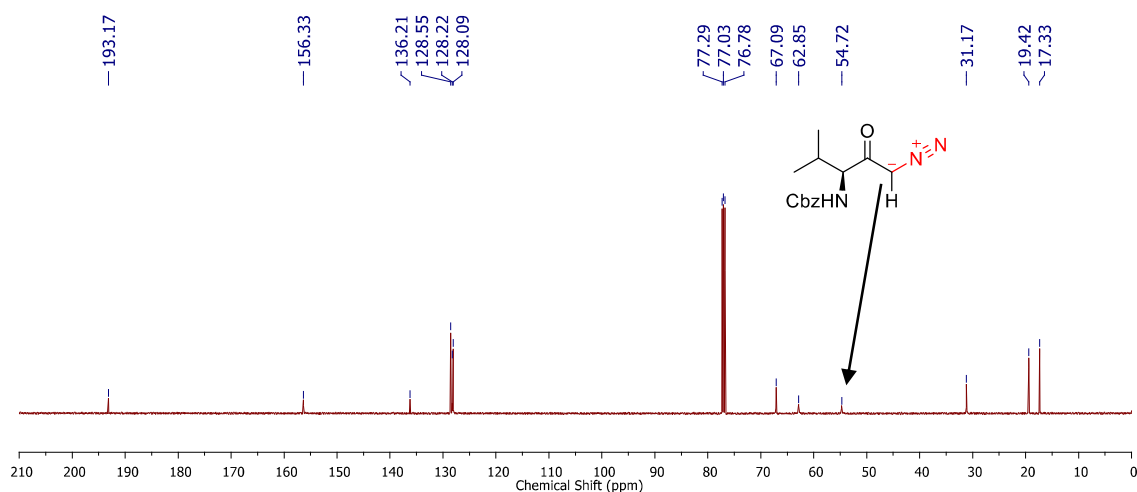
Esquema 44. Escopo de diazocetonas preparadas.

Uma forma rápida e simples para saber se a α -diazocetona foi formada com êxito é através da obtenção do espectro na região do infravermelho destes compostos. O grupo $\text{C}=\text{N}=\text{N}$ apresenta característica bastante expressiva no IV com uma forte banda na região 2100 cm^{-1} , como pode ser visto no espectro da α -diazocetona **61** derivada da L-valina (Figura 23).

Figura 23. Espectro de IV da α -diazocetona **61**.



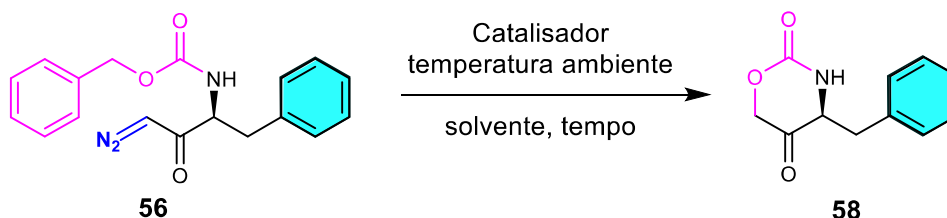
Já o espectro de RMN de 1H das diazocetonas podem haver uma sobreposição dos sinais de CHN (próximo a 5,40 ppm) com os hidrogênio NH de amidas e carbamatos, devido principalmente a mistura de rotâmeros. O espectro de RMN de ^{13}C pode ser observado o carbono ligado ao grupo diazo na região de 54,0 ppm, bastante típico desta classe de compostos. Como mostrado na figuras 24 e 25, pode-se observar os sinais característicos nos espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C da diazocetona **61**.

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da diazocetona **61**.**Figura 25.** Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) da diazocetona **61**.

3.2 Ciclização das α -diazocetonas catalisada por $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$

Após o preparo das α -diazocetonas iniciou-se os testes deixando o composto **56** reagir com 10% molar de H_2SO_4 ($\text{pK}_a = -3,0$) em álcool benzílico (BnOH) por 24 horas a temperatura ambiente. Porém, foi isolado o produto de ciclização intramolecular, oxazinanona **58**, com um rendimento de 12% (entrada 1). Foi observada uma ligeira melhora no rendimento ao usar HClO_4 , um ácido mais forte ($\text{pK}_a = -10$) como catalisador em condições de reação semelhantes (entrada 2). Para minimizar a formação de produtos secundários, bem como a facilidade no manuseio dos ácidos, o H_2SO_4 foi imobilizado em sílica gel (malha 230-400). A manipulação provou ser útil fornecendo a molécula alvo **58** com um rendimento de 35% (entrada 3).

Tabela 10. Otimização das condições reacionais para a ciclização de **56** catalisada por ácido de Brønsted.



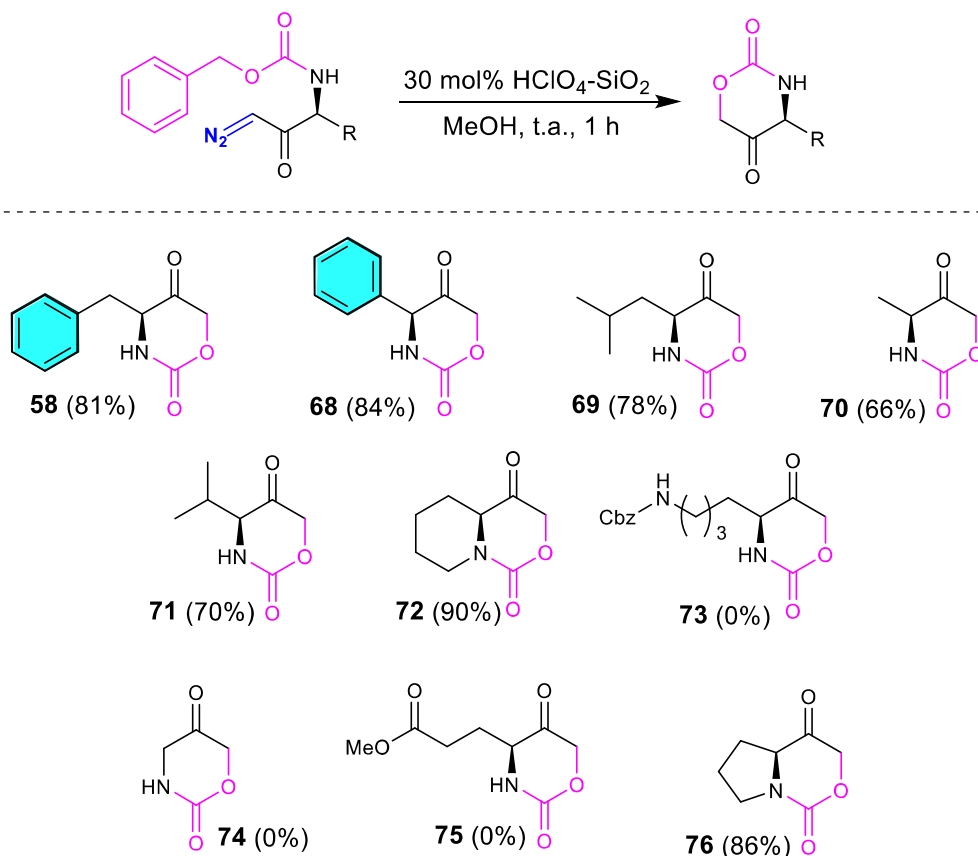
Entrada	Catalisador	(mol%)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}
1	H ₂ SO ₄	10	BnOH	24	12
2	HClO ₄	10	BnOH	24	27
3	H ₂ SO ₄ -SiO ₂	10	BnOH	24	35
4	HClO ₄ -SiO ₂	10	BnOH	24	44
5	HClO ₄ -SiO ₂	10	EtOH	24	62
6	HClO ₄ -SiO ₂	10	MeOH	12	71
7	HClO ₄ -SiO ₂	10	DCE	12	13
8	HClO ₄ -SiO ₂	10	THF	12	0
9	HClO ₄ -SiO ₂	10	Tolueno	12	0
10	HClO ₄ -SiO ₂	20	MeOH	12	75
11	HClO₄-SiO₂	30	MeOH	12	83
12	HClO ₄ -SiO ₂	40	MeOH	12	82
13	HClO₄-SiO₂	30	MeOH	1	81

a) Rendimento isolado b) A reação foi realizada utilizando 0,1 mmol da diazoacetona, X mol% do catalisador, solvente e temperatura ambiente.

Encorajados por esse resultado, testou-se a utilização de HClO₄ suportado em sílica para a reação o que levou a um aumento no rendimento do produto (entrada 4). Também foi observado um aumento significativo no rendimento (62%) quando EtOH foi empregado como solvente da reação (entrada 5). Porém, a utilização de MeOH como solvente melhorou a eficiência da reação e o produto desejado (**58**) foi isolado com um rendimento de 71% com menor tempo reacional (12 h) (entrada 6). Foi observado um baixo rendimento, ou nenhuma formação de produto, quando se empregou solventes não nucleofílicos como DCE, THF e tolueno (entradas 7-9). O aumento da quantidade do catalisador para 20 e 30 mol% proporcionou a formação do produto **58** com rendimentos de 75% e 83%, respectivamente (entradas 10 e 11). Um aumento adicional na quantidade do catalisador (40 mol%) não afetou o rendimento da reação (entrada 12). Deixando a reação por 1 h, sob as condições semelhantes da entrada 11, foi obtido um rendimento compatível de 81% do composto **58**. Assim, as condições da entrada 13 foram escolhidas como ótimas para explorar o escopo reacional.

Empregando a melhor condição reacional, descrita na entrada 13 (Tabela 10), o escopo das diazocetonas foi submetido a essa condição (Esquema 45). O catalisador $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ foi capaz de converter as diazocetonas derivadas dos aminoácidos leucina, alanina e valina **59-61**, nas oxazinanonas **69-71** correspondentes com bons rendimentos. Não foi observada formação de produto com o diazo composto derivado da L-glicina **62** sob as condições de reação padrão. A diazocetona **64**, que possui a funcionalidade terminal éster, também não produziram nenhum produto. Além disso, as oxazinanonas bicíclicas **72** e **76**, resultantes dos derivados diazos da prolina **66** e do ácido pipercolínico **67**, foram obtidas com altos rendimentos. Finalmente, a diazocetona **63**, com cadeia amina terminal protegida por Cbz, não forneceu o produto desejado.

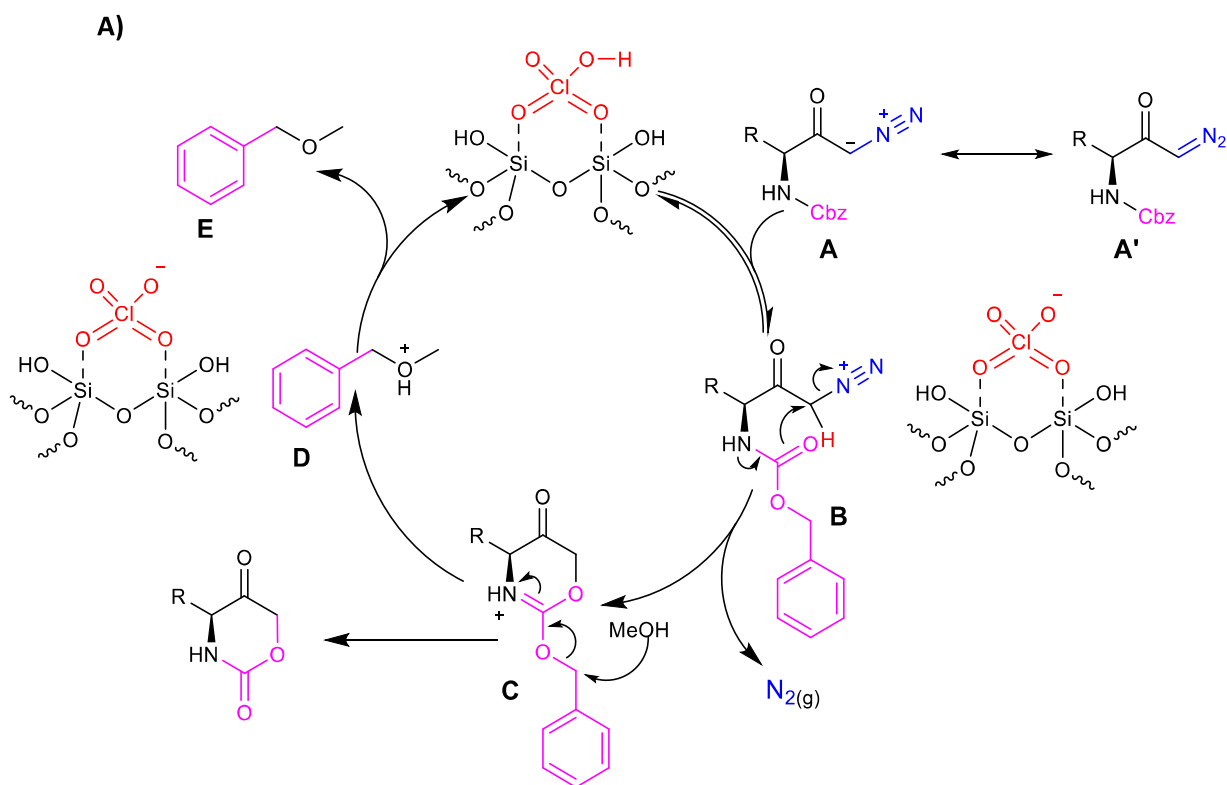
Esquema 45. Escopo de oxazinanonas partindo de diazocetonas catalisada HClO_4 suportado em sílica.

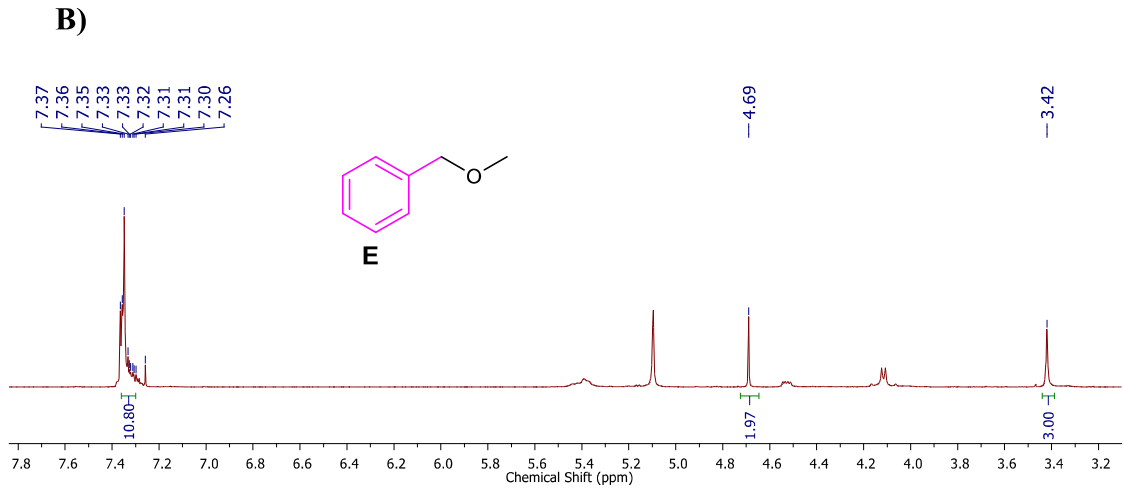


Com base nos resultados experimentais observados foi proposto um mecanismo para a formação do esqueleto 1,3-oxazinano-2,5-dionas que é mostrado na Figura 26. Desta forma, a protonação do composto diazo **A** é feita pelo ácido Brønsted que gera o intermediário diazônio **B**. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do grupo carboxila do Cbz, auxiliado pelo par de elétrons do nitrogênio do carbamato, liberando nitrogênio molecular e

forneendo **C**. Finalmente, o intermediário **C** é convertido na oxazinanona desejada, após o ataque nucleofílico do MeOH ao grupo benzila. A abstração do hidrogênio do intermediário **D**, pela base conjugada do catalisador, regenera o catalisador e fornece metoximetilbenzeno **E** (detectado por RMN ^1H do bruto reacional, Figura 26 **B**).

Figura 26. A) Proposta mecanística para a síntese de oxazinanonas a partir das diazocetonas, derivadas de aminoácidos protegidos com Cbz, por meio de catálise de HClO_4 suportada em sílica. B) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do subproduto da reação de ciclização **E**.





4. Conclusões

Para concluir, foram preparadas várias α -diazocetonas derivadas de aminoácidos, obtidos comercialmente, com ótimos rendimentos (até 92%). Também foi desenvolvido um protocolo para a síntese de oxazinanodionas usando as α -diazocetonas derivadas de aminoácidos protegidos com *N*-Cbz. O nosso protocolo fez o uso de um catalisador ecologicamente correto o ácido perclórico suportado em sílica. Foram preparadas várias 1,3-oxazinano-2,5-dionas com rendimentos entre 66-90%. Este procedimento apresentou um processo barato, estável, de fácil manuseio, de fácil preparo, tempo de reação curto, solvente não clorado e amplo escopo de substrato. Também foi possível determinar o mecanismo reacional através das reações observadas e da detecção do metoximetilbenzeno **E** por RMN de ^1H do bruto reacional.

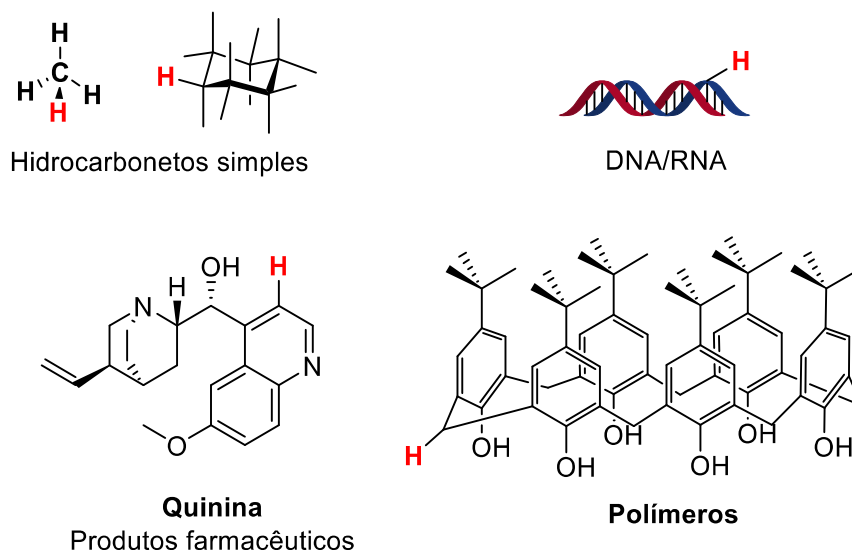
**Capítulo 3: Funcionalização C-H via decomposição de diazo
compostos catalisada por ácido de Brønsted**

1. Introdução

1.1 Funcionalização C-H

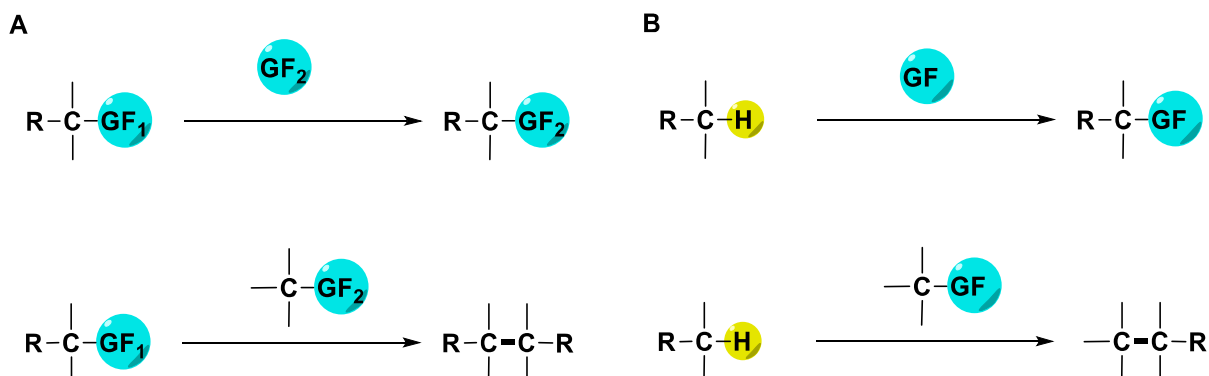
A estrutura de compostos orgânicos consistem em cadeias e/ou anéis de carbono ligados entre si onde estão revestidos com um ou mais átomos de hidrogênio. Esse ambiente é interrompido e paramentado por ocasionais heteroátomos como oxigênio, nitrogênio, fósforo, enxofre e halogênios.^{22,140,141} Este princípio básico está por trás de extraordinários conjuntos de pequenas moléculas e biopolímeros que compreendem os organismos vivos, além de diversos materiais como petróleo bruto, produtos farmacêuticos, moléculas reversíveis e plásticos (Figura 27).¹⁴²⁻¹⁴⁵

Figura 27 Diferentes ligações C-H em diversos compostos orgânicos.



Os grupos funcionais são extremamente importantes em síntese orgânica, onde suas transformações podem levar a compostos estruturalmente diversificados, principalmente quando esses grupos exibem alta reatividade.¹⁴⁶ Neste contexto, as ligações C-H geralmente não são vistas como grupos funcionais. Pensando em uma estratégia sintética para a formação de uma nova ligação a presença de heteroátomos como oxigênio, halogênio ou uma instauração, já está dentro de uma lógica retrossintética bem estabelecida (Figura 28, **A**).¹⁴⁷ Porém, estratégias utilizando funcionalização C-H, com o avanço de novas tecnologias e metodologias, tem trazido essa abordagem a esses pensamentos estratégicos (Figura 28, **B**).¹⁴⁸⁻

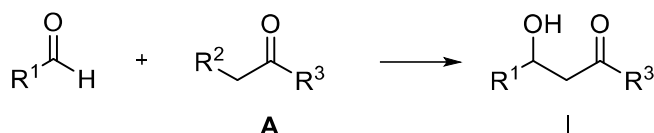
Figura 28 Métodos para a formação de novas ligações utilizando grupos funcionais ou funcionalização C-H.



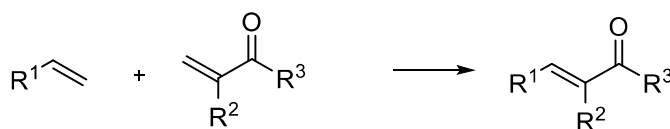
Para exemplificar, a sequência para transformar de A até B, como ilustrado na figura 29, mostra várias etapas necessárias para se chegar ao produto final.

Figura 29 Diferentes métodos para a preparação do composto B

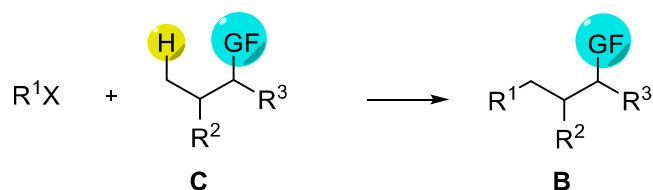
Métodos tradicionais



Acoplamento cruzado via catalise metálica



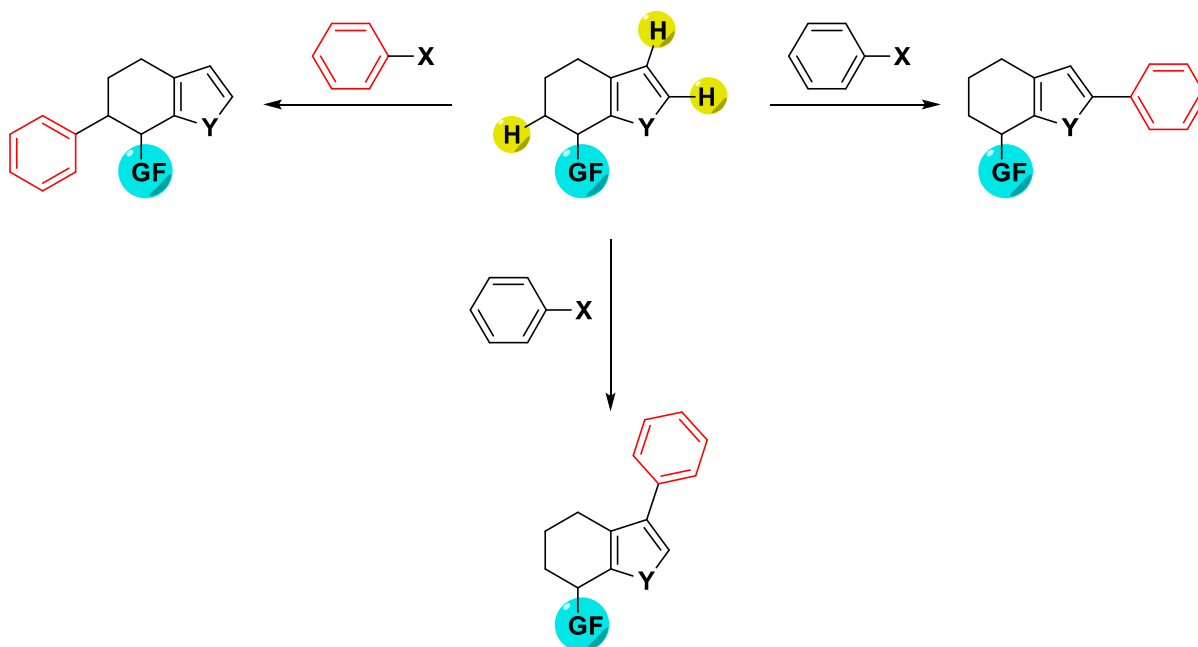
Funcionalização C-H



Sobre essa visão, fica claro que a introdução de novas metodologias para a funcionalização da ligação C-H de forma direta uma oportunidade estratégica sintética marcante e única.¹⁴⁹ Por exemplo, a mesma molécula alvo (**B** na Figura 29) pode ser acessada em uma única etapa pela substituição de um átomo de hidrogênio, partindo de **C**. Assim, considerando a alta abundância de ligações C-H em um substrato, a substituição seletiva das ligações carbono-hidrogênio por ligações do tipo C-C ou C-X (onde X é O ou N), sem alterar a estrutura molecular envolto, leva a um apelo considerável à síntese. Desta forma, a funcionalização seletiva da ligação C-H, como demonstrada pela conversão direta do composto **C** no produto **B** (Figura 29), viabiliza abordagens diretas e concisas em que a versão final ou o conceito da moldagem molecular geral se assemelha ao produto final.

Além de forjar as moléculas alvo específicas, a funcionalização da ligação C-H também reformula estratégias sintéticas para a preparação de uma série de compostos (Figura 30).

Figura 30 Funcionalização seletiva de ligação C-H promovendo análogos estruturais de forma direta.

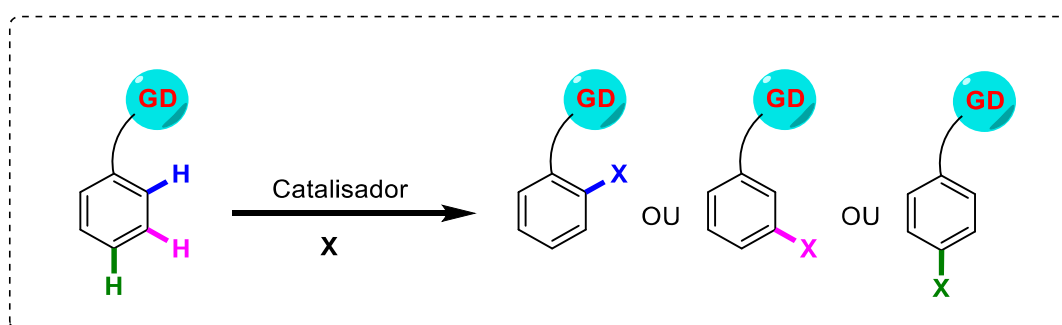


A habilidade de selecionar seletivamente diferentes ligações C-H em um substrato complexo permite o acesso direto a vários análogos a partir de um precursor estrutural comum, como ilustrado na Figura 30. O principal ponto desta estratégia é o confronto direto com as abordagens tradicionais, nas quais são feitas sequências de várias etapas e, muitas vezes, para estas etapas não necessárias outras reações, levando a uma cadeia de eventos. Assim, a síntese orgânica, através das novas estratégias de funcionalização C-H, permite abrir um novo capítulo com muitas oportunidades interessantes.¹⁴⁷

1.2 Arilação de diazo compostos

Uma abordagem interessante que tem emergido como um dos métodos mais eficazes e poderosos para a construção de ligações C-C em síntese orgânica é a funcionalização da ligação C(sp²)-H seletivamente em anéis aromáticos.¹⁵¹⁻¹⁶⁰ Uma estratégia útil e mais difundida, para garantir uma alta seletividade, envolve o uso de um grupo dirigente (GD) no anel aromático (Esquema 46).^{152,160,169,161-168} Essa abordagem, utilizando um catalisador, foi significativamente explorada e com êxito para a *orto*-funcionalização C(sp²)-H,^{152,160-163} alguns casos para *meta*-funcionalização^{164,166,170} e poucos casos para *para*-funcionalização¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ (Esquema 46).

Esquema 46. Funcionalização da ligação C(sp²)-H dependendo do grupo diretor e catalisador.



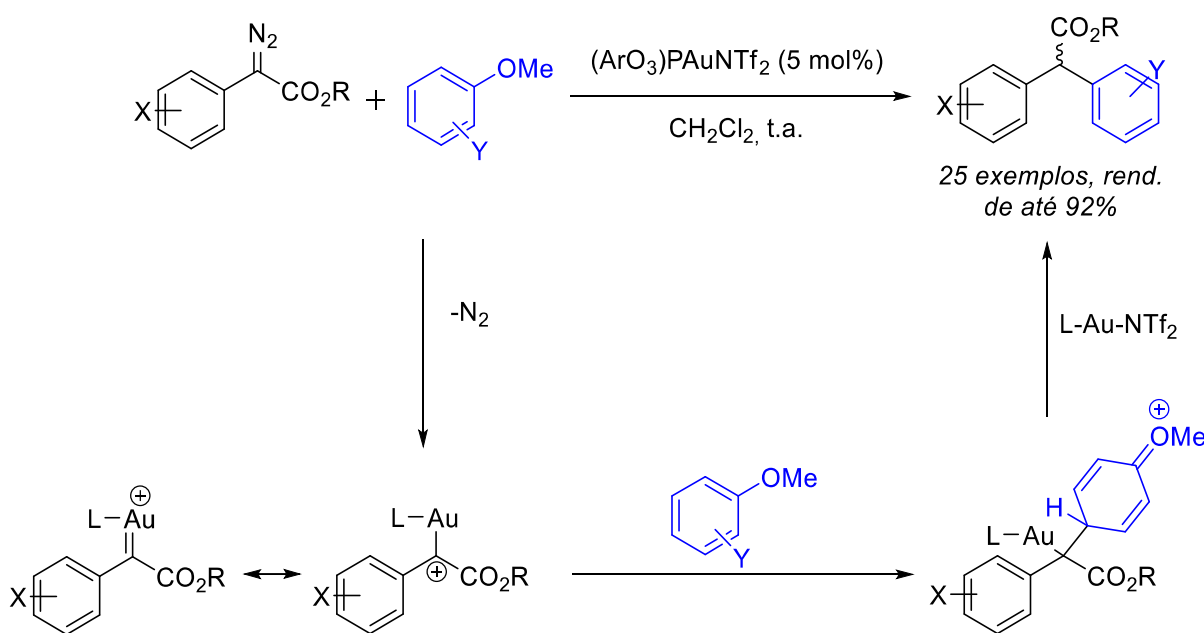
Em vista disto, os catalisadores de metais de transição foram os que tiveram os maiores destaques neste tipo de transformação. No entanto, identificar e desenvolver uma combinação adequada de catalisador e reagentes, para a funcionalização seletiva de ligação C-H, é sempre uma tarefa desafiadora.

Assim, os diazo compostos emergiram como reagentes versáteis para essa função, principalmente pelos avanços em catálise metálica.^{16,171-178} Davies é um dos pioneiros que

iniciaram extensivas investigações em funcionalização C-H usando diazo compostos.¹⁷⁹ Entretanto, a maioria das funcionalizações C-H usam os α -diazocarbonil e anéis aromáticos, e normalmente procedem via espécies de carbeno-metálico, que geralmente são formadas pela reação com complexos de metais de transição.¹³⁸⁻¹⁴⁵

Baseado nisso, Lan e Shi relataram uma reação de funcionalização C-H de compostos aromáticos ricos em elétrons com diazoacetatos e diazo-oxindóis, catalisadas por ouro (Esquema 47).¹⁸⁰ A quimiosseletividade da reação, diferente dos clássicos metais como ródio e cobre que promovem inserção OH, NH ou ciclopropanação, o catalisador de ouro complexo com fosfito promoveu a arilação dos diazo compostos via reação do tipo Friedel-Crafts (Esquema 47). O mecanismo sugere que o carbeno de ouro formado atue como uma “estabilizador do carbocátion” levando a uma adição nucleofílica quimiosseletiva no carbono, desta forma os autores foram capazes de produzir 25 exemplos com excelentes rendimentos.

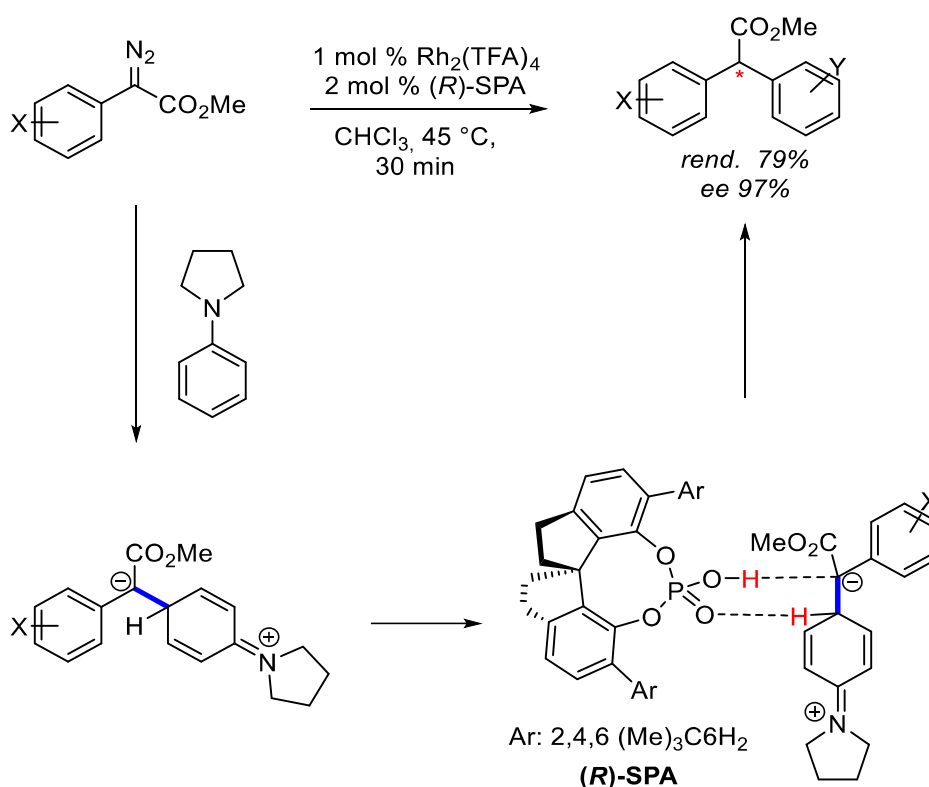
Esquema 47 Inserção C-H utilizando catálise por ouro.



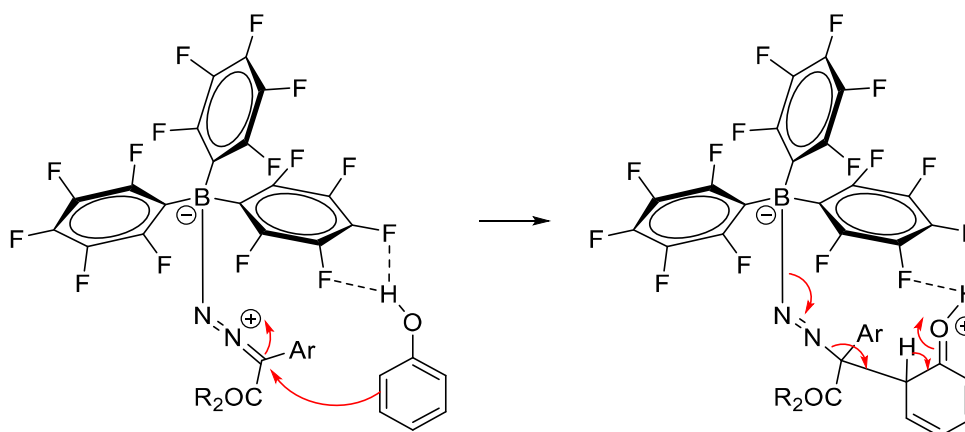
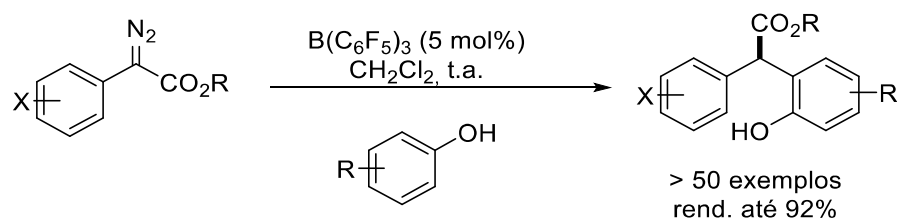
Zhu e colaboradores (2015) reportaram uma funcionalização C-H enantiosseletiva utilizando ródio e um ácido de Brønsted quiral.¹⁸¹ Essa reação, que se trata de uma arilação assimétrica em diazo compostos com derivados de anilina, utiliza a combinação de um complexo de ródio aquiral e um ácido espiro fosfórico quiral (Esquema 48). Os α -

diarilacetatos foram obtidos com bons rendimentos e com altas enantiosseletividades. Estudos mecanísticos preliminares sugeriram que a reação de arilação prosseguiu através de um processo gradual de funcionalização C-H mediada por Rh, seguida por uma transferência próton do tipo [1,2] enantiomericamente. Essa transferência de prótons, mediada pelo ácido de Brønsted SPA, foi proposto para explicar a estereosseletividade observada.

Esquema 48 Funcionalização C-H enantiosseletiva de arenos em diazo compostos

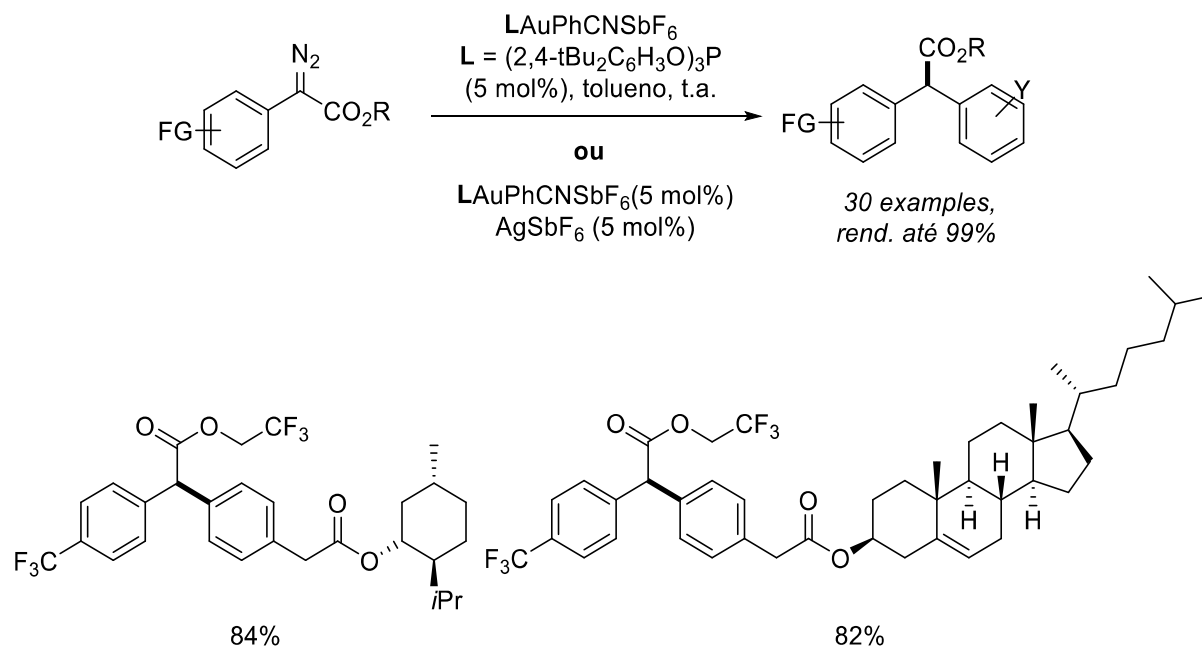


Em 2016, uma alquilação *orto*-seletiva foi desenvolvida por Zhang e colaboradores utilizando catalise por ácido Lewis, sem metais (Esquema 49).¹⁸² Para tanto, os autores utilizaram fenóis e α -diazoésteres. O tris-(pentafluorofenil)borano ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$) foi o catalisador mais eficiente, fornecendo uma proporção de 75:13 de produtos *orto*-funcionalizados, versus o *para*-funcionalizados, quando o fenol foi usado como reagente. Entretanto, a proporção de *orto*-alquilação foi aumentada para 90:8,5 quando a porção éster do diazo foi alterada de metil para isopropil. Os autores propuseram uma interação de ligação de hidrogênio entre o O-H do fenol e os átomos de flúor do catalisador tris-(pentafluorofenil)borano para explicar a seletividade em *orto*. Mais de 50 exemplos foram sintetizados, fornecendo fenóis *orto*-substituídos com rendimentos de até 92%.

Esquema 49 Ácido de Lewis como catalisador para a alquilação de diazo compostos

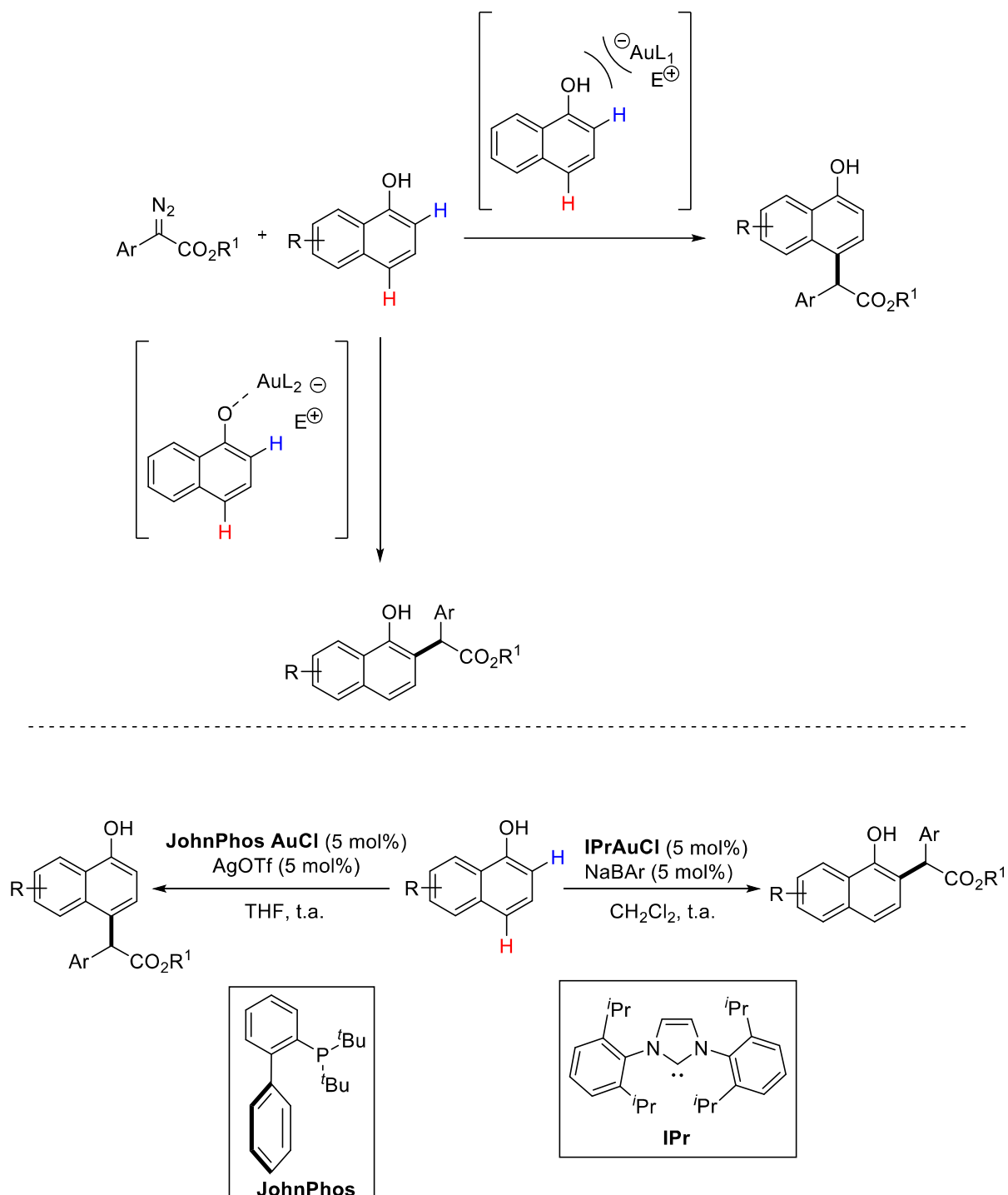
Outro trabalho interessante descrito por Zhang e colaboradores, onde eles aplicam o uso de arilações em diazo compostos, agora utilizando a química do ouro, onde foi possível alcançar altas seletividades dos produtos pela instalação de um grupo retirador de elétrons na porção éster do diazo (Esquema 50).¹⁷⁸ A combinação de $(2,4\text{-}t\text{Bu}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuCl}$ e AgSbF_6 promoveram a alquilação branda e direta de vários fenóis e anilinas, que proporcionaram os correspondentes derivados de diarilacetatos com rendimentos moderados a excelentes e alta regioselectividade. Essa metodologia também pode ser aplicada a moléculas mais complexas como derivados do colesterol e mentol.

Esquema 50 Combinação de ouro e prata para arilação de diazo compostos



Liu, Zhang e colaboradores desenvolveram uma metodologia de funcionalização C-H direta entre naftalenos e diazo compostos altamente seletiva em condições amenas.¹⁸³ A quimio e regioseletividade da reação depende fortemente da natureza do ligante do catalisador de ouro. O protocolo desenvolvido pode fornecer tanto produtos de *orto*-arilação quanto *para*-arilação, mudando apenas o tipo de ligante do catalisador. Em estudos preliminares de mecanismo, foi possível concluir que a interação entre o ligante IPr do catalisador (Esquema 51) e a hidroxila do naftol favoreceu a *orto*-funcionalização, porém quando se utiliza um ligante que impede essa interação (como o ligante Johnphos, Esquema 51) a funcionalização se dá na posição *para*-do naftol.

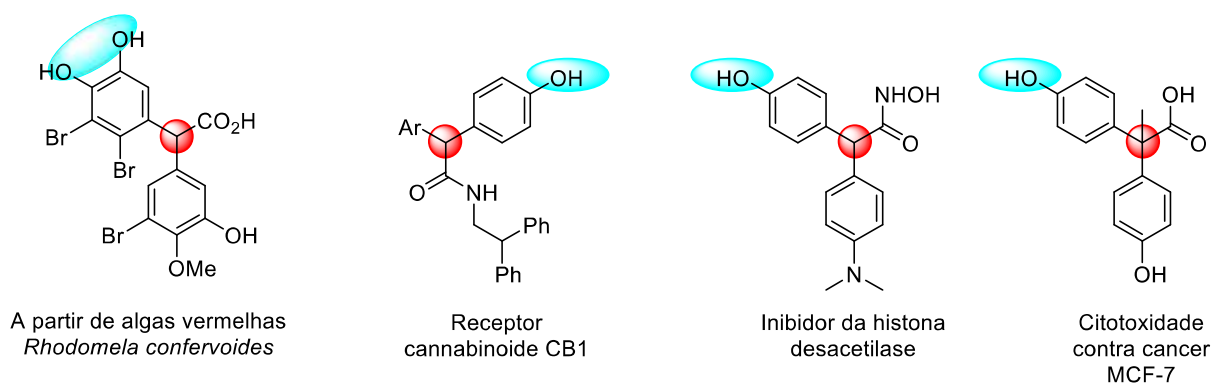
Esquema 51 Químio- e regioseletiva *orto/para* funcionalização de naftalenos



Assim, foi proposto aplicar pela primeira vez a química de ácido de Brønsted e diazo

compostos para funcionalização C–H em anéis aromáticos de forma quimio- e regioseletiva. A utilização desses ácidos suportados em sílica fazem parte de uma química extremamente barata, comparada com a utilização de ácidos de Lewis (como boro) ou metais (como ouro e ródio). Além disso, esses compostos são estruturas vitais em várias moléculas de interesse tanto industrial, farmacêuticos e/ou em compostos bioativos (Figura 31).^{184–188}

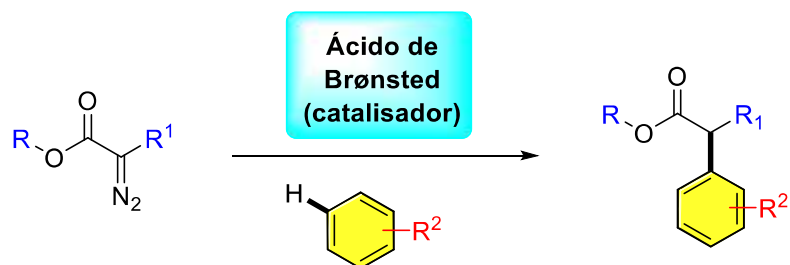
Figura 31. Unidade diaril carboniladas em produtos naturais e moléculas bioativas.



2. Objetivos

2.1 Estudo do emprego de ácidos de Brønsted como catalisadores nas reações de arilação de diazo compostos α -carbonílicos e investigação do mecanismo reacional.

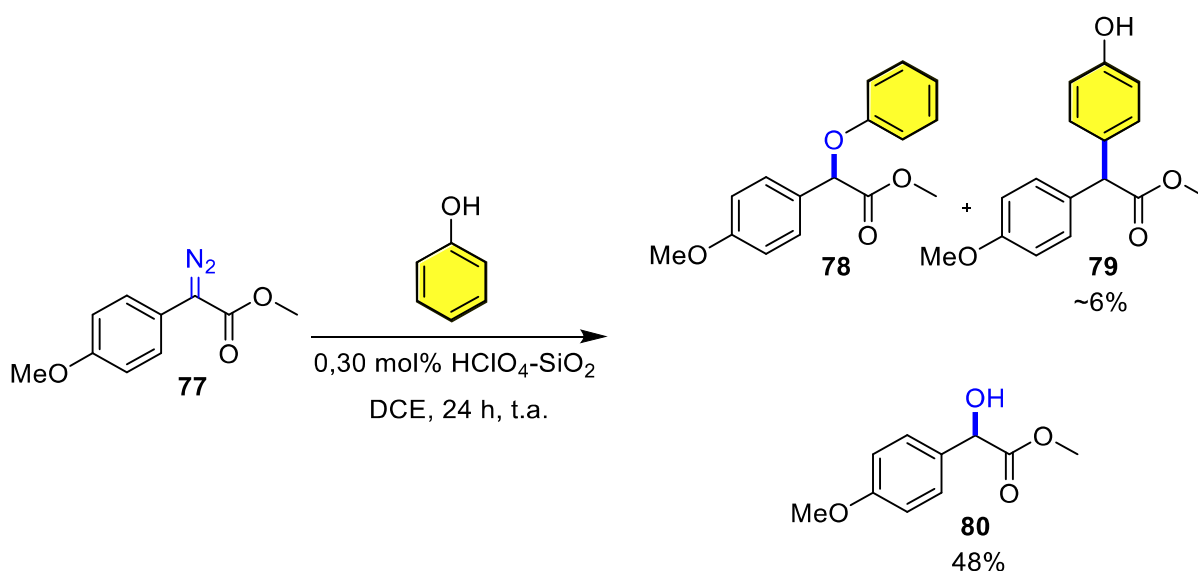
Esquema 52. Proposta para a reação funcionalização C-H.



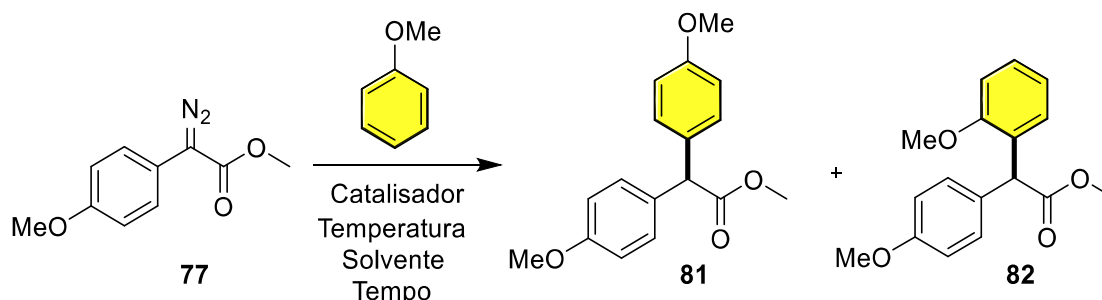
3. Resultados e Discussão

No curso do estudo da reação de inserção O-H via decomposição de compostos α -diazó carbonílicos na presença de álcoois, utilizando ácido de Brønsted suportado em sílica como catalisador (Capítulo 1), foi proposto explorar essa metodologia estendendo para inserções utilizando fenóis. Desta forma, foi feita a reação entre fenol e diazo **77**, utilizando $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ como catalisador, solvente apolar (DCE) e temperatura ambiente por 24 horas. O Esquema 53 apresenta a transformação mencionada.

Esquema 53. Funcionalização C-H em reação de decomposição de α -diazooéster.



Como pode ser observado no esquema 53, o produto de inserção O-H do fenol esperado (**78**) não foi observado na reação, apenas os produtos de inserção de água (**80**) (rendimento de 48%) e o produto de arilação do tipo Friedel-Crafts (**79**) (rendimento de ~6%) foram observados. Instigados pela formação do produto de funcionalização C-H (**79**), foi proposto desenvolver uma metodologia para preparação seletiva deste produto. A fim de contornar o problema inicial da formação do produto de inserção de água (**80**) utilizou-se nesse estudo o anisol, como mostrado na Tabela 11.

Tabela 11. Otimização da reação de funcionalização C-H.

Entrada	Catalisador	Solvente	Tempo	Anisol	Rend. 81 (%) ^{a,b}
1	AcOH 5 mol%	DCE	24 h	1,1 eq.	-
2	(PhO) ₂ PO ₂ H 5 mol%	DCE	24 h	1,1 eq.	33
3	CSA 5 mol%	DCE	24 h	1,1 eq.	-
4	TFA 5 mol%	DCE	24 h	1,1 eq.	22
5	H ₂ SO ₄ 5 mol%	DCE	1 h	1,1 eq.	35
6	HClO ₄ 5 mol%	DCE	1 h	1,1 eq.	38
7	HClO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	DCE	1 min.	1,1 eq.	59
8	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	DCE	15 min.	1,1 eq.	70
9	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 2,5 mol%	DCE	30 min.	1,1 eq.	66
10	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 1 mol%	DCE	1 h	1,1 eq.	60
11	H₂SO₄-SiO₂ 5 mol%	DCE	5 min.	1,5 eq.	83
12	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	DCE	5 min.	2 eq.	82
13	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	DCE	5 min.	5 eq.	77
14	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	THF	24 h	1,5 eq.	33
15	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	ACN	60 min.	1,5 eq.	55
16	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	Acetona	60 min.	1,5 eq.	45
17	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	CH ₂ Cl ₂	5 min.	1,5 eq.	65
18	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	CH ₃ Cl	5 min.	1,5 eq.	62
19	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	Tolueno	24 h	1,5 eq.	42
20	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	Hexano	24 h	1,5 eq.	22
21	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	Benzeno	24 h	1,5 eq.	38
22	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	DMOS	24 h	1,5 eq.	0

23	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	Fluorbenzeno	5 min.	1,5 eq.	30
24	H ₂ SO ₄ -SiO ₂ 5 mol%	AcOEt	5 min.	1,5 eq.	19
25	SiO ₂ 5 mol%	DCE	24 h	1,1 eq.	-
26	Sem cat.	DCE	24 h	1,1 eq.	-

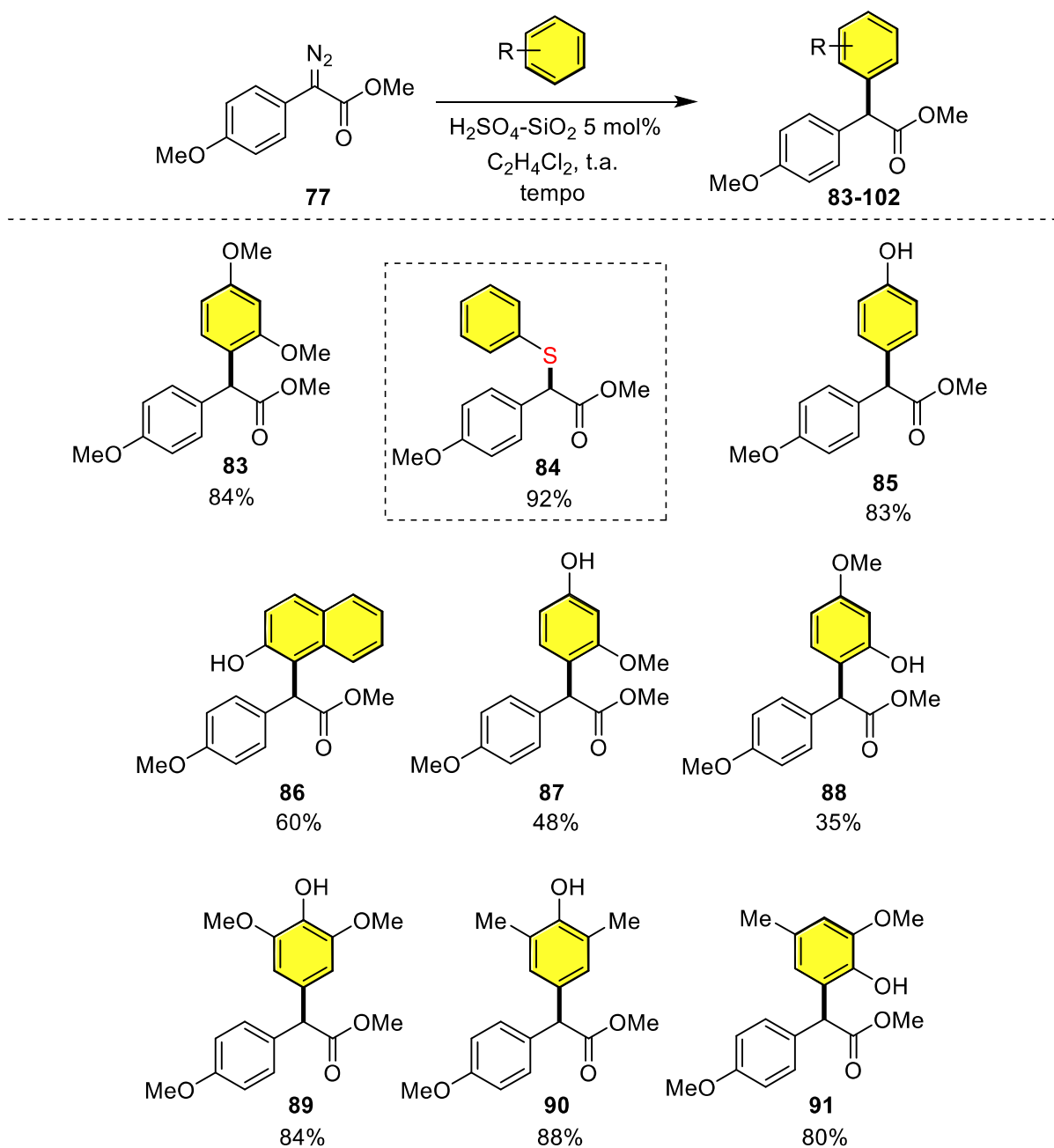
^aCondição reacional: 1 (0,1 mmol), X eq. anisol, solvente, catalisador, 25 °C e tempo. ^b Rendimento isolado.

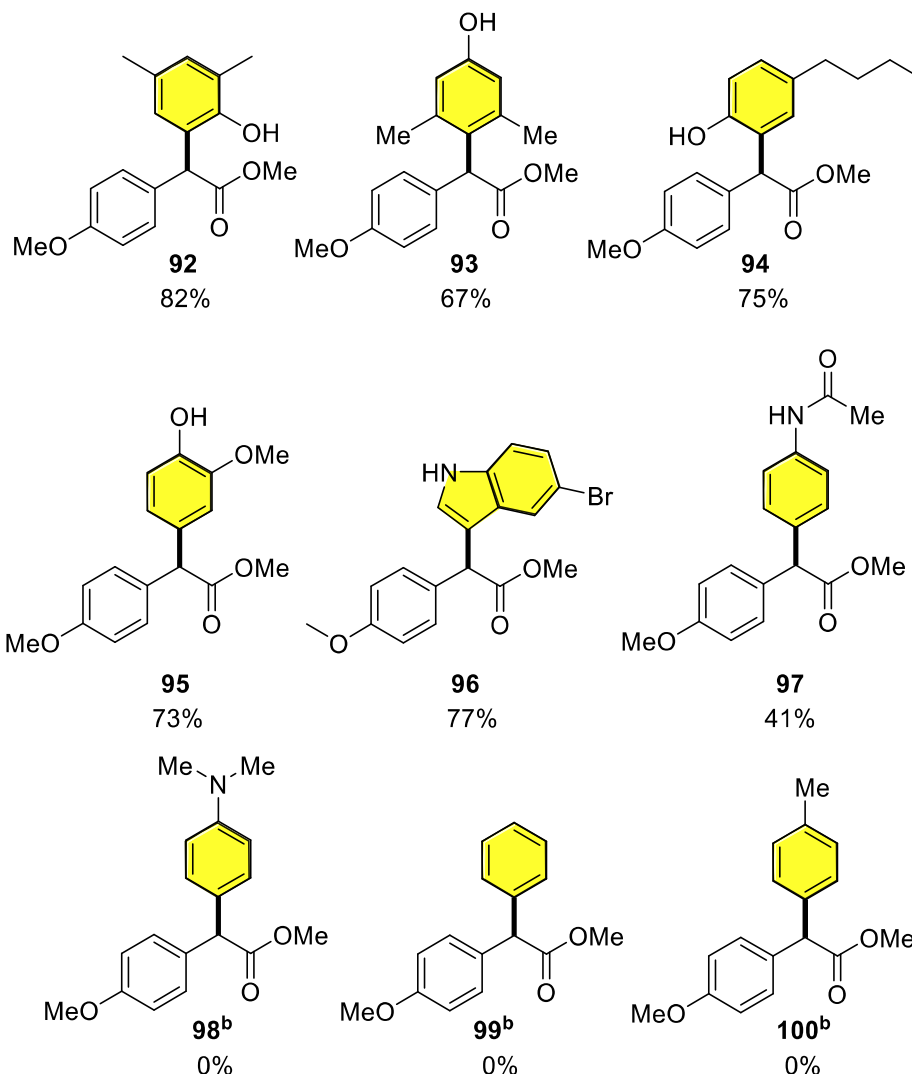
Os testes tiveram seu início de modo a determinar o melhor catalisador para preparar o composto de interesse **81**. Como pode ser observado na Tabela 11 nas entradas 1-8, foi possível determinar que o catalisador H₂SO₄-SiO₂ apresentou o melhor rendimento (70%) para a formação do produto **81**. A reação foi realizada utilizando 5 mol% do ácido, 1,1 eq. do anisol em 15 minutos o diazo foi totalmente consumido. Mesmo o catalisador HClO₄-SiO₂ tornando a reação mais rápida (entrada 7), com uma diferença pequena no rendimento, a formação de alguns subprodutos inviabilizaram o seu uso. Seguiu os testes diminuindo a quantidade do catalisador H₂SO₄-SiO₂ e constatou-se uma diminuição no rendimento do produto de interesse (entradas 9 e 10). Ficando então 5 mol% do catalisador a melhor opção.

O passo seguinte foi determinado qual a melhor quantidade do anisol para economia do reagente e aumento no rendimento. O resultado com maior eficiência foi utilizando 1,5 equivalentes de anisol, entrada 11. Mesmo aumentado a quantidade do nucleófilo para 2 ou 5 equivalentes não foi possível melhorar o rendimento do produto **81**. Outro parâmetro analisado foi o solvente da reação e nenhum se mostrou mais eficiente do que o dicloroetano, ficando assim como o melhor solvente para essa reação. Outros dois testes foram feitos, um sem a presença do catalisador e outro apenas com sílica, em ambos os casos o material de partida foi recuperado ao final do período reacional (entradas 26 e 27). Concluindo, a melhor condição reacional foi utilizando 5 mol% de H₂SO₄-SiO₂, 1,5 equivalentes de anisol e dicloroetano como solvente para fornecer 83% de rendimento isolado do composto **81**, entrada 11.

Tendo em mãos a melhor condição reacional, para preparar o composto **81**, Tabela 11 entrada 11, foi proposto estender a metodologia para obter outros compostos arilados, como pode ser observado na Figura 32.

Figura 32. Escopo de produtos preparados pela reação entre o diazo **77** e vários compostos aril na presença de ácido sulfúrico suportado em sílica.

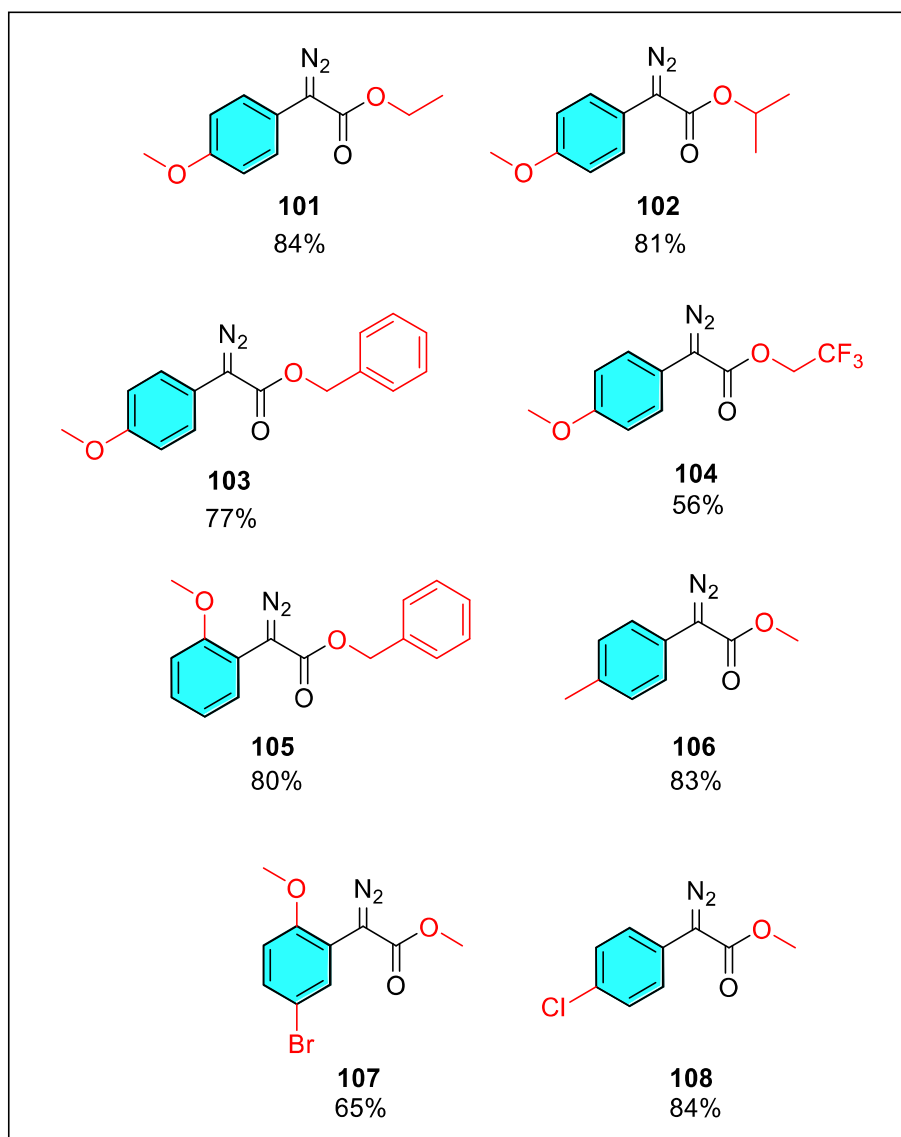




^aCondição padrão: Diazo **1** (0.1 mmol), DCE 0,3 ml, 1,5 eq. aril, 25 °C em 5 min.; ^b24 horas.

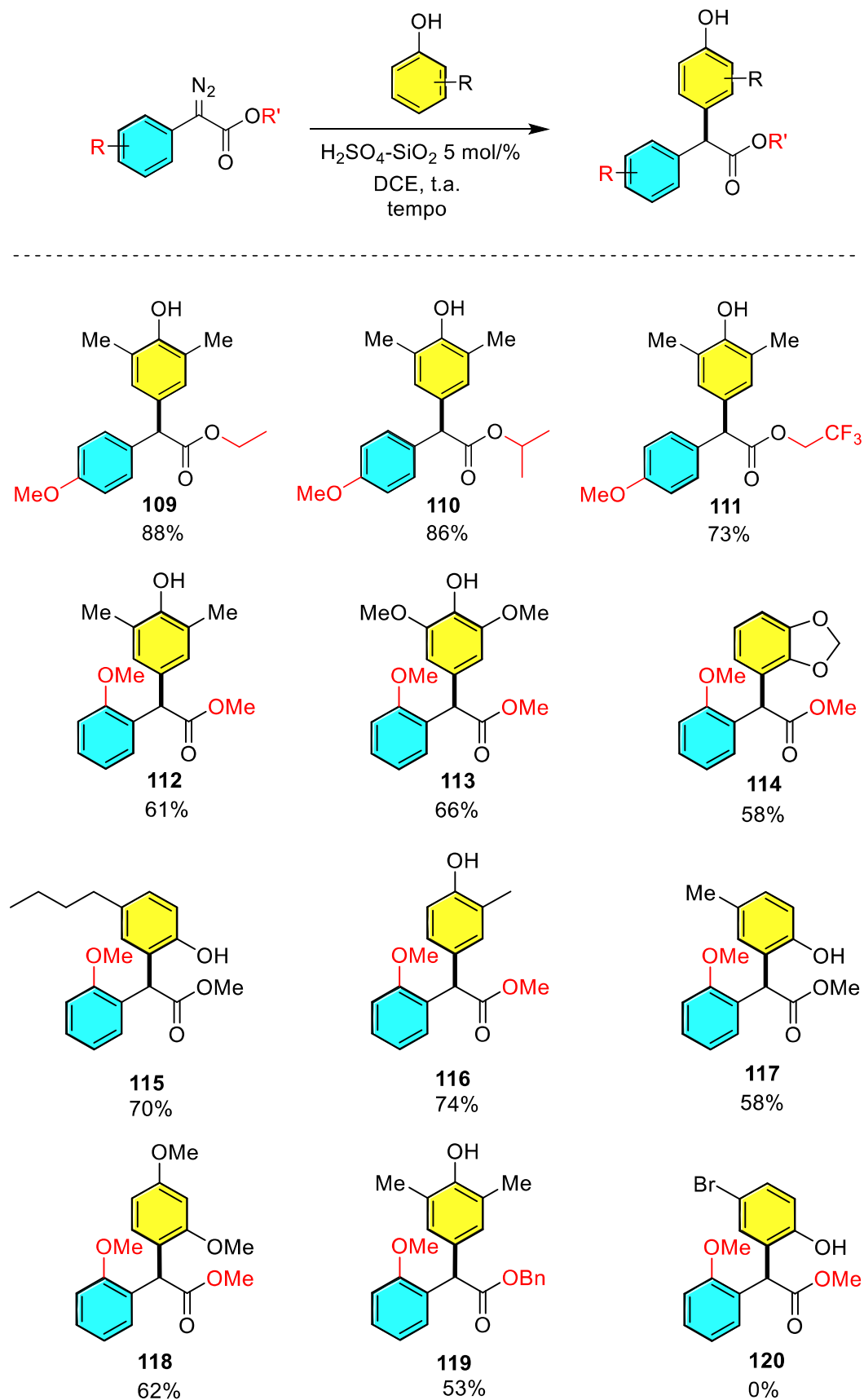
O primeiro composto preparado neste escopo (**83**), utilizando o 1,3-dimetoxibenzeno, apresentou um ótimo rendimento de 84% e uma excelente regioseletividade. Não foi observado, por exemplo, o produto de diarilação. Para tanto, resolveu-se investigar o uso do tiofenol na reação e o que se notou foi o produto de inserção S-H (**84**). Nestes casos, o que ocorre é uma competição entre a reação de funcionalização C-H e inserção S-H. Assim, o enxofre atua com um melhor nucleófilo, em relação aos elétrons π do anel, é aceitável esperar mais a formação do produto de inserção S-H. Vale destacar que a reação de inserção S-H é instantânea, após adição do catalisador já é possível a purificação. Todavia, quando se utilizou fenol o único regioisômero observado foi o de arilação na posição *para* do anel benzênico (**85**), em ótimo rendimento. Não foi observado o produto de inserção O-H. Os outros exemplos foram testados variando os grupos ativantes no anel e ótimos rendimentos foram observados, tanto em posição *orto*, *meta* ou *para*, exemplos **86-95**. Vale destacar a formação de isômeros na reação

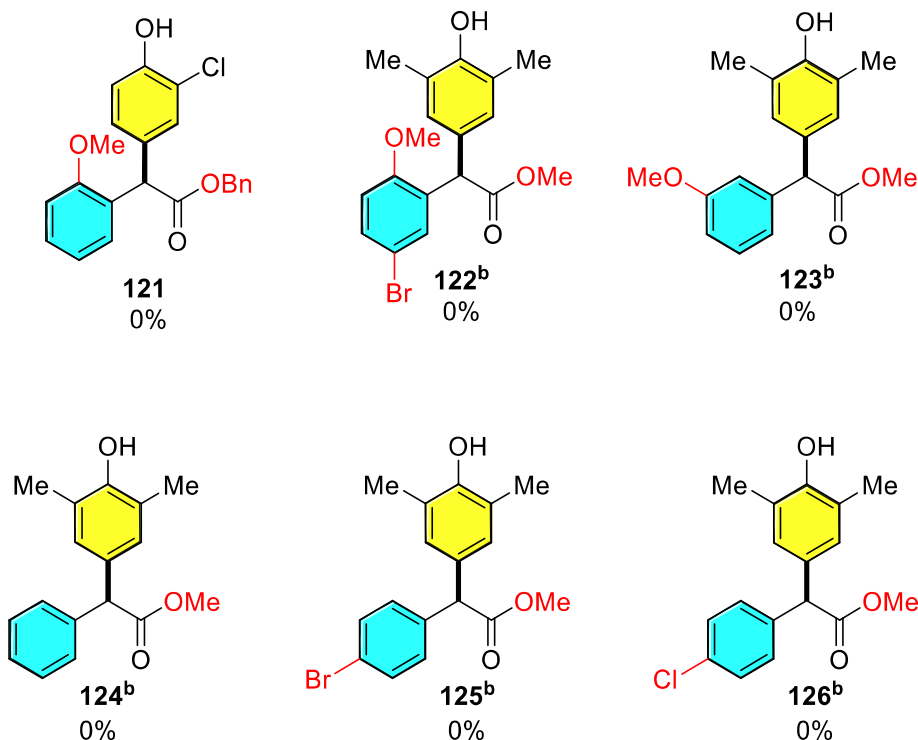
com 3-metoxifenol, exemplos **87** e **88**. Nestes casos, quando há um ativante forte na posição *meta* do fenol ocorre uma competição entre as posições *orto* e *para*. Entretanto, com pode ser observado o produto (**87**) com o maior rendimento é na posição *para*, mesmo sendo a mais impedida por conta do grupo metoxila. O teste com 5-bromo-indol apresentou bom rendimento e também um único produto foi observado, na posição mais ativada do indol, posição 2. A reação com acetamida apresentou baixo rendimento, como esperado, por ser um grupo doador fraco. Porém, esperava-se um bom rendimento para a *N,N*-dimetilanilina, por conter um grupo doador forte no anel. Entretanto, o que se observou foi a não formação do produto e a recuperação do material de partida. O que se pode concluir é que há a protonação do nitrogênio, pelo catalisador, levando a inativação da reação. Outros dois testes foram feitos, um com benzeno (**99**) e outro com tolueno (**100**), mesmo deixando a reação por 24 h não foi possível obter o produto desejado. Revelando que há necessidade de ter um grupo ativante no anel do nucleófilo. Além dos diazos preparados anteriormente na Figura 14 (capítulo 1), também foram preparados os diazos listados na figura 13, para expandir o escopo de produtos.

Figura 33. Escopo de diazos ésteres.

Depois de investigar a atuação dos diferentes compostos arila, utilizando a metodologia proposta, resolveu-se explorar outros diazos compostos (Figura 34).

Figura 34. Escopo de produtos com diferentes diazos compostos.

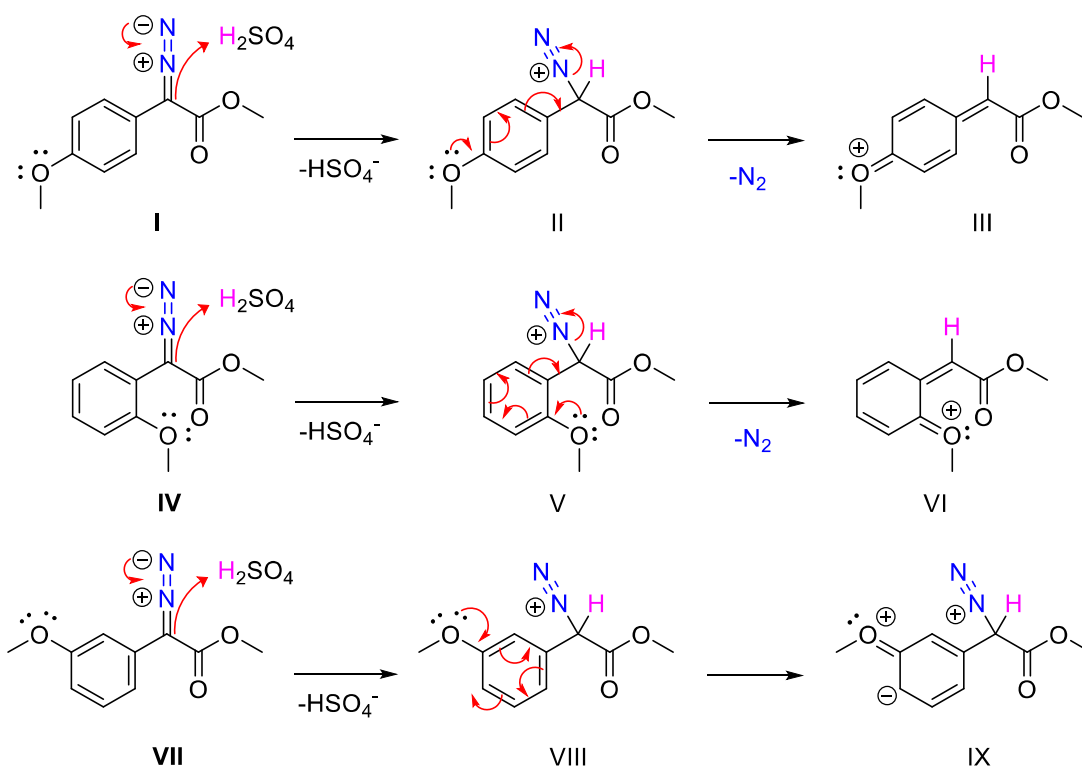




^aCondição padrão: Diazo **1** (0,1 mmol), DCE 0,3 ml, 1,5 eq. aril, 25 °C em 5 minutos; ^b 24 h.

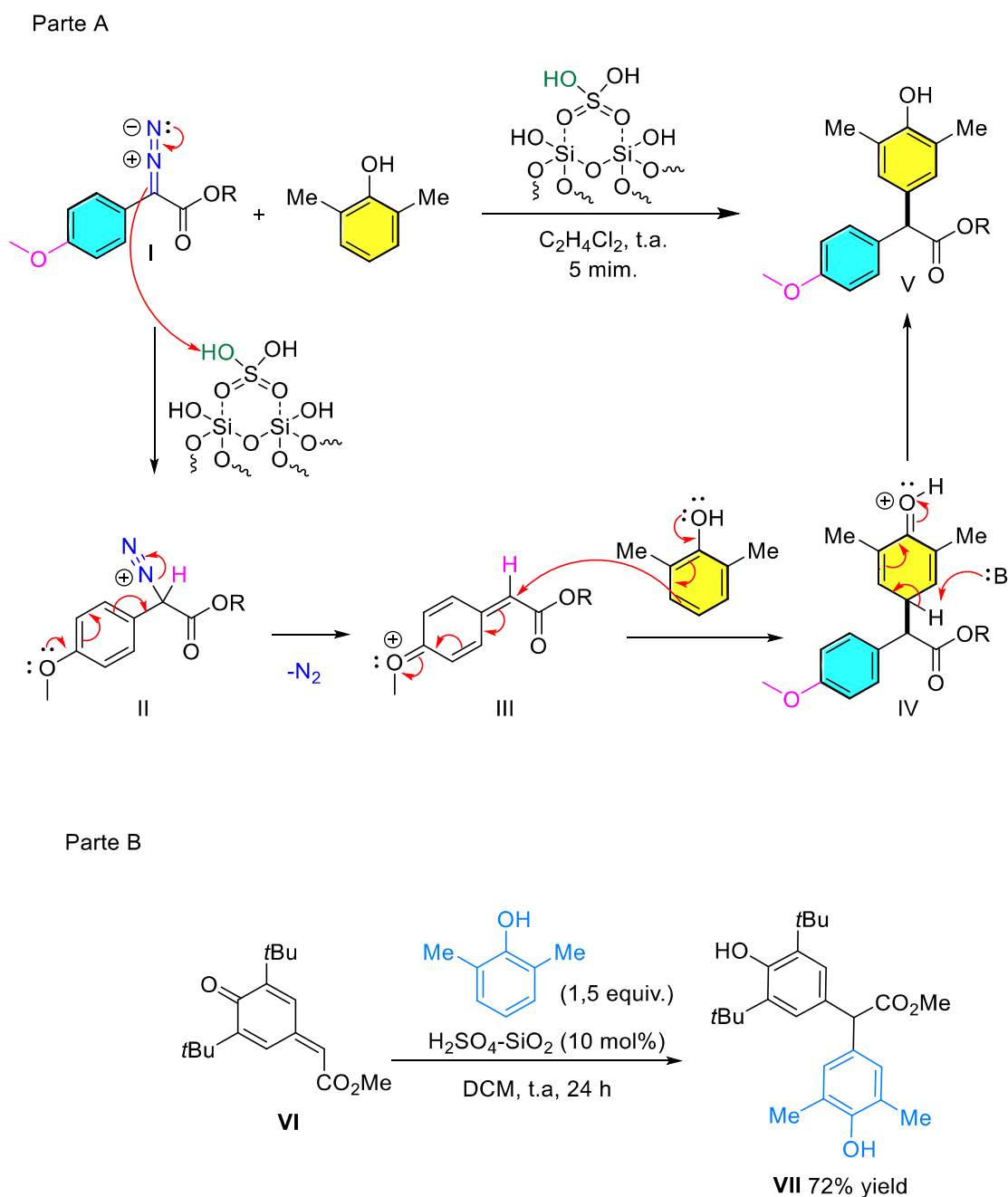
Se iniciou os testes variando a porção éster do diazo, entre os exemplos **109-111**, o rendimento se manteve excelente. Porém, utilizando o diazo com o grupo metóxi na posição *orto*, houve uma diminuição no rendimento (**112**). Principalmente, pelo impedimento causado pelo grupo metóxi na posição *orto* do anel aromático. Foram testados outros compostos arila e todos mantiveram rendimentos bons a moderados, exemplos **113-121**. Pode se notar melhor essa ativação, do grupo metoxila, quando foi testado o diazo com grupo ativante na posição *meta* (**123**). Neste caso, não se observou a formação do produto de interesse, apenas o material de partida foi recuperado. Mostrando assim que a ativação do grupo metóxi no anel auxilia na liberação do diazo, como pode ser visto no Esquema 54. Para finalizar utilizando diazo compostos sem um grupo ativante no anel não foi possível obter os compostos de arilação (**124-126**).

Esquema 54. Proposta de intermediários formados durante a protonação de diazos na reação de arilação.



Como pode ser observado no Esquema 54 quando o diazo **I** é protonado, formando o intermediário **II**, o oxigênio do grupo metóxi auxilia na extrusão de N_2 , por intermédio da ressonância do par de elétron do mesmo, posteriormente, levando ao composto reativo **III**. Esse intermediário **III** que leva ao produto de interesse, cujo mecanismo é discutido no Esquema 54. Desta forma, o mesmo ocorre com o *orto*-metóxi α -diazooester **IV**. Entretanto, quando se tem o grupo metóxi na posição meta do anel, composto **VII**, a extrusão do N_2 não é possível por meio da ressonância e a formação do intermediário **IX** não leva ao produto de interesse. Desta forma, pode-se chegar ao seguinte mecanismo proposto, (Esquema 54). O mesmo será investigado com mais detalhes, através da detecção por ressonância magnética nuclear do intermediário **III**.

Esquema 55. Mecanismo proposto para reação de arilação de α -diazooésteres via catálise ácida.



Como pode ser observado no Esquema 55 *parte a*, após a protonação do α -diazooéster **I** é seguida a extrusão de nitrogênio (**II**), pelo auxílio do grupo metóxi e posteriormente a formação do intermediário **III**. Assim, esse intermediário é atacado pelo 2,6-dimetilfenol formando **IV**. A próxima etapa é a abstração do hidrogênio de **IV** para re-aromatização e formação do composto **V**. Para comprovar o mecanismo foi feito um experimento controle onde foi sintetizado um análogo do fragmento quinona **VI**, Esquema 55 parte b. Desta forma ao

aplicar nosso protocolo para arilação de diazoesteres o produto de arilação **VII** foi obtido em 72% de rendimento comprovando assim a possível formação deste intermediário. Novos estudos serão feitos utilizando experimentos de RMN ^1H para corroborar com este mecanismo.

4. Conclusões

Foi desenvolvido aqui uma metodologia robusta para fornecer 27 produtos de arilação do tipo Friedel-Crafts, via funcionalização C-H. A reação foi possível utilizando ácido de Brønsted suportado em sílica $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$, diazo compostos, aril nucleófilos, solvente dicloroetano por 5 minutos e temperatura ambiente. Os rendimentos foram excelentes e a purificação foi fácil. Também foi descoberto um protocolo instantâneo para inserção S-H com excelente rendimento, que poderá ser explorada no futuro. O mecanismo da reação foi investigado através de experimento de controle, com um intermediário do tipo quinona, desmonstrando ser possível acessar o produto através deste intermediário, isso leva a um forte indício da proposta mecanística.

Capítulo 4

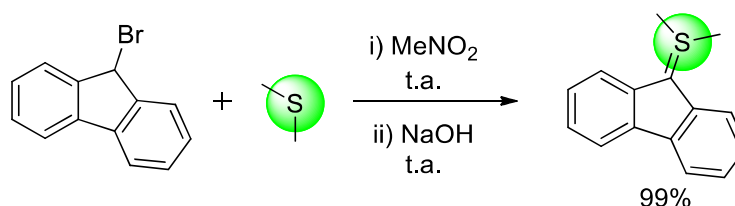
**α,α -ALQUILAÇÃO-HALOGENAÇÃO E DI-HALOGENAÇÃO
DE ILÍDEOS SULFOXÔNIOS. UMA PREPARAÇÃO DIRETA
DE CETONAS GEMINAIS DIFUNCIONALIZADAS**

1. Introdução

1.1 Química de compostos de íldeos sulfoxônios

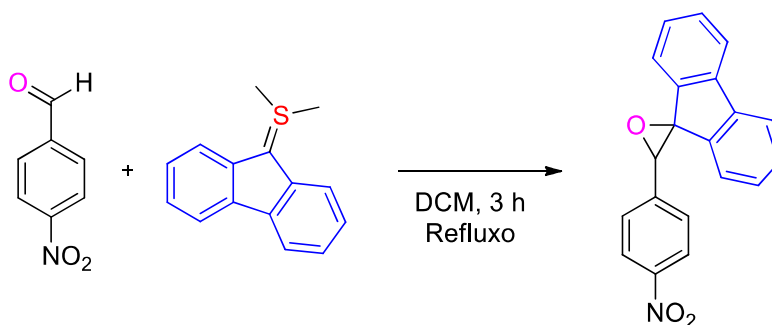
O primeiro relato da síntese de um íldeo de enxofre foi reportado por Ingold e Jassop em 1930.¹⁸⁹ A preparação deste íldeo consistiu na reação entre o 9-bromofluoreno e o dimetil sulfeto, utilizando NaOH como base (Esquema 56).

Esquema 56. Formação de íldeo sulfônico por Ingold e Jassop.



Passados quase 30 anos após este primeiro relato, os estudos envolvendo essa química retornou na década de 60 com avanços notáveis. Johnson e LaCount, em 1961,¹⁹⁰ buscavam explorar as reações do tipo Wittig utilizando os compostos de íldeos de enxofre, como substitutos aos compostos fosforados usados nestas reações, esperando a formação de olefinas. Entretanto, eles reportaram que o produto observado foi uma epoxidação, como ilustrado no esquema 57.

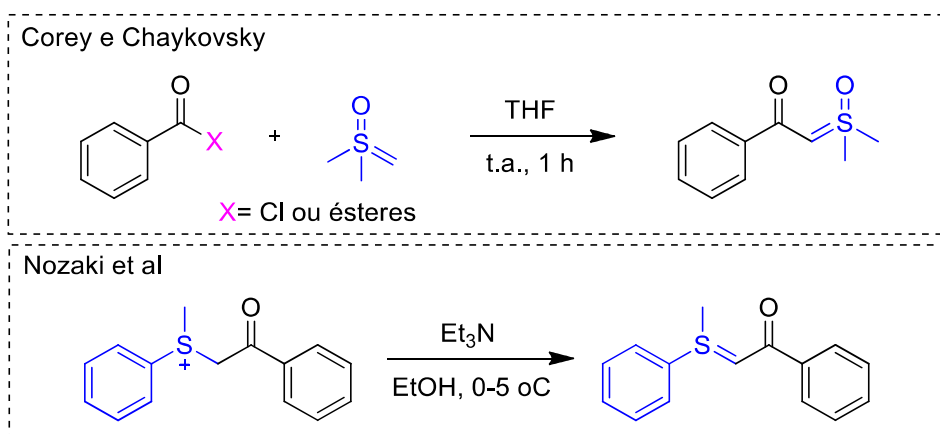
Esquema 57. Epoxidação utilizando íldeo sulfônico por Johnson e LaCount.



Também nessa mesma década houve os primeiros relatos dos estudos trazendo os íldeos mais estáveis, como os cetossulfoxônios e cetossulfônios. Corey-Chaykovsky e Nozaki (entre 1962 e 1965) relataram as primeiras sínteses de íldeos cetossulfoxônios e cetossulfônios, compostos isoláveis e estáveis. Corey e Chaykovsky demonstraram a síntese de íldeos

cetossulfoxônios a partir do reagente metilídeo de dimetilsulfoxônio e diferentes compostos carboxílicos. Enquanto Nozaki e colaboradores usaram o sal de metilídeo de dimetilsulfônio correspondente para a preparação do ílideo cetossulfônio, Esquema 58.¹⁹¹⁻¹⁹³ Até o momento a maioria das aplicações, envolvendo essa classe de compostos, estão relacionadas aos trabalhos pioneiros desenvolvidos por Johnson e LaCount,¹⁹⁰ Franzen,¹⁹⁴ e Corey e Chaykovsky.¹⁹¹⁻¹⁹³

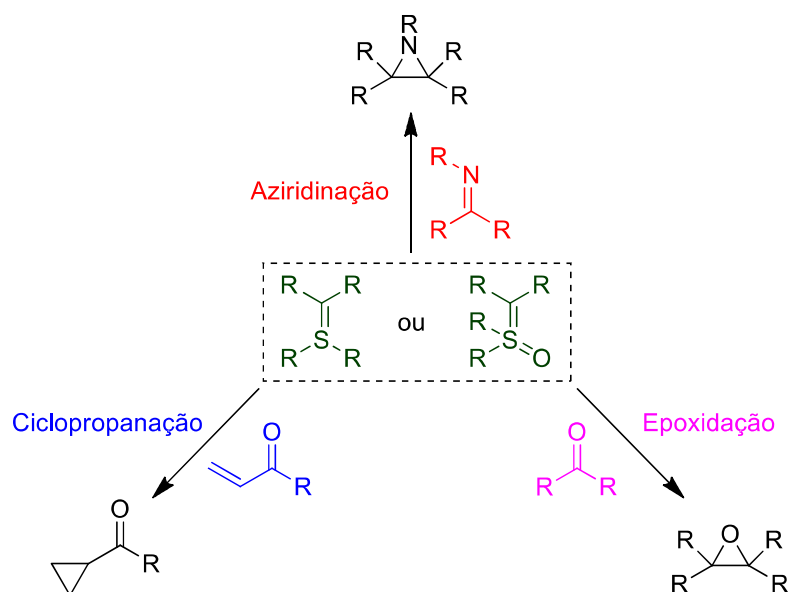
Esquema 58. Síntese de ílideos cetossulfoxônios e cetossulfônios.



1.2 Aplicações de ílideos de enxofre em síntese orgânica

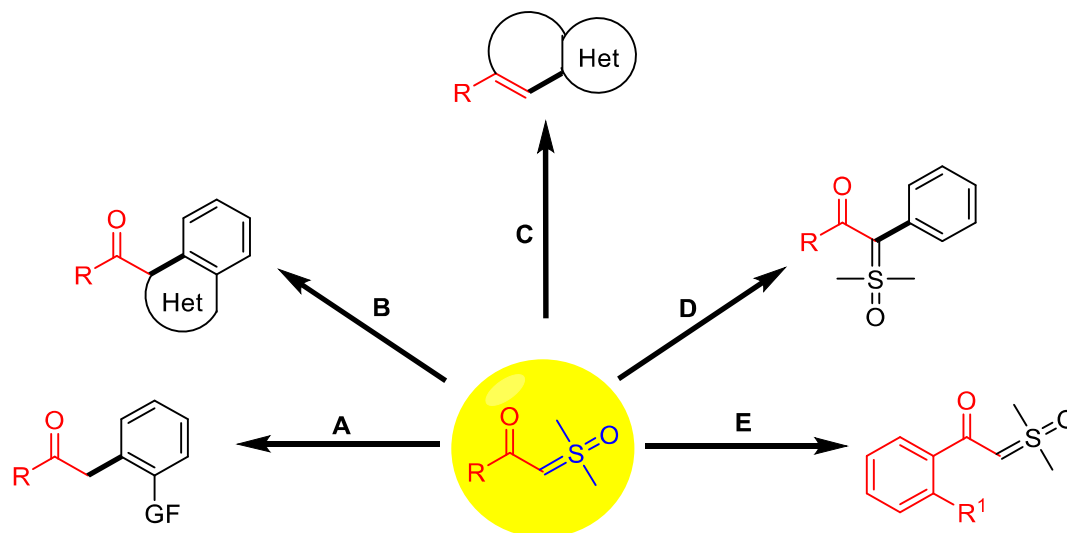
Quase 90 anos desde os primeiros relatos da formação dos compostos de ílideos de enxofre, a classe destes compostos parece ter ficado esquecida e novas transformações empregando ílideos de enxofre só foram descritas nos últimos anos.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Dentre as reações mais clássicas descritas na literatura, utilizando ílideos de enxofre, destacam-se as reações de ciclopropanação, epoxidação e aziridinação, conforme pode ser visualizado no Esquema 59.¹⁹⁸⁻

Esquema 59. Exemplos de aplicações de íldeos sulfoxônios e sulfônios.



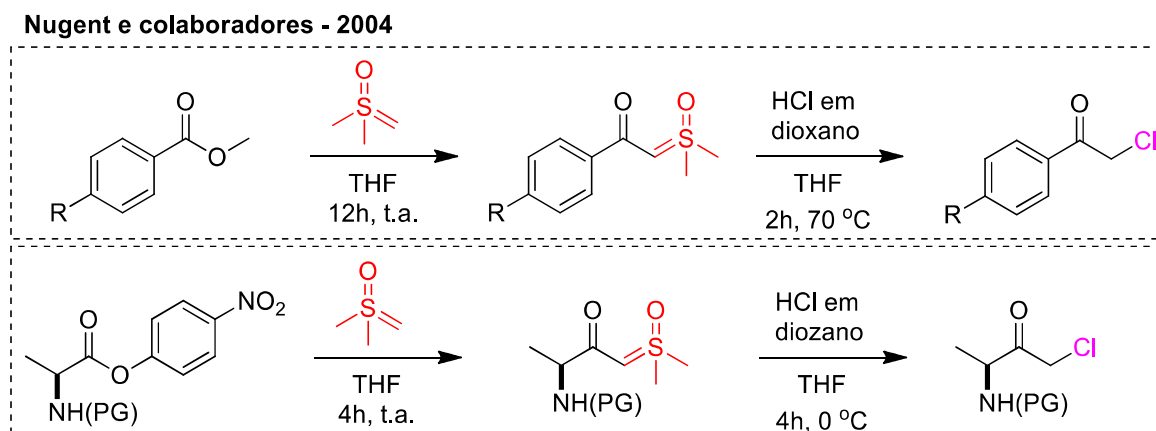
Nos últimos anos essa gama de reações vem aumentando, os íldeos sulfoxônios demonstraram ser blocos de construção versáteis, para a síntese orgânica, fornecendo acesso a moléculas complexas (Figura 35).^{206–212} Em particular, os íldeos sulfoxônios foram recentemente integrantes em destaque para as reações de ativação C-H, via catalise por metais de transição. Pode se destacar ainda as funcionalizações que levam a diversos tipos de cetonas heteroaromáticas e heterocíclicas (Figura 35, **A**, **B** e **C**).^{213–221} Além dessas transformações, esses íldeos podem ser arilados levando a íldeos pró-quirais ou a compostos com estruturas mais complexas (Figura 35, **D** e **E**).^{222–225}

Figura 35. Novas aplicações para íldeos de enxofre.



Uma aplicação interessante da química de íldeos de enxofre, que continua a receber pouca atenção, é a reação de íldeo sulfoxônio com HCl. Esta transformação leva a um importante intermediário sintético: a α -clorocetona.^{226–228} Nugent e colaboradores demonstraram em seus estudos uma nova abordagem para síntese de várias α -clorocetonas partindo de íldeos sulfoxônios. Estes íldeos de enxofre foram preparados a partir de ésteres alquílicos e aromáticos bem como de aminoésteres.²²⁸ Nesta abordagem a protonação do íldeo gera um sal de sulfoxônio reativo que, após o aquecimento, é atacado pelo contra-íon com deslocamento de DMSO, como demonstrado no Esquema 60.

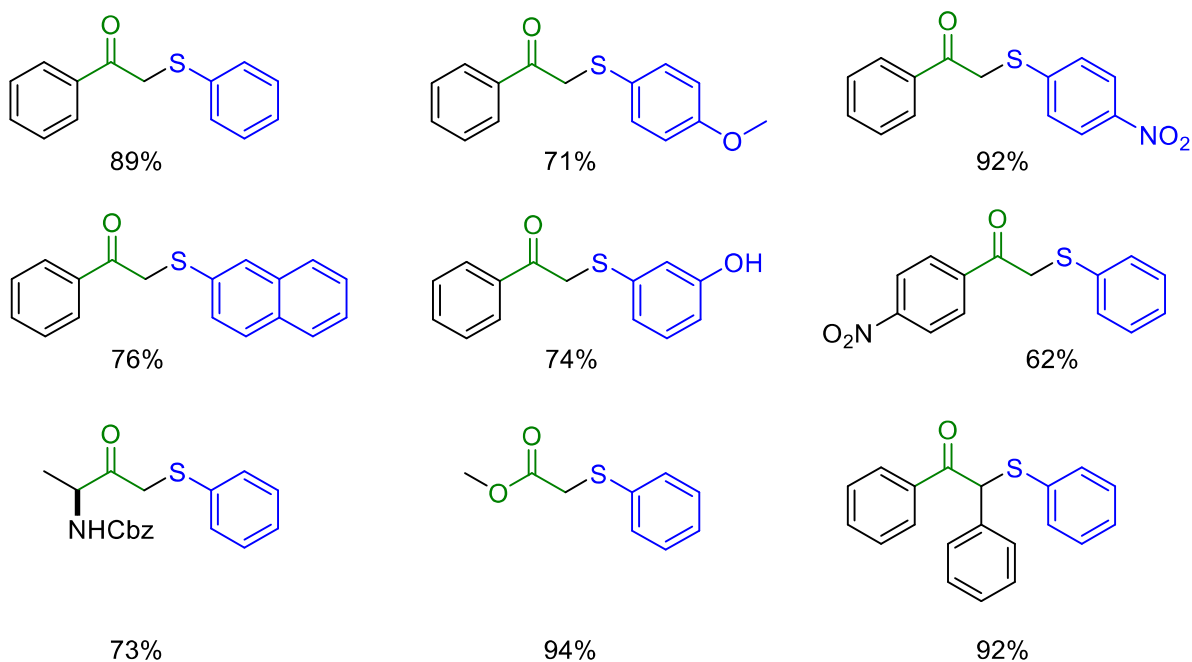
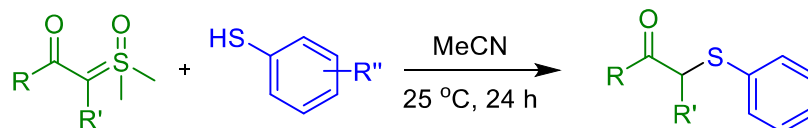
Esquema 60. Exemplos de aplicações de íldeos sulfoxônios e sulfônicos na síntese de α -clorocetonas.



Recentemente, Dias e Burtoloso desenvolveram uma nova metodologia para inserção S-H em íldeos sulfoxônios.²²⁹ No trabalho, foi determinado uma abordagem para a protonação do íldeo diferente de ácidos como o HCl. Neste caso, o próton era advindo de ácidos derivados dos ariltióis. O mecanismo é seguido com posterior ataque do enxofre no carbono α -cetona e saída de DMSO. Essa reação de inserção S-H ocorre em condições brandas e sem a necessidade de catalisadores metálicos, trazendo uma metodologia prática e muito eficaz para a obtenção de tioéteres em bons rendimentos, como mostrado abaixo no Esquema 61.

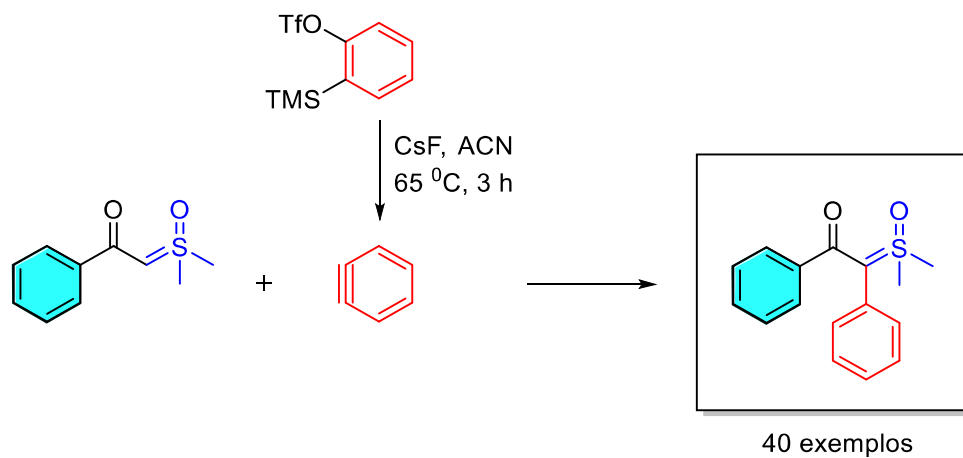
Esquema 61. Inserção S-H de tióis em íldeos sulfoxônios para a síntese de tioéteres.

Dias e Burtoloso - 2016



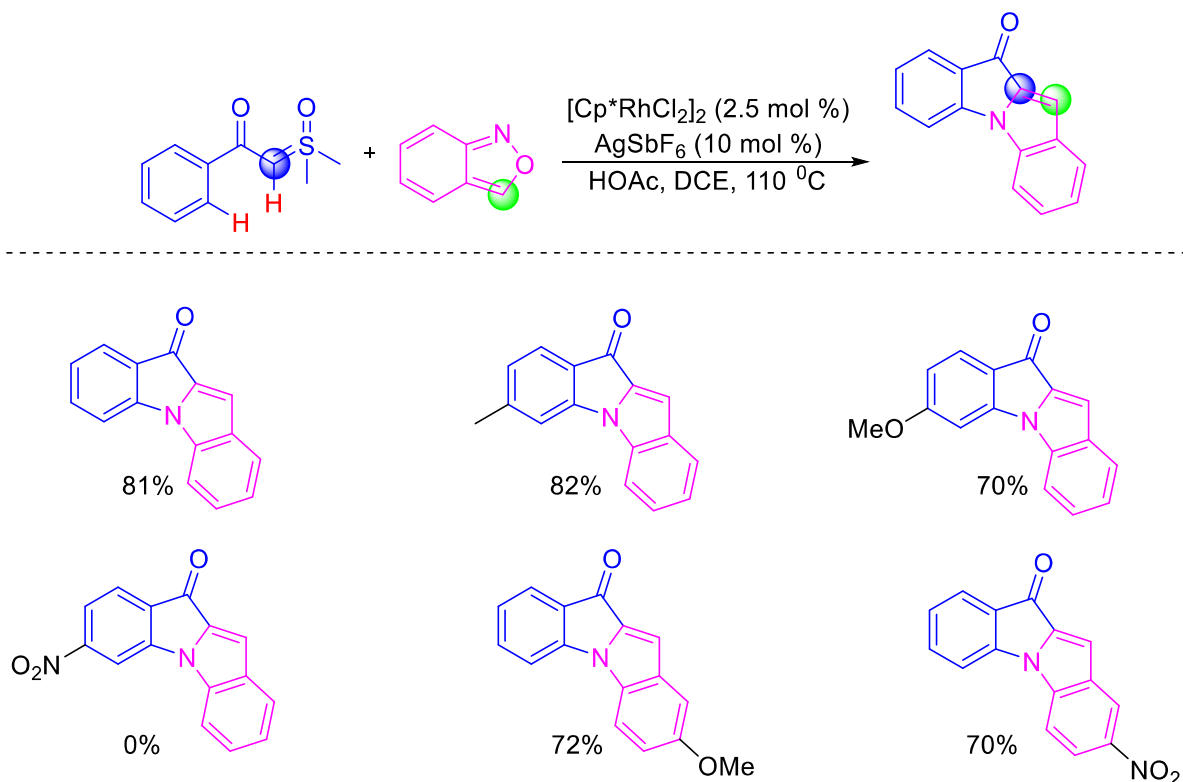
Outro trabalho de nosso grupo de pesquisa descreveu um protocolo com uma aplicação interessante desta química.²²⁵ Neste trabalho, foi relatado uma metodologia geral para a síntese de íldeos α -aril- β -cetossulfoxônio de forma simples e versátil, que pode levar ao acesso de vários derivados em bons rendimentos. Essa metodologia, descrita pela primeira vez, pode substituir métodos tradicionais que eram feitos utilizando diazo compostos.²³⁰ A reação consiste na arilação de íldeos β -cetossulfoxônio de forma fácil, utilizando a química de benzinos, permitindo a preparação de um amplo escopo dos íldeos pró-quirais (40 exemplos; com rendimentos de até 85%) (Esquema 62).

Esquema 62. Síntese de íldeos pro-quirais via química de benzino.

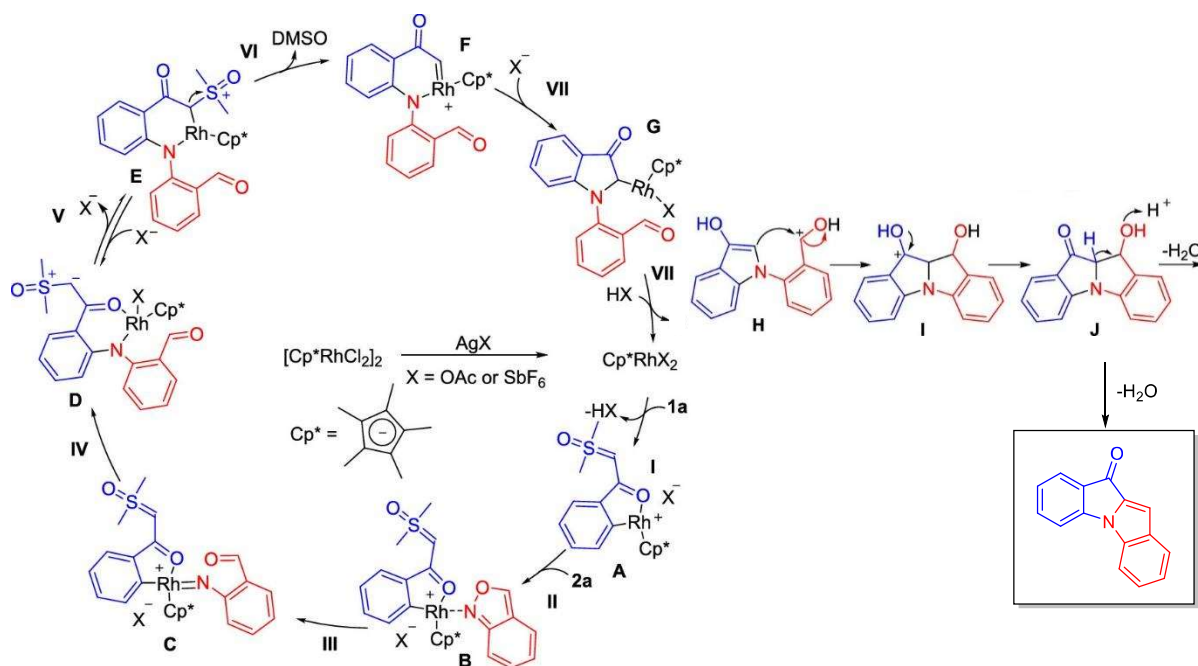


Em 2019, Cheng e colaboradores relataram uma reação de anelação catalisada por ródio entre íldeos β -sulfoxônio e antranils para sintetizar derivados de cetonas indólicas em moderados a bons rendimentos.²³¹ Esse protocolo é o primeiro deste tipo utilizando uma anelação do tipo [4+1] entre íldeo e antranils, fornecendo produtos com alto grau de complexidade e bons rendimentos (Esquema 63).

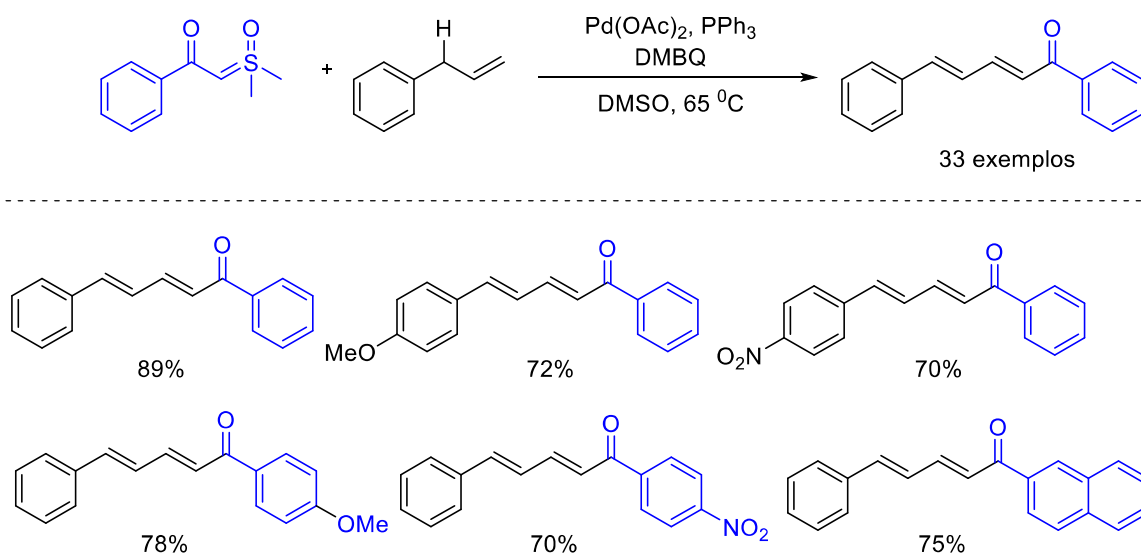
Esquema 63. Escopo de produtos indóis via ativação C-H de aril sulfoxônio.



Essa reação se procede com ativação C-H pelo ródio no hidrogênio *orto* do anel do ilídeo. Em seguida, a inserção do antranil produz uma espécie de nitreno de ródio (“Rh=N”) cíclico de cinco membros, que depois se transforma em uma espécie de ródio cíclica **D** e **E** de seis membros, via uma migração intramolecular. Assim, após a liberação de uma molécula de DMSO, uma nova espécie de carbeno “Rh=C” (**F**) é formada. Então, ocorre uma inserção N-H intramolecular (**F**) no carbeno para promover a anelação [4+1] e seguida formação do intermediário **G**. A protonação do intermediário **G** libera o catalisador Rh(III), para reentrar no ciclo catalítico. Finalmente, o intermediário enolato se transforma no produto através de uma condensação aldólica intramolecular (**H**, **I** e **J**) (Figura 36).

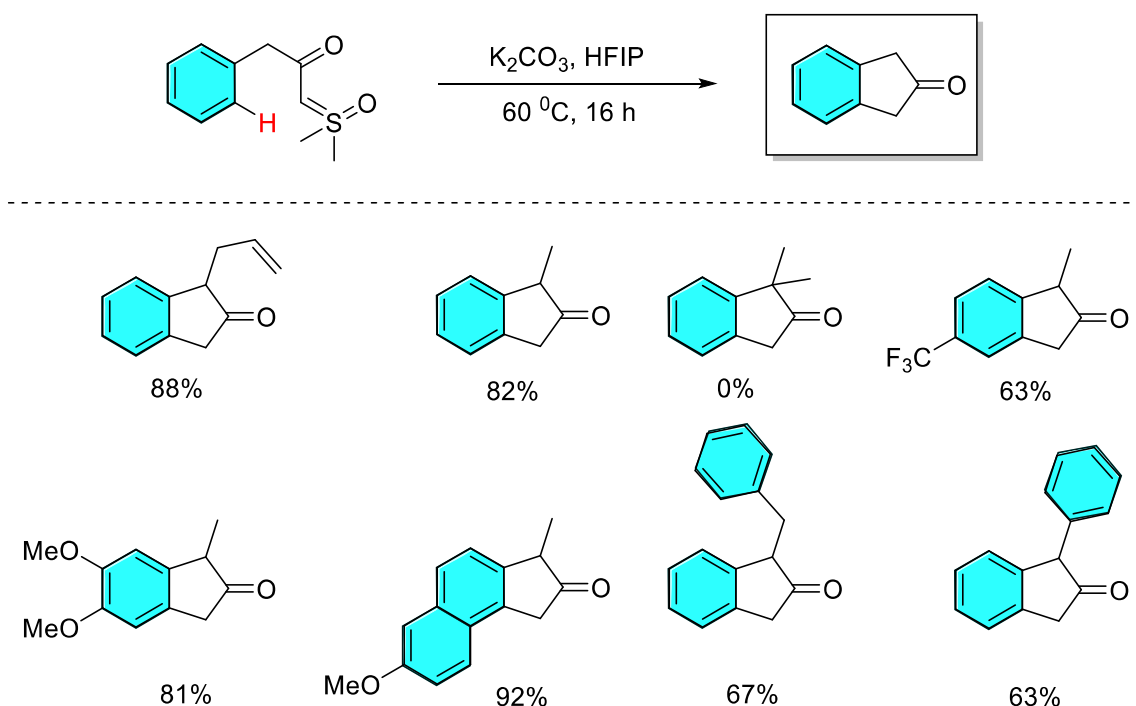
Figura 36. Proposta de mecanismo reacional.

Segundo exemplos de formação de carbeno por íldeos, Li e colaboradores demonstraram o primeiro exemplo de alilação oxidativa catalisada por paládio via íldeos β -cetossulfoxônio, para a síntese de várias dienonas conjugadas e funcionalizadas.²³² Esta estratégia apresentou um amplo escopo de substratos com 33 exemplos e rendimentos de até 90% diversidade de grupos funcionais e excelentes regioseletividades (Figura 37).

Figura 37. Escopo de produtos de alilação oxidativa.

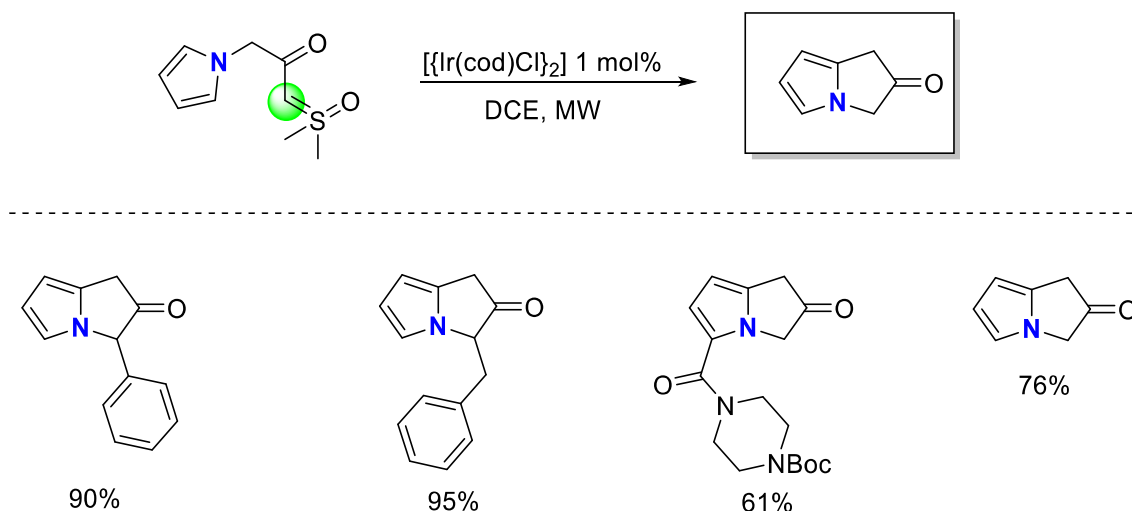
Seguindo as reações de funcionalização C-H, Christophe Aïssa e colaboradores descobriram uma ciclização interessante, trata-se de uma funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromático quimiosseletiva utilizando íldeos sulfoxônios.²³³ Os autores conseguiram uma reatividade específica do hidrogênio aromático, sem o uso de metais, demonstrando que os íldeos de enxofre possuem características bem distintas do seu análogo, os diazo compostos (Figura 38).

Figura 38. Produtos de ciclização intramolecular utilizando íldeos de enxofre.



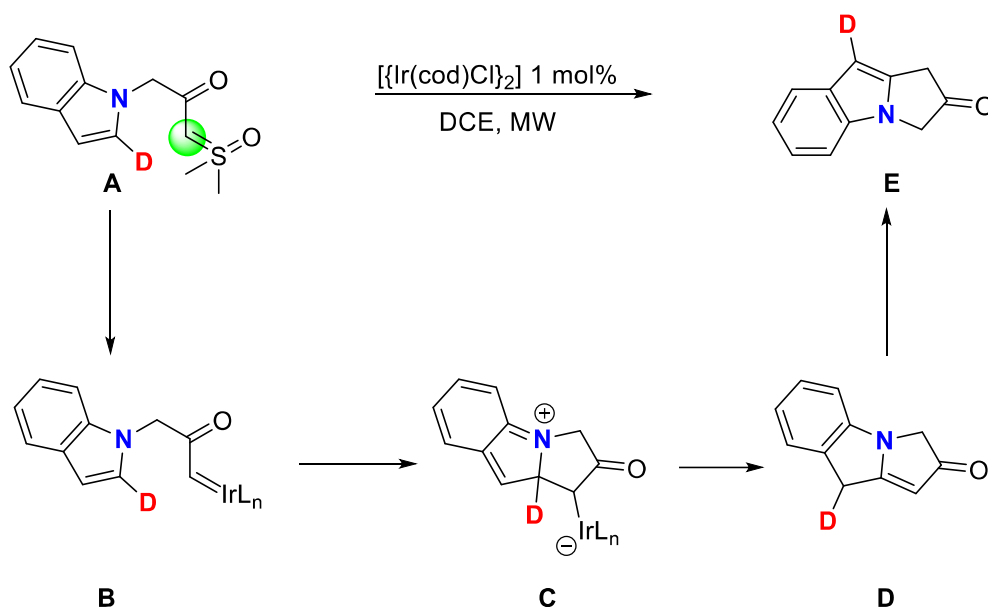
Na segunda parte do trabalho eles relataram uma funcionalização C-H em íldeos de enxofre via metal carbeno. Utilizando irídio para gerar o carbeno em micro-ondas, foi possível sintetizar uma série de indóis com bons rendimento e boa quimiosseletividade, como pode ser observado na figura 39.

Figura 39. Síntese de indóis via ílideo de enxofre e irídio carbeno.



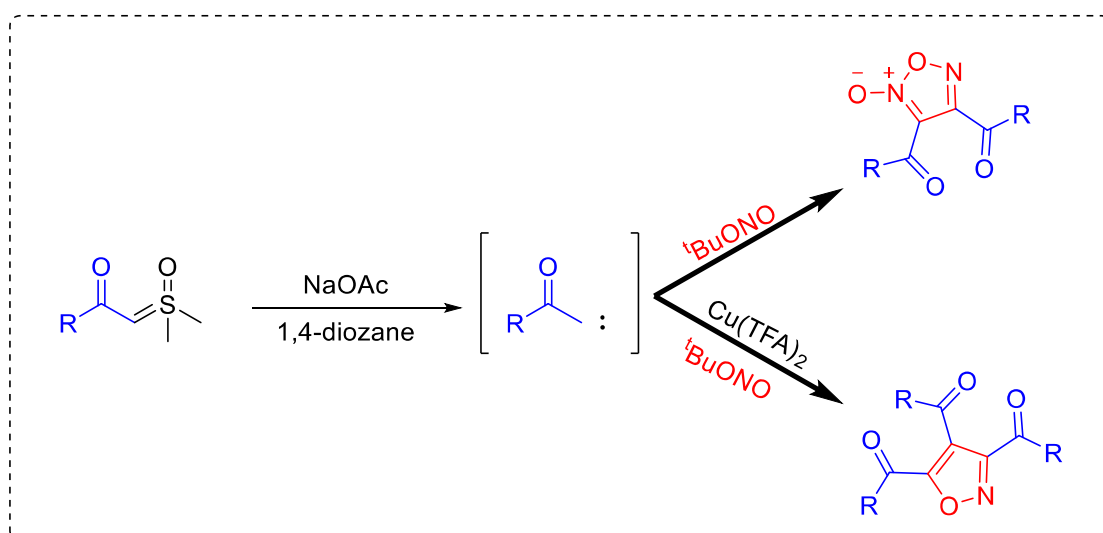
Para entender o mecanismo da reação catalisada pelo irídio foi feita a marcação do hidrogênio do indol com deutério (Produto **A**, Figura 40). Estes resultados sugerem que, na presença do catalisador, o ílideo sulfoxônio gera o carbeno **B** e esse intermediário poderia sofrer um ataque nucleofílico chegando ao intermediário **C**, que por sua vez, sofreria uma rápida migração 1,2 do deutério seguida da eliminação do metal para o composto **D**, que segue via uma re-aromatização e migração de deutério para gerar facilmente o produto observado (**E**) (Figura 40).

Figura 40. Mecanismo proposto para a ciclização intramolecular catalisada por irídio.



Song e colaboradores desenvolveram a primeira reação do tipo [2+1+1] de íldeos sulfoxônios para a divergente síntese de furoxanos e isoxazóis.²³⁴ Quando a reação foi realizada usando NaOAc, como base, sem catalisador metálico, duas moléculas de íldeos sulfoxônios e duas moléculas de ^tBuONO (nitrito de *t*-butila) foram incorporados ao produto, no qual uma variedade de furoxanos foi alcançada com bons rendimentos e amplo escopo de substratos. Quando a reação foi conduzida usando Cu(TFA)₂ como catalisador, três moléculas de íldeo e uma molécula de ^tBuONO foram incorporados ao produto e isoxazóis, contendo três grupos carbonila, foram construídos em um único pote. O protocolo atual apresenta uma operação simples, materiais acessíveis e bons rendimentos (Figura 41).

Figura 41. Síntese divergente de furoxanos e isoxazóis.



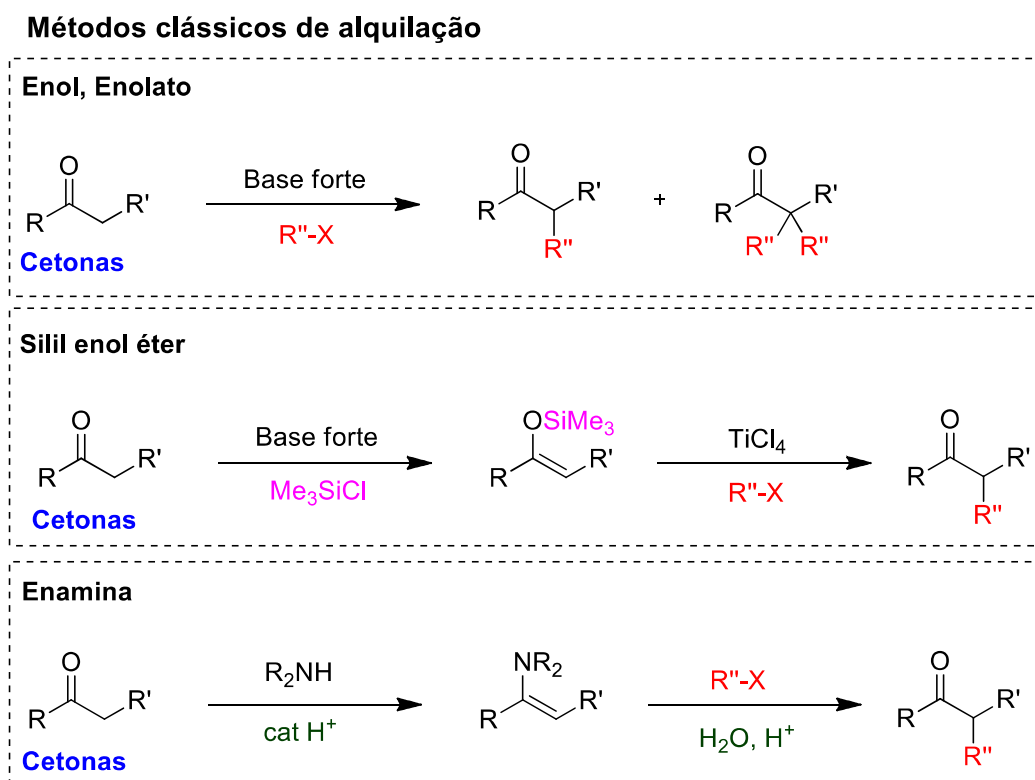
Vale ressaltar que os derivados do furoxano apresentam bioatividades como anticâncer,^{235–237} antibacteriano,²³⁸ anti-inflamatório²³⁸ dentre outras.^{236,239,240} Quanto aos isoxazóis, o anel de isoxazol ocupa a 33ª posição entre os 351 sistemas de anéis em medicamentos comercialmente disponíveis, o que sem dúvida representa um dos esqueletos mais importantes em produtos farmacêuticos e agroquímicos.²³⁸

Uma outra aplicação interessante desta química está na síntese de α -halocetonas onde, apesar de apresentarem um grande potencial de aplicações em síntese, os íldeos de enxofre ainda são pouco numerosos e poucos são os trabalhos descritos na literatura para esses fins.

1.3 Reação de α -alquilação-halogenação e di-halogenção geminal de cetonas

As α -halocetonas foram primeiramente obtidas e descritas já no final do século XVIII.²⁴¹ Tendo em vista sua alta reatividade e versatilidade em síntese orgânica para a preparação de compostos de várias classes, têm atraído cada vez mais atenção da comunidade científica.^{242–249} Muitas informações que descrevem a síntese e a química das α -halocetonas encontram-se amplamente descritas na literatura. A maioria dos métodos preparatórios permanecem limitados às halogenações eletrofílicas de cetonas e ao uso de reagentes perigosos ou reativos. Esses métodos sempre empregam intermediários de enol, enolato, enamina ou silil enol éter (Figura 42).^{242,243,252,244–251}

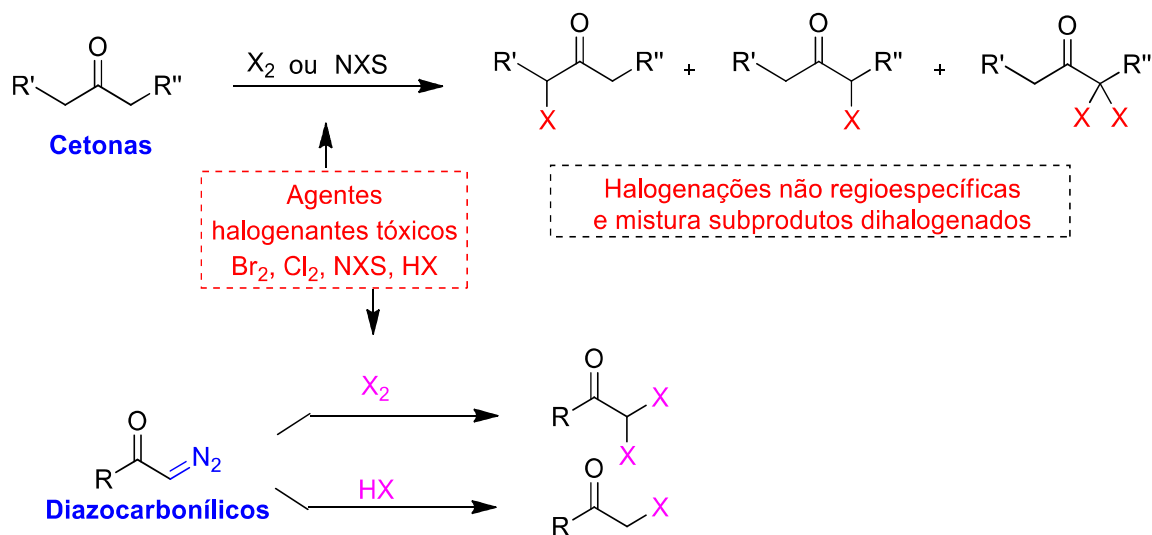
Figura 42. Exemplos de reações de alquilação de cetonas.



Para o preparo de halocetonas alifáticas com bromo, cloro ou iodo substituídos na posição α -carbonílica, o protocolo mais empregado faz o uso de halogênio molecular²⁵³ ou ainda *N*-halosuccinimidas.²⁵⁴ Essas abordagens, em sua maioria, têm-se como principais inconvenientes a toxicidade dos reagentes e a formação de subprodutos di-halogenados ou halogenações não regioespecíficas. Outros reagentes como haletos de vinila,²⁵⁵ que são similares podem ser empregados, entretanto, seu preparo não é fácil. Quando se trata de

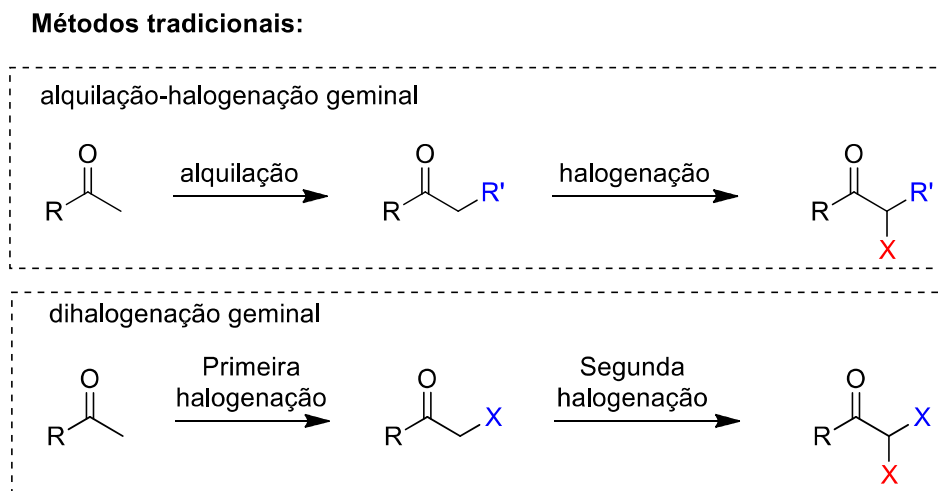
halocetonas mais complexas as reações envolvem compostos diazocarbonílicos e as limitações desta classe de compostos já foram demasiadamente abordadas na literatura. Todavia, o uso de ílideos sulfoxônios para o preparo de halocetonas ainda são minoria na literatura (Figura 43).

Figura 43. Principais precursores sintéticos das α -halocetonas.



Pior ainda são os métodos utilizados para preparar cetonas di-halogenadas geminais de forma seletiva em uma única etapa. Poucos exemplos representativos são conhecidos.^{172,256,257} Geralmente, os halogênios são adicionados individualmente ou através de duas reações separadas. Finalmente, para o nosso melhor conhecimento, a literatura não fornece nenhum método direto para a ligação tanto de um grupo alquila como de um átomo de halogênio α a uma cetona, para sintetizar halocetonas mais complexas (Figura 44).

Figura 44. Preparação de α,α -alquilação-halogenação e di-halocetonas geminais através de métodos tradicionais.

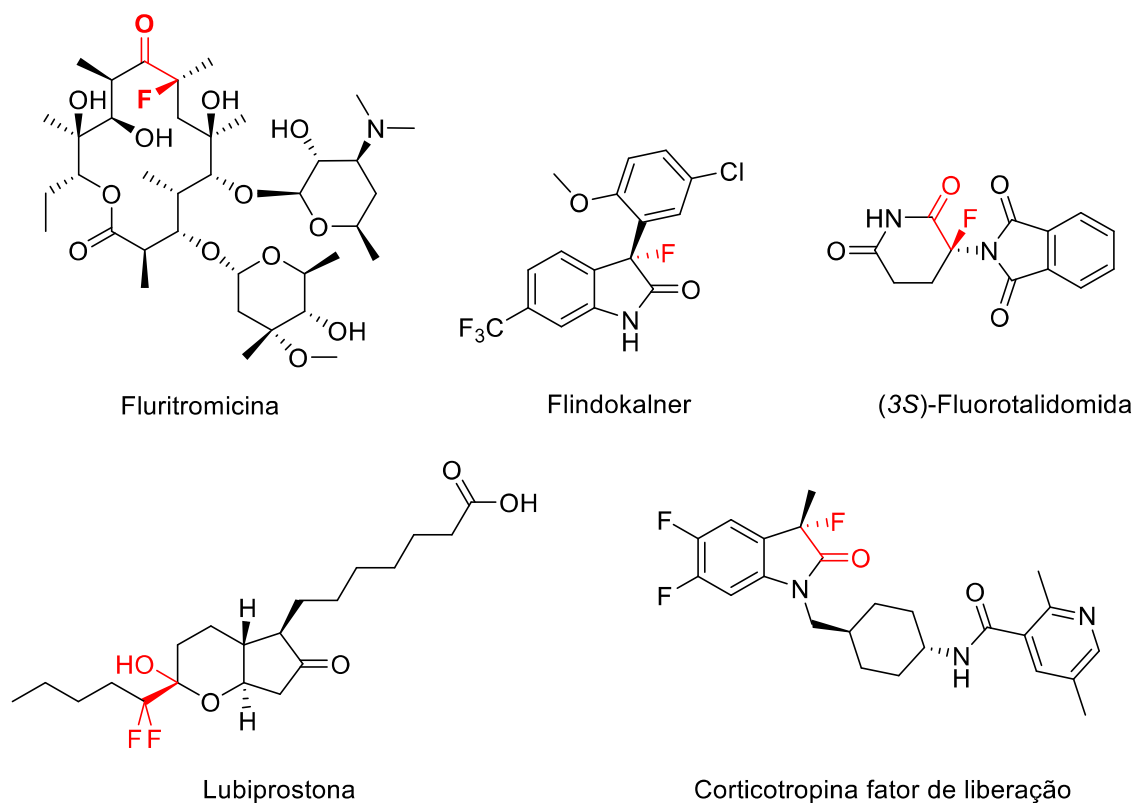


1.3 Aplicações de α -halocetonas

O flúor é importante na química medicinal pois, a introdução de flúor nas moléculas bioativas podem, frequentemente, levar a uma melhora na afinidade da ligação, estabilidade metabólica e biodisponibilidade.^{258–261} Atualmente, cerca de 20% dos produtos farmacêuticos no mercado contêm pelo menos um átomo de flúor. Nesse contexto, a porção α -fluorocetona é um objetivo estrutural privilegiado que é encontrado em muitas moléculas bioativas e candidatos a medicamentos, como pode ser observado na Figura 45.^{259,262–266}

Um exemplo interessante é o fármaco Fluritromicina, lançado em 1997, que é um análogo da eritromicina e foi desenvolvido para o tratamento de gastrite, uma condição que pode levar a úlceras. A Fluritromicina tem uma meia-vida, em meio biológico, mais longo, melhor biodisponibilidade e alcança concentrações teciduais mais altas do que a eritromicina *in vivo* (Figura 45).²⁶¹

Figura 45. Exemplos de compostos bioativos contendo flúor²⁶⁷



Flindokalner (BMS 204352; MaxiPost™) é um agente neuroprotetor com potencial no tratamento de acidente vascular cerebral desenvolvido por Bristol-Myers Squibb.²⁶⁸ O Flindokalner reduziu significativamente a quantidade de infarto cortical em animais com acidente vascular cerebral (Figura 45).

Verificou-se que o análogo (3S)-fluorotalidomida é um inibidor mais ativo no fator de necrose tumoral- α (TNF- α) do que a (3R)-fluorotalidomida ou a talidomida racêmica (Figura 45).²⁶¹

Já a Lubiproston é um análogo difluorado da prostaglandina E1, aprovado pela FDA (2006) para o tratamento da constipação idiopática crônica em adultos. A Lubiproston foi desenvolvido pela Sucampo Pharmaceuticals e comercializado em colaboração com a Takeda (Figura 45).²⁶³

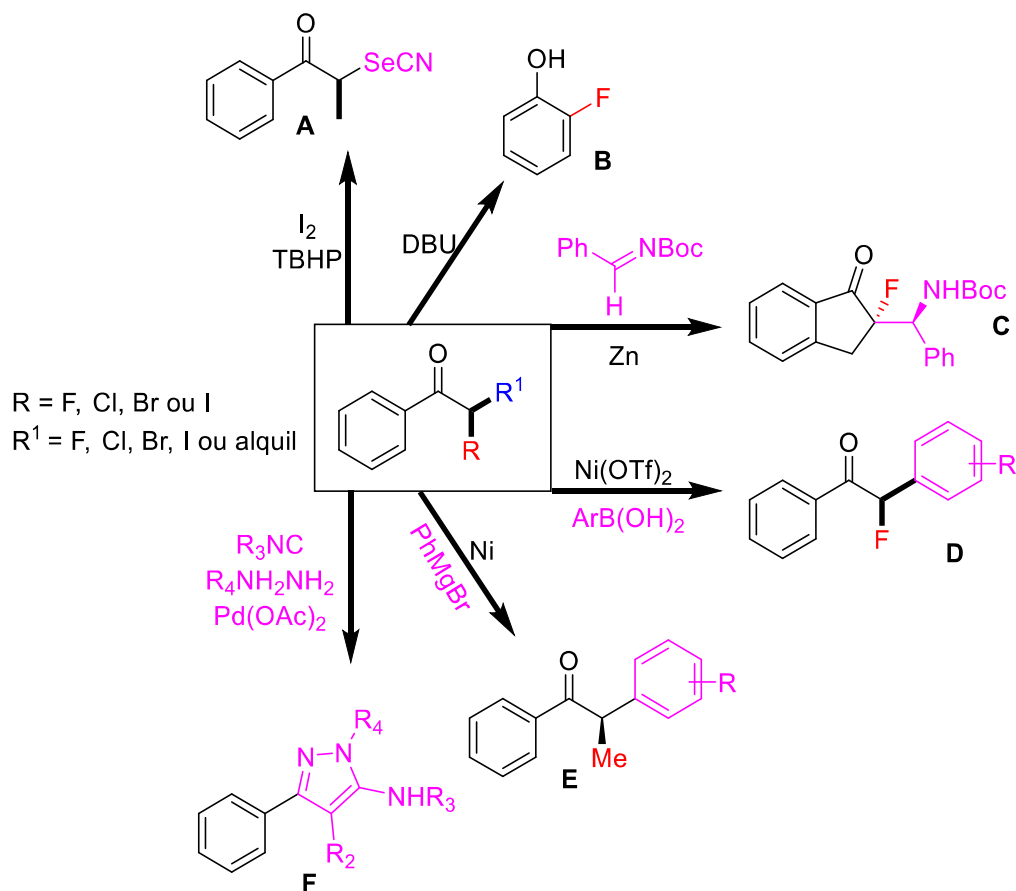
A Corticotropina está atualmente sob investigação para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, depressão e outras condições. Neste caso, essa fluorocetona se mostrou um ótimo precursor para se ligar em um fator de liberação da Corticotropina (Figura 45).²⁶⁹

A aplicabilidade como bloco de construção em síntese orgânica é notável para esses compostos, na Figura 46 é demonstrado uma série de reações para as α -halocetonas. Essas estruturas podem levar a compostos como as α -selenocianocetona, via uma reação de substituição nucleofílica em uma α -iodocetona (**A**).²⁷⁰ Já Yasui e colaboradores estudaram uma nova abordagem alternativa para a síntese de *o*-fluorofenóis. Eles descobriram que a difluorocetona, gerada a partir de α -diazociclohexenonas com Selectfluor e Et₃N.3HF, podem sofrer uma eliminação e tautomerização para proporcionar os *o*-fluorofenóis de maneira regioseletiva e rápida (**B**).²⁷¹

Outra aplicação interessante foi reportada por Trost, onde se trata da reação de Mannich catalisada por zinco, usando fluorocetonas aromáticas como nucleófilos, para a construção direta de enantio e diastereosseletiva β -fluoroamina com carbono tetrassubstituído. Essa reação fornece uma nova abordagem para a preparação de produtos farmacêuticos relevantes que possuem centros quaternários substituídos (**C**).²⁷²

Wu e colaboradores relataram uma reação de acoplamento catalisada por níquel de α -bromo- α -fluorocetonas com ácidos arilborônicos, que forneceu um caminho eficiente para acessar 2-fluoro-1,2-diarilcetonas com altos rendimentos (**D**).²⁷³ Explorando a reação do tipo Kumada, catalisadas por um complexo de níquel com um ligante quiral bis(oxazolina), Fu e Yin exploraram o uso de α -bromocetonas racêmicas para a síntese de metil-aril-cetonas com altos excessos enantioméricos (**E**).²⁷⁴ Por último, Zhu em 2017 relatou uma reação catalisada por paládio entre α -halocetonas e isocianetos para produzir α -oxo-cetaniminas através da eliminação de β -hidreto do intermediário β -oxo-imidoloil. A reação dessas α -oxo-cetaniminas, relativamente estáveis, com nucleófilos do tipo: hidrazinas, ácidos hidrazóicos, aminas e reagentes de Grignard, proporcionaram pirazóis e tetrazóis em bons rendimentos, via cicloadição do tipo [3 + 2] (**F**).²⁷⁵

Figura 46. Aplicações de α -halocetonas em síntese orgânica.

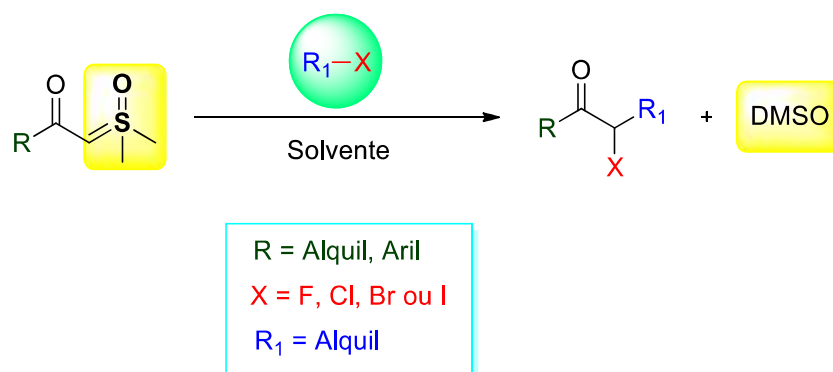


Desta forma, neste capítulo, foi investigada novas metodologias para a aplicação de íldeos de enxofre no desenvolvimento de reações nucleofílicas e eletrofílicas. Se estudou detalhadamente sua reação frente a diferentes haletos de alquila, visando à preparação direta de halocetonas alquiladas geminais. Também foi estudado uma nova metodologia para a preparação de α -di-halocetonas (com F, Cl, Br ou I) de forma direta, sendo os mesmos halogênios ou halogênios diferentes no carbono geminal. Além disso, os íldeos sulfoxônios são sólidos cristalinos muito estáveis e seguros, podem ser facilmente preparados em quantidades de quilogramas,²⁷⁶ tornando-os atraentes para aplicações industriais.

2. Objetivos

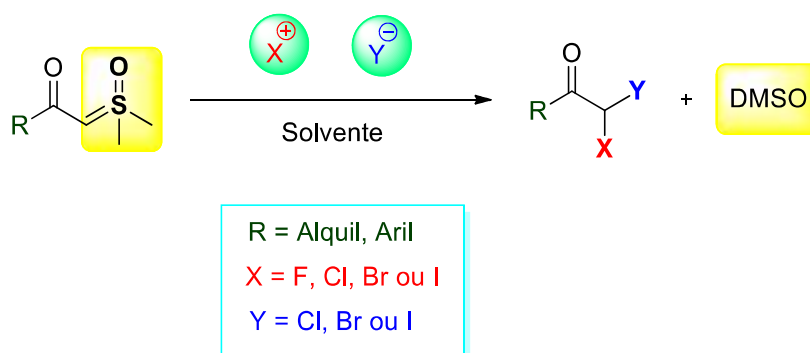
- 2.1 Estudar a reação de α,α -alquilação-halogenação de cetonas, em uma única etapa, utilizando a química de íldeos sulfoxônios. Estudo do mecanismo da reação por efeito isotópico cinético secundário;

Esquema 64. Proposta para reação de α,α -alquilação-halogenação de íldeos sulfoxônios.



- 2.2 Desenvolver uma metodologia para a preparação direta de cetonas α,α -dihalogenadas utilizando íldeos sulfoxônios.

Esquema 65. Proposta de α,α -dihalogenação de cetonas utilizando íldeos sulfoxônios.

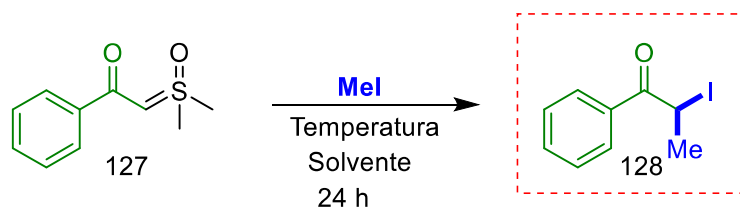


3. Resultados e Discussão

3.1 Estudos para a preparação direta de cetonas α,α -alquiladas-halogenadas utilizando ilídeos sulfoxônios

Os estudos foram iniciados afim de obter o produto de halogenação alquilação de forma direta, para tanto, foi utilizado como modelo o ilídeo sulfoxônio **127**. Assim, como pode ser observado na Tabela 12 entrada 1, iodeto de metila foi escolhido como o agente alquilante e o produto de halogenação/alquilação **128** foi obtido em 22% de rendimento, em 24h de reação, utilizando 1 equiv. do iodeto de metila. Empolgados com esse resultado, decidiu-se elevar a quantidade do agente alquilante para 2 equiv. e obteve-se o produto com rendimento de 38% (entrada 2). Deixando a reação por mais tempo, 48h, o que se observou foi uma série de produtos de degradação e o rendimento reduziu para 15%. Escolhido o melhor tempo sendo de 24h decidiu-se avaliar o melhor solvente e foram testados uma série, como pode ser visto nas entradas 2, 8 e 10, (ACN, THF e CHCl_3) esses solventes apresentaram rendimentos bem semelhantes. Assim, foi decidido estudar um aumento de temperatura para esses três solventes. Como pode ser observado na entrada 11 à 40 °C em THF o produto **128** foi isolado em 62% de rendimento e sendo escolhido THF como o melhor solvente. O próximo passo foi avaliar a quantidade ideal do agente alquilante para o melhor performance de consumo do ilídeo. Desta forma, mesmo aumentando a quantidade de MeI para 3 equiv. ou 5 equiv. não foi possível aumentar a quantidade de produto. Alterando a temperatura para 60 °C não houve uma melhora do rendimento de **128** (entrada 17), mesmo deixando mais tempo (entrada 18). Definidos o melhor solvente (THF), temperatura (40 °C) e tempo reacional (24 h), estudaram-se diferentes concentrações. Assim, mesmo mais concentrada ou mais diluída a reação não houve melhora no rendimento do produto de interesse (entradas 21 e 22). Outra tentativa foi utilizar uma quantidade a mais de iodeto no meio reacional para tentar acelerar a halogenação e aumentar o rendimento de **128** (entrada 23). Porém, acrescentando uma quantidade do sal de iodeto de potássio (KI) não alterou a formação do produto. Interessantemente, nas condições mostradas na entrada 13 usando ACN-d_3 , aplicando a melhor condição otimizada, o rendimento calculado diretamente por RMN (usando um padrão interno) foi de 74% (entrada 24), indicando alguma perda ou degradação durante a purificação da reativa e volátil halocetona **128**. Além disso, quando se repetiu a entrada 11 em uma escala maior (1,0 g de **127**) e foi observado um rendimento isolado de 71%, entrada 25.

Tabela 12 Otimização da reação de α,α -alquilação-halogenação do ílide sulfonídeo 127.



Entrada	Solvente	Temperatura	Tempo	MeI	Rendimento (%) ^[a]
1	ACN	t.a.	24h	1 equiv.	22
2	ACN	t.a.	24h	2 equiv.	38
3	ACN	t.a.	48h	2 equiv.	15 ^b
4	Acetona	t.a.	24h	2 equiv.	32
5	DMSO	t.a.	24h	2 equiv.	33
6	MeOH	t.a.	24h	2 equiv.	--
7	AcOEt	t.a.	24h	2 equiv.	28
8	THF	t.a.	24h	2 equiv.	48
9	Dioxano	t.a.	24h	2 equiv.	33
10	CHCl ₃	t.a.	24h	2 equiv.	44
11	THF	40	24h	2 equiv.	62
12	CHCl ₃	40	24h	2 equiv.	38
13	ACN	40	24h	2 equiv.	51
14	THF	40	24h	1 equiv.	41
15	THF	40	24h	3 equiv.	63
16	THF	40	24h	5 equiv.	52
17	THF	60	24h	2 equiv.	50
18	THF	60	4h	2 equiv.	38
19	THF	40	12h	2 equiv.	46
20	THF	40	48h	2 equiv.	48
21	THF	40	24h	2 equiv.	39 ^[b]
22	THF	40	24h	2 equiv.	37 ^[c]
23	THF	40	24h	3 equiv.	56 ^[d]
24	ACN-d ₃	40	24h	2 equiv.	74 ^[e]
25	THF	40	24h	2 equiv.	71 ^[f]

[a] Rendimento isolado, as reações foram realizadas com uma escala de 0,3 mmol e conc. 1 M. [b] conc. 0,5 M.

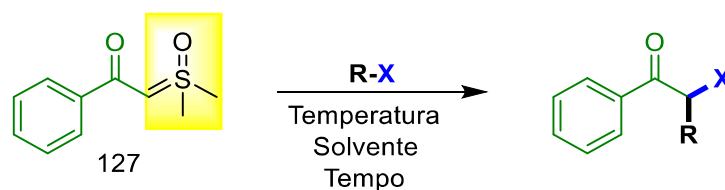
[c] conc. 2 M. [d] 20 mol% KI. [e] Não isolado; Rendimento por RMN utilizando 1,2,4,5-tetrametilbenzeno


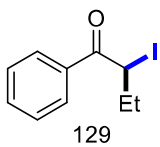

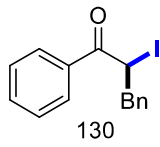

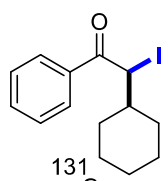

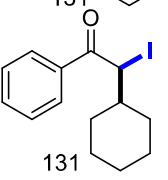

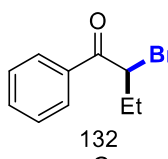

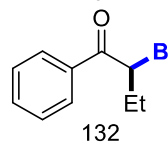
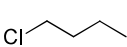
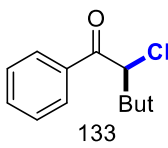

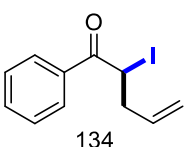
como padrão interno. [h] Repetição da entrada 11 em uma escala maior (1,0 g de **60**, 5,1 mmol).

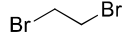
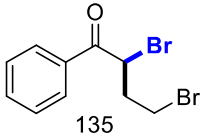

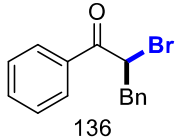

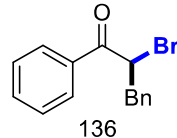

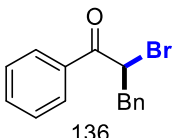

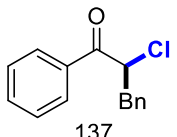

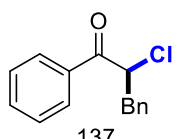

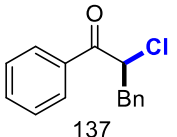
Em seguida, propôs-se estudar um escopo para a reação investigando inicialmente a reação entre o ílideo **127** e vários iodetos de alquila, cloretos de alquila e brometos de alquila (Tabela 13). A reação com iodeto de etila e iodeto de benzila, utilizando as condições da entrada 11 da Tabela 12, proporcionou a formação das iodocetonas alquiladas em 42 e 66% de rendimentos isolados (entradas 1-2, Tabela 13). A reação com iodeto de alquila secundário ou com cloretos e brometos de alquila alifáticos não produziu os produtos esperados, apenas o material de partida foi recuperado (entradas 3-9).

Quando essas reações foram realizadas a temperaturas mais elevadas, tempos reacionais prolongados ou em outros solventes não houve alteração nos resultados. A baixa reatividade ou impedimento estérico foram os prováveis impedimentos para que a reação não ocorresse. Essa hipótese foi comprovada quando se foram utilizados brometo de benzila e cloreto de benzila, que são mais reativos, proporcionou os produtos halogenados alquilados com rendimentos de 40% e 25%, respectivamente (entradas 10 e 14). Interessantemente, ao se alterar o solvente para ACN e aumentar a temperatura para 40 °C melhorou o rendimento para 64% e 31%, respectivamente (entradas 11 e 14). Entretanto, o rendimento foi ainda melhor com o aumento da temperatura para 80 °C (80% e 81%, respectivamente) (entradas 12 e 15).

Tabela 13. Estudo de escopo entre ílideo **127** e vários haletos de alquila.



Entrada	Haletos de Alquila	Solvente	Temperatura (°C)	Produto	Rendimento (%) ^{a,b}
1		THF	40	 129	42
2		THF	t.a.	 130	60
3		THF	40	 131	MP recuperado
4		ACN	80	 131	MP recuperado
5		ACN	40	 132	MP recuperado
6		ACN	80	 132	MP recuperado
7		ACN	80	 133	MP recuperado
8		ACN	40	 134	MP recuperado

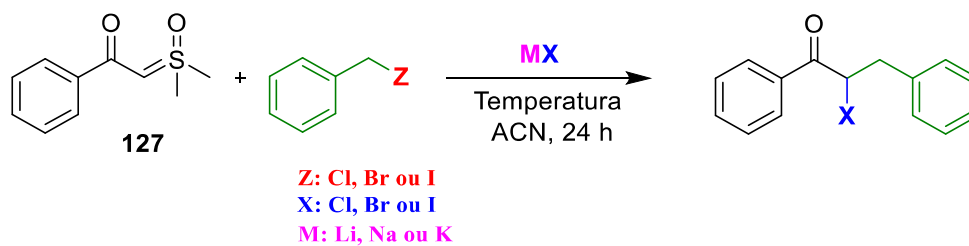
9		ACN	80		MP recuperado
10		THF	40		40
11		ACN	40		64
12		ACN	80		80
13		THF	40		25
14		ACN	40		31
15		ACN	80		81

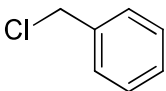
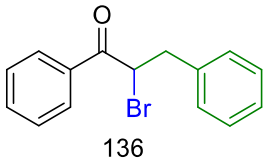
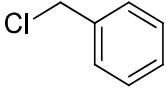
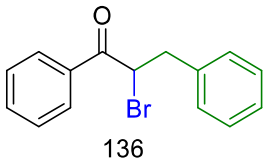
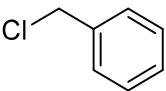
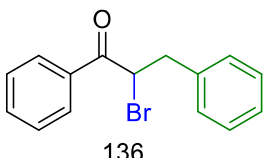
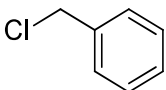
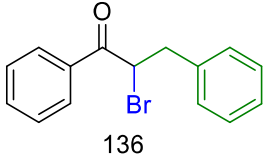
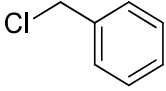
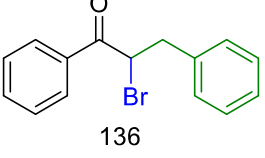
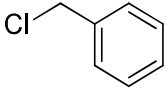
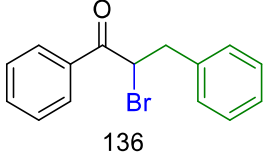
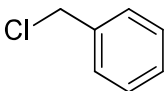
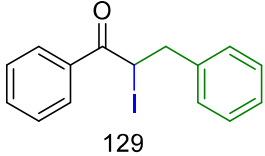
^aRendimento isolado; ^bA reação foi realizado utilizando 0,1 mmol do ilídeo **127**, 2 eq. do agente alquilante, solvente, temperatura e tempo.

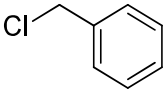
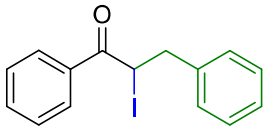
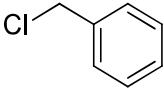
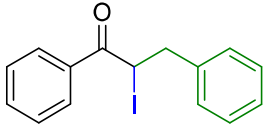
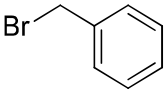
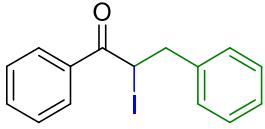
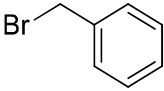
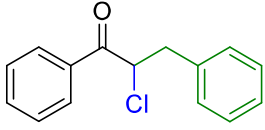
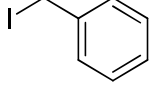
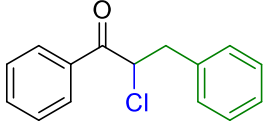
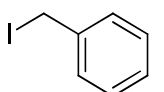
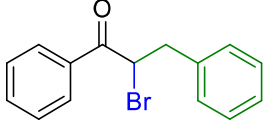
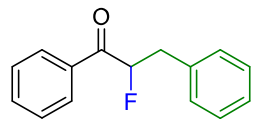
Após definida a melhor condição para de α,α -alquilação-halogenação do ilídeo sulfoxônio (Tabela 12, entrada 11) e expandido o escopo para vários iodetos, brometos e cloretos de alquila (Tabela 13), foi desafiado fazer a troca do halogênio α -cetona no próprio meio reacional. Desta forma poder-se-ia acessar qualquer um dos haletos (I, Br ou Cl) trocando apenas o sal do halogeneto requerido, independente do agente alquilante disponível. Assim, os testes foram iniciados utilizando a melhor condição reacional para alquilação/halogenação estudada anteriormente (entrada 11 da Tabela 12). Para esse teste inicial usou-se o ilídeo **127**, cloreto de benzila, LiBr, 40 °C por 24 h, como pode ser observado na entrada 1 da Tabela 14, o

produto bromado foi acessado em 23% de rendimento. Trocando o sal para NaBr o rendimento foi de 28% (entrada 2), quando se utilizou KBr o rendimento foi de 33%. O KBr como o melhor sal para acessar o produto bromado. Deste modo, aumentou-se a quantidade de sal para 3 eq. e o rendimento foi para 33%. Já quando se utilizou de 5 eq. do sal o rendimento foi de 51% (entrada 6). Observando que havia muito material de partida presente no final da reação, o próximo passo foi elevar a temperatura para 80 °C e desta forma conseguiu-se obter um rendimento de 58% do produto bromado (entrada 7). Diante disso, ficou definida a entrada 7 como as melhores condições reacionais para troca do halogeneto de cloreto para brometo. Resolveu-se então aplicar este método para troca de cloreto para iodeto, utilizando KI. Entretanto, o rendimento não foi satisfatório e uma série de subprodutos se formou na reação, provavelmente pela alta temperatura utilizada e levando em conta que os produtos α -iodocetonas são bastante instáveis (entrada 8). Assim, resolveu-se baixar a temperatura para 40 °C e houve uma melhora no rendimento (entrada 9). Quando se fez a reação a temperatura ambiente o produto iodado foi obtido com bom rendimento de 51% (entrada 10). Da mesma forma, utilizando brometo de benzila e iodeto de potássio foi realizada a temperatura ambiente e obteve-se o produto em bom rendimento de 61% (entrada 11). Para troca utilizando o sal de cloro e brometo de benzila foi necessário utilizar 80 °C de temperatura e o rendimento foi de 50% (entrada 12). O mesmo foi feito para o iodeto de benzila com KCl e KBr, obtendo os produtos de troca de halogênio em ótimos rendimentos de 56 e 54%, respectivamente (entradas 13 e 14). Não foi possível obter o produto da troca quando se utilizou fluoreto de potássio (entrada 15).

Tabela 14. Otimização das condições reacionais para a alquilação seguida de troca de halogênio.



Entrada	MP	MX	T (°C)	Produto	Rend.(%) ^a
1		LiBr	40	 136	23
2		NaBr	40	 136	28
3		KBr	40	 136	33
4		3 eq. KBr	40	 136	42
6		5 eq. KBr	40	 136	51
7		5 eq. KBr	80	 136	58
8		5 eq. KI	80	 129	33

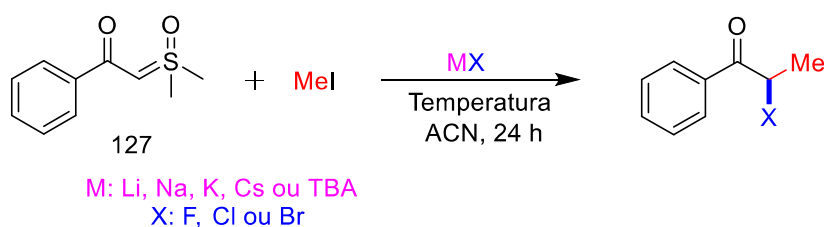
9		5 eq. KI	40		35
				129	
10		5 eq. KI	t.a		50
				129	
11		5 eq. KI	t.a		61
				129	
12		5 eq. KCl	80		50
				137	
13		5 eq. KCl	80		56
				137	
14		5 eq. KBr	80		54
				136	
15	BnI ou BnBr	KF	80		--
				138	

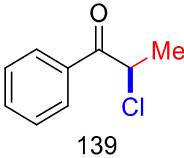
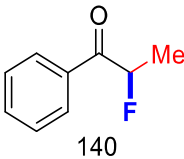
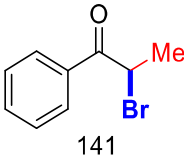
^aRendimento isolado; ^b A reação foi realizada utilizando 0,1 mmol do ílideo **127**, 2 eq. do agente alquilante, X eq. do sal e ACN.

Conforme ilustrado na entrada 5 da Tabela 13, a reação com cloretos e brometos de alquila alifáticos não conseguiu proporcionar as respectivas clorocetonas e bromocetonas alquiladas. Desta forma, este problema poderia ser contornado utilizando a ideia de troca de halogênio, conforme a proposta a cima (Tabela 14). Assim, essa ideia foi investigada para o iodeto de metila fazendo a troca para cloreto, brometo ou fluoreto (Tabela 15). Como pode ser observado na entrada 1 da Tabela 15, o primeiro teste foi feito utilizando iodeto de metila, KCl, acetonitrila a 40 °C, porém, não foi possível obter o produto de interesse. O mesmo aconteceu para os sais NaCl, LiCl e CsCl, entradas 2, 3 e 4, respectivamente. Por fim, o produto de troca de halogênio foi obtido quando se utilizou o TBACl em 32% de rendimento (entrada 5).

Todavia, observou-se uma grande quantidade de subprodutos. Diante disso, resolveu-se diminuir a temperatura e assim foi obtido o produto clorado com 56% de rendimento (entrada 6). O rendimento foi ainda melhor quando se usou 4 equivalente do TBACl (entrada 7). Diminuindo a quantidade do TBACl não houve melhora no rendimento reacional (entradas 8 e 9). Escolhida a melhor condição reacional (entrada 7) aplicou-se para o TBAF e TBABr, obtendo assim os produtos de fluoração e bromação com bons rendimentos de 47 e 63%, entradas 10 e 11, respectivamente (Tabela 15).

Tabela 15. Otimização das condições reacionais para a alquilação seguida de troca de halogênio.

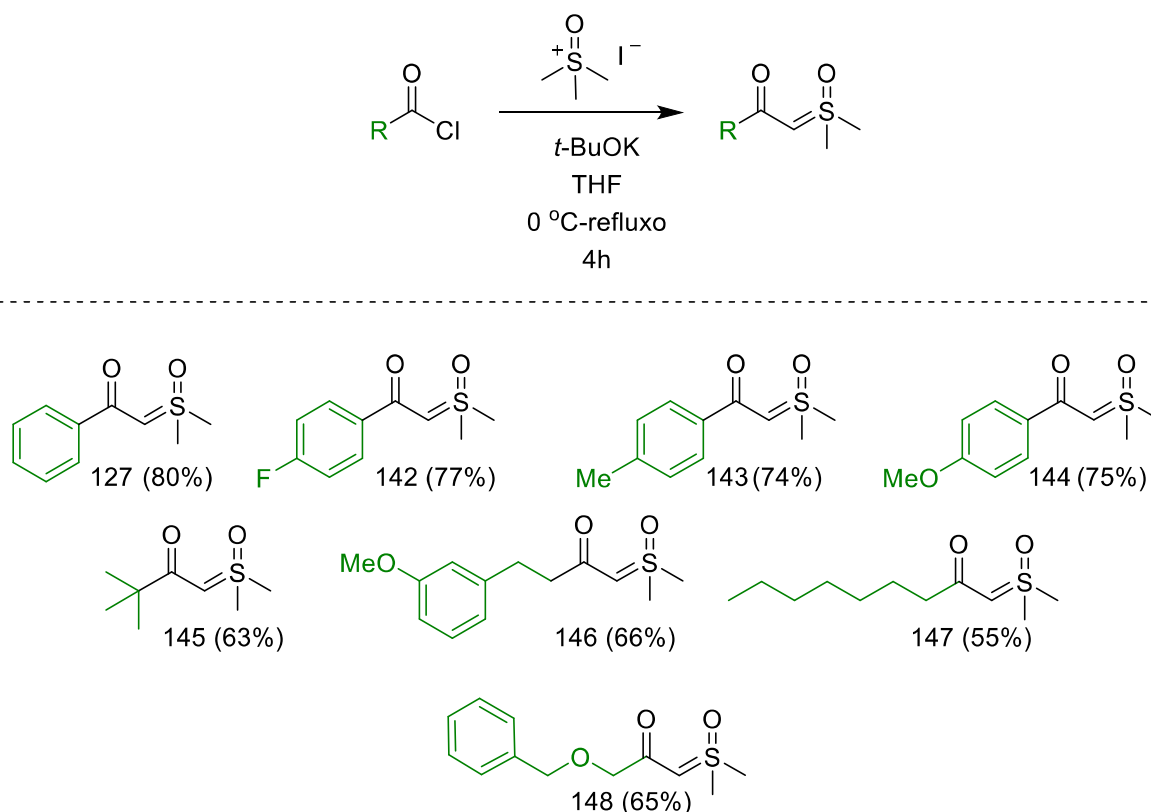


Entrada	MX	Temperatura	Produto	Rend. (%) ^{a,b}
1	5 eq. KCl	40		--
2	5 eq. NaCl	40		--
3	5 eq. LiCl	40		--
4	5 eq. CsCl	40		--
5	5 eq. TBACl	40		32
6	5 eq. TBACl	t.a.		56
7	4 eq. TBACl	t.a.		66
8	3 eq. TBACl	t.a.		45
9	2 eq. TBACl	t.a.		25
10	4 eq. TBAF	t.a.		47
11	4 eq. TBABr	t.a.		63

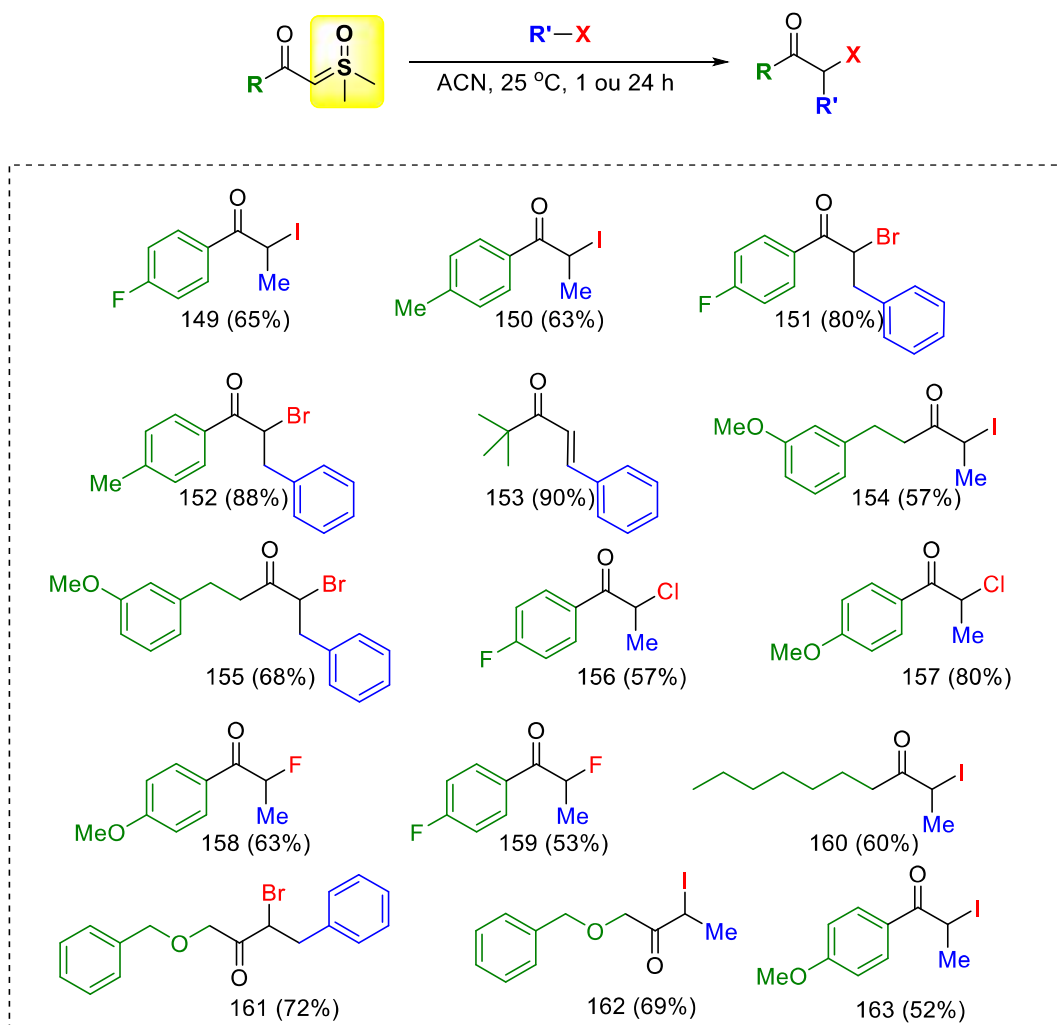
^aRendimento isolado, ^bCondição: 0,1 mmol do ilídeo **127**, 2 eq. do agente alquilante, X eq. do sal e ACN.

Depois de estudar o alcance deste método de alquilação-halogenação na presença de ílideo **127** e vários haletos de alquila, foram sintetizados outros oito íldeos sulfoxônios estruturalmente diferentes (Esquema 64). Contendo grupo retiradores de elétrons no anel benzênico (**142**) ou com doadores de elétrons (**143** e **144**). Os íldeos **145-148** são alifáticos, o primeiro apresentando um grupo volumoso, pivaloíla, os outros apresentam grupos CH₂ enolizáveis e o ílideo **148** que é um derivado do ácido málico. Todos foram obtidos em bons e excelentes rendimentos, partindo dos respectivos cloretos de ácido e metílideo de dimetilsulfoxônio, gerado *in situ* a partir do sal comercial iodeto de trimetilsulfoxônio em meio básico. Essa metodologia foi desenvolvida por Corey, como pode ser observado no Esquema 66.¹⁹³

Esquema 66 Escopo de íldeos sulfoxônios



Com os íldeos em mãos iniciou-se os teste para entender o alcance do método desenvolvido para alquila-halogenação de forma direta, como pode ser observado no esquema abaixo.

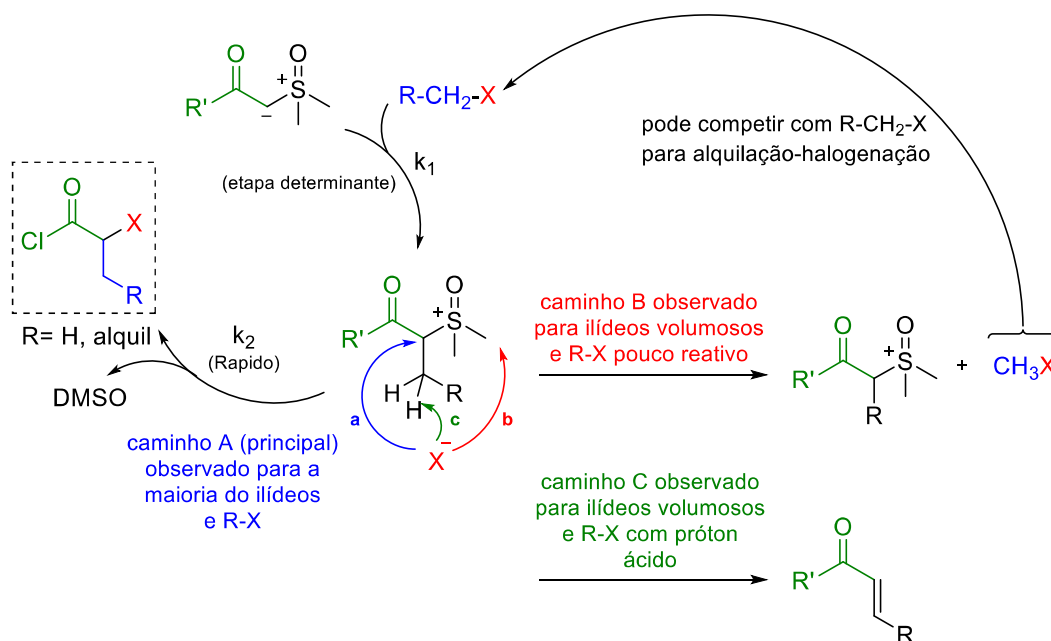
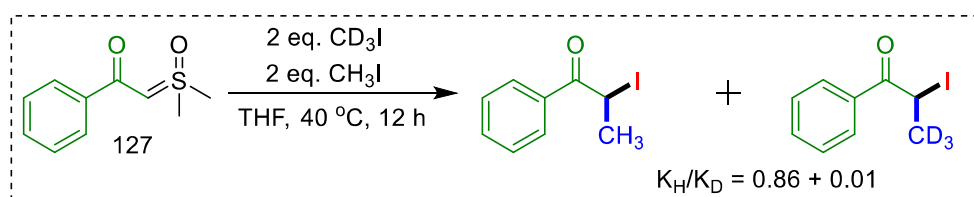
Esquema 67 Escopo de produtos de α,α -alquilação-halogenação.

Iniciando os testes, os produtos de iodação-metilação **149**, **150** e **163** foram obtidos em bons rendimentos, mesmo utilizando grupos retiradores ou doadores de elétrons no anel benzênico do ilídeo não alterou a reatividade do mesmo (Esquema 67). O mesmo ocorreu para os produtos **154**, **160** e **162** onde se tem um CH_2 enolizável α -carbonila e uma cadeia lateral maior. Ainda assim, ótimos rendimentos de metilação-iodação foram obtidos 57%, 60% e 69%, respectivamente. Da mesma forma quando se utilizou brometo de benzila excelentes rendimentos foram encontrados de até 88% para todos os ilídeos testados (produtos **151**, **152**, **155** e **161**). De forma bastante interessante, quando se testou a bromação-benzilação do ilídeo com o grupo pivaloíla, que é bastante volumoso, que se observou foi o produto de eliminação **153**, cujo mecanismo será discutido abaixo. Para finalizar, produtos de troca de halogênio também foram testados e todos apresentaram ótimos rendimentos de até 80% (**156**, **157**, **158** e

159).

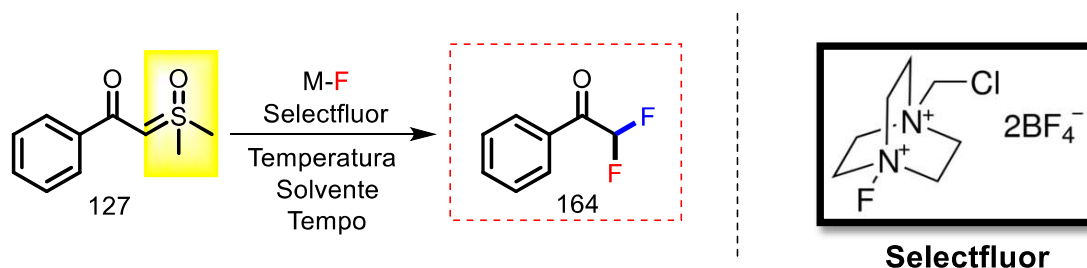
Concluído esta primeira parte, foi proposto estudar o mecanismo destas reações. A reação utilizada para este fim foi a halogenação-alquilação geminal, fazendo o uso dos estudos de efeitos isótopos cinéticos. Os resultados mostraram que a primeira etapa (alquilação do ílideo) demonstrou ser a mais provável etapa determinante da reação (Figura 47). Para o estudo cinético foi realizado dois conjuntos de reações, usando o ílideo modelo **127**, na presença de quantidades iguais de CH_3I e CD_3I . O resultado foi uma relação $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ de $0,86 \pm 0,01$ (cuidadosamente determinada usando GC-MS em quintuplicatas, Figura 47). Este é um efeito cinético secundário que é característico das reações $\text{S}_{\text{N}}2$. Além do estudo de efeito isotópico cinético secundário, o fato da segunda etapa não fazer distinções entre íons haletos, com diferentes nucleofilicidades, (o que está em maior concentração ataca o sulfoxônio primeiro, ver as Tabelas 14 e 15) também corrobora para uma etapa secundária rápida. De acordo com os resultados representados na Tabela 14, 15 e no Esquema 65, o caminho A (Figura 47) é o caminho principal, mas os caminhos B e C também podem competir dependendo do tipo de ílideo e haleto de alquila empregado.

Figura 47. Efeito isotópico cinético e mecanismo proposto para a reação de alquilação-halogenação.



3.2 Preparação direta de cetonas α,α -di-halogenadas utilizando íldeos sulfoxônios

Finalizada a parte de halogenação-alquilação de íldeos de enxofre, esses íldeos foram submetidos a um protocolo de di-halogenação α -carbonila. Foi proposto desenvolver uma metodologia da difluoração α -cetona, principalmente porque as α -fluorocetonas geminais, adjacente ao seu grupo carbonil, são subestruturas de grande importância tanto como blocos de construção de outras moléculas fluoradas, quanto como moléculas funcionais ativas.^{277–279} Porém, como pode ser observado na tabela 16, todas as tentativas de preparar a difluorocetona de forma direta, utilizando o íldeo **127**, sais de flúor e selectfluor falharam.

Tabela 16. Otimização para a preparação de difluorocetona

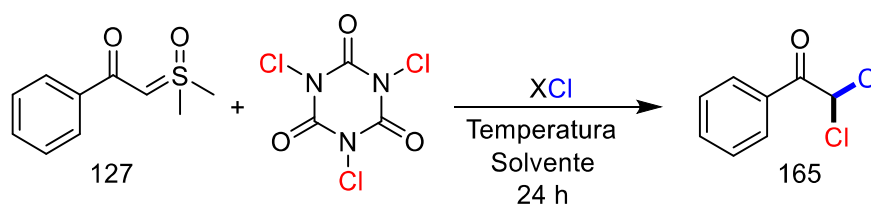
Entrada	XF	Temperatura	Selectfluor	Solvente	Tempo	Rend. (%)
1	1 eq. NaF	t.a.	1eq.	ACN	24h	-
2	1 eq. KF	t.a.	1eq.	ACN	24h	-
3	1 eq. CsF	t.a.	1eq.	ACN	24h	-
4	1 eq. TBAF	t.a.	1eq.	ACN	24h	-
5	1 eq. TBAF	t.a.	1 eq.	ACN	24h	mistura
6	1 eq. TBAF	t.a.	1 eq.	ACN	1h	mistura
7	1 eq. TBAF	t.a.	1 eq.	THF	24h	-
8	1 eq. TBAF	t.a.	1 eq.	Acetone	24h	-
9	2 eq. TBAF	t.a.	2 eq.	ACN	24h	-
10	2 eq. TBAF	t.a.	1 eq.	ACN	24h	-
11	1 eq. TBAF	t.a.	2 eq.	ACN	24h	-
12	1 eq. TBAF	40	1 eq.	ACN	24h	-
13	1 eq. TBAF	80	1 eq.	ACN	24h	-

^aRendimento isolado; ^b A reação foi realizado utilizando 0,1 mmol do ilídeo **127**, X eq. do Selectfluor, X eq. do sal, solvente em 24 h.

A próxima proposta foi desenvolver uma metodologia para a preparação de α,α -diclorocetona, que também fazem parte de uma gama de compostos biologicamente ativos e podem atuar como blocos de construção úteis para importantes compostos orgânicos.^{280–286} Desta forma, foi deixado reagir o ilídeo **127** com TCCA (ácido tricloroisocianúrico) na presença de sais de cloro, como pode ser observado na tabela 17. Os testes prosseguiram utilizando 1 equivalente do TCCA em acetonitrila por 24 h. Desta maneira, o melhor sal encontrado foi o TBACl, com 10% de rendimento para a formação do produto **165** (entrada 4, Tabela 17). Animados com esse resultado, foi feito uma triagem de solventes e THF apresentou-se como o melhor para essa transformação (entrada 7). Porém, a reação apresentava muitos subprodutos e

isso foi controlado quando foi adicionado o ácido TCCA à 0 °C e elevar a temperatura até ambiente (entrada 11). Depois dos estudos da quantidade de ácido e quantidade do sal, foi encontrado que utilizando 1,5 eq. do TCCA e 1 eq. do sal TBACl foi o melhor para fornecer **165** em 80% de rendimento, como pode ser visto na entrada 12. Mesmo aumentando as quantidades do sal e/ou do TCCA não foi possível melhorar o rendimento do produto **165** (entradas 13 e 14).

Tabela 17. Otimização para preparação de di-fluorocetona



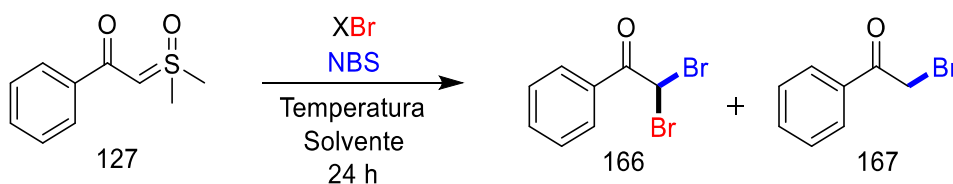
Entrada	XCl	Temperatura	TCCA	Solvente	Rend. (%) ^{a,b}
1	1 eq. NaCl	t.a.	1 eq.	ACN	-
2	1 eq. KCl	t.a.	1 eq.	ACN	-
3	1 eq. LiCl	t.a.	1 eq.	ACN	-
4	1 eq. TBACl	t.a.	1 eq.	ACN	10
5	1 eq. TBACl	t.a.	1 eq.	Acetona	-
6	1 eq. TBACl	t.a.	1 eq.	CH ₂ Cl ₂	-
7	1 eq. TBACl	t.a.	1 eq.	THF	15
8	1 eq. TBACl	t.a.	1 eq.	CH ₃ Cl	-
9	1 eq. TBACl	40	1 eq.	THF	-
10	1 eq. TBACl	0	1 eq.	THF	35
11	1 eq. TBACl	0 – t.a.	1 eq.	THF	75
12	1 eq. TBACl	0 – t.a.	1,5 eq.	THF	80
13	1 eq. TBACl	0 – t.a.	2 eq.	THF	78
14	2 eq. TBACl	0 – t.a.	2 eq.	THF	77

^aRendimento isolado; ^b A reação foi realizado utilizando 0,1 mmol do ilídeo **127**, X eq. do TCCA, X eq. do sal, solvente em 24 h.

Também neste mesmo sentido, foi proposto preparar a dibromocetona geminal através de uma metodologia simples e eficiente, utilizando o ilídeos de enxofre padrão **127**. Para esta

metodologia foi utilizado o NBS (*N*-Bromosuccinimida), que pode gerar um íon bromônio no meio reacional e sais de bromo como nucleófilo, os testes feitos estão na Tabela 18. Os primeiros testes foram feitos com sais mais acessíveis com NaBr ou KBr, porém, apenas o produto de mono bromação foi observado (entradas 1 e 2). Quanto se tentou com TBABr (brometo de tetrabutilamônio) foi possível obter o produto de α -dibromação (**166**) com 25% de rendimento. Alguns solventes foram testados, porém, THF ainda se mostrou o melhor para fornecer o produto **166** (entrada 4). Aumentando as quantidades de NBS e TBABr foi possível encontrar que 3 equivalentes de cada foi a melhor opção para obter o produto **166** em 42% de rendimento (entrada 6). Da mesma forma, fazendo um *screening* de temperatura, foi possível encontrar 40 °C como a ideal para esta transformação com rendimento de 77% (entrada 8). Assim, a metodologia ideal foi determinada com sendo o uso de 3 eq. de NBS, 3 eq. de TBABr, THF, 40 °C por 24 h (Tabela 18, entrada 8).

Tabela 18. Otimização para a preparação de α -dibromocetona



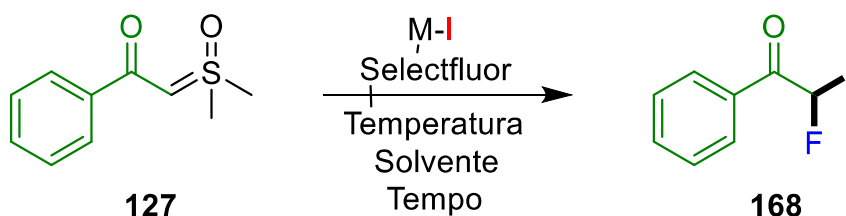
Entrada	XBr	Temperatura	NBS	Solvente	Rend. ^{a,b}
1	1 eq. NaBr	t.a.	1 eq.	ACN	167 (75%)
2	1 eq. KBr	t.a.	1 eq.	ACN	167 (75%)
3	1 eq. TBABr	t.a.	1 eq.	ACN	166 (25%)
4	1 eq. TBABr	t.a.	1 eq.	THF	166 (40%)
5	1 eq. TBABr	t.a.	1 eq.	Acetona	166 (33%)
6	3 eq. TBABr	t.a.	3 eq.	THF	166 (42%)
7	4 eq. TBABr	t.a.	4 eq.	THF	166 (40%)
8	3 eq. TBABr	40	3 eq.	THF	166 (77%)
9	3 eq. TBABr	60	3 eq.	THF	166 (62%)

^aRendimento isolado; ^b A reação foi realizado utilizando 0,1 mmol do ílideo **127**, X eq. de NBS, X eq. de TBABr, THF, 40 °C por 24 h

A etapa seguinte envolveu uma investigação detalhada para ampliar este método para a preparação de cetonas di-halogenadas contendo dois haletos diferentes no carbono geminal. Poucos métodos podem ser encontrados para sintetizar di-halocetonas geminais, contendo o mesmo halogênio, de forma direta. Uma preparação muito mais difícil são de di-halocetonas geminais que possuem dois halogênios diferentes, com exceção do uso de diazocetonas,⁴¹ são descritos apenas métodos em duas etapas, sendo um grande desafio sintético. Desta forma, iniciaram-se os testes utilizando o ilídeo padrão **127**, 1 eq. de Selectfluor, 1 eq. de iodeto de sódio em acetonitrila. Para surpresa a reação foi extremamente rápida, fornecendo o produto **168** em 10 minutos e com rendimento de 47%, Tabela 19.

Depois de estudar os tempos reacionais, entradas 1-4, determinou-se que 60 minutos é o melhor tempo para fornecer o produto **168**, com 50% de rendimento. Tentaram-se outros sais e diferentes solventes, porém, sem sucesso para aumentar o rendimento de **168**. Assim, acetonitrila e NaI foram os que forneceram o melhor rendimento para a formação do produto. Da mesma forma, variaram-se as quantidades de Selectfluor e NaI, porém, usando 1 equivalente de cada foi o melhor resultado. Para finalizar, determinou-se que usando 1 eq. de Selectfluor, 1 eq. de NaI, ACN e 60 minutos foi a melhor condição para fornecer **168** com bom rendimento de 50% (Tabela 19).

Tabela 19. Estudo para a preparação direta de cetonas α,α -di-halogenadas utilizando ilídeos sulfoxônios



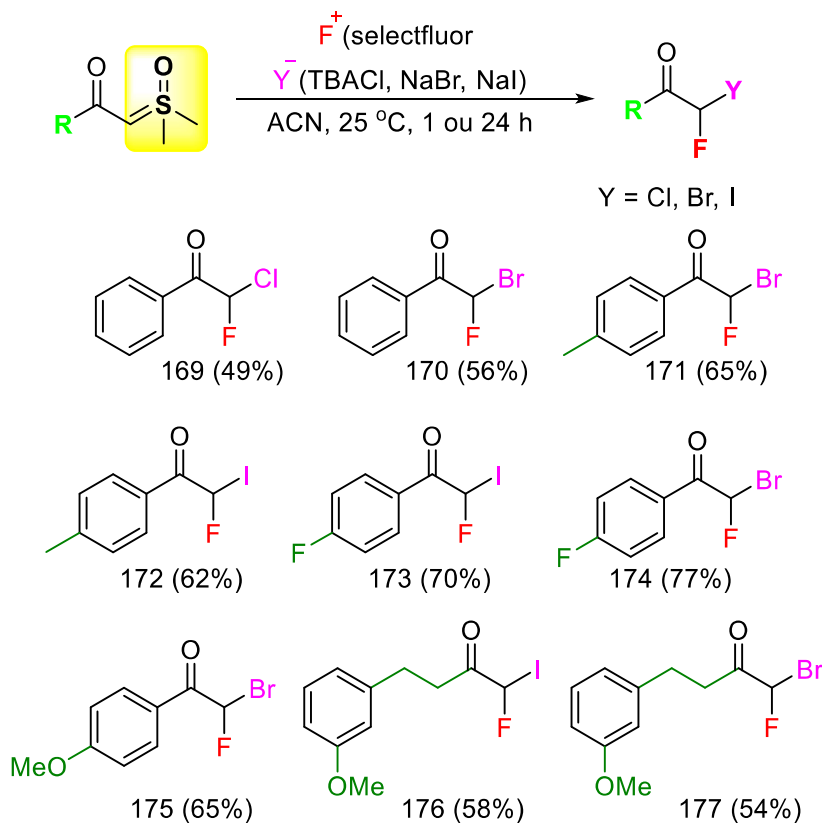
Entrada	Sal	Selectfluor	Solvente	Tempo	Rend. (%) ^{a,b}
1	1 eq. NaI	1eq.	ACN	10 min.	47
2	1 eq. NaI	1eq.	ACN	30 min.	48
3	1 eq. NaI	1eq.	ACN	60 min.	50
4	1 eq. NaI	1eq.	ACN	4 h	32
5	1 eq. KI	1 eq.	ACN	60 min.	45
6	1 eq. TBAI	1 eq.	ACN	60 min.	46
7	1 eq. NaI	1 eq.	THF	60 min.	25
8	1 eq. NaI	1 eq.	Acetona	60 min.	45
9	1 eq. NaI	1 eq.	DMSO	60 min.	28
10	1 eq. NaI	1 eq.	CH ₂ Cl ₂	60 min.	30
11	1 eq. NaI	1 eq.	DMF	60 min.	33
12	2 eq. NaI	2 eq.	ACN	60 min.	44
13	2 eq. NaI	1 eq.	ACN	60 min.	40
14	1 eq. NaI	2 eq.	ACN	60 min.	43
15	1 eq. NaI	3 eq.	ACN	60 min.	41

^aRendimento isolado, ^bA reação foi realizada utilizando X eq. de Selectfluor, X eq. de sal, solvente e tempo.

Assim, desenvolvido essa metodologia de α,α -di-halogenação com diferentes halogênios, de forma direta, e conhecendo a importância, bem como, os desafios na preparação de compostos fluorados, foi optado por aplicar essa metodologia para diferentes ilídeos de enxofre (Figura 48). As reações com os ilídeos **127**, **142**, **143**, **144** e **146** com Selectfluor na presença de TBACl, NaBr e NaI forneceram os produtos de fluorocetonas di-halogenadas geminais em bons rendimentos de 49-72%. Os resultados apresentados na Figura 48 mostram

uma nova abordagem para preparação de cetonas assimétricas que também abrem a possibilidade de uma versão enantiosseletiva, se forem empregadas espécies de halogênios eletrofílicas quirais.

Figura 48. Preparação *one-pot* de cetonas di-halogenadas com diferentes halogênios.



2. Conclusões

De forma geral, foi desenvolvido uma nova transformação química onde a metodologia descrita pode levar a produtos de forma direta e simples de compostos contendo um halogênio e um grupo alquila no mesmo carbono. Também foi demonstrado a possibilidade da troca de halogênio, nos casos onde o halo-composto é mesmo reativo. Tornando assim uma metodologia bastante abrangente. Lembrando que nas metodologias anteriores eram necessárias transformações sequenciais, onde se instalava um grupo de cada vez, sendo essenciais duas ou mais reações. Seguindo, também foi desenvolvido um novo método de di-halogenação geminal no carbono α -carbonila, utilizando halogênios iguais (Br-Br ou Cl-Cl) ou ainda mais desafiador, com dois halogênios diferentes (F-I, F-Br ou F-Cl). Os produtos podem sofrer diferentes funcionalizações pela diferença de reatividade dos halogênios α -carbonila, além de fornecer uma nova oportunidade para uma versão enantiosseletiva. Também foi possível estudar detalhadamente o mecanismo das reações, fornecendo dados interessantes, com os estudos de efeito isotópico cinético secundário. Para finalizar, o procedimento experimental é fácil e consiste em misturar todos os reagentes, ao mesmo tempo, e aplicar diretamente para purificação. Além disso, a grande estabilidade dos íldeos sulfoxônios e pelo fato de serem sólidos os tornam muito atraentes em química para aplicações industriais.

Capítulo 5

PARTE EXPERIMENTAL

5. Seção Experimental Geral

Os reagentes provenientes de fontes comerciais utilizados no trabalho não foram previamente purificados. O reagente diazometano foi preparado a partir de Diazald® de acordo com procedimento descrito na literatura.²⁸⁷

Os solventes comercialmente disponíveis utilizados foram previamente purificados e destilados de acordo com a necessidade, seguindo procedimentos descritos na literatura.

Condições reacionais sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio em vidraria previamente flambada.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando cromatofolhas de sílica-gel 60 da Merck e Aldrich suportadas em placa de alumínio. Os reveladores empregados consistem: lâmpada de UV (254 nm), solução básica de permanganato de potássio, solução de *p*-anisaldeído, solução etanólica de ácido de fosfomolibdico 7%, solução de CAN.

A purificação dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna cuja fase estacionária foi sílica-gel (230 – 400 mesh) de acordo com a técnica denominada cromatografia flash e as misturas de solventes empregadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia flash são apresentados como volume/volume.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono desacoplado (RMN ¹³C) foram adquiridos nos equipamentos VARIAN / BRUKER. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆). Todas as constantes de acoplamento (J) estão reportadas em Hertz (Hz). Os dados foram analisados utilizando o Software MestreNova 6.0 (RMN ¹H e ¹³C).

Os espectros de infravermelho foram obtidos usando FT-IR (Bruker, modelo ALPHA) na resolução de 4,0 cm⁻¹ e são relatados em números de onda. As amostras foram dispersas em um cristal ZnSe (modo ATR), usando o DCM como solvente ou, quando se lida com amostras insolúveis em DCM, o sólido foi diretamente pressionado no cristal.

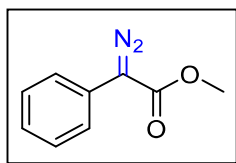
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos utilizando ionização por “electrospray” (ESI). As análises foram realizadas utilizando uma solução dos compostos em acetonitrila. Os pontos de fusão foram lidos em um aparelho Fisatom com termômetro não aferido.

**Parte Experimental do Capítulo 1: EMPREGO DE ÁCIDOS DE
BRØNSTED NA REAÇÃO DE DECOMPOSIÇÃO CATALÍTICA DE
DIAZO COMPOSTOS NA PRESENÇA DE AGENTES
NUCLEOFÍLICOS**

Preparação de diazo compostos

Os diazos compostos foram preparados seguindo protocolo descrito na literatura,²⁸⁸ em um balão de 50 mL previamente flambado e em atmosfera de argônio adicionou-se 0,5 g do éster (1,0 equiv.) e o 4-acetamidobenzeno de sulfonilazida (1,2 equiv.) em acetonitrila anidra (10 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C e gotejou-se a 1,8- diazabicycloundec-7-eno (DBU) (1,4 equiv.) por 10 minutos. A mistura elevada a temperatura ambiente e agitada por 15 horas. Decorrido tal tempo, a mistura resultante é diluída em água destilada (5 mL) e extraída com Et₂O (3 x 20,0 mL). Em seguida, a fase orgânica é lavada com solução de cloreto de amônio 10% (2 x 15,0 mL), solução saturada de NaCl (2 x 15,0 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada. O material bruto da reação foi purificado por cromatografia flash empregando um sistema eluente 9:1 hexano:AcOEt.

2-diazo-2-fenilacetato de metila **1**

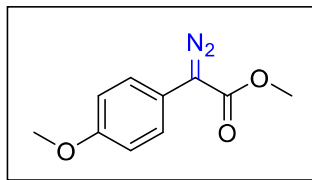


Rendimento: 81%

Sólido vermelho

CCD: R_f = 0,47 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,19 – 7,18 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

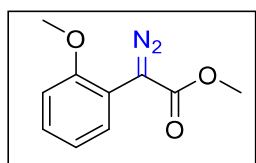
2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **11**

Rendimento: 86%

Sólido laranja, p.f. = 48-50 °C

CCD: Rf = 0,302 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).²⁸⁹

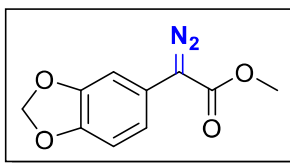
2-metoxifenil diazo acetato de metila **12**

Rendimento: 95%

Óleo laranja, p.f. = 39-40 °C

CCD: Rf = 0,305 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).²⁹⁰

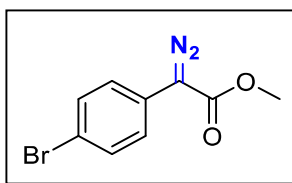
(1,3-benzodioxol) diazo acetato de metila **13**

Rendimento: 84%

Sólido laranja, p.f. = 77-78 °C

CCD: Rf = 0,40 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (dd, *J* = 1,7, 0,4 Hz, 1H), 6,84 – 6,85 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).²⁹⁰

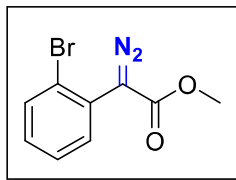
4-bromofenil diazo acetato de metila **14**

Rendimento: 90%

Sólido laranja, p.f. = 39-40 °C

CCD: Rf = 0,48 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).²⁸⁹

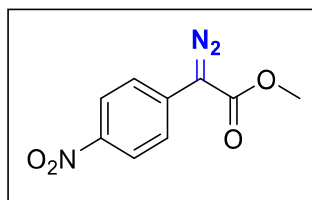
2-(2-bromofenil)-2-diazo acetato de metila **15**

Rendimento: 90%

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,49 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).²⁹¹

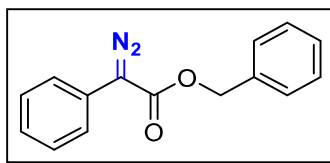
4-nitrofenil diazo acetato de metila **16**

Rendimento: 70%

Óleo laranja

CCD: Rf = 0,308 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 8,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).²⁹²

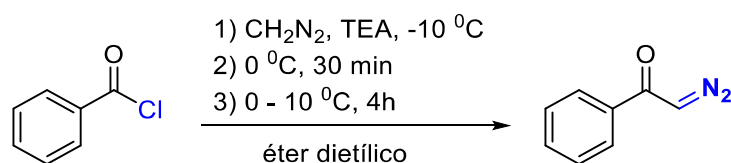
2-diazo-2-fenil acetato de benzila **17**

Rendimento: 86%

Sólido laranja, p.f. 63-66 °C

CCD: Rf = 0,47 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,48 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 7H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H).²⁸⁹

2-diazo-1-feniletanona **18**

Foram adicionados 18 mL de uma solução etérea 0,4 M de diazometano (7,2 mmol; 2 eq) em um balão de fundo redondo, sob banho de gelo e sal a -10 °C e atmosfera de argônio. Adicionou-se 0,50 mL de trietilamina seca (364 mg; 3,6 mmol; 1 eqv). A seguir, em um outro frasco foi preparada uma solução contendo o cloreto de benzoíla (500 mg; 0,420 mL; 3,6 mmol) e 1 mL de éter dietílico. Essa solução recém preparada do cloreto de benzoíla foi então adicionada lentamente ao balão reacional. A reação foi agitada a -10 °C por 30 minutos. Após esse tempo, a reação foi colocada em banho a 0 °C, onde permaneceu mais 30 min sob agitação. Após esse período, a reação permaneceu resfriada entre 0 °C-10 °C e sob agitação por mais 4 horas. Após esse tempo, a reação foi filtrada em vácuo para remoção do cloridrato de trietilamina e o precipitado foi lavado com éter dietílico. A solução coletada no kitassato foi concentrada sob pressão reduzida para obtenção de um sólido viscoso amarelo. Esse sólido amarelo foi colocado no sistema de alto-vácuo por 1 hora para a remoção de possíveis traços de TEA. *Purificação por cristalização:* Após essa etapa, ao sólido viscoso foi adicionado hexano morno (próximo a 35 °C) gota-a-gota até que não formasse mais um óleo vermelho (impureza). Deixou-se a solução descansar para que houvesse a decantação da impureza. A solução sobrenadante amarela foi cuidadosamente coletada com uma pipeta de pasteur e colocada em um erlenmeyer pequeno, pré-aquecido (em torno de 35 °C), para que houvesse a cristalização do produto. Inicialmente, deixou-se o sistema chegar lentamente a temperatura ambiente, depois esse foi colocado na geladeira (~8 °C) e depois deixou-se no freezer (~-15°C) durante a noite. Os cristais agulhados amarelos foram filtrados e submetidos ao processo de cristalização por mais duas vezes, para a remoção de impurezas.

Rendimento: 84% (910 mg)

Sólido amarelo, p.f. 50-51 °C

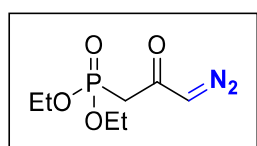
CCD: R_f = 0,302 (20% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,77 – 7,75 (m, 2H); 7,56 – 7,52 (m, 1H); 7,46 – 7,43 (m, 2H), 5,91 (s, 1H).⁸⁵

Preparação do 3-diazo-2-oxopropilfosfonato²²⁴ **19**

Em um balão de 250 mL devidamente flambado em alto-vácuo foram pesadas (61,20 mmol) do ácido dietilfosfonoacético e lavado em seguida com tolueno seco (50,0 mL) para remoção de traços de água (esse processo foi repetido 3 vezes). Assim, após esse procedimento o balão foi ligeiramente aquecido em autovácuo e para a remoção de todo o tolueno. Logo após um condensador de refluxo foi acoplado ao balão reacional e mantido sob atmosfera de argônio. Adicionou-se ao sistema 155,0 mL de clorofórmio seco e este foi resfriado a 0 °C para a adição lenta de cloreto de oxalila previamente destilado (16,0 mL, 184,0 mmol, 3 equivalentes) sob agitação magnética. O sistema foi então aquecido à temperatura ambiente de refluxo e mantido sob agitação por 2 horas. Após esse período, cessou-se o aquecimento do sistema e quando a temperatura chegou a temperatura ambiente o solvente e os voláteis foram removidos em evaporador rotatório (nota: usar o vácuo sob atmosfera de argônio). O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco (60,0 mL) e em seguida essa solução etérea foi adicionada (via cânula) sob uma solução gelada (-10 a 0 °C) recém preparada de diazometano 0,4M (367,0 mL, 147 mmol, 2,4 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação à 0 °C por 30 min e à temperatura ambiente por 2 horas. Decorrido este período, o excesso de diazometano foi removido com um fluxo de ar e destruído numa solução de ácido acético em éter. O solvente então foi removido em rotaevaporador, fornecendo um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente de 50% AcOEt/Hexano até 100% AcOEt, seguida de 5% MeOH/Et₂O fornecendo o diazofosfonato **19** (8,8g, 65%) como um óleo amarelo.

3-diazo-2-oxopropilfosfonato **19**



Rendimento: 72% (320 mg)

Óleo laranja

CCD: R_f = 0,20 (AcOEt)

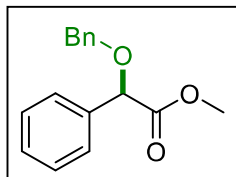
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,61 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 4H), 2,95 (d, *J* = 21,8 Hz, 2H), 1,35 (td, *J* = 7,1, 0,5 Hz, 6H).²⁹³

Preparação do ácido perclórico suportado em sílica (HClO₄-SiO₂)²⁹⁴

A preparação de HClO₄-SiO₂ foi realizada após algumas modificações do procedimento originalmente relatado na literatura.²⁹⁵ Em uma suspensão de sílica gel (10 g, mesh 230-400) em AcOEt (20 mL) foi adicionado HClO₄ (0,14 g, 1,40 mmol, isso corresponde a 0,2 mL de uma solução aquosa a 70% de HClO₄), e a mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. O AcOEt foi removido sob pressão reduzida (roevaporador) e o resíduo foi aquecido a 100 °C por 4 h sob vácuo para proporcionar HClO₄-SiO₂ (0,14 mmol.g⁻¹).

Procedimento geral para reação de inserção O-H

Em frasco de 4 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 0,3 mmol do diazo (1 equiv.), 1,5 equivalentes do álcool ou 10 equivalentes da água e 0,3 mol/% de HClO₄.SiO₂ (0,14 mmol.g⁻¹) (6,4 mg, 0,9 μmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura ambiente por 1 h, quando se utiliza álcool e 24 h para água. Em seguida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna flash [sílica gel (mesh 230-400)] usando hexano:AcOEt (9:1) como eluente. A formação do produto foi acompanhada por CCD e as características de cor do diazo desapareceram quando a reação foi concluída.

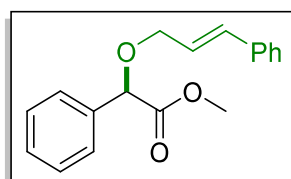
2-benziloxi-2-fenil acetato de metila **2**

Rendimento: 95% (73 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,47 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 8H), 4,94 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) 3,71 (s, 3H).²⁹⁶

2-(cinamiloxi)-2-fenil acetato de metila **3**

Rendimento: 88% (75 mg)

Óleo incolor

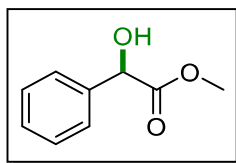
CCD: Rf = 0,306 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 7H), 7,24 (tt, *J* = 6,3, 1,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,30 (dt, *J* = 15,9, 6,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 2H), 3,70 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,4, 136,5, 136,4, 133,7, 128,88, 128,81, 128,6, 128,0, 127,5, 126,7, 125,1, 79,8, 70,2, 52,4.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3029, 2950, 2856, 1745, 1445, 1264, 1205, 1173, 1115, 1069, 1016, 969, 736, 695.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₁₈O₃Na [M+Na] 305,1154; encontrado 305,1142.

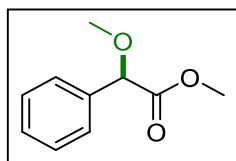
2-hidroxi-2-fenil acetato de metila **4**

Rendimento: 82% (41 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 1H).²⁹⁷

2-metoxi-2-fenil acetato de metila **5**

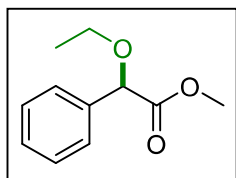
Rendimento: 90% (49 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,301 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,45 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).²⁹⁸

2-etoxi-2-fenil acetato de metila 6



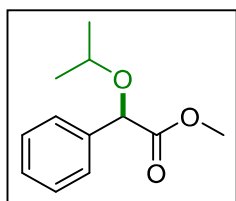
Rendimento: 92% (54 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,30 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,47 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 3H), 4,89 (s, 1 H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (dq, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,51 (dq, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).²⁹⁹

2-isopropoxi-2-fenil acetato de metila 7

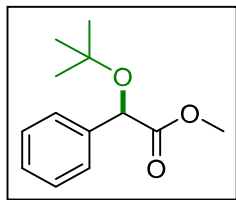


Rendimento: 95% (60 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,302 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,47 – 7,45 (m, 2H), 7,36 – 7,33 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).³⁰⁰

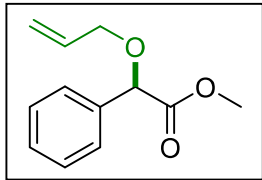
2-*terc*-butoxi-2-fenil acetato de metila **8**

Rendimento: 66% (44 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,303 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,48 – 7,46 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 5,09 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).³⁰¹

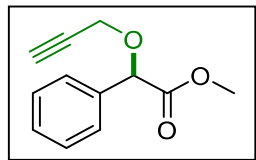
2-(aliloxi)-2-fenil acetato de metila **10**

Rendimento: 96% (59 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,17 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46 – 7,44 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 3H), 5,94 (ddt, *J* = 17,2, 10,4, 5,8 Hz, 1H), 5,29 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,23 (ddd, *J* = 10,4, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,06 (dt, *J* = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H).³⁰²

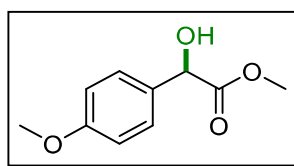
2-fenil-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **9**

Rendimento: 97% (59 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,15 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,29 (dd, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,48 (s, 1H).³⁰³

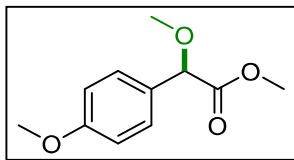
2-hidroxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **21**

Rendimento: 80% (48 mg)

Sólido branco

CCD: Rf = 0,17 (20% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (brs, 1H).³⁰⁴

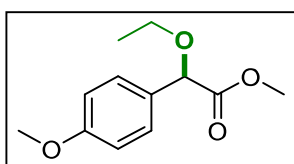
2-metoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **22**

Rendimento: 91% (57 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,29 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).³⁰⁵

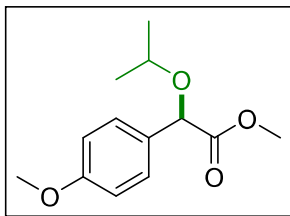
2-etoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **23**

Rendimento: 95% (59 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,23 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 – 7,36 (m, 2 H), 6,89 – 6,88 (m, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,59 – 3,46 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).³¹

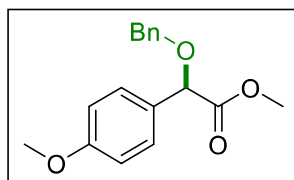
2-isopropanoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **24**

Rendimento: 93% (66 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39 – 7,36 (m, 2 H), 6,90 – 6,87 (m, 2 H), 4,94 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,1, 3H).³⁰⁶

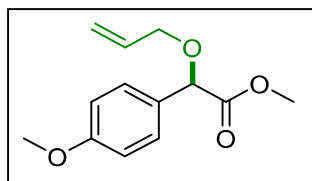
2-(benziloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **25**

Rendimento: 93% (80 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,30 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 – 7,28 (m, 7 H), 6,91 – 6,88 (m, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 4,56 (dd, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H).³¹

2-(aliloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **26**

Rendimento: 95% (68 mg)

Óleo incolor

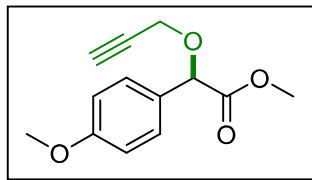
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39 – 7,35 (m, 2H), 6,91 – 6,88 (m, 2H), 5,93 (ddt, *J* = 17,2, 10,30, 5,8 Hz, 1H), 5,25 (ddq, *J* = 24,2, 10,4, 1,4 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,03 (dt, *J* = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,6, 160,0, 133,9, 128,8, 128,5, 118,3, 114,2, 79,3, 70,30, 55,43, 52,37.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3002,7, 2953,5, 2839,6, 1748,1, 1610,8, 1511,5, 1460,6, 1437,4, 1246,4, 1210,0, 1171,6, 1092,5, 1029,9, 930,2, 832 795,8, 754,8.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₃H₁₆NaO₄ [M+Na] 259,0946; encontrado 259,0936.

2-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **27**

Rendimento: 97% (69 mg)

Óleo incolor

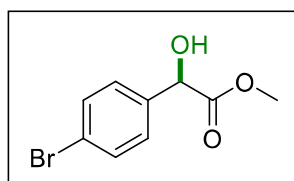
CCD: Rf = 0,18 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39 – 7,35 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,28 (dd, *J* = 16,0, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 16,0, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,0, 160,30, 129,2, 127,52, 114,3, 78,7, 78,3, 76,8, 75,6, 56,0, 55,45, 55,48.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3281, 3001, 2954, 2919, 2848, 1742, 1609, 1510, 1446, 1247, 1172, 1087, 1022, 828, 754.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₃H₁₄ONa [M+Na] 257,0790; encontrado 257,0751.

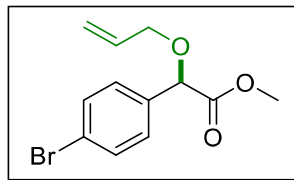
2-(4-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **28**

Rendimento: 76% (80 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,17 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).³⁰⁷

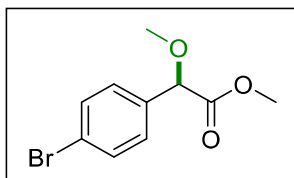
2-aliloxi-2-(4-bromofenil) acetato de metila **29**

Rendimento: 73% (59 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,27 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 5,92 (ddt, *J* = 17,2, 10,4, 5,8 Hz, 1H), 5,28 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,24 (dq, *J* = 10,4, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,06 – 4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).³⁰⁸

2-(4-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **30**

Rendimento: 80% (62 mg)

Óleo incolor

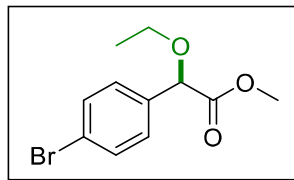
CCD: Rf = 0,28 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,8, 135,3, 131,9, 128,9, 123,0, 81,9, 57,5, 52,5.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3063, 3031, 2951, 2870, 1749, 1487, 1257, 1208, 1171, 1093, 1071, 1011, 822, 761, 738, 698.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₀H₁₁BrO₃H [M+H] 258,9970; encontrado 258,9975.

2-(4-bromofenil)-2-etoxi acetato de metila **31**

Rendimento: 77% (63 mg)

Óleo incolor

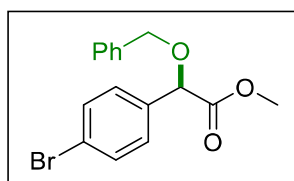
CCD: R_f = 0,27 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (dq, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,50 (dq, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,1, 135,8, 131,8, 128,9, 122,8, 80,30, 65,6, 52,51, 15,22.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2077, 2952, 2928, 2880, 1751, 1487, 1258, 1208, 1170, 1110, 1071, 1011, 819, 764.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₁H₁₃BrO₃Na [M+Na] 294,9946; encontrado 294,9946.

2-(benziloxi)-2-(4-bromofenil) acetato de metila **32**

Rendimento: 75% (79 mg)

Óleo incolor

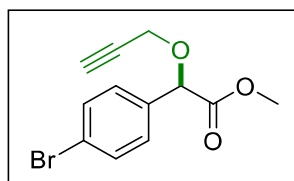
CCD: Rf = 0,22 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 7H), 4,89 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,9, 136,9, 135,4, 131,9, 129,1, 128,6, 128,21, 128,20, 122,9, 79,0, 71,4, 52,5.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3063, 3031, 2951, 2870, 1749, 1487, 1257, 1208, 1171, 1093, 1071, 1011, 822, 761, 738, 698.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈BrO₃ [M+H] 349,0439; encontrado 349,0493.

2-(4-bromofenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **33**

Rendimento: 78% (66 mg)

Óleo incolor

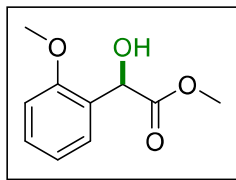
CCD: Rf = 0,24 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,30 (dd, *J* = 16,1, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 16,1, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,49 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,4, 134,5, 132,0, 129,3, 123,3, 78,3, 78,0, 76,0, 56,5, 52,6.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3292, 2953, 1744, 1487, 1437, 1211, 1093, 1011, 822, 767, 678, 639.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₂H₁₁BrO₃Na [M+Na] 304,9789; encontrado 304,9767.

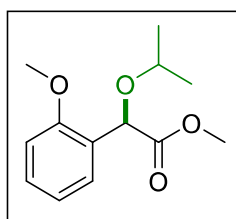
2-hidroxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **34**

Rendimento: 92% (54 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,13 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).³⁰⁷

2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **35**

Rendimento: 84% (60 mg)

Óleo incolor

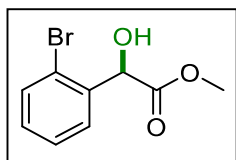
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 172,3, 157,0, 129,6, 128,3, 126,1, 120,9, 110,9, 72,3, 71,2, 55,8, 52,1, 22,3, 22,2.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3070, 2952, 2923, 2863, 1749, 1435, 1250, 1207, 1090, 1019, 929, 752.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na] 261,1103; encontrado 261,1100.

2-(2-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **36**

Rendimento: 62% (46 mg)

Óleo incolor

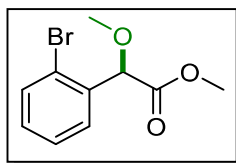
CCD: Rf = 0,11 (10% AcOEt/hexano)

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃): δ 7,58 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173,8, 137,7, 133,4, 130,2, 129,0, 127,9, 123,6, 72,5, 53,3.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3455, 2954, 2920, 2854, 1733, 1437, 1217, 1187, 1080, 1018, 749.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₉H₉BrO₃Na [M+Na] 266,9633; encontrado 266,9622.

2-(2-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **37**

Rendimento: 71% (56 mg)

Óleo incolor

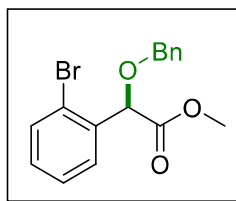
CCD: R_f = 0,16 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,59 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 8,0, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,6, 136,0, 133,1, 130,30, 128,9, 128,0, 124,2, 81,0, 57,8, 52,5.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2994, 2951, 2928, 2828, 1747, 1436, 1193, 1103, 1011, 752.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₀H₁₁BrO₃Na [M+Na] 280,9789; encontrado 280,9746.

2-(benziloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **38**

Rendimento: 69% (70 mg)

Óleo incolor

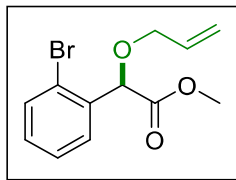
CCD: Rf = 0,16 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,58 – 7,56 (m, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 7H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,61 (q, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,7, 137,0, 136,2, 133,0, 130,2, 129,3, 128,5, 128,3, 128,1, 128,0, 124,1, 78,6, 71,8, 52,5.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3031, 2951, 2924, 2868, 2852, 1746, 1435, 1206, 1094, 1022, 748, 695.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₆H₁₅BrO₃Na [M+Na] 357,0102; encontrado 357,0047.

2-(aliloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **39**

Rendimento: 78% (67 mg)

Óleo incolor

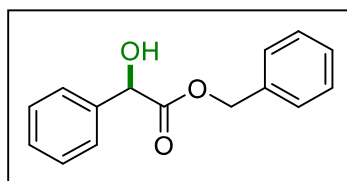
CCD: Rf = 0,26 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (ddd, *J* = 15,3, 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,34 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 8,0, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 5,94 (ddt, *J* = 17,2, 10,30, 5,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,31 (dq, *J* = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,24 (dq, *J* = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,08 (dt, *J* = 5,9, 1,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,56 (ddd, *J* = 15,3, 7,9, 1,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,7, 136,3, 133,7, 130,2, 129,1, 128,0, 124,0, 118,6, 78,4, 71,0, 52,5.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3070, 2952, 2923, 2863, 1749, 1469, 1435, 1250, 1207, 1125, 1090, 1019, 929, 752.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₂H₁₃BrO₃Na [M+Na] 306,9946; encontrado 306,9928.

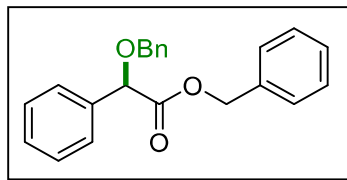
2-hidroxi-2-fenil acetato de benzila **40**

Rendimento: 80% (59 mg)

Sólido branco, p.f. = 96–98 °C

CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,45 – 7,28 (m, 8H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H).³⁰⁹

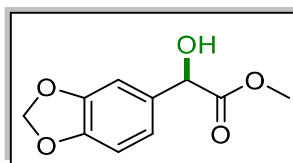
2-benziloxi-2-fenil acetato de benzila **41**

Rendimento: 83% (83 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,45 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46 – 7,45 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 11H), 7,22 – 7,19 (m, 2H), 5,17 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,59 (s, 2H).³¹⁰

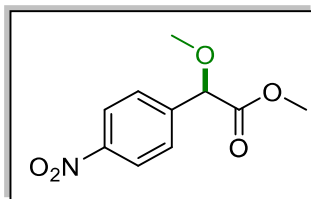
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metoxi acetato de metila **42**

Rendimento: 81% (55 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,302 (10% AcOEt/hexano)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,90 – 6,87 (m, 2H), 6,80 – 6,78 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 1H).³¹¹

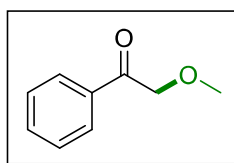
2-metoxi-2-(4-nitrofenil) acetato de metila **43**

Rendimento: 52% (36 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,28 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H δ 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,9, 0,5 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).²⁹¹

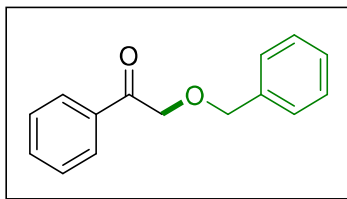
2-metoxiacetofenona **44**

Rendimento: 87% (35 mg)

Óleo amarelo

CCD: Rf = 0,45 (20% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 – 7,93 (m, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).³¹²

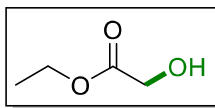
2-(benziloxi)-1-feniletan-1-ona **45**

Rendimento: 86% (56 mg)

Sólido branco, p.f. = 60 °C

CCD: Rf = 0,47 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,93 – 7,91 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,70 (s, 2H).³¹³

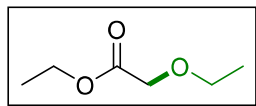
2-hidroxi acetato de etila **46**

Rendimento: 80% (25 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,22 (20% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,27 (q, *J* = 7,2, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).³¹⁴

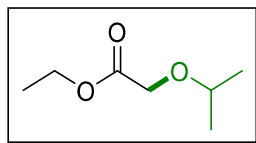
2-metoxi acetato de etila **47**

Rendimento: 91% (37 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,40 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).³¹⁵

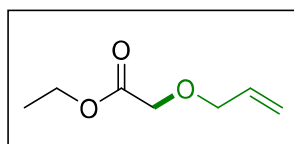
2-isopropoxi acetato de etila **48**

Rendimento: 92% (41 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,41 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,68 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).⁹¹

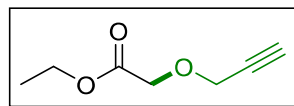
2-(aliloxi) acetato de etila **51**

Rendimento: 89% (41 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,45 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,96 – 5,89 (m, 1H), 5,31 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,26 (dq, *J* = 10,30, 1,5, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,1, 2H), 4,10 (dt, *J* = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).³¹⁶

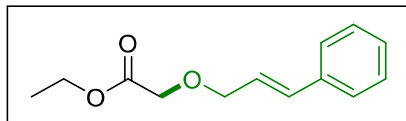
2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de etila **52**

Rendimento: 90% (39 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,309 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,48 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).³¹⁷

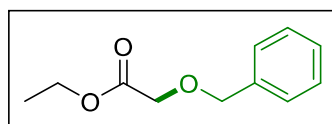
(E)-(3-fenilaliloxi) acetato de etila 49

Rendimento: 84% (56 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,303 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,63 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,30 (dt, J = 15,9, 6,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 6,3, 1,4 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,1 (s, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).³¹⁸

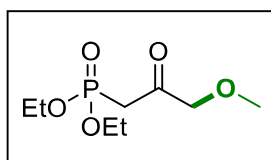
2-benziloxi acetato de etila 50

Rendimento: 90% (53 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,306 (10% AcOEt/hexano)

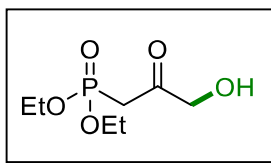
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 – 7,29 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).³¹⁹

3-metoxi-2-oxopropilfosfonato de dietila 54

Rendimento: 96% (65 mg), Óleo incolor

CCD: Rf = 0,26 (AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,19 – 4,13 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,15 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 6H).³²⁰

Hidroxi-3-oxo-2-propilfosfonato de dietila **53**

Rendimento: 90% (57 mg)

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,18 (AcOEt)

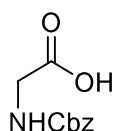
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,39 (s, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 4H), 4,05 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 22,6 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).²⁹¹

Parte Experimental do Capítulo 2: Ciclização intramolecular de diazocetonas derivadas de aminoácidos catalisada por HClO₄ suportado em sílica para síntese de oxazinonas

Procedimento geral para a proteção de aminoácidos com cloroformato de benzila

6 mmol do aminoácido (1,0 equiv.) foi transferido para um balão de 125 mL. Foi adicionado NaHCO₃ aquoso saturado (40 mL) e agitado por 5 minutos. Depois disso, 14 mmol de cloroformato de benzila (2,3 equiv., 2 mL) foram adicionados lentamente. A mistura de reação foi agitada durante a noite. Após este período, a mistura de reação foi lavada com Et₂O (3 x 10 mL), acidificada com HCl (36-38%) até pH 1 e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). Logo em seguida um agente secante foi adicionado, sulfato de sódio anidro, a mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador. O bruto reacional resultante foi utilizado diretamente sem purificação adicional para a síntese das respectivas diazocetonas.

((benziloxi)carbonil)glicina



Rendimento: 88%

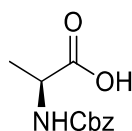
Sólido Branco

PF: 79-81°C (lit. 80-81°C)³²¹

CCD: R_f = 0,20 (6:4 Hex/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H); 7,42 – 7,27 (m, 5H); 5,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,16 – 5,05 (m, 2H); 4,51 – 4,32 (m, 1H); 1,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico



Rendimento: 88%

Sólido Branco

PF: 79-81°C (lit. 80-81°C)³²²

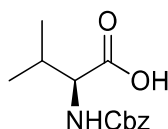
CCD: Rf = 0,20 (6:4 Hex/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H); 7,42 – 7,27 (m, 5H); 5,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,16 – 5,05 (m, 2H); 4,51 – 4,32 (m, 1H); 1,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 177,5; 155,8; 136,1; 128,6; 128,3; 128,1; 67,2; 49,5; 18,4.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3323, 3090, 3065, 3034, 2986, 2943, 1696, 1525, 1454, 1413, 1378, 1342, 1293, 1216, 1117, 1070, 1027, 937, 912, 833, 777, 739, 697, 622, 614.

ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoico



Rendimento: 71%

Sólido Branco

PF: 58-60 °C (lit. 58-60 °C)³²³

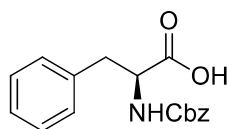
CCD: 0,42 (1:1 Hex/AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,42 – 7,28 (m, 5H); 5,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 5,16 – 5,08 (m, 2H); 4,35 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H); 2,28 – 2,19 (m, 1H); 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 176,8; 156,3; 136,1; 128,5; 128,3; 128,2; 67,2; 58,9; 31,0; 19,0; 17,6.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3321, 3065, 3035, 2966, 2884, 1705, 1523, 1459, 1413, 1343, 1303, 1220, 1094, 1029, 905, 841, 739, 696, 653.

ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico



Rendimento quantitativo.

Sólido Incolor

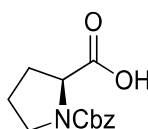
PF: 58-60 °C (lit. 58-60 °C)³²³

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,24 (m, 8H); 7,15-7,13 (m, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,14 – 5,03 (m, 2H); 4,71-4,67 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 14,0, 5,4 Hz, 1H); 3,10 (dd, *J* = 14,1, 6,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (101MHz, CDCl₃): δ 175,5; 155,91; 136,1; 135,6; 129,3; 128,6; 128,6; 128,5; 128,2; 128,1; 127,1; 67,1; 65,3; 54,7; 37,7.

IV v_{max} (puro, cm⁻¹): 3280, 2980, 2958, 2938, 2873, 1732, 1707, 1601, 1584, 1488, 1464, 1454, 1438, 1394, 1373, 1257, 1242, 1204, 1152, 1056, 918, 858, 778, 696, 634, 608.

ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico



Rendimento: 78%

Aspecto: Óleo amarelado

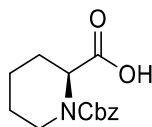
CCD: R_f = 0,15 (1:1 Hex/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H); 7,42 – 7,19 (m, 5H); 5,17 (dd, *J* = 23,6, 12,3 Hz, 2H); 4,46 – 4,34 (m, 1H); 3,66 – 3,55 (m, 1H); 3,54 – 3,40 (m, 1H); 2,33 – 2,19 (m, 1H); 2,18 – 2,05 (m, 1H); 2,03 – 1,83 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 178,0; 176,1; 155,9; 154,4; 136,5; 136,3; 128,5; 128,4; 128,1; 128,0; 127,9; 127,7; 67,6; 67,2; 59,3; 58,6; 46,9; 46,7; 30,9; 29,3; 24,3, 23,5.

IV v_{max} (puro, cm⁻¹): 3454, 3090, 3063, 3032, 2978, 2957, 2884, 1700, 1670, 1498, 1419, 1356, 1271, 1176, 1121, 1089, 1028, 983, 959, 918, 876, 824, 769, 737, 697, 672, 657, 609.

ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico



Rendimento: 78%

Aspecto: Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,18 (1:1 Hex/AcOEt)

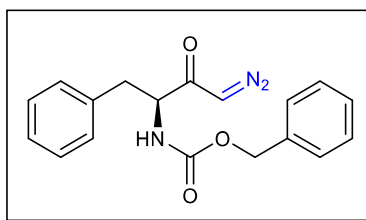
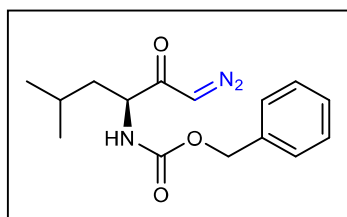
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (dd, *J* = 18.4, 4.5 Hz, 5H), 5.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.95 (dd, *J* = 42.2, 4.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 30.1, 12.3 Hz, 1H), 3.04 (dt, *J* = 31.0, 12.5 Hz, 1H), 2.26 (t, *J* = 16.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 25.2, 16.5 Hz, 3H), 1.55 – 1.22 (m, 2H).

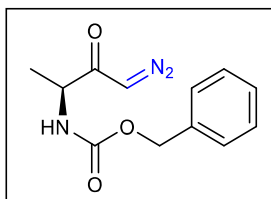
Procedimento geral para a síntese de diazocetonas

Num balão de fundo redondo de 50 mL, foram dissolvidos 2,53 mmol do aminoácido N-Cbz protegido (1 equiv.) numa solução contendo 5 mL de Et₂O e 5 mL de THF. O sistema foi resfriado a -20 °C e mantido sob atmosfera inerte. Logo após, adicionou-se 0,26 g de trietilamina (2,53 mmol, 1,0 equiv., 0,36 mL) e 0,35 g de cloroformato de isobutil (2,53 mmol, 1 equiv., 0,33 mL). A mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos e depois 13 mL de uma solução etérea de diazometano 0,4 M (5,06 mmol, 2 equiv.) foi adicionada lentamente. A temperatura da reação foi elevada para a temperatura ambiente e a mistura foi mantida sob agitação por aproximadamente 3 h, monitorada por CCD. O consumo total/evaporação do diazometano foi verificado através da purga de argônio usando um bolômetro. Finalmente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com éter etílico, lavado com água, tratado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), A fase orgânica foi seca, evaporada e a diazocetona correspondente foi purificada por cromatografia em coluna flash usando sílica gel.¹³⁵

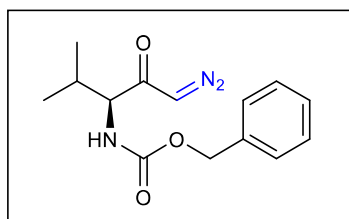
Procedimento geral para a síntese de oxazinanodionas

A temperatura ambiente a diazocetona derivada de aminoácido (0,1 mmol, 1 equiv.) foi dissolvida em MeOH (0,5 mL), grau HPLC, em um vaio reacional de 4 mL. Após solubilização completa, foram adicionados 0,31 g (30 mol%) do catalisador HClO₄-SiO₂ (0,14 mmol HClO₄-SiO₂). A reação foi agitada a 25 °C por 1 h e foi monitorada por CCD. A mistura reacional foi diretamente purificada por cromatografia flash em coluna em sílica gel (eluente: 8:2 Hex/AcOEt - 100% AcOEt).¹³⁵

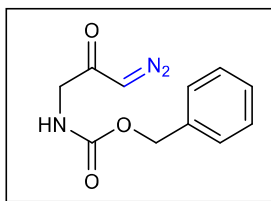
(S)-(4-diazo-3-oxo-1-fenilbutan-2-il) benzil carbamato 56**Rendimento:** 84%Sólido amarelo, **P.F.** = 80–82 °C**CCD:** Rf = 0,306 (40% AcOEt/hex)**RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,44 – 7,19 (m, 8H), 7,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H).³²⁴**(S)-(1-diazo-5-metil-2-oxohexan-3-il) benzil carbamato 59****Rendimento:** 90%Sólido amarelo, **P.F.** = 66–67 °C**CCD:** Rf = 0,306 (40% AcOEt/hex)**RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 – 7,30 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 1,70 (dq, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,58 (ddd, *J* = 13,4, 8,2, 5,1 Hz, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 6H).³²⁴

(S)-(4-diazo-3-oxobutan-2-il) benzil carbamato 60**Rendimento:** 92%Sólido amarelo, **P.F.** = 91–92 °C**CCD:** R_f = 0,30 (40% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,31 (m, 5H), 5,48 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).³²⁴

(S)-(1-diazo-4-metil-2-oxopentan-3-il) benzil carbamato 61**Rendimento:** 84%Sólido amarelo, **P.F.** = 72–73 °C**CCD:** R_f = 0,296 (40% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,30 (m, 5H), 5,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,16 – 5,12 (m, 2H), 4,35 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).³²⁴

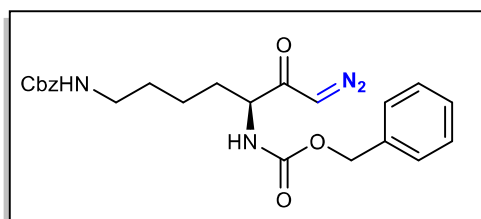
3-diazo-2-oxopropil benzil carbamato **62**

Rendimento: 80%

Sólido amarelo, **P.F.** = 66–67 °C

CCD: R_f = 0,40 (40% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36 – 7,30 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,96 (s, 2H).³²²

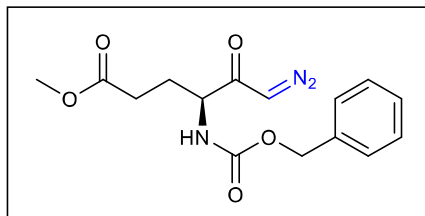
(S)-(7-diazo-6-oxoheptane-1,5-diil) dibenzil dicarbamato **63**

Rendimento: 65%

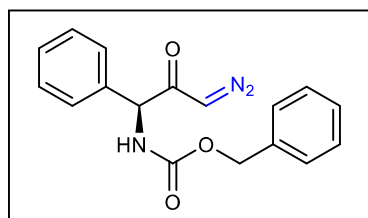
Sólido amarelo, **P.F.** = 83–84 °C

CCD: R_f = 0,23 (40% AcOEt/hex)

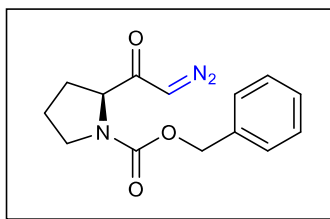
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40 – 7,28 (m, 10H), 5,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 4H), 4,89 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 1,91 – 1,68 (m, 2H), 1,66 – 1,33 (m, 6H).³²⁴

(S)-4-(((benziloxi)carbonil)amemo)-6-diazo-5-oxohexanoato de metila 64**Rendimento:** 72%Sólido amarelo, **P.F.** = 105–107 °C**CCD:** R_f = 0,26 (40% AcOEt/hex)

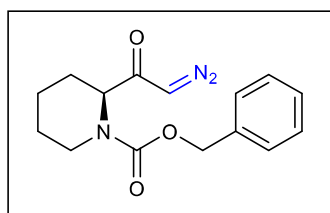
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,31 (m, 5H), 5,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,46 (ddd, *J* = 12,1, 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,38 (dt, *J* = 16,9, 6,8 Hz, 1H), 2,16 (dtd, *J* = 12,5, 7,7, 5,1 Hz, 1H), 1,85 (dt, *J* = 14,8, 7,1 Hz, 1H).³²⁵

(S)-(3-diazo-2-oxo-1-fenilpropil) benzil carbamato 65**Rendimento:** 85%Sólido amarelo, **P.F.** = 80–82 °C**CCD:** R_f = 0,41 (40% AcOEt/hex)

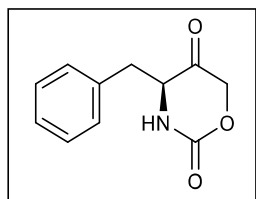
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,41 – 7,26 (m, 10H), 6,29 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,14 – 5,09 (m, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H).³²⁶

(S)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1-carboxilato de benzila 66**Rendimento:** 73%Sólido amarelo, **P.F.** = 58–60 °C**CCD:** Rf = 0,26 (40% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): mistura de dois rotâmeros em 55:44 razão: δ 7,41 – 7,27 (m, 5H), 5,48 (s, 0,5H), 5,25 (s, 0,5H), 5,21 – 5,06 (m, 2H), 4,35 (br s, 0,5H), 4,29 (br s, 0,5H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 2,25 – 1,88 (m, 4H).³²⁷

(S)-2-(2-diazoacetil)piperidina-1-carboxilato de benzila 67**Rendimento:** 89%Sólido amarelo, **P.F.** = 72–74 °C**CCD:** Rf = 0,306 (10% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): mistura de dois rotâmeros em 55:44 razão: δ 7,40 – 7,29 (m, 5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,34 (s, 0,5H), 5,17 (s, 2H), 4,85 (s, 0,5H), 4,74 (s, 0,5H), 4,13 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,69 – 1,33 (m, 6H).²⁹⁵

(S)-4-benzil-1,3-oxazemane-2,5-diona 58

Rendimento: 83%

Sólido branco

P.F. = 118-121 °C

CCD: Rf = 0,30 (100% AcOEt)

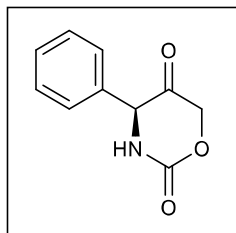
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,61 (dd, *J* = 17,2, 0,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 17,2, 0,5 Hz, 1H), 4,10 (ddd, *J* = 9,5, 3,9, 1,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 14,0, 3,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 14,0, 9,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 201,9, 154,2, 134,6, 129,4, 127,9, 71,7, 60,6, 38,2.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3274, 2954, 2923, 2868, 2853, 1714, 1454, 1436, 1391, 1378, 1284, 1244, 1118, 1058, 755, 733, 700.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₁H₁₂NO₃ ([M+H]⁺): 206,0817, encontrado: 206,0813.

(S)-4-fenil-1,3-oxazemane-2,5-diona **68**



Rendimento: 84%

Sólido branco,

P.F. = 122–124 °C

CCD: Rf = 0,28 (100% AcOEt)

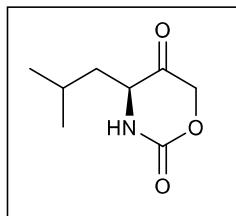
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46 – 7,35 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 17,4, 0,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 17,4, 0,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 199,4, 154,5, 134,5, 129,5, 129,4, 126,7, 71,3, 63,6.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3280, 2922, 2859, 1705, 1454, 1277, 1187, 1124, 1054, 889, 758, 701.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₀H₉NO₃ ([M+H]⁺): 191,0582, encontrado: 192,0572.

(*S*)-4-isobutil-1,3-oxazemane-2,5-diona **69**



Rendimento: 78%

Sólido branco,

P.F. = 132–134 °C

CCD: R_f = 0,306 (100% AcOEt)

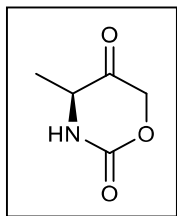
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,28 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 9,2, 4,8, 1,9 Hz, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 203,1, 154,9, 71,7, 57,9, 40,8, 24,2, 23,1, 21,4.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3250, 3170, 2984, 1708, 1439, 1375, 1319, 1105, 1058, 857, 823, 788, 750, 610.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₈H₁₃NO₃ ([M+H]⁺): 171,0895, encontrado: 172,0994.

(*S*)-4-metil-1,3-oxazemane-2,5-diona **70**



Rendimento: 66%

Sólido branco,

P.F. = 68-70 °C

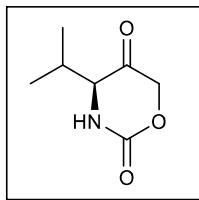
CCD: R_f = 0,30 (100% AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,24 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,00 (qd, *J* = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 203,0, 154,7, 71,6, 55,2, 17,1.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3264, 3145, 2964, 2926, 1706, 1440, 1395, 1347, 1309, 1145, 1091, 1048, 897, 843, 778, 740, 637.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₅H₇NO₃ ([M+H]⁺): 129,0426, encontrado: 130,0520.

(S)-4-isopropil-1,3-oxazemane-2,5-diona 71

Rendimento: 70%

Sólido branco,

P.F. = 47-48 °C

CCD: R_f = 0,21 (1:1 Hex/AcOEt)

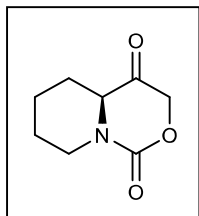
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 4,2, 2,2 Hz, 1H), 2,33 (heptd, *J* = 6,9, 4,3 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 202,5, 155,4, 72,1, 64,9, 32,2, 18,7, 17,0.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3264, 3145, 2964, 2926, 1706, 1440, 1395, 1347, 1309, 1145, 1091, 1048, 897, 843, 778, 740, 637.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₇H₁₂NO₃ ([M+H]⁺): 158,0817, encontrado: 158,0810.

(S)-tetrahidro-1H,3H-pirido[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(4aH)-diona **72**



Rendimento: 90%

Sólido branco,

P.F. = 114–116 °C

CCD: Rf = 0,42 (100% AcOEt)

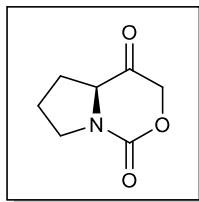
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,18 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 2,77 (td, *J* = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 1H), 1,66 – 1,40 (m, 4H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 201,8, 153,9, 71,0, 62,7, 46,1, 29,0, 24,1, 23,4.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2956, 2926, 2862, 1727, 1669, 1473, 1360, 1287, 1132, 1075, 1020, 798.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₈H₁₁NO₃ ([M+H]⁺): 169,0739, encontrado: 170,0780

(S)-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(3H)-diona **76**



Rendimento: 86%

Sólido branco,

P.F. = 100–102 °C

CCD: R_f = 0,40 (100% AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,63 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 2,30 (ddt, *J* = 13,1, 7,5, 5,8 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 16,9, 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 204,2, 153,1, 72,0, 62,6, 46,3, 26,92, 23,1.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2956, 2926, 2862, 1727, 1669, 1453, 1380, 1277, 1122, 1073, 1000, 749, 698.

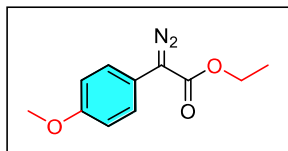
HRMS (ESI-TOF) calculado C₇H₉NO₃ ([M+H]⁺): 155,0582, encontrado: 156,0510

**Parte Experimental do Capítulo 3: Funcionalização C-H via decomposição
de diazo compostos catalisada por ácido de Brønsted forte**

Preparação de diazo compostos

Os diazos foram preparados como descrito na pagina 149.

2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de etila **101**



Rendimento: 84%

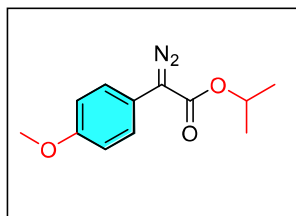
Sólido vermelho

p.f. = 49-51 °C

CCD: Rf = 0,42 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

2-diazo-2- (4-metoxifenil) acetato de isopropila **102**



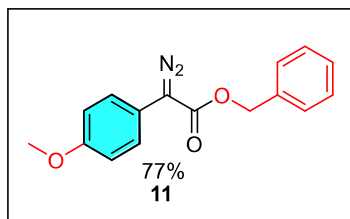
Rendimento: 81%

Sólido laranja,

p.f. = 48-50 °C

CCD: Rf = 0,32 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.20 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).³²⁸

2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de benzilo **103**

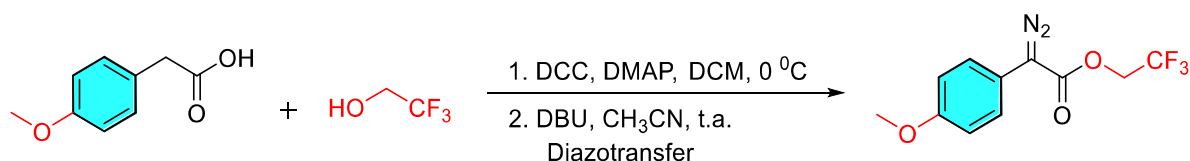
Rendimento: 90%

Sólido laranja, p.f. = 39-40 °C

CCD: R_f = 0,48 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).²⁸⁹

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 165.55 (s), 158.11 (s), 135.96 (s), 128.60 (s), 128.28 (s), 128.12 (s), 126.00 (s), 116.82 (s), 114.63 (s), 77.27 (s), 77.02 (s), 76.77 (s), 66.43 (s), 55.35 (d, *J* = 5.6 Hz).

2,2,2-trifluoroetilo 2-diazo-2- (4-metoxifenil) acetato **104**

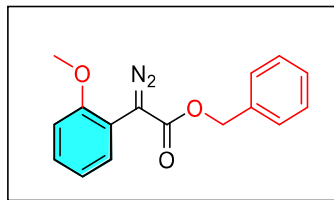
Um balão de 250 mL foi carregado com o ácido 4-metoxifenil acético (1,7 g, 10 mmol, 1,0 equiv.), N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP) (0,1 g, 10 mmol, 0,1 equiv.) e 2,2,2-trifluoroetanol (1,2 g, 12 mmol, 1,2 equiv.) e CH₂Cl₂ (150 mL), depois o a solução foi agitada e resfriada a 0 °C. Uma solução de N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (2,3 g, 11 mmol, 1,1 equiv.) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi vertido lentamente na mistura de reação já resfriada. A solução foi deixada sob agitação durante a noite, nesse momento já atingiu a temperatura ambiente. O precipitado formado foi removido a vácuo por filtração em sílica (5 cm de altura, 5 cm de largura), lavando uma vez com éter dietílico (50 mL). O filtrado foi concentrado para dar um óleo bruto. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila (CH₃CN) (40 mL) em um balão de 250 mL equipado com um funil, um septo de borracha equipado com agulha de entrada de argônio, equipado com uma barra de agitação magnética e azida de 2-nitrobenzenossulfonil (3,4 g, 15 mmol, 1,5 equiv.). Então, 1,8-Diazabicycloundec-7-eno (DBU) (3,4 g, 22 mmol, 2,2 equiv.) em acetonitrila (20 mL) foi transferido para o balão e adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 4 h e o progresso da reação foi monitorado por análise por TLC. A mistura reacional foi resfriada com um banho de gelo e NH₄Cl aquoso saturado (50 mL) foi então adicionado. A mistura foi extraída com éter dietílico (3 x 30 mL) e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada NaCl (50 mL), seca sobre sulfato de sódio (10 g) e filtrada. Então o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexanos/éter dietílico = 50/1) para dar um óleo laranja com 47% de rendimento total (1,3 g).

Rendimento: 47%

Óleo laranja

CCD: R_f = 0,35 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,64 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).³²⁹

2-diazo-2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **105**

Rendimento: 80%

Óleo laranja

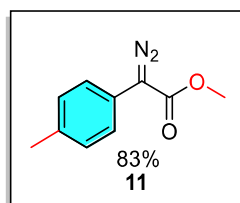
CCD: Rf = 0,305 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 166.17, 155.60, 136.27, 131.01, 130.2, 128.67, 128.20, 121.2, 120.59, 110.98, 110.51, 77.48, 77.16, 76.84, 66.44, 55.63.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3064.63, 3032.84, 3006.20, 2956.05, 2940.85, 2837.76, 2093.58, 1735.58, 1695.10, 1495.33, 1455.92, 1377.91, 1341.17, 1290.64, 1246.41, 1179.28, 1145.58, 1119.57, 1050.94, 1012.26, 747.70, 695.74, 659.33.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₆H₁₄O₃KN₂ = 321,0641 [M-K], encontrado = 321,0684.

2-diazo-2-(p-tolil) acetato de metila **106**

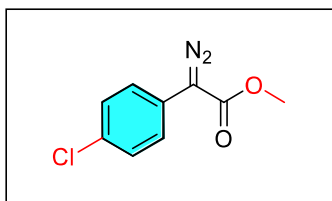
Rendimento: 84% (924 mg)

Sólido laranja, p.f. = 77-78 °C

CCD: Rf = 0,40 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).²⁹⁰

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 165.85, 135.74, 129.65, 124.13, 122.09, 77.31, 77.0, 76.68, 51.91, 20.97.

2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato de metila **108**

Rendimento: 84% (924 mg)

Sólido laranja, p.f. = 77-78 °C

CCD: Rf = 0,40 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).³³⁰

Preparação de ácido sulfúrico adsorvido em sílica gel (H₂SO₄-SiO₂)

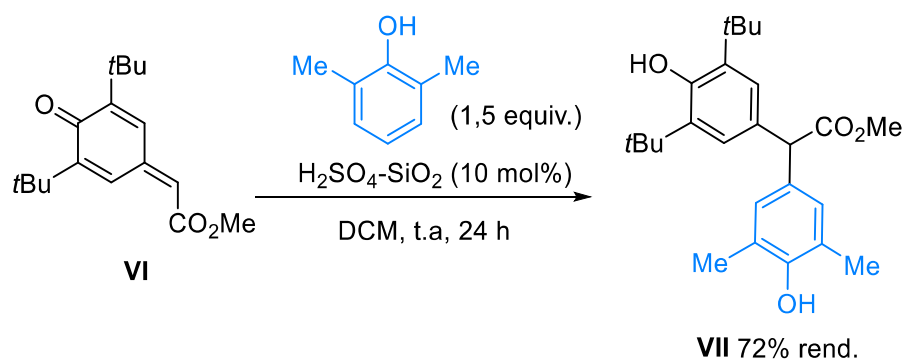
A preparação de H₂SO₄-SiO₂ foi realizada após algumas modificações do procedimento originalmente relatado.⁷ A uma suspensão de gel de sílica (10 g, malha 230-400) em AcOEt (20 mL) foi adicionado H₂SO₄ (0,5 g, 5,2 mmol, 0,27 mL de uma solução aquosa a 98% de H₂SO₄) e a mistura foi agitada magneticamente durante 30 min à temperatura ambiente. O AcOEt foi removido sob pressão reduzida (evaporador rotativo) e o resíduo foi aquecido a 100 ° C por 4 h sob vácuo para proporcionar H₂SO₄-SiO₂.²⁸⁸

Procedimento geral para a síntese de funcionalização C-H

A um frasco de 4 mL equipado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 0,1 mmol de diazoéster (1 equiv), espécies de aril (1,5 equiv) e dissolvidos em DCE (0,3 mL) a 25 ° C. Após 1 min de pré-agitação, foi adicionado H₂SO₄-SiO₂ (5% em mol) em uma porção. Após 5 minutos, a reação foi considerada completa (TLC), o sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 10 mL) e os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel (malha 230-400) e uma fase móvel hexano: acetato de etila (9:1), proporcionando os produtos desejados.

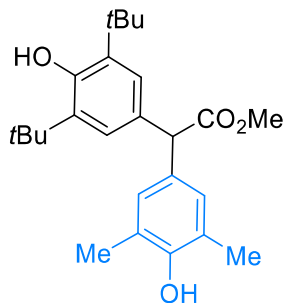
Detalhes do experimento de controle

Síntese de 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.



A um balão de fundo redondo foi adicionado 2-(3,5-di-terc-butil-4-oxociclohexa-2,5-dien-1-ilideno) acetato de metila **VI** (20 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em diclorometano (0,3 mL) sob argônio. À solução de agitação foi adicionado 2,6-dimetilfenol (13 mg, 0,11 mmol), seguido por $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ (20 mg, 0,035 mmol). A reação foi deixada em agitação por 24 h. Após a conclusão (como detectado pelo consumo dos materiais de partida por TLC), a reação foi filtrada para remover o catalisador e os solventes orgânicos restantes removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel usando hexano-acetona (8-1). O 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila (20 mg, 72%) foi isolado como um óleo amarelo pálido.

Síntese de 2- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.



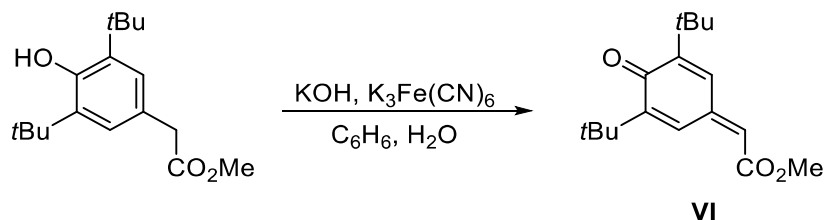
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1.41 (18H, s), 2.21 (6H, s), 3.71 (3H, s), 4.55 (1H, s), 4.79 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.12 (2H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 16.2, 30.4, 34.5, 52.3, 56.3, 123.1, 125.3, 128.8, 129.6, 130.9, 135.8, 151.4, 153.0, 174.1.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3637, 3494, 2954, 2917, 2873, 1724, 1605, 1489, 1434, 1320, 1235, 1195, 1152, 1024, 732.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₂₅H₃₃O₄ = 397,2379 [M-H], encontrado = 397,2364.

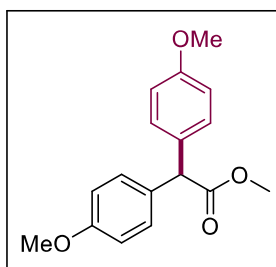
Procedimento geral para oxidação de acetato de di-terc-butil fenol em derivado quinona



Uma mistura 1:1 de benzeno/água foram adicionados *t*butil fenol ester, KOH (9 equiv) e ferricianeto de potássio (III) (2 equiv.). A reação foi aquecida a 40 °C por 3-18 h. Logo após o consume do fenol, a reação foi resfriado a temperature ambiente, a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e o solvente foi removido sob vácuo para dar o produto em rendimento quantitativo.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.28 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 186.85 (s), 166.38 (s), 151.68 (s), 151.44 (s), 142.77 (s), 133.63 (s), 127.20 (s), 125.14 (s), 52.01 (s), 35.86 (s), 35.45 (s), 29.66 (d, *J* = 6.7 Hz).

2,2-bis(4-metóxiifenil) acetato de metila **81**

Rendimento: 83%

Óleo incolor

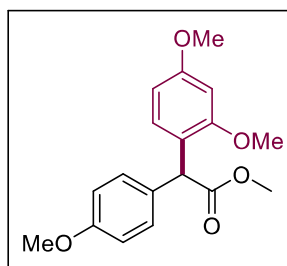
CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hex)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,22 – 7,20 (m, 4H), 6,86 – 6,83 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,6, 1583,8, 131,2, 129,6, 114,0, 55,4, 55,3, 52,3.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3000, 2952, 2918, 2848, 2837, 1734, 1609, 1583, 1509, 1462, 1437, 1302, 1289, 1246, 1176, 1152, 1032, 818, 757.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈NaO₄ 309,1103 [M+H] 309,1103; encontrado 309,1095.

2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **83**

Rendimento: 84%

Óleo incolor

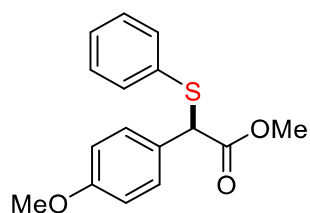
CCD: Rf = 0,30 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 174,0, 160,1, 158,8, 157,8, 130,2, 130,1, 129,6, 120,7, 114,0, 104,1, 98,7, 55,6, 55,4, 55,3, 52,2, 49,6.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3000, 2950, 2836, 1736, 1611, 1586, 1509, 1462, 1438, 1333, 1296, 1249, 1208, 1177, 1157, 1117, 1033, 936, 925, 831, 798, 762, 635.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₅Na [M+Na] 339,1208; encontrado 339,1191.

2-(4-metoxifenil)-2-(feniltio) acetato de metila **84**³³¹

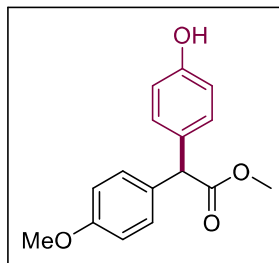
Rendimento: 92%

Óleo incolor

CCD: R_f = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.38 – 7.34 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 5.1, 2.1 Hz, 3H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171.21, 159.71, 133.96, 132.70, 130.39, 129.82, 129.08, 128.06, 127.61, 114.21, 77.41, 77.16, 76.91, 55.77, 55.40, 52.78.

2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **85**

Rendimento: 85%

Sólido branco,

P.F. = 88-90 °C

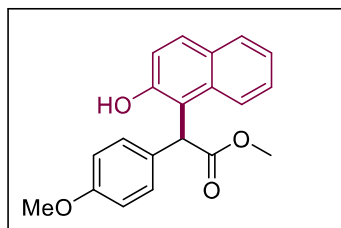
CCD: Rf = 0,10 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H),

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,7, 158,7, 154,8, 131,0, 130,9, 129,7, 129,5, 115,4, 114,0, 55,3, 55,2, 52,3.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3403, 3003, 2952, 2931, 2838, 1733, 1714, 1610, 1509, 1438, 1342, 1247, 1174, 1112, 1032, 1005, 830, 759.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₆H₁₆O₄Na [M+Na] 295,0946; encontrado 295,0933.

2-(2-hidroxinaphthalen-1-il)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **86**

Rendimento: 60%

Óleo incolor

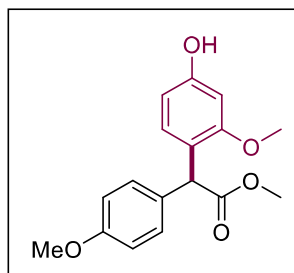
CCD: $R_f = 0,15$ (10% AcOEt/hexano)

RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,5, 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,9, 6,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,9, 0,7$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 176,8, 158,9, 154,0, 133,3, 130,4, 129,6, 129,1, 128,8, 127,3, 123,4, 121,8, 120,5, 114,9, 114,1, 55,3, 53,3, 47,7.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3445, 3001, 2952, 2839, 1732, 1609, 1587, 1509, 1462, 1444, 1282, 1246, 1195, 1175, 1156, 1088, 1028, 1005, 883, 829, 761, 733, 701.

HRMS (ESI-TOF) calculado $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}+\text{H}_2\text{O}]$ 339,1232; encontrado 339,1200.

2-(4-hidroxi-2-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **87**

Rendimento: 48%

Óleo incolor

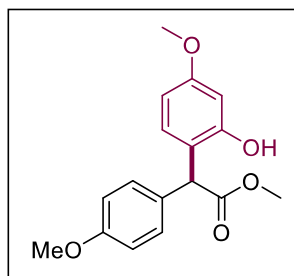
CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 176,3, 160,8, 158,9, 156,0, 131,8, 129,2, 129,0, 128,9, 116,4, 114,2, 106,7, 103,6, 55,45, 55,41, 53,5, 53,1.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3400, 3001, 2952, 2837, 1735, 1712, 1612, 1509, 1465, 1336, 1295, 1247, 1175, 1112, 1033, 1008, 957, 832, 801, 762, 635, 607.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈NaO₅ [M+Na] 325,1052; encontrado 325,10383.

2-(2-hidroxi-4-metóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **88**

Rendimento: 23%

Óleo incolor

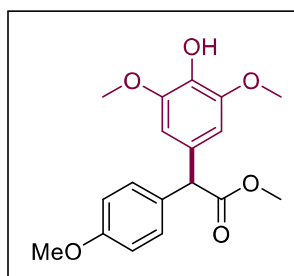
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,56 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,9, 0,6 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 176,3, 160,8, 158,9, 156,0, 131,8, 129,2, 128,9, 116,4, 114,2, 106,7, 103,6, 55,45, 55,41, 53,5, 53,1.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3390, 3001, 2953, 2911, 2837, 1736, 1711, 1613, 1511, 1462, 1440, 1331, 1290, 1249, 1203, 1176, 1164, 1109, 1091, 1034, 959, 829, 798, 767.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈NaO₅ [M+Na] 325,1052; encontrado 325,1034.

2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **89**

Rendimento: 84%

Óleo incolor

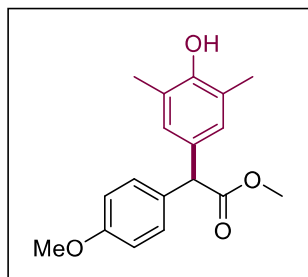
CCD: Rf = 0,15 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,5, 158,9, 147,1, 134,1, 130,9, 129,9, 129,5, 114,1, 105,5, 56,4, 56,1, 55,4, 52,4.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3443, 3000, 2952, 2938, 2839, 1732, 1611, 1510, 1460, 1429, 1364, 1325, 1304, 1247, 1215, 1179, 1158, 1112, 1032, 835, 748.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀NaO₆ [M+Na] 355,1158; encontrado 355,1151.

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **90**

Rendimento: 88%

Óleo incolor

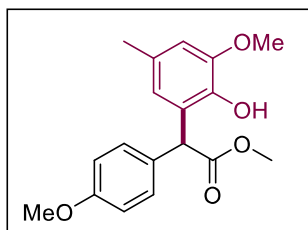
CCD: R_f = 0,10 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,21 (dd, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,5, 158,9, 147,1, 134,1, 130,9, 129,9, 129,5, 114,1, 105,5, 56,4, 56,1, 55,4, 52,4.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3487, 2923, 2859, 1727, 1605, 1505, 1458, 1260, 1149, 1078, 1025, 800, 744.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na] 323,1259; encontrado 323,1244.

2-(6-hidroxi-2-methoxi-3-metilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **91**

Rendimento: 80%

Óleo incolor

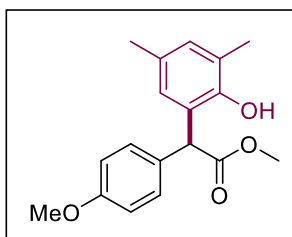
CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 6H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,20 (s, 3H),

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,4, 158,6, 145,3, 143,5, 130,1, 129,9, 129,8, 129,7, 114,5, 113,9, 113,0, 55,9, 55,2, 52,5, 52,2, 19,3.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3390, 3001, 2953, 2911, 2837, 1736, 1711, 1613, 1511, 1462, 1440, 1331, 1290, 1249, 1203, 1176, 1164, 1109, 1091, 1034, 959, 829, 798, 767.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₃O₅ 319,1545 [M+3H] 319,1545; encontrado 319,0960.

2- (2-hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **92**

Rendimento: 82%

Óleo incolor

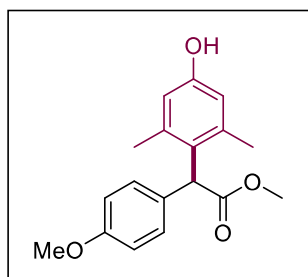
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,19 – 7,14 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) 5,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 175,77, 158,8, 150,6, 131,3, 129,3, 129,01, 129,00, 128,9, 125,9, 123,4, 114,0, 55,2, 53,8, 52,8, 20,4, 16,1.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3468, 3002, 2952, 2922, 2838, 1810, 1790, 1736, 1710, 1609, 1510, 1482, 1462, 1439, 1302, 1249, 1218, 1177, 1163, 1094, 1031, 899, 833, 757, 728.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na] 323,1259; encontrado 323,1246.

2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **93**

Rendimento: 67%

Óleo incolor

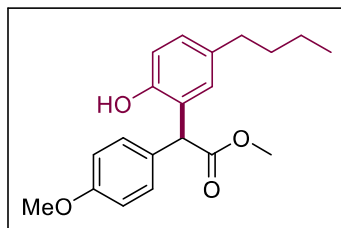
CCD: Rf = 0,12 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 174.4, 158.4, 154.3, 139.2, 129.8, 128.8, 128.0, 115.8, 113.6, 77.4, 77.1, 76.8, 55.3, 52.4, 49.8, 21.1.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3493, 3061, 3028, 2951, 2921, 2851, 1726, 1602, 1489, 1434, 1302, 1286, 1273, 1195, 1150, 1025, 1006, 731, 699, 666.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na] 323,1259; encontrado 323,1244.

2- (5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **94**

Rendimento: 75%

Óleo incolor

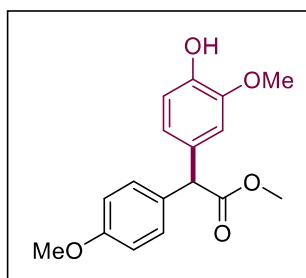
CCD: Rf = 0,10 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,58 (td, *J* = 15,1, 7,4 Hz, 4H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 175,8, 158,9, 152,6, 135,1, 130,9, 129,29, 129,21, 129,16, 123,8, 117,7, 114,2, 55,4, 53,8, 53,0, 37,3, 29,8, 24,8, 13,9.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3399, 2955, 2926, 2870, 2852, 1803, 1736, 1716, 1610, 1510, 1462, 1435, 1249, 1203, 1178, 1033, 822,3.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₂₀H₂₅O₄Na [M+H] 329,1753; encontrado 329,1708.

2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **95**

Rendimento: 84%

Óleo incolor

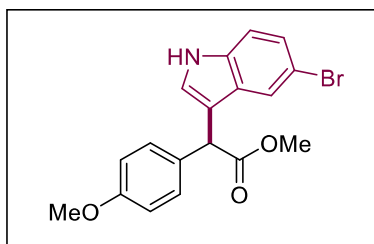
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (m, 3H), 6,82 – 6,78 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,4, 158,7, 146,5, 144,8, 131,0, 130,7, 129,4, 121,4, 114,2, 113,9, 111,0, 55,8, 55,7, 55,25, 55,26.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3452.21, 2953.76, 2924.18, 2851.69, 1738.31, 1487.70, 1437.87, 1215.13, 1185.94, 1083.80, 1072.65, 1011.47, 979.13, 822.18, 767.69.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈O₅ [M] 302,1154; encontrado 302,1142.

2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **96**

Rendimento: 77%

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

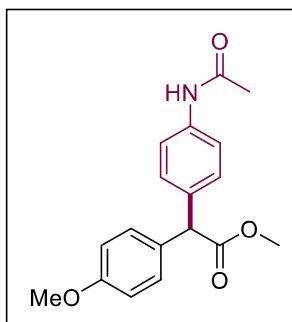
P.F.: 83-85 °C

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 8,24 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,5, 159,0, 135,0, 130,30, 129,4, 128,4, 125,3, 124,5, 121,6, 114,2, 114,1, 113,8, 113,1, 112,8, 55,4, 52,5, 47,9.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3415, 3371, 3003, 2944, 2921, 2845, 1725, 1610, 1509, 1452, 1315, 1247, 1165, 1101, 1030, 877, 800, 757, 660.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₁₇O₃NBr [M+H] 374,0392; encontrado 374,0203

2-(4-acetamidofenil)-2-(4-metóxiifenil) acetato de metila **97**

Rendimento: 41%

Óleo incolor

P.F. = 100-102

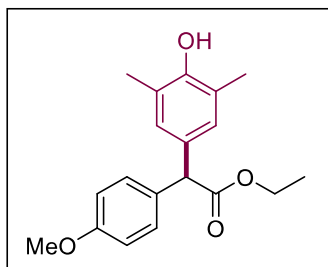
CCD: Rf = 0,15 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,21 (dd, J = 11,1, 8,6 Hz, 4H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,4, 168,4, 158,9, 137,1, 134,9, 130,8, 129,7, 129,1, 120,1, 114,1, 55,7, 55,3, 52,4, 24,6.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3304, 3191,40 3122, 3002, 2952, 2928, 2838, 2349, 1734, 1666, 1603, 1510, 1461, 1436, 1410, 1370, 1317, 1250, 1199, 1153, 1032, 1005, 966, 915, 811, 758, 658.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₁₉KNO₄ [M+K] 352,0951; encontrado 352,0905.

2-(2,4-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **109**

Rendimento: 88%

Óleo incolor

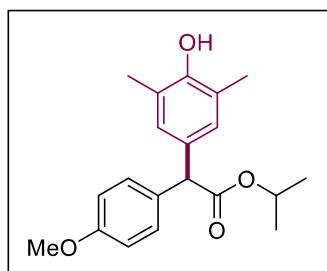
CCD: Rf = 0,23 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,20, 158,58, 151,35, 131,41, 130,60, 129,51, 128,57, 123,10, 113,89, 61,03, 55,51, 55,24, 15,99, 14,16.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3485, 2965, 2920, 2844, 1721, 1607, 1500, 1480, 1453, 1375, 1294, 1247, 1151, 1098, 1023, 875, 800, 746, 693, 646.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₉H₂₂O₄Na [M+Na] 337,1416; encontrado 337,1391.

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de isopropila **110**

Rendimento: 86%

Óleo incolor

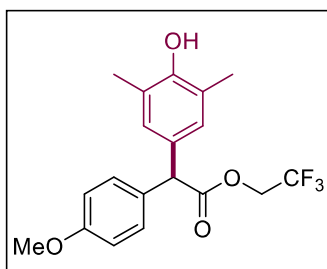
CCD: R_f = 0,18 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,06 (dp, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 172,82, 158,67, 151,40, 131,71, 130,91, 129,64, 128,73, 123,14, 113,98, 68,48, 55,79, 55,37, 21,84, 16,13.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3485, 2977, 2928, 2845, 1718, 1608, 1502, 1480, 1455, 1371, 1294, 1246, 1177, 1104, 1030, 977, 946, 903, 830, 793, 733, 644.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₂₀H₂₄O₄Na [M+Na] 351,1572; encontrado 351,1544.

2,2,2-trifluoretil 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato **111**

Rendimento: 73%

Óleo incolor

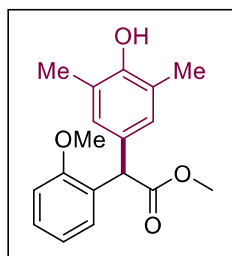
CCD: R_f = 0,30 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,8, 159,0, 151,7, 130,30, 129,6, 128,66, 123,4, 114,1, 61,1, 60,8, 60,5, 60,2, 55,4, 55,0, 16,0.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3521, 3005, 2957, 2924, 2852, 2840, 1752, 1609, 1511, 1489, 1462, 1442, 1407, 1276, 1250, 1166, 1135, 1032, 979, 884, 835, 803, 795, 764, 730, 662, 645.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₉H₂₀F₃O₄ [M+H] 369,1315; encontrado 369,1333.

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **112**

Rendimento: 61%

Óleo incolor

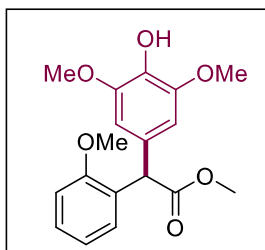
CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.23 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 4H), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.6 Hz, 3H), 6.92 – 6.89 (m, 6H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 5.16 (s, 3H), 4.70 (s, 3H), 3.82 (s, 9H), 3.71 (s, 9H), 2.20 (s, 18H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 171,8, 159,0, 151,7, 130,30, 129,6, 128,66, 123,4, 114,1, 61,1, 60,8, 60,5, 60,2, 55,4, 55,0, 16,0.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3485, 3004, 2952, 2923, 2842, 1735, 1600, 1493, 1462, 1437, 1332, 1286, 1245, 1189, 1166, 1115, 1073, 1048, 1024, 979, 941, 911, 868, 802, 788, 755.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na] 323,1259; encontrado 323,1239.

2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **113**

Rendimento: 66%

Óleo incolor

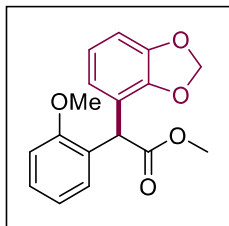
CCD: R_f = 0,12 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.00 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173.70, 156.93, 147.21, 134.15, 129.09, 128.64, 128.39, 128.07, 120.70, 110.51, 106.02, 77.48, 77.16, 76.84, 56.44, 55.70, 52.39, 51.21.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3029, 2950, 2856, 1745, 1445, 1264, 1205, 1173, 1115, 1069, 1016, 969, 736.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₆Na [M+Na] 355,1158; encontrado 355,1161.

2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila **114**

Rendimento: 58%

Óleo incolor

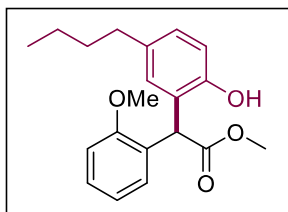
CCD: R_f = 0,35 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 15,3, 7,7, 0,9 Hz, 2H), 6,83 – 6,81 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173,6, 156,8, 147,9, 131,5, 129,1, 128,6, 127,9, 122,5, 120,7, 110,6, 109,7, 108,4, 101,1, 55,7, 52,3, 50,6.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2952, 2923, 2841, 1736, 1599, 1489, 1461, 1440, 1290, 1232, 1194, 1157, 1035, 930, 810, 755, 654.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₆O₅Na [M+Na] 323,0825; encontrado 323,0889.

2-(5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de metila **115**

Rendimento: 70%

Óleo incolor

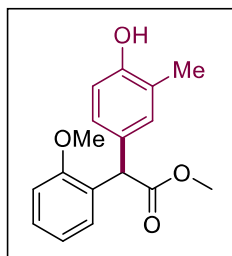
CCD: Rf = 0,20 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,53 – 2,46 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 175,7, 156,7, 153,2, 135,1, 131,2, 129,4, 129,1, 128,9, 125,2, 121,7, 121,0, 117,7, 110,6, 55,7, 52,9, 49,4, 37,2, 24,8, 13,9.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 2952, 2923, 2841, 1736, 1599, 1489, 1461, 1440, 1290, 1232, 1194, 1157, 1035, 930, 810, 755, 654.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₂₀H₂₄NaO₄ [M+Na] 351,1572; encontrado 351,1592.

2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **116**

Rendimento: 74%

Óleo incolor

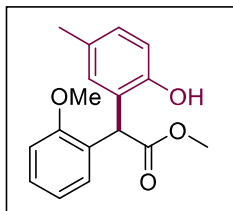
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,23 (td, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 – 7,01 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,8, 4,4 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 174,0, 156,9, 153,2, 131,7, 129,6, 129,2, 128,4, 128,2, 127,8, 124,1, 120,6, 115,1, 110,5, 55,6, 52,3, 50,30, 15,9.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3420, 3004, 2952, 2925, 2839, 1717, 1600, 1588, 1507, 1490, 1461, 1436, 1326, 1265, 1241, 1195, 1172, 1161, 1118, 1106, 1027, 908, 814, 728, 635.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₇O₄Na [M+Na] 308,1025; encontrado 308,1090.

2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **117**

Rendimento: 73%

Óleo incolor

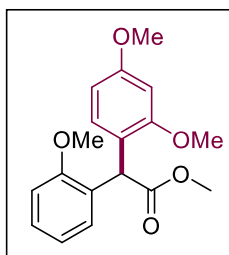
CCD: Rf = 0,25 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,29 – 7,24 (m, 3H), 7,06 – 7,02 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 6H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,77 (s, 6H), 2,26 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 175,6, 156,7, 153,0, 131,7, 130,1, 129,2, 128,9, 125,2, 121,9, 121,0, 117,7, 110,7, 55,7, 52,9, 49,2, 20,6.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3413, 2951, 2923, 2839, 1713, 1611, 1509, 1491, 1460, 1435, 1325, 1264, 1243, 1200, 1175, 1161, 1102, 1026, 815, 753.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₇H₁₈O₄Na [M+Na] 309,1103; encontrado 309,1095.

2-(2,4-dimetóxicifenil)-2-(2-metóxicifenil)acetato de metila **118**

Rendimento: 70%

Óleo incolor

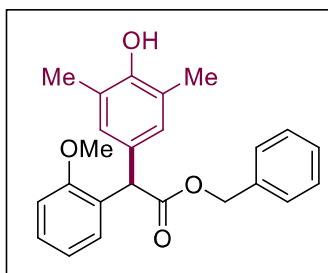
CCD: Rf = 0,30 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 7,7, 1,7, 0,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 6,2, 5,7, 1,0 Hz, 2H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 174,2, 160,2, 158,2, 157,3, 129,9, 129,3, 128,4, 127,2, 120,6, 119,2, 110,7, 104,2, 98,8, 55,7, 55,4, 52,2, 44,2.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3000, 2949, 2837, 1734, 1611, 1586, 1504, 1492, 1460, 436, 1334, 1292, 1242, 1206, 1171, 1153, 1106, 1010, 936, 925, 833, 785, 754, 638.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₈H₂₀O₅Na [M+Na] 339,1208; encontrado 339,1198.

2- (4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **119**

Rendimento: 53%

Óleo incolor

CCD: Rf = 0,22 (10% AcOEt/hexano)

RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7.32 – 7.28 (m, 5H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 0.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 174.01, 156.94, 151.60, 129.3, 129.31, 128.42, 123.32, 120.63, 110.52, 77.41, 77.16, 76.91, 55.69, 52.32, 50.26, 16.13.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3478.72, 3003.12, 2948.48, 2845.77, 1725.93, 1596.53, 1487.26, 1449.01, 1295.91, 1241.47, 1196.74, 1159.65, 1107.91, 1021.46, 754.11.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₂₄H₂₄O₄Na [M+Na] 399,1572; encontrado 399,1551.

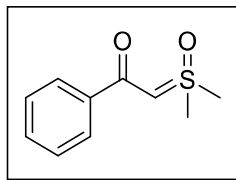
**Parte Experimental do Capítulo 4: α,α -ALQUILAÇÃO-
HALOGENAÇÃO E DI-HALOGENAÇÃO DE ILÍDEOS
SULFOXÔNIOS, UMA PREPARAÇÃO DIRETA DE CETONAS
GEMINAIS DIFUNCIONALIZADAS**

Preparação de ílideo sulfoxônios

A reação foi realizada, seguindo o procedimento descrito na literatura,²²⁴ em um balão previamente flambado de 125 mL acoplado a um condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 3,0 g de *t*-butóxido de potássio (27,2 mmol, 4,0 equiv,) e 27,0 mL de THF seco. Logo após, 4,48 g de iodeto de trimetilsulfoxônio (20,4 mmol; 3,0 equiv) foram adicionados a essa solução. A suspensão foi aquecida até refluxo e mantida por 2 horas. Depois desse tempo, a mistura foi resfriada à 0 °C, seguida pela adição de uma solução 1,0 M cloreto de benzoila (6,8 mmol, 1,0 equiv,) em THF seco. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 3 horas. Depois, o solvente foi removido por rotaevaporador, 15,0 mL de água foi adicionado e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e seca com Na₂SO₄. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica gel.

Caracterização dos íldeos sulfoxônios

2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-1-feniletan-1-ona **127**



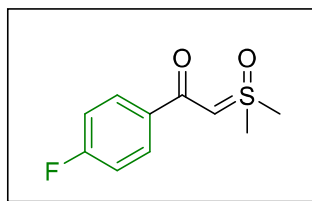
Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila

Rendimento: 80%

Sólido branco (P.F. = 119-121 °C)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 3,52 (s, 6H).²²⁹

2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **142**



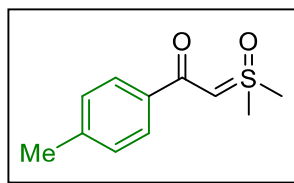
Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila

Rendimento: 77% (1,12 g, 5,23 mmol)

Sólido branco (P.F. = 135-137 °C)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,51 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 181,2, 164,6 (d, *J* = 249 Hz), 135,2 (d, *J* = 3,0 Hz), 128,8 (d, *J* = 9 Hz), 115,2 (d, *J* = 21,4 Hz), 68,2, 42,7.²⁰⁸

2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-1-(*p*-toluol)etan-1-ona **143**

Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila

Rendimento: 74% (1,07 g, 5,09 mmol)

Sólido branco

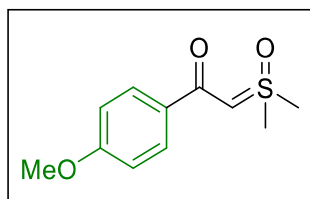
P.F. = 150-151 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,50 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 182,3, 141,0, 136,1, 128,8 (2C), 126,5 (2C), 67,7, 42,6, 21,4.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3015, 2919, 1521, 1373, 1162, 1027, 863, 744.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₁H₁₅O₂S [M+H⁺] 211,0793; encontrado 211,0787.²²⁹

2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona **144**

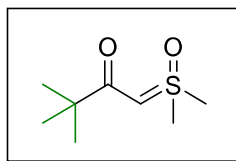
Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila.

Rendimento: 75% (1,15 g, 5,08 mmol)

Sólido branco

P.F. = 133-135 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 6H).²²⁹

1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)etan-1-ona **145**

Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila.

Rendimento: 63% (0,755 g, 4,28 mmol)

Sólido branco

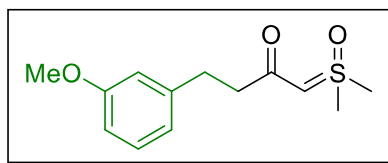
P.F. = 159-163 °C

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,44 (s, 1H), 3,38 (s, 6H), 1,12 (s, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 197,8, 66,2, 42,4, 40,8, 27,8.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3011, 2924, 1549, 1389, 1154, 1030, 830.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₈H₁₇O₂S [M+H] 177,0949; encontrado 177,0947.

1-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **146**

Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila

Rendimento: 66% (1,14 g, 4,48 mmol)

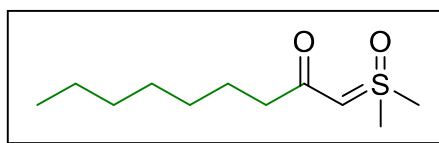
Líquido amarelo

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*= 7,6, 0,5 Hz, 1H), 6,76 (t, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,72 (ddd, *J*= 8,2, 2,50, 0,65 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (s, 6H), 2,88 (dd, *J*= 9,0, 7,0 Hz, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 189,7, 159,7, 143,5, 129,4, 120,9, 114,3, 111,3, 69,4, 55,3, 42,5, 42,4, 32,3.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3011, 2924, 1549, 1389, 1154, 1030, 830.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₃H₁₈O₃SNa [M+Na] 277,0874; encontrado 277,0869.

1-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)nonan-2-ona **147**

Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila.

Rendimento: 55% (0,81 g, 3,74 mmol)

Sólido amarelo

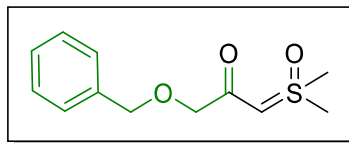
(P.F. = 90-91 °C)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,35 (s, 1H), 3,38 (s, 6H), 2,15 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 1,54 (quem, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,29-1,26 (m, 8H), 0,86 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 191,5, 68,7, 42,5, 41,2, 31,9, 29,5, 29,3, 26,3, 22,8, 14,2.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2920, 2853, 1556, 1384, 1165, 1030, 852, 733, 685.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₁H₂₂O₂SNa [M+Na] 241,12327; encontrado 241,12228.

2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)acetato de benzila **148**

Coluna cromatográfica: 2-4% metanol/acetato de etila.

Rendimento: 65% (1,06 g, 4,42 mmol)

Líquido amarelo

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (d, *J*= 4,5 Hz, 4H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,44 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 187,7, 137,8, 128,6, 127,9, 74,0, 73,4, 69,4, 42,4.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3010, 2919, 1555, 1388, 1331, 1175, 1097, 1026, 852, 741, 699.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₂H₁₆O₃SNa [M+Na] 263,07124; encontrado 263,07108,

Procedimento geral para Alquilação-Halogenação de Ilídeos Sulfoxônio

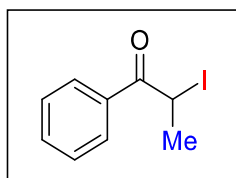
Em vazio reacional seco contendo uma barra de agitação revestida com teflon foi adicionado sequencialmente: ilídeo sulfoxônio (0,30 mmol), THF ou CH₃CN seco (0,30 mL) e o halogeneto de alquila (0,60 mmol, 2,0 equiv.) o vazio reacional foi fechado com um septo de silicone e agitados (800 RPM) em uma placa de reação na bancada por 24 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o bruto reacional foi purificado diretamente por cromatografia em coluna flash, utilizando AcOEt:Hexanos como sistema eluente.

Procedimento para Reação de Troca de Halogênio

A reação foi realizada, seguindo procedimento geral, usando ilídeo de sulfoxônio **127** (0,069 g, 0,30 mmol), brometo de benzila, cloreto de benzila ou iodeto de benzila (0,60 mmol) e KBr, KCl ou KI (1,5 mmol) em ACN (0,5 mL) à temperatura ambiente para KI e 80 °C para KBr e KCl durante 24 h, dando os compostos **129**, **136** e **137** com rendimentos entre 50-61%.

Caracterização para Alquilação-Halogenação e Di-halogenação de Ilídeos Sulfoxônio

2-iodo-1-fenilpropan-1-ona **128**

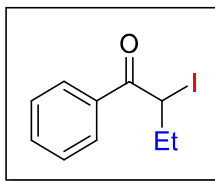


A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,3 mL) à 40 °C por 24 h, Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 62% (0,049 g, 0,19 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,58 (tt, *J*= 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 5,50 (q, *J*= 6,7 Hz, 1H), 2,08 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H).³³²

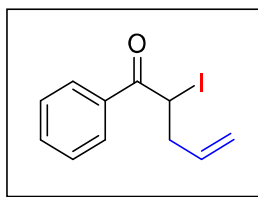
2-iodo-1-fenilbutan-1-ona **129**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), EtI (0,094 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h, Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.³³³

Rendimento: 42% (0,035 g, 0,128 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,00 (m, 2H), 7,58 (tt, *J*= 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 5,27 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 2,17 (quint, *J*= 7,0, 2H), 1,05 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H).

2-iodo-1-fenilpent-4-en-1-ona **134**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), iodeto de etila (0,101 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 40 °C por 12 h, Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:Hexano.

Rendimento: 41% (0,041 g, 0,123 mmol)

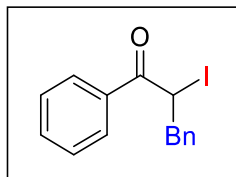
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,57 (tt, *J*= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,31 (t, *J*= 7,35 Hz, 1H), 5,19-5,13 (m, 2H), 3,04-2,30 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 194,0, 135,4, 134,0, 133,6, 128,7 (2C), 128,6 (2C), 118,4, 38,9, 24,0.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3078, 2978, 2920, 1673, 1640, 1596, 1579, 1447, 1415, 1353, 1301, 1275, 1239, 1204, 1097, 1074, 1049, 984, 921, 801, 702, 685, 657, 634.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₁H₁₂OI [M+H] 286,9933; encontrado 286,9931.

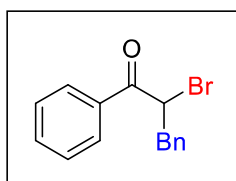
2-iodo-1,3-difenilpropan-1-ona **130**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), BnI (2 equiv, 0,131 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 65% (0,066 g, 0,196 mmol)

Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (dt, *J*= 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 5H), 5,55-5,51 (m, 1H), 3,69 (dd, *J*= 14,3, 8,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J*= 14,3, 6,7 Hz, 1H).³³⁴

2-bromo-1,3-difenilpropan-1-ona **136**

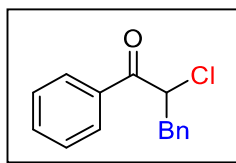
A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), BnBr (0,103 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 80 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 82% (0,071 g, 0,246 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (dt, *J*= 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 5H), 5,32 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J*= 14,3, 7,6 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J*= 14,3, 7,0 Hz, 1H).³³⁵

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 192,9, 137,7, 134,6, 133,9, 129,6, 129,0, 128,9, 128,8, 127,2, 46,8, 39,7.

2-cloro-1,3-difenilpropan-1-ona **137**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), BnCl (0,076 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 80 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 83% (0,061 g, 0,25 mmol)

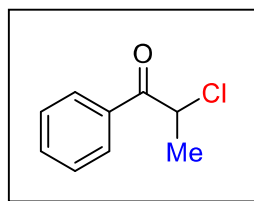
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (dt, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 5H), 5,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 14,3, 7,6 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 14,3, 7,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 192,94, 137,66, 134,58, 133,87, 129,58, 128,98, 128,90, 128,76, 127,22, 46,77, 39,67.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 2923, 2852, 1691, 1258, 698.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₅H₁₂ONa [M-HCl+Na] 231,07749; encontrado 231,07805.

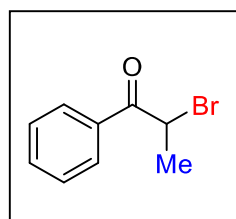
2-cloro-1-fenilpropan-1-ona **139**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), MeI (0,047 g, 0,303 mmol), TBACl (4,0 equiv., 0,3034 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 66% (0,019 g, 0,113 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (dt, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 5,25 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).³³⁶

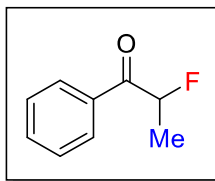
2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **141**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), MeI (0,047 g, 0,303 mmol), TBABr (4,0 equiv, 0,3086 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 63% (0,041 g, 0,193 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (dt, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 5,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).³³⁷

2,2-difluor-1-feniletan-1-ona **141**

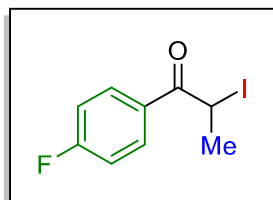
A reação foi realizada, usando ilídeo sulfoxônio **127** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol), TBAF (2 equiv., 0,157 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente, Depois de 12 h de reação foi adicionado TBAF (2 equiv., 0,157 g) após isso a reação foi deixada por mais 12 horas. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 47% (0,0215 g, 0,14 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,61 (tt, *J*= 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 5,70 (dq, *J*= 48,0, 7,0 Hz, 1H), 1,67 (dd, *J*= 24,0, 7,0 Hz, 3H).³³⁸

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): δ -181,43.

1-(4-fluorfenil)-2-iodopropan-1-ona **149**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **142** (0,059 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 65% (0,054 g, 0,194 mmol)

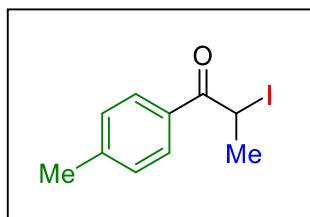
Óleo amarelo

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,08-8,00 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 2H), 5,44 (q, *J*= 6,7 Hz, 1H), 2,07 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 193,23, 165,84 (d, *J*= 255,9 Hz), 131,39 (d, *J*= 9,4 Hz), 129,94 (d, *J*= 3,0 Hz), 115,98, 115,80, 21,99, 17,81.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2973, 2920, 1677, 1596, 1501, 1227, 847.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₉H₈FIO [M+2H] 139,9875; encontrado 139,9882.

2-iodo-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **150**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **143** (0,059 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) temperatura ambiente por 24 h, Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 63% (0,052 g, 0,191 mmol)

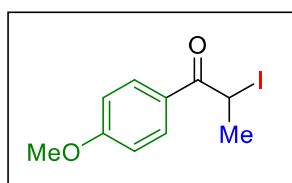
Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 5,49 (q, *J*= 6,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 194,6, 144,62, 131,18, 129,58, 128,94, 29,85, 22,22, 18,30.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2919, 2838, 1666, 1604, 1239, 1228, 853.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₀H₁₂OI [M+H] 274,9933; encontrado 274,9927.

2-iodo-1-(4-metóxfenil)propan-1-ona **163**

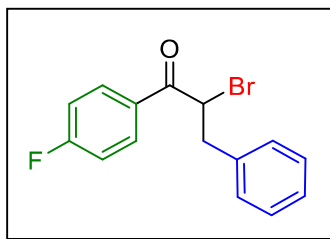
A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **144** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 5% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 52% (0,045 g, 0,16 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (dt, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 2H), 6,94 (dt, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 2H), 5,46 (q, *J*= 6,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,06 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H).³³⁹

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 193,4, 163,8, 131,0 (2C), 126,3, 113,9 (2C), 55,5, 22,1, 18,0.

2-bromo-1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropan-1-ona **151**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **142** (0,059 g, 0,30 mmol), BnBr (0,103 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) 80 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano,

Rendimento: 80% (0,073 g, 0,24 mmol)

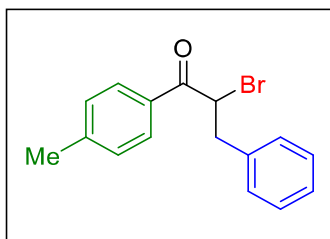
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01-7,97 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 5H), 7,14-7,09 (m, 2H), 5,26 (dd, *J*= 7,5, 7,0 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J*= 14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J*= 14,0, 7,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 191,4, 166,1 (d, *J*= 254,9 Hz), 137,5, 131,7 (d, *J*= 9,4 Hz), 130,9 (d, *J*= 2,9 Hz), 129,5, 128,8, 127,3, 116,1 (d, *J*= 22,0 Hz), 46,6, 39,6.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3030, 2924, 1683, 1597, 1501, 1233, 852, 698.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₅H₁₂OBrFNa [M+Na] 328,9953; encontrado 328,9952.

2-bromo-3-fenil-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **152**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **143** (0,059 g, 0,30 mmol), BnBr (0,103 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) 80 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 88% (0,080 g, 0,264 mmol)

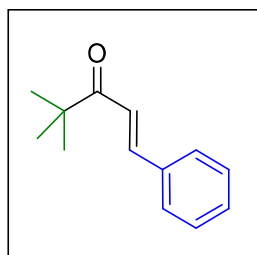
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (dt, *J*= 8,3, 1,8 Hz, 2H), 7,30-7,20 (m, 7H), 5,30 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J*= 14,3, 7,5 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J*= 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 192,57, 144,90, 137,74, 132,01, 129,59, 129,56, 129,08, 128,71, 127,15, 46,83, 39,67, 21,84.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3030, 2921, 1680, 1606, 1246, 744, 698.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₆H₁₆OBr [M+H] 303,0385; encontrado 303,0378.

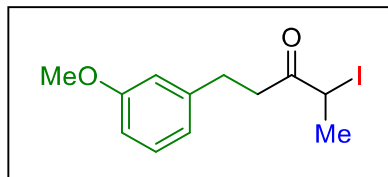
(E)-4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona **153**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **145** (0,059 g, 0,30 mmol), BnBr (0,091 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 80 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1-2% acetato de etila:Hexano.

Rendimento: 90% (0,051 g, 0,271 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,40 (dd, *J*= 5,0, 1,9 Hz, 3H), 7,14 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H),³⁴⁰

4-Iodo-1-(3-metóxi-fenil)pentan-3-ona **155**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **146** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 57% (0,055 g, 0,17 mmol)

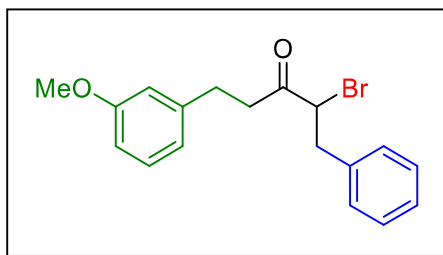
Óleo amarelado

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,18 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 3H), 4,53 (q, *J*= 8,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 3H), 1,85 (d, *J*= 8,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 204,2, 159,7, 142,2, 129,5, 120,7, 114,1, 111,6, 55,2, 40,1, 30,7, 24,72, 21,5.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2996, 2922, 2834, 1706, 1606, 1258, 782, 695.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₂H₁₅IO₂Na [M+Na] 341,0014; encontrado 341,0005.

2-bromo-5-(3-metóxi-fenil)-1-fenilpentan-3-ona **156**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **146** (0,068 g, 0,30 mmol), brometo de benzila (0,102 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 68% (0,070 g, 0,20 mmol)

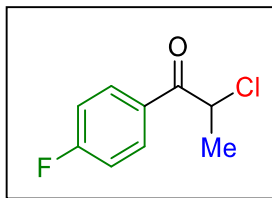
Óleo amarelado

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,24 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,75-6,68 (m, 3H), 4,41 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (dd, *J*= 14,4, 7,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, *J*= 14,4, 7,4 Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,86 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 202,7, 159,7, 142,0, 137,0, 129,5, 129,2, 128,6, 127,1, 120,6, 114,1, 111,6, 55,2, 52,5 41,5, 39,4, 30,0.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2931, 1716, 1601, 1584, 1490, 1464, 1454, 1259, 1152, 1072, 1042, 781, 751, 697.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₁₂H₁₅IO₂H [M+H] 347,0647; encontrado 347,0632.

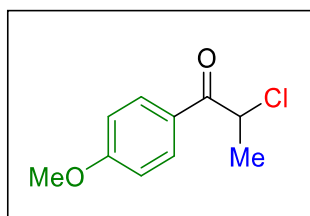
2-cloro-1-(4-fluorfenil)propan-1-ona **156**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **142** (0,064 g, 0,30 mmol), MeI (0,047 g, 0,303 mmol), TBACl (4,0 equiv., 0,3034 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 57% (0,032 g, 0,17 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,09-8,05 (m, 2H), 7,18 (tt, *J*= 11,5, 2,5 Hz, 2H), 5,20 (q, *J*= 6,5 Hz, 1H), 1,76 (d, *J*= 7,0 Hz).³⁴¹

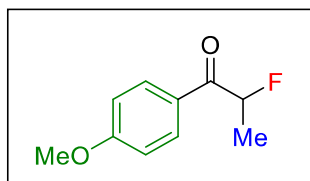
2-cloro-1-(4-metóxi)fenil)propan-1-ona **157**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ílideo sulfoxônio **144** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,047 g, 0,303 mmol), TBACl (4,0 equiv., 0,3034 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 80% (0,0475 g, 0,24 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 5,22 (q, *J*= 6,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,73 (d, *J*= 6,5 Hz, 3H).³⁴²

2-fluor-1-(4-metóxfenil)propan-1-ona **158**

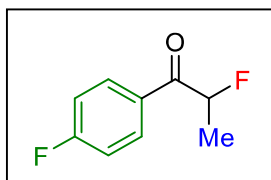
A reação foi realizada, usando ilídeo sulfoxônio **144** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol), TBAF (2 equiv., 0,157 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente. Depois de 12 h de reação foi adicionado TBAF (2 equiv., 0,157 g), após isso a reação foi deixada por mais 12 horas. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 63% (0,0344 g, 0,19 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00-7,98 (m, 2H), 6,96 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 5,66 (dq, 49,0, 7,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,66 (dd, *J*= 24,0, 6,8 Hz, 3H),

RMN ¹⁹F (470MHz, CDCl₃): δ -180,309.³⁴¹

2-fluor-1-(4-fluorfenil)propan-1-ona **159**

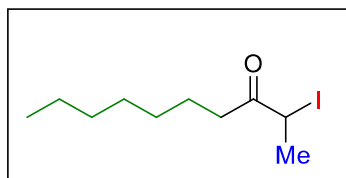
A reação foi realizada, usando ilídeo sulfoxônio **142** (0,064 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol), TBAF (2 equiv., 0,157 g) em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente. Depois de 12 h de reação foi adicionado TBAF (2 equiv., 0,157 g) a mais, após isso a reação foi deixada por mais 12 horas. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 53% (0,0270 g, 0,16 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,03 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 5,63 (dq, *J*= 48,5, 7,0 Hz, 1H), 1,67 (dd, 24,0, 6,5 Hz, 3H).

RMN ¹⁹F (470MHz, CDCl₃): δ -103,54, -180,11.³⁴³

2-iododecan-3-ona **160**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **147** (0,065 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 60% (0,051 g, 0,18 mmol)

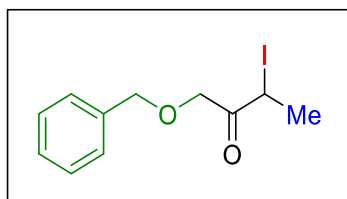
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,62 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,87 (dq, *J* = 17,0, 7,5 Hz, 1H), 2,61 (dq, *J* = 17,0, 7,5 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,64 (q, *J* = 7,0, 2H), 1,36-1,26 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,0, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 205,5, 38,7, 31,8, 29,2, 24,9, 24,6, 22,8, 21,8, 14,2.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 2954, 2924, 2855, 1709, 1456, 1375, 1156, 1083, 723.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₀H₂₀IO [M+H] 283,05534; encontrado 283,05521.

1-(benziloxi)-3-iodobutan-2-ona **162**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **148** (0,068 g, 0,30 mmol), MeI (0,085 g, 0,60 mmol) em THF (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 60% (0,051 g, 0,18 mmol)

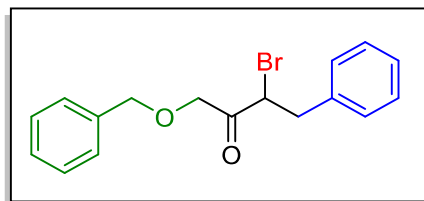
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,30 (m, 5H), 4,94 (q, *J*= 7,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,47 (d, *J*= 16,5 Hz, 1H), 4,31 (d, *J*= 16,5 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 203,4, 137,1, 128,7, 128,3, 128,2, 73,7, 71,6, 20,9, 18,8,

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2918, 2861, 1710, 1453, 1328, 1126, 1094, 1010, 738, 697.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₁H₁₃IO₂Na [M+Na] 326,98523; encontrado 326,98189.

1-(benziloxi)-3-bromo-4-fenilbutan-2-ona **161**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando ilídeo sulfoxônio **148** (0,068 g, 0,30 mmol), BnBr (0,103 g, 0,60 mmol) em ACN (0,30 mL) à 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 72% (0,072 g, 0,216 mmol)

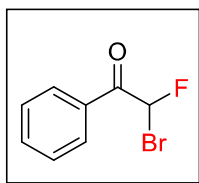
Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,20 (m, 10H), 4,76 (dd, *J*= 8,0, 7,0, 1H), 4,52 (dd, *J*= 15,5, 7,0 Hz, 2H), 4,23 (dd, *J*= 26,5, 17,0 Hz, 2H), 3,49 (dd, *J*= 14,0, 8,0 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J*= 14,0, 7,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 201,6, 137,1, 137,0, 129,5, 128,8, 128,7, 128,3, 128,1, 127,3, 73,6, 72,8, 47,4, 39,0.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 2954, 2924, 2854, 1709, 1457, 1443, 1375, 1156, 1083, 723.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₇H₁₇BrO₂Na [M+Na] 355,03096; encontrado 355,02951.

2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **170**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaBr (1 equiv., 0,0309 g), ilídeo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 56% (0,036 g, 0,166 mmol)

Sólido amarelo

P.F. = 50-51 °C

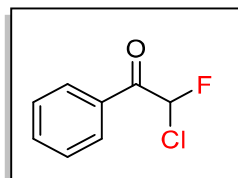
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 50,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 187,69 (d, *J* = 21,0 Hz), 134,80, 131,23, 129,65 (d, *J* = 2,6 Hz), 129,05, 86,15 (d, *J* = 267,8 Hz).

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3065, 3009, 1702, 1605, 1260, 1089, 969, 685.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₈H₇OBrF [M+H] 216,9664; encontrado 216,9658.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): δ -152,12.

2-cloro-2-fluor-1-feniletan-1-ona **169**

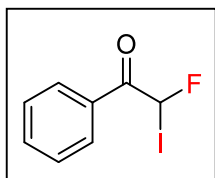
A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando TBACl (1 equiv., 0,0833 g, 0,30 mmol), ilídeo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,30 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 49% (0,025 g, 0,147 mmol)

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 6,83 (d, *J*= 50,8 Hz, 1H).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz): δ -146,50.³⁴⁴

2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **168**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaI (1 equiv., 0,045 g), ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 50% (0,040 g, 0,151 mmol)

Sólido branco (P.F. = 65-66 °C)

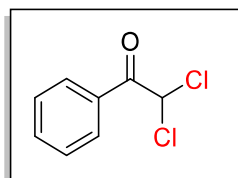
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07-7,99 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 189,33, 134,65, 130,81 (d, *J* = 1,4 Hz), 129,37 (d, *J* = 2,4 Hz), 129,04, 65,68 (d, *J* = 268,4 Hz).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 470 MHz): δ -162,18.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3063, 3008, 1686, 1601, 1059, 964, 665.

HRMS (ESI-TOF) calculado C₈H₆OFlNa [M+Na] 286,9345; encontrado 286,9337.

2,2-dicloro-1-feniletan-1-ona **165**

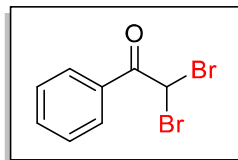
A reação foi realizada seguindo o procedimento geral com pequenas modificações, usando TCCA (1 equiv., 0,070 g, 0,30 mmol), TBACl (1,5 equiv., 0,125 g, 0,45 mmol) em THF (0,5 mL) à 0 °C adição lenta do ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol). Após isso, a reação foi aquecida até temperatura ambiente por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 87% (0,050 g, 0,261 mmol)

Líquido incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 2H), 7,66 (tt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 186,0, 134,7, 131,5, 129,7, 129,1, 67,9.³⁴⁵

2,2-dibromo-1-feniletan-1-ona **166**

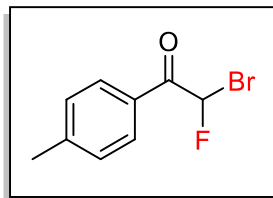
A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral com algumas modificações, usando NBS (3 equiv., 0,160 g, 0,90 mmol), TBABr (3 equiv., 0,097 g, 0,9 mmol) em THF (0,5 mL) à 0 °C seguida da adição lenta do ílideo sulfoxônio **127** (0,059 g, 0,30 mmol), Logo após a adição do ílideo a reação foi aquecida até 40 °C por 24 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 77% (0,064 g, 0,231 mmol)

Líquido amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (dd, *J*= 8,4, 1,0 Hz, 2H), 7,64 (tt, *J*= 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 6,71 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 186,0, 134,4, 130,8, 129,7, 128,9, 39,6.³⁴⁶

2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona **171**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaBr (1 equiv., 0,0309 g), ílideo sulfoxônio **143** (0,0634 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 65% (0,045 g, 0,195 mmol)

Sólido branco (P.F. = 57-58 °C)

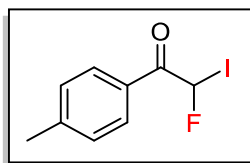
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, *J*= 8,5, 2H), 7,313 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, *J*= 51 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 187,3 (d, *J*= 21,0 Hz), 146,1, 129,8 (2C), 129,7 (d, *J*= 2,5 Hz, 2C), 128,6 (2C), 86,2 (d, *J*= 266,0 Hz), 22,0.

RMN ¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ -151,95.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2923, 1696, 1606, 1259, 1169, 1087, 968, 827, 782.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₉H₈BrFONa [M+Na] 252,96347; encontrado 252,96265.

2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona **172**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaI (1 equiv., 0,045 g), ilídeo sulfoxônio **143** (0,0634 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 62% (0,0517 g, 0,186 mmol)

Sólido marrom

P.F. = 75 °C

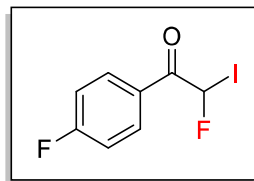
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,5, 0,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 188,9 (d, *J* = 18,87 Hz, 1C), 145,9, 129,8 (2C), 129,5 (d, *J* = 2,4 Hz, 2C), 128,2 (d, *J* = 1,4 Hz, 1C), 65,8 (d, *J* = 266,9 Hz, 1C), 22,0.

RMN ¹⁹F (470 MHz, CDCl₃): δ -161,81.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2922, 1688, 1606, 1251, 1142, 1060, 965, 827, 779, 742, 642.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₉H₈FIONa [M+Na] 300,94961; encontrado 300,94963.

2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona **173**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaI (1 equiv., 0,045 g), ílideo sulfoxônio **142** (0,064 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 70% (0,0592 g, 0,21 mmol)

Sólido marrom (P.F. = 73-74 °C)

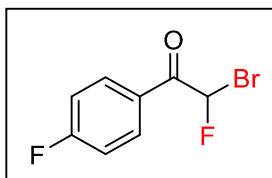
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,12-8,09 (m, 2H), 7,77 (d, *J*= 51,5 Hz, 1H), 7,19 (ddt, *J*= 9,0, 8,5, 3,0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 187,9 (d, *J*= 19,6 Hz), 166,5 (d, *J*= 256,5 Hz), 132,4 (dd, *J*= 9,6, 3,0 Hz, 2C), 127,2 (dd, *J*= 3,0, 1,9 Hz), 116,4 (d, *J*= 22,0 Hz, 2C), 65,9 (d, *J*= 268,0 Hz).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -101,73, -161,41.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3004, 1689, 1595, 1507, 1411, 1234, 1140, 1059, 970, 846, 755, 639.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₈H₅F₂IONa [M+Na] 304,92508; encontrado 304,93258.

2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **174**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaBr (1 equiv., 0,0309 g), ilídeo sulfoxônio **142** (0,064 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol), em ACN (0,5 mL) temperatura ambiente por 1 h. Coluna cromatográfica: 1% acetato de etila:hexano.

Rendimento: 72% (0,051 g, 0,216 mmol)

Sólido branco

P.F. = 44,5-45,4 °C

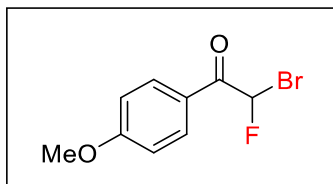
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,14-8,11 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, *J*= 51 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 186,3 (d, *J*= 22,5 Hz), 166,6 (d, *J*= 256,2 Hz), 132,6 (dd, *J*= 8,75, 2,5 Hz, 2C), 127,5 (dd, *J*= 3,75, 2,5 Hz), 116,4 (d, *J*= 21,2 Hz, 2C), 86,5 (d, *J*= 266,0 Hz),

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -101,45, -151,25.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2918, 2849, 1699, 1597, 1508, 1238, 1158, 1085, 973, 851, 842.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₈H₅BrF₂ONa [M+Na] 256,93839; encontrado 256,93356,

2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxifenil)etan-1-ona **175**

A reação foi realizada, seguindo o procedimento geral, usando NaBr (1 equiv., 0,0309 g), ílideo sulfoxônio **144** (0,083 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol) à temperatura ambiente em ACN (0,5 mL) por 1 h. Cromatografia em coluna: acetato de etila e 1%hexano.

Rendimento: 68% (0,051 g, 0,216 mmol)

Sólido branco (P.F. = 44,7-45,9 °C)

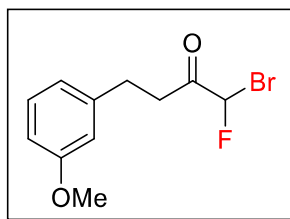
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (dd, *J* = 9,2, 0,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 51,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 186,3 (d, *J* = 20,7 Hz, 1H), 164,8, 132,9 (d, *J* = 2,8 Hz, 2C), 123,9 (d, *J* = 1,7 Hz, 1C), 114,3 (2C), 86,5 (d, *J* = 266,5 Hz, 1C), 55,8.

RMN ¹⁹F (376MHz, CDCl₃): δ -150,86.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2937, 2843, 1688, 1597, 1512, 1254, 1163, 1086, 1026, 969, 845, 635.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₉H₈BrFO₂Na [M+Na] 268,95894; encontrado 268,95700.

1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **177**

A reação foi realizada, seguindo procedimento geral, usando NaBr (1 equiv., 0,0309 g), ílideo sulfoxônio **143** (0,083 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol) à temperatura ambiente em ACN (0,5 mL) por 1 h. Cromatografia em coluna: acetato de etila e 1%hexano.

Rendimento: 54% (0,0443 g, 0,162 mmol)

Líquido amarelo

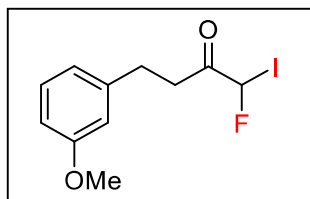
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 51,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,15-3,03 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 198,8 (d, *J* = 23,9 Hz, 1C), 159,9, 141,7, 129,8, 120,8, 114,3, 111,9, 87,8 (d, *J* = 267,0 Hz, 1C), 55,3, 37,0 (d, *J* = 1,90 Hz, 1C), 29,5 (d, *J* = 1,13 Hz, 1C).

RMN ¹⁹F (470MHz, CDCl₃): δ -152,62.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2920, 1735, 1584, 1490, 1454, 1259, 1151, 1047, 779, 694.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₂H₁₂BrFO₂ [M+H] 275,00775; encontrado 275,00288.

1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **176**

A reação foi realizada, seguindo procedimento geral, usando NaI (1 equiv., 0,045 g), ílideo sulfoxônio **146** (0,083 g, 0,30 mmol), selectfluor (1 equiv., 0,1063 g, 0,60 mmol) à temperatura ambiente em ACN (0,5 mL) por 1 h. Cromatografia em coluna: acetato de etila e 1%hexano.

Rendimento: 58% (0,056 g, 0,174 mmol)

Líquido amarelo

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (td, *J*= 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*= 52,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 200,5 (d, *J*= 22,12 Hz, 1C), 159,9, 141,8, 129,8, 120,8, 114,3, 111,9, 68,5 (d, *J*= 268,25 Hz, 1C), 55,3, 36,5 (d, *J*= 2,0 Hz, 1C), 29,5 (d, *J*= 1,25 Hz, 1C).

RMN ¹⁹F (470MHz, CDCl₃): δ -161,57.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2935, 2836, 1726, 1584, 1489, 1454, 1259, 1152, 1041, 875, 781, 695, 632.

HRMS (ESI-Orbitrap) calculado C₁₁H₁₂FIO₂Na [M+Na] 344,97582; encontrado 344,97720.

REFERÊNCIAS

1. REGITZ, M. & MAAS, G. Chapter 1 - Structure and Spectroscopic Properties. in (eds. REGITZ, M. & MAAS, G. B. T.-D. C.) 3–64 (Academic Press, 1986). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-585840-3.50005-2>
2. REGITZ, M. & MAAS, G. Chapter 3 - Reactivity toward Acids. in (eds. REGITZ, M. & MAAS, G. B. T.-D. C.) 96–165 (Academic Press, 1986). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-585840-3.50007-6>
3. REGITZ, M. & MAAS, G. Chapter 2 - Thermal Properties. in (eds. REGITZ, M. & MAAS, G. B. T.-D. C.) 65–95 (Academic Press, 1986). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-585840-3.50006-4>
4. Doyle, M., McKervey, M. & Ye, T. Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides; *John Wiley Sons, Inc. New York* **76**, Chapter 7 (1998).
5. Ivanov, V. M. The 125th Anniversary of the Griess Reagent. *J. Anal. Chem.* **59**, 1002–1005 (2004).
6. Matyáš, R. & Pachman, J. *Primary explosives*. (Springer, 2013).
7. Staudinger, H. Über aliphatische Diazoverbindungen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **49**, 1884–1897 (1916).
8. Tomioka, H. *et al.* Neighboring Group Participation in Carbene Chemistry. Effect of Neighboring Carboxylate Group on Carbene Reactivities¹. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7692–7702 (1990).
9. Curtius, T. Theodor Curtius: Ueber die. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16**, 2230–2231 (1883).
10. Pinho, V. D., Gutmann, B., Miranda, L. S. M., de Souza, R. O. M. A. & Kappe, C. O. Continuous Flow Synthesis of α -Halo Ketones: Essential Building Blocks of Antiretroviral Agents. *J. Org. Chem.* **79**, 1555–1562 (2014).

11. Maurya, R. A., Park, C. P., Lee, J. H. & Kim, D.-P. Continuous In Situ Generation, Separation, and Reaction of Diazomethane in a Dual-Channel Microreactor. *Angew. Chemie Int. Ed.* **50**, 5952–5955 (2011).
12. Deadman, B. J. *et al.* Taming tosyl azide: the development of a scalable continuous diazo transfer process. *Org. Biomol. Chem.* **14**, 3423–3431 (2016).
13. Candeias, N. R., Paterna, R. & Gois, P. M. P. Homologation Reaction of Ketones with Diazo Compounds. *Chem. Rev.* **116**, 2937–2981 (2016).
14. M. L. Davies, H. & E. J. Beckwith, R. Catalytic Enantioselective C–H Activation by Means of Metal–Carbenoid-Induced C–H Insertion. *Chem. Rev.* **103**, 2861–2904 (2003).
15. DeAngelis, A., Panish, R. & Fox, J. M. Rh-Catalyzed Intermolecular Reactions of α -Alkyl- α -Diazo Carbonyl Compounds with Selectivity over β -Hydride Migration. *Acc. Chem. Res.* **49**, 115–127 (2016).
16. P. Doyle, M., Duffy, R., Ratnikov, M. & Zhou, L. Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. *Chem. Rev.* **110**, 704–724 (2009).
17. Wainman, Y. A., Brindle, K. M. & Leeper, F. J. RSC Advances Diazo group as a new chemical reporter for bioorthogonal labelling of biomolecules †. 52241–52244 (2014). doi:10.1039/c4ra08861a
18. FUKUYAMA, Y., KUWAYAMA, A. & MINAMI, H. Garsubellin A, a Novel Polyprenylated Phloroglucin Derivative, Increasing Choline Acetyltransferase(ChAT) Activity in Postnatal Rat Septal Neuron Cultures. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **45**, 947–949 (1997).
19. Uwamori, M. & Nakada, M. Stereoselective total synthesis of garsubellin A. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **66**, 141–145 (2013).
20. Lee, H., Kang, T. & Lee, H.-Y. Total Synthesis of (\pm)-Waihoensene. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 8254–8257 (2017).
21. Wender, P. A. Toward the ideal synthesis and transformative therapies: the roles of step economy and function oriented synthesis. *Tetrahedron* **69**,

- 7529–7550 (2013).
22. Gutekunst, W. R. & Baran, P. S. C–H functionalization logic in total synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 1976 (2011).
 23. Koizumi, Y. *et al.* Total Synthesis of (–)-Serotobenine. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 16854–16855 (2008).
 24. Kurosawa, W., Kan, T. & Fukuyama, T. Stereocontrolled Total Synthesis of (–)-Ephedradine A (Orantine). *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 8112–8113 (2003).
 25. Qian, Y., Xu, X., Jiang, L., Prajapati, D. & Hu, W. A Strategy to Synthesize Taxol Side Chain and (–)- epi Cytosaxone via Chiral Brønsted Acid-Rh 2 (OAc) 4 Co-catalyzed Enantioselective Three-Component Reactions †. *J. Org. Chem.* **75**, 7483–7486 (2010).
 26. Gallo, R. D. C. & Burtoloso, A. C. B. Silica-supported HClO₄ promotes catalytic solvent- and metal-free O–H insertion reactions with diazo compounds. *Green Chem.* **20**, 4547–4556 (2018).
 27. Akiyama, T. & Mori, K. Stronger Brønsted Acids: Recent Progress. *Chem. Rev.* **115**, 9277–9306 (2015).
 28. Raamat, E. *et al.* Acidities of strong neutral Brønsted acids in different media. *J. Phys. Org. Chem.* **26**, 162–170 (2013).
 29. Xu, Z.-J. *et al.* Diastereoselective HOTf-catalyzed three-component one-pot 1,3-dipolar cycloaddition of α -diazo ester, nitrosobenzene and electron-deficient alkene. *Chem. Commun.* **46**, 2504 (2010).
 30. Zhai, C. *et al.* Facile Synthesis of 3-Aryloxindoles via Brønsted Acid Catalyzed Friedel–Crafts Alkylation of Electron-Rich Arenes with 3-Diazooxindoles. *Org. Lett.* **16**, 2934–2937 (2014).
 31. Bernardim, B., Couch, E. D., Hardman-Baldwin, A. M., Burtoloso, A. C. B. & Mattson, A. E. Divergent Roles of Urea and Phosphoric Acid Derived Catalysts in Reactions of Diazo Compounds. *Synth.* **48**, 677–686 (2016).

32. Mittal, N., Sun, D. X. & Seidel, D. Conjugate-base-stabilized brønsted acids: Catalytic enantioselective Pictet–Spengler reactions with unmodified Tryptamine. *Org. Lett.* **16**, 1012–1015 (2014).
33. Yang, C., Xue, X.-S., Li, X. & Cheng, J.-P. Computational Study on the Acidic Constants of Chiral Brønsted Acids in Dimethyl Sulfoxide. *J. Org. Chem.* **79**, 4340–4351 (2014).
34. Xue, X.-S., Yang, C., Li, X. & Cheng, J.-P. Computational Study on the pK_a Shifts in Proline Induced by Hydrogen-Bond-Donating Cocatalysts. *J. Org. Chem.* **79**, 1166–1173 (2014).
35. Xu, H., Zuend, S. J., Woll, M. G., Tao, Y. & Jacobsen, E. N. Asymmetric cooperative catalysis of strong Brønsted acid–promoted reactions using chiral ureas. *Science (80-.)*. **327**, 986–990 (2010).
36. Lee, Y., Klausen, R. S. & Jacobsen, E. N. Thiourea-catalyzed enantioselective iso-Pictet–Spengler reactions. *Org. Lett.* **13**, 5564–5567 (2011).
37. Burns, N. Z., Witten, M. R. & Jacobsen, E. N. Dual catalysis in enantioselective oxidopyrylium-based [5+ 2] cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14578–14581 (2011).
38. Min, C., Mittal, N., Sun, D. X. & Seidel, D. Conjugate-Base-Stabilized Brønsted Acids as Asymmetric Catalysts: Enantioselective Povarov Reactions with Secondary Aromatic Amines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **52**, 14084–14088 (2013).
39. De Mello, A. C., Momo, P. B., Burtoloso, A. C. B. & Amarante, G. W. Metal-Free Insertion Reactions of Diazo Carbonyls to Azlactones. *J. Org. Chem.* **83**, 11399–11406 (2018).
40. Yang, Y.-L., Chang, F.-R. & Wu, Y.-C. Annosqualine: a Novel Alkaloid from the Stems of *Annona squamosa*. *Helv. Chim. Acta* **87**, 1392–1399 (2004).
41. Harada, S., Kwok, I. M.-Y., Nakayama, H., Kanda, A. & Nemoto, T.

- Merging Brønsted Acid and Hydrogen-Bonding Catalysis: Metal-Free Dearomatization of Phenols via ipso -Friedel-Crafts Alkylation to Produce Functionalized Spirolactams. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 801–807 (2018).
42. Watson, A. J. B. *et al.* Asymmetric Organocatalysis. in *Catalytic Asymmetric Synthesis* 37–117 (John Wiley & Sons, Inc.).
doi:10.1002/9780470584248.ch2
43. Trost, B. The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science (80-.)*. **254**, 1471–1477 (1991).
44. Berkessel, A. & Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. (Wiley, 2005).
doi:10.1002/3527604677
45. *Organocatalysis*. **2007/2**, (Springer Berlin Heidelberg, 2008).
46. Barbas, C. F. Organocatalysis Lost: Modern Chemistry, Ancient Chemistry, and an Unseen Biosynthetic Apparatus. *Angew. Chemie Int. Ed.* **47**, 42–47 (2008).
47. Nielsen, M. *et al.* Mechanisms in aminocatalysis. *Chem. Commun.* **47**, 632–649 (2011).
48. Eder, U., Sauer, G. & Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **10**, 496–497 (1971).
49. Hajos, Z. G. & Parrish, D. R. Synthesis and conversion of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentanedione to the isomeric racemic ketols of the [3.2.1]bicyclooctane and of the perhydroindane series. *J. Org. Chem.* **39**, 1612–1615 (1974).
50. Wagner, J. r., Lerner, R. A. & Barbas, C. F. Efficient Aldolase Catalytic Antibodies That Use the Enamine Mechanism of Natural Enzymes. *Science (80-.)*. **270**, 1797–1800 (1995).
51. Barbas III, C. F. Immune Versus Natural Selection: Antibody Aldolases with Enzymic Rates But Broader Scope. *Science (80-.)*. **278**, 2085–2092 (1997).

52. Melchiorre, P., Marigo, M., Carlone, A. & Bartoli, G. Asymmetric Aminocatalysis-Gold Rush in Organic Chemistry. *Angew. Chemie Int. Ed.* **47**, 6138–6171 (2008).
53. Dondoni, A. & Massi, A. Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence. *Angew. Chemie Int. Ed.* **47**, 4638–4660 (2008).
54. Palomo, C. *et al.* Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals. *Angew. Chemie Int. Ed.* **46**, 8431–8435 (2007).
55. Gruttadauria, M., Giacalone, F. & Noto, R. Water in Stereoselective Organocatalytic Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **351**, 33–57 (2009).
56. Paradowska, J., Stodulski, M. & Mlynarski, J. Catalysts Based on Amino Acids for Asymmetric Reactions in Water. *Angew. Chemie Int. Ed.* **48**, 4288–4297 (2009).
57. Alemán, J. & Cabrera, S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 774–793 (2013).
58. MacMillan, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. *Nature* **455**, 304–308 (2008).
59. Bertelsen, S. & Jørgensen, K. A. Organocatalysis—after the gold rush. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 2178 (2009).
60. List, B. *Asymmetric Organocatalysis*. **291**, (Springer Berlin Heidelberg, 2009).
61. Erkkilä, A., Majander, I. & Pihko, P. M. Iminium Catalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5416–5470 (2007).
62. List, B. Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5413–5415 (2007).
63. Grossmann, A. & Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Domino Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **51**, 314–325 (2012).
64. Fèvre, M., Pinaud, J., Gnanou, Y., Vignolle, J. & Taton, D. N-Heterocyclic carbenes (NHCs) as organocatalysts and structural components in metal-

- free polymer synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 2142 (2013).
65. Enders, D., Hüttel, M. R. M., Grondal, C. & Raabe, G. Control of four stereocentres in a triple cascade organocatalytic reaction. *Nature* **441**, 861–863 (2006).
66. Taylor, M. S. & Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors. *Angew. Chemie Int. Ed.* **45**, 1520–1543 (2006).
67. Hashimoto, T. & Maruoka, K. Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts. *Chem. Rev.* **107**, 5656–5682 (2007).
68. Doyle, A. G. & Jacobsen, E. N. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5713–5743 (2007).
69. Terada, M., Machioka, K. & Sorimachi, K. High Substrate/Catalyst Organocatalysis by a Chiral Brønsted Acid for an Enantioselective Aza-Ene-Type Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **45**, 2254–2257 (2006).
70. Johnston, J. N., Muchalski, H. & Troyer, T. L. To Protonate or Alkylate? Stereoselective Brønsted Acid Catalysis of C–C Bond Formation Using Diazoalkanes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **49**, 2290–2298 (2010).
71. Akiyama, T., Suzuki, T. & Mori, K. Enantioselective Aza-Darzens Reaction Catalyzed by A Chiral Phosphoric Acid. *Org. Lett.* **11**, 2445–2447 (2009).
72. Hashimoto, T., Kimura, H., Kawamata, Y. & Maruoka, K. Generation and exploitation of acyclic azomethine imines in chiral Brønsted acid catalysis. *Nat. Chem.* **3**, 642–646 (2011).
73. Lam, H., Qureshi, Z., Wegmann, M. & Lautens, M. Transition-Metal-Free [4+3]-Cycloaddition of ortho -Quinone Methides and Isomünchnones: Catalytic and Diastereoselective Assembly of Oxa-bridged Oxazocine Scaffolds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 16185–16189 (2018).
74. Lis, L. G., Smart, M. A., Luchniak, A., Gupta, M. L. & Gurvich, V. J. Synthesis and biological evaluation of a biotinylated paclitaxel with an extra-long chain spacer arm. *ACS Med. Chem. Lett.* **3**, 745–748 (2012).

75. Ercoli, A., Falconi, G., Gardi, R. & Vitali, R. Synthesis and antiinflammatory activity of betamethasone 17-benzoate. *J. Med. Chem.* **15**, 783–784 (1972).
76. Le Rouzic, E. *et al.* Dual inhibition of HIV-1 replication by integrase-LEDGF allosteric inhibitors is predominant at the post-integration stage. *Retrovirology* **10**, (2013).
77. Sturtz, G. & Pondaven-raphalen, A. ETUDE DE LA REACTION DE CYCLISATION DES HALOHYDRINES-1,2 ETHYL PHOSPHONATES DE DIETHYLE POUR L'OBTENTION DE L'EPOXY-1,2 ETHYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **20**, 35–47 (1984).
78. Ribaucourt, A. & Hodgson, D. M. Total Synthesis and Structural Revision of the Cytotoxin Aruncin B. *Org. Lett.* **18**, 4364–4367 (2016).
79. Deussen, H. *et al.* Lecture Transcripts Process Development on the Enantioselective Enzymatic Hydrolysis of S-Ethyl 2-Ethoxy-3- (4-hydroxyphenyl) propanoate Abstract : *Org. Process Res. Dev.* **50**, 469–474 (2003).
80. Zhang, W., Lin, G., Shao, W., Gong, J. & Yang, Z. Total Synthesis of Maoecrystal V. 903–909 (2015). doi:10.1002/asia.201403228
81. Robles, O. & Romo, D. Chemo- and site-selective derivatizations of natural products enabling biological studies. *Nat. Prod. Rep.* **31**, 318–334 (2014).
82. Kassick, A. J. *et al.* 2-[(3a R ,4 R ,5 S ,7a S)-5-{(1 S)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxyethoxy}-4-(2-methylphenyl)octahydro-2 H -isoindol-2-yl]-1,3-oxazol-4(5 H)-one: A Potent Human NK 1 Receptor Antagonist with Multiple Clearance Pathways. *J. Med. Chem.* **56**, 5940–5948 (2013).
83. Ye, T. & McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **94**, 1091–1160 (1994).

84. Ford, A. *et al.* Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **115**, 9981–10080 (2015).
85. Yates, P. *et al.* The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 6161–6163 (1999).
86. Burtoloso, A., Santiago, J., Bernardim, B. & Talero, A. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed N-H and O-H Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. *Curr. Org. Synth.* **12**, 650–659 (2015).
87. Casanova, R. & Reichstein, T. Methoxyketone aus Diazoketonen. Steroide, 5. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **33**, 417–422 (1950).
88. Yates, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5376–5381 (1952).
89. Miller, D. J. & Moody, C. J. Synthetic applications of the O-H insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds. *Tetrahedron* **51**, 10811–10843 (1995).
90. Gillingham, D. & Fei, N. Catalytic x-h insertion reactions based on carbenoids. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 4918–4931 (2013).
91. Cui, H. *et al.* A stable and porous iridium(iii)-porphyrin metal-organic framework: synthesis, structure and catalysis. *CrystEngComm* **18**, 2203–2209 (2016).
92. Liu, L. & Zhang, J. Chem Soc Rev Gold-catalyzed transformations of α -diazocarbonyl compounds : selectivity and diversity. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 506–516 (2015).
93. Radha Krishna, P., Prapurna, Y. L. & Alivelu, M. InCl₃ catalyzed carbene insertion into O-H bonds: Efficient synthesis of ethers. *Tetrahedron Lett.* **52**, 3460–3462 (2011).
94. Pétursson, S. New evidence for the mechanism of the tin(II) chloride catalyzed reactions of vicinal diols with diazodiphenylmethane in 1,2-dimethoxyethane. *Carbohydr. Res.* **331**, 239–245 (2001).
95. Pansare, S. V., Jain, R. P. & Bhattacharyya, A. Scandium triflate catalyzed

- diazocarbonyl insertions into heteroatom–hydrogen bonds. *Tetrahedron Lett.* **40**, 5255–5258 (1999).
96. San, H. H., Wang, S.-J., Jiang, M. & Tang, X.-Y. Boron-Catalyzed O–H Bond Insertion of α -Aryl α -Diazoesters in Water. doi:10.1021/acs.orglett.8b01988
97. Bronsted, J. N. Acid and Basic Catalysis. *Chem. Rev.* **5**, 231–338 (1928).
98. Uraguchi, D. & Terada, M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5356–5357 (2004).
99. Chakraborti, A. K. & Gulhane, R. Perchloric acid adsorbed on silica gel as a new, highly efficient, and versatile catalyst for acetylation of phenols, thiols, alcohols, and amines. *Chem. Commun.* 1896–1897 (2003). doi:10.1039/B304178F
100. Zhang, Z.-X. *et al.* Facile synthesis of α -alkoxyl amides via scandium-catalyzed oxidative reaction between ynamides and alcohols. *RSC Adv.* **8**, 18308–18315 (2018).
101. Kumar, D. *et al.* Supported protic acid-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones: enhancement of the catalytic potential of protic acid by adsorption on solid supports. *Green Chem.* **15**, 2872 (2013).
102. Miller, E., Li, L. & Desimone, R. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. *Science (80-.).* **254**, 1377–1379 (1991).
103. Curzons, A. D., Mortimer, D. N., Constable, D. J. C. & Cunningham, V. L. So you think your process is green, how do you know? — Using principles of sustainability to determine what is green – a corporate perspective. *Green Chem.* **3**, 1–6 (2001).
104. Staszewski, S. *et al.* Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir, and Indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the Treatment of HIV-1 Infection in Adults. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1865–1873

- (1999).
105. Rao, P. N., Freireich, E. J., Smith, M. L. & Loo, T. L. Cell Cycle Phase-specific Cytotoxicity of the Antitumor Agent Maytansine. *Cancer Res.* **39**, 3152–3155 (1979).
 106. Blanc, V. *et al.* SAR3419: An Anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6448–6458 (2011).
 107. Taft, F. *et al.* Combined Muta- and Semisynthesis: A Powerful Synthetic Hybrid Approach to Access Target Specific Antitumor Agents Based on Ansamitocin P3. *Chem. - A Eur. J.* **18**, 880–886 (2012).
 108. Woodward, R. B. *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 2. Synthesis of an erythronolide A lactone system. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3213–3215 (1981).
 109. Woodward, R. B. *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3215–3217 (1981).
 110. Wang, G. Synthesis and Antibacterial Properties of Oxazolidinones and Oxazinanones. *Antiinfect. Agents Med. Chem.* **7**, 32–49 (2008).
 111. Zanatta, N. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of new (4,4,4-trihalo-3-oxo-but-1-enyl)-carbamic acid ethyl esters, (4,4,4-trihalo-3-hydroxy-butyl)-carbamic acid ethyl esters, and 2-oxo-6-trihalomethyl-[1,3]oxazinane-3-carboxylic acid ethyl esters. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 3174–3184 (2006).
 112. Kuznetsov, N. Y. *et al.* Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. *Org. Biomol. Chem.* **15**, 3152–3157 (2017).
 113. Ullrich, T. *et al.* Statin-derived 1,3-oxazinan-2-ones as submicromolar inhibitors of LFA-1/ICAM-1 interaction: stabilization of the metabolically labile vanillyl side chain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 2483–2487 (2004).

114. Zhuang, L. *et al.* Discovery of BI 135585, an in vivo efficacious oxazinanone-based 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 3649–3657 (2017).
115. Latli, B. *et al.* Potent and selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 labeled with carbon-13 and carbon-14. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **60**, 420–430 (2017).
116. Hilborn, J. W. *et al.* A practical asymmetric synthesis of (R)-fluoxetine and its major metabolite (R)-norfluoxetine. *Tetrahedron Lett.* **42**, 8919–8921 (2001).
117. Takahata, H., Ouchi, H., Ichinose, M. & Nemoto, H. A Novel C 2 - Symmetric 2,6-Diallylpiperidine Carboxylic Acid Methyl Ester as a Promising Chiral Building Block for Piperidine-Related Alkaloids †. *Org. Lett.* **4**, 3459–3462 (2002).
118. Wang, Y. F., Izawa, T., Kobayashi, S. & Ohno, M. Stereocontrolled synthesis of (+)-negamycin from an acyclic homoallylamine by 1,3-asymmetric induction. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6465–6466 (1982).
119. Wang, C. & Tunge, J. A. Decarboxylative Ring Contractions and Olefin Insertions of Vinyl Oxazinanones. *Org. Lett.* **8**, 3211–3214 (2006).
120. Davies, S. G. *et al.* Oxazinanones as chiral auxiliaries: synthesis and evaluation in enolate alkylations and aldol reactions. *Org. Biomol. Chem.* **4**, 2753 (2006).
121. Lait, S. M., Rankic, D. A. & Keay, B. A. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **107**, 767–796 (2007).
122. Kubota, Y., Kodaka, M., Tomohiro, T. & (Yohmei) Okuno, H. Formation of cyclic urethanes from amino alcohols and carbon dioxide using phosphorus(III) reagents and halogenoalkanes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **5** (1993). doi:10.1039/p19930000005
123. Bhanage, B. M., Fujita, S., Ikushima, Y. & Arai, M. Non-catalytic clean

- synthesis route using urea to cyclic urea and cyclic urethane compounds. *Green Chem.* **6**, 78 (2004).
124. Fujiwara, M., Baba, A. & Matsuda, H. The cycloaddition of heterocumulenes to oxetanes in the presence of catalytic amounts of tetraphenylstibonium iodide. *J. Heterocycl. Chem.* **26**, 1659–1663 (1989).
125. Shibata, I., Nakamura, K., Baba, A. & Matsuda, H. Formation of N - Tributylstannyl Heterocycle from Bis(tributyltin) Oxide and ω -Haloalkyl Isocyanate. One-Pot Convenient Synthesis of 2-Oxazolidinones and Tetrahydro-2 H -1,3-oxazin-2-one. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 853–859 (1989).
126. Fujita, M., Kitagawa, O., Suzuki, T. & Taguchi, T. Regiocontrolled Iodoaminocyclization Reaction of an Ambident Nucleophile Mediated by Basic Metallic Reagent. *J. Org. Chem.* **62**, 7330–7335 (1997).
127. Rice, G. T. & White, M. C. Allylic C–H Amination for the Preparation of syn -1,3-Amino Alcohol Motifs. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 11707–11711 (2009).
128. Hirama, M., Shigemoto, T., Yamazaki, Y. & Ito, S. Carbamate-mediated functionalization of unsaturated alcohols. 3. Intramolecular Michael addition of O-carbamates to .alpha.,.beta.-unsaturated esters. A new diastereoselective amination in an acyclic system. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 1797–1798 (1985).
129. Uddin, N., Ulicki, J. S., Foersterling, F. H. & Hossain, M. M. Brønsted acid-catalyzed C–C bond forming reaction for one step synthesis of oxazinanones. *Tetrahedron Lett.* **52**, 4353–4356 (2011).
130. Boddy, A. J. *et al.* Acid-Mediated Ring Expansion of 2,2-Disubstituted Azetidine Carbamates to 6,6-Disubstituted 1,3-Oxazinan-2-ones. *Org. Lett.* **21**, 1818–1822 (2019).
131. Ma, R. *et al.* Synthesis of anti- 1,3 Amino Alcohol Motifs via Pd(II)/SOX Catalysis with the Capacity for Stereodivergence. *J. Am. Chem. Soc.* **141**,

- 9468–9473 (2019).
132. Hanessian, S. & Fu, J. Total synthesis of polyoximic acid. *Can. J. Chem.* **79**, 1812–1826 (2001).
133. Jung, J.-C. & Avery, M. A. An efficient synthesis of cyclic urethanes from Boc-protected amino acids through a metal triflate-catalyzed intramolecular diazocarbonyl insertion reaction. *Tetrahedron Lett.* **47**, 7969–7972 (2006).
134. Wang, Q. *et al.* Catalytic Asymmetric [4 + 1] Annulation of Sulfur Ylides with Copper–Allenylidene Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 8360–8363 (2016).
135. Gallo, R. D. C., Campovilla, O. C., Ahmad, A. & Burtoloso, A. C. B. Synthesis of oxazinanones: Intramolecular cyclization of amino acid-derived diazoketones via silica-supported HClO₄ catalysis. *Front. Chem.* **7**, 1–7 (2019).
136. Schjøth-Eskesen, C. & Jensen, H. H. Efficient Arndt–Eistert synthesis of selective 5-HT₇ receptor antagonist SB-269970. *Synth. Commun.* **39**, 3243–3253 (2009).
137. Fournier, A. M., Brown, R. A., Farnaby, W., Miyatake-Onozabal, H. & Clayden, J. Synthesis of (–)-(S, S)-clemastine by Invertive N→C Aryl Migration in a Lithiated Carbamate. *Org. Lett.* **12**, 2222–2225 (2010).
138. Yang, H. *et al.* Trifluoroacetic acid-mediated intramolecular formal NH insertion reactions with amino- α -diazoketones: a facile and efficient synthesis of optically pure pyrrolidinones and piperidinones. *Can. J. Chem.* **78**, 800–808 (2000).
139. Cuevas-Yañez, E., García, M. A., Marco, A., Muchowski, J. M. & Cruz-Almanza, R. Novel synthesis of α -diazoketones from acyloxyphosphonium salts and diazomethane. *Tetrahedron Lett.* **44**, 4815–4817 (2003).
140. Davies, H. M. L., Du Bois, J. & Yu, J.-Q. C–H Functionalization in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 1855 (2011).

141. Godula, K. C-H Bond Functionalization in Complex Organic Synthesis. *Science* (80-.). **312**, 67–72 (2006).
142. Sharma, V., Kumar, P. & Pathak, D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. *J. Heterocycl. Chem.* NA-NA (2010). doi:10.1002/jhet.349
143. Yu, J.-Q. & Shi, Z. *CH activation*. **292**, (Springer, 2010).
144. Chen, Z. *et al.* Versatile Synthesis Strategy for Carboxylic Acid-functionalized Upconverting Nanophosphors as Biological Labels. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 3023–3029 (2008).
145. Ates, M. A review study of (bio)sensor systems based on conducting polymers. *Mater. Sci. Eng. C* **33**, 1853–1859 (2013).
146. Carruthers, J. E., Carruthers, W. & Coldham, I. *Modern methods of organic synthesis*. (Cambridge University Press, 2004).
147. Corey, E. J. *The logic of chemical synthesis*. (Рипол Классик, 1991).
148. Abrams, D. J., Provencher, P. A. & Sorensen, E. J. Recent applications of C–H functionalization in complex natural product synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **47**, 8925–8967 (2018).
149. Qin, Y., Zhu, L. & Luo, S. Organocatalysis in Inert C–H Bond Functionalization. *Chem. Rev.* **117**, 9433–9520 (2017).
150. Zhao, J., Nanjo, T., de Lucca, E. C. & White, M. C. Chemoselective methylene oxidation in aromatic molecules. *Nat. Chem.* **11**, 213–221 (2019).
151. Rej, S. & Chatani, N. Rhodium-Catalyzed C(sp²)- or C(sp³)-H Bond Functionalization Assisted by Removable Directing Groups. *Angew. Chemie Int. Ed.* **58**, 8304–8329 (2019).
152. Wencel-Delord, J. & Colobert, F. Asymmetric C(sp²)–H Activation. *Chem. - A Eur. J.* **19**, 14010–14017 (2013).
153. Wencel-Delord, J. & Glorius, F. C–H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules. *Nat.*

- Chem.* **5**, 369 (2013).
154. Wencel-Delord, J., Dröge, T., Liu, F. & Glorius, F. Towards mild metal-catalyzed C–H bond activation. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 4740 (2011).
 155. Arockiam, P. B., Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation and Functionalization. *Chem. Rev.* **112**, 5879–5918 (2012).
 156. Li, B.-J. & Shi, Z.-J. From C(sp²)–H to C(sp³)–H: systematic studies on transition metal-catalyzed oxidative C–C formation. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5588 (2012).
 157. Adak, T. *et al.* Gold-Catalyzed Highly Chemo- and Regioselective C-H Bond Functionalization of Phenols with Haloalkynes. *European J. Org. Chem.* **2019**, 3867–3876 (2019).
 158. Jia, C., Kitamura, T. & Fujiwara, Y. Catalytic Functionalization of Arenes and Alkanes via C–H Bond Activation. *Acc. Chem. Res.* **34**, 633–639 (2001).
 159. Labinger, J. A. & Bercaw, J. E. Understanding and exploiting C–H bond activation. *Nature* **417**, 507–514 (2002).
 160. Lyons, T. W. & Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **110**, 1147–1169 (2010).
 161. Cheng, C. & Hartwig, J. F. Catalytic Silylation of Unactivated C–H Bonds. *Chem. Rev.* **115**, 8946–8975 (2015).
 162. Song, G. & Li, X. Substrate Activation Strategies in Rhodium(III)-Catalyzed Selective Functionalization of Arenes. *Acc. Chem. Res.* **48**, 1007–1020 (2015).
 163. Ye, B. & Cramer, N. Chiral Cyclopentadienyls: Enabling Ligands for Asymmetric Rh(III)-Catalyzed C–H Functionalizations. *Acc. Chem. Res.* **48**, 1308–1318 (2015).
 164. Leow, D., Li, G., Mei, T.-S. & Yu, J.-Q. Activation of remote meta-C–H bonds assisted by an end-on template. *Nature* **486**, 518–522 (2012).

165. Wan, L., Dastbaravardeh, N., Li, G. & Yu, J.-Q. Cross-Coupling of Remote meta -C–H Bonds Directed by a U-Shaped Template. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 18056–18059 (2013).
166. Fan, Z., Ni, J. & Zhang, A. Meta-Selective C Ar –H Nitration of Arenes through a Ru₃ (CO)₁₂ -Catalyzed Ortho-Metalation Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 8470–8475 (2016).
167. Bag, S. *et al.* Remote para- C–H Functionalization of Arenes by a D-Shaped Biphenyl Template-Based Assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 11888–11891 (2015).
168. Patra, T. *et al.* Palladium-Catalyzed Directed para C–H Functionalization of Phenols. *Angew. Chemie Int. Ed.* **55**, 7751–7755 (2016).
169. Yuan, C., Zhu, L., Zeng, R., Lan, Y. & Zhao, Y. Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Difluoromethylation of Ketoximes: Tuning the Regioselectivity from the meta to the para Position. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 1277–1281 (2018).
170. Kuninobu, Y., Ida, H., Nishi, M. & Kanai, M. A meta-selective C–H borylation directed by a secondary interaction between ligand and substrate. *Nat. Chem.* **7**, 712–717 (2015).
171. Doyle, M. P. *et al.* *Diazo Compounds*. (Wiley, 1986).
doi:10.1002/3527601732
172. Doyle, Michael P.; McKervey, M. Anthony; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*. Wiley 1191 (1998). doi:0-471-13556-9
173. Yadagiri, D. & Anbarasan, P. Rhodium Catalyzed Direct Arylation of α -Diazoimines. *Org. Lett.* **16**, 2510–2513 (2014).
174. Chan, W.-W., Lo, S.-F., Zhou, Z. & Yu, W.-Y. Rh-Catalyzed Intermolecular Carbenoid Functionalization of Aromatic C–H Bonds by α -Diazomalonates. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 13565–13568 (2012).
175. Hyster, T. K., Ruhl, K. E. & Rovis, T. A Coupling of Benzamides and

- Donor/Acceptor Diazo Compounds To Form γ -Lactams via Rh(III)-Catalyzed C–H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 5364–5367 (2013).
176. Yu, Z. *et al.* Highly Site-Selective Direct C–H Bond Functionalization of Phenols with α -Aryl- α -diazoacetates and Diazoindoles via Gold Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 6904–6907 (2014).
177. Rivilla, I., Gómez-Emeterio, B. P., Fructos, M. R., Díaz-Requejo, M. M. & Pérez, P. J. Exclusive Aromatic vs Aliphatic C–H Bond Functionalization by Carbene Insertion with Gold-Based Catalysts. *Organometallics* **30**, 2855–2860 (2011).
178. Ma, B. *et al.* Highly para -Selective C–H Alkylation of Benzene Derivatives with 2,2,2-Trifluoroethyl α -Aryl- α -Diazoesters. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 2749–2753 (2017).
179. Davies, H. M. L. & Jin, Q. Double C–H Activation Strategy for the Asymmetric Synthesis of C₂-Symmetric Anilines. *Org. Lett.* **6**, 1769–1772 (2004).
180. Xi, Y. *et al.* Chemoselective Carbophilic Addition of α -Diazoesters through Ligand-Controlled Gold Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **53**, 9817–9821 (2014).
181. Xu, B., Li, M.-L., Zuo, X.-D., Zhu, S.-F. & Zhou, Q.-L. Catalytic Asymmetric Arylation of α -Aryl- α -diazoacetates with Aniline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 8700–8703 (2015).
182. Yu, Z. *et al.* (C₆F₅)₃B Catalyzed Chemoselective and ortho -Selective Substitution of Phenols with α -Aryl α -Diazoesters. *Angew. Chemie Int. Ed.* **55**, 14807–14811 (2016).
183. Yu, Z., Li, Y., Zhang, P., Liu, L. & Zhang, J. Ligand and counteranion enabled regiodivergent C–H bond functionalization of naphthols with α -aryl- α -diazoesters. *Chem. Sci.* **10**, 6553–6559 (2019).
184. Autore, G. *et al.* Acetamide Derivatives with Antioxidant Activity and Potential Anti-Inflammatory Activity. *Molecules* **15**, 2028–2038 (2010).

185. Urbani, P. *et al.* Novel sterically hindered cannabinoid CB1 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 7510–7515 (2008).
186. Zhao, J. *et al.* Bromophenol Derivatives from the Red Alga *Rhodomela confervoides*. *J. Nat. Prod.* **67**, 1032–1035 (2004).
187. Suzuki, T., Nakagawa, Y., Takano, I., Yaguchi, K. & Yasuda, K. Environmental Fate of Bisphenol A and Its Biological Metabolites in River Water and Their Xeno-estrogenic Activity. *Environ. Sci. Technol.* **38**, 2389–2396 (2004).
188. Cheeseright, T. J. *et al.* Novel Lead Structures for p38 MAP Kinase via FieldScreen Virtual Screening. *J. Med. Chem.* **52**, 4200–4209 (2009).
189. Ingold, C. K. & Jessop, J. A. XCV.—Influence of poles and polar linkings on the course pursued by elimination reactions. Part IX. Isolation of a substance believed to contain a semipolar double linking with participating carbon. *J. Chem. Soc.* 713–718 (1930). doi:10.1039/JR9300000713
190. Johnson, A. W. & LaCount, R. B. The Chemistry of Ylids. VI. Dimethylsulfonium Fluorenylide—A Synthesis of Epoxides 1. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 417–423 (1961).
191. Corey, E. J. & Chaykovsky, M. Dimethylsulfonium Methylide, a Reagent for Selective Oxirane Synthesis from Aldehydes and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3782–3783 (1962).
192. Corey, E. J. & Chaykovsky, M. A New Synthesis of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1639–1640 (1964).
193. Corey, E. J. & Chaykovsky, M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353–1364 (1965).
194. Franzen, V., Schmidt, H.-J. & Mertz, C. Untersuchungen über Carbene, IX. Carbene aus Sulfoniumsalzen. *Chem. Ber.* **94**, 2942–2950 (1961).
195. Melvin, B. M. T. L. S. *Sulfur Ylides - Emerging Synthetic Intermediates.*

- 31**, (Elsevier, 1975).
196. Li, A.-H., Dai, L.-X. & Aggarwal, V. K. Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement †. *Chem. Rev.* **97**, 2341–2372 (1997).
197. McGarrigle, E. M. *et al.* Chalcogenides as Organocatalysts. *Chem. Rev.* **107**, 5841–5883 (2007).
198. Huang, X., Klimczyk, S., Veiros, L. F. & Maulide, N. Stereoselective intramolecular cyclopropanation through catalytic olefin activation. *Chem. Sci.* **4**, 1105 (2013).
199. Klimczyk, S., Misale, A., Huang, X. & Maulide, N. Dimeric TADDOL Phosphoramidites in Asymmetric Catalysis: Domino Deracemization and Cyclopropanation of Sulfonium Ylides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **54**, 10365–10369 (2015).
200. Matlock, J. V. *et al.* Synthesis of 6- and 7-Membered N -Heterocycles Using α -Phenylvinylsulfonium Salts. *Org. Lett.* **17**, 5044–5047 (2015).
201. Yar, M., Fritz, S. P., Gates, P. J., McGarrigle, E. M. & Aggarwal, V. K. Synthesis of N-Vinyloxazolidinones and Morpholines from Amino Alcohols and Vinylsulfonium Salts: Analysis of the Outcome's Dependence on the N-Protecting Group by Nanospray Mass Spectrometry. *European J. Org. Chem.* **2012**, 160–166 (2012).
202. McGarrigle, E. M., Fritz, S. P., Favereau, L., Yar, M. & Aggarwal, V. K. An Efficient Synthesis of Imidazolinium Salts Using Vinyl Sulfonium Salts. *Org. Lett.* **13**, 3060–3063 (2011).
203. Kramer, S. & Skrydstrup, T. Gold-Catalyzed Carbene Transfer to Alkynes: Access to 2,4-Disubstituted Furans. *Angew. Chemie Int. Ed.* **51**, 4681–4684 (2012).
204. Huang, X., Patil, M., Farès, C., Thiel, W. & Maulide, N. Sulfur(IV)-Mediated Transformations: From Ylide Transfer to Metal-Free Arylation of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 7312–7323 (2013).

205. Klimczyk, S., Huang, X., Kählig, H., Veiros, L. F. & Maulide, N. Stereoselective Gold(I) Domino Catalysis of Allylic Isomerization and Olefin Cyclopropanation: Mechanistic Studies. *J. Org. Chem.* **80**, 5719–5729 (2015).
206. Neuhaus, J. D., Bauer, A., Pinto, A. & Maulide, N. A Catalytic Cross-Olefination of Diazo Compounds with Sulfoxonium Ylides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 16215–16218 (2018).
207. Jiang, H. *et al.* Iridium-Catalyzed Three-component Coupling Reaction of Carbon Dioxide, Amines, and Sulfoxonium Ylides. *Org. Lett.* **21**, 1125–1129 (2019).
208. Vaitla, J., Bayer, A. & Hopmann, K. H. Synthesis of Indoles and Pyrroles Utilizing Iridium Carbenes Generated from Sulfoxonium Ylides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 4277–4281 (2017).
209. Vaitla, J., Bayer, A. & Hopmann, K. H. Iron-Catalyzed Carbenoid-Transfer Reactions of Vinyl Sulfoxonium Ylides: An Experimental and Computational Study. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 16180–16184 (2018).
210. Wang, L., Cao, W., Mei, H., Hu, L. & Feng, X. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Spiro-cyclopropyl Oxindoles from 3-Alkenyl-oxindoles and Sulfoxonium Ylides. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 4089–4093 (2018).
211. Hu, S., Du, S., Yang, Z., Ni, L. & Chen, Z. Synthesis of Multi-substituted Dihydropyrazoles by Copper-Mediated [4+1] Cycloaddition Reaction of N-Sulfonylhydrazones and Sulfoxonium Ylides. *Adv. Synth. Catal.* **361**, 3124–3136 (2019).
212. Neuhaus, J. D., Oost, R., Merad, J. & Maulide, N. Sulfur-Based Ylides in Transition-Metal-Catalysed Processes. in 429–475 (2019).
doi:10.1007/978-3-030-25598-5_13
213. Hu, P. *et al.* Construction of (Dihydro) naphtho [1, 8-bc] pyrans via Rh(III)-Catalyzed Twofold C–H Activation of Benzoylacetonitriles. *Org.*

- Lett.* **20**, 2160–2163 (2018).
214. Barday, M., Janot, C., Halcovitch, N. R., Muir, J. & Aïssa, C. Cross-Coupling of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides with C–H Bonds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 13117–13121 (2017).
215. Xu, Y., Zheng, G., Yang, X. & Li, X. Rhodium (III)-catalyzed chemodivergent annulations between N-methoxybenzamides and sulfoxonium ylides via C–H activation. *Chem. Commun.* **54**, 670–673 (2018).
216. Zheng, G., Tian, M., Xu, Y., Chen, X. & Li, X. Rhodium (III)-catalyzed annulative coupling between arenes and sulfoxonium ylides via C–H activation. *Org. Chem. Front.* **5**, 998–1002 (2018).
217. Chen, G., Zhang, X., Jia, R., Li, B. & Fan, X. Selective Synthesis of Benzo [a] Carbazoles and Indolo [2, 1-a]-Isoquinolines via Rh (III)-Catalyzed C–H Functionalizations of 2-Arylindoles with Sulfoxonium Ylides. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 3781–3787 (2018).
218. Xie, H. *et al.* Ru (II)-Catalyzed Coupling-Cyclization of Sulfoximines with α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides as an Approach to 1, 2-Benzothiazines. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 3534–3543 (2018).
219. You, C., Pi, C., Wu, Y. & Cui, X. Rh (III)-Catalyzed Selective C8–H Acylmethylation of Quinoline N-Oxides. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 4068–4072 (2018).
220. Ji, S., Yan, K., Li, B. & Wang, B. Cp* Co (III)-Catalyzed C–H Acylmethylation of Arenes by Employing Sulfoxonium Ylides as Carbene Precursors. *Org. Lett.* **20**, 5981–5984 (2018).
221. Wu, X., Xiong, H., Sun, S. & Cheng, J. Rhodium-catalyzed relay carbenoid functionalization of aromatic C–H bonds toward fused heteroarenes. *Org. Lett.* **20**, 1396–1399 (2018).
222. Paulo, U. D. E. S. ã. O. *et al.* Blue light-promoted photolysis of aryldiazoacetates. *Org. Lett.* **19**, 432–448 (2019).

223. Jia, Q., Kong, L. & Li, X. Cobalt (III)-catalyzed C–H amidation of weakly coordinating sulfoxonium ylides and α -benzoylketene dithioacetals. *Org. Chem. Front.* **6**, 741–745 (2019).
224. Burtoloso, A. C. B., Dias, R. M. P. & Leonarczyk, I. A. Sulfoxonium and sulfonium ylides as diazocarbonyl equivalents in metal-catalyzed insertion reactions. *European J. Org. Chem.* 5005–5016 (2013).
doi:10.1002/ejoc.201300581
225. Talero, A. G., Martins, B. S. & Burtoloso, A. C. B. Coupling of Sulfoxonium Ylides with Arynes: A Direct Synthesis of Pro-Chiral Aryl Ketosulfoxonium Ylides and Its Application in the Preparation of α -Aryl Ketones. *Org. Lett.* **20**, 7206–7211 (2018).
226. DeGraw, J. I. & Cory, M. α -Acetoxy and α -halomethylketones from acyloxosulfonium ylides. *Tetrahedron Lett.* **9**, 2501–2502 (1968).
227. König, H. & Metzger, H. Über Schwefel-Ylide, X. Über neue, stabile Schwefel-Ylide. *Chem. Ber.* **98**, 3733–3747 (1965).
228. Wang, D. *et al.* One-Carbon Chain Extension of Esters to α -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. *J. Org. Chem.* **69**, 1629–1633 (2004).
229. Dias, R. M. P. & Burtoloso, A. C. B. Catalyst-Free Insertion of Sulfoxonium Ylides into Aryl Thiols. A Direct Preparation of β -Keto Thioethers. *Org. Lett.* **18**, 3034–3037 (2016).
230. Dost, F. & Gosselck, J. Zur reaktion von α -carbonyldiazoverbindungen mit dimethyl-sulfoxid. *Tetrahedron Lett.* **11**, 5091–5093 (1970).
231. Wu, X., Xiao, Y., Sun, S., Yu, J.-T. & Cheng, J. Rhodium-Catalyzed Reaction of Sulfoxonium Ylides and Anthranils toward Indoloindolones via a (4 + 1) Annulation. *Org. Lett.* **21**, 6653–6657 (2019).
232. Li, C. *et al.* Palladium-Catalyzed Oxidative Allylation of Sulfoxonium Ylides: Regioselective Synthesis of Conjugated Dienones. *Org. Lett.* **21**, 872–875 (2019).

233. Clare, D., Dobson, B. C., Inglesby, P. A. & Aïssa, C. Chemospecific Cyclizations of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides on Aryls and Heteroaryls. *Angew. Chemie Int. Ed.* (2019). doi:10.1002/anie.201910821
234. Tang, Z., Zhou, Y. & Song, Q. Synthesis of Furoxans and Isoxazoles via Divergent [2 + 1 + 1 + 1] Annulations of Sulfoxonium Ylides and t BuONO. *Org. Lett.* **21**, 5273–5276 (2019).
235. Cabrera, M., Mastandrea, I., Otero, G., Cerecetto, H. & González, M. In vivo phase II-enzymes inducers, as potential chemopreventive agents, based on the chalcone and furoxan skeletons. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 1665–1674 (2016).
236. Chen, L. *et al.* Design, synthesis, and antihepatocellular carcinoma activity of nitric oxide releasing derivatives of oleanolic acid. *J. Med. Chem.* **51**, 4834–4838 (2008).
237. McKeith, I. G. *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* **89**, 88–100 (2017).
238. dos Santos Fernandes, G. F. *et al.* Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* **123**, 523–531 (2016).
239. Yu, J. *et al.* Magnetic nitrogen-doped sludge-derived biochar catalysts for persulfate activation: Internal electron transfer mechanism. *Chem. Eng. J.* **364**, 146–159 (2019).
240. Dos Santos, J. L. *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel hybrid compounds to treat sickle cell disease symptoms. Part II: furoxan derivatives. *J. Med. Chem.* **55**, 7583–7592 (2012).
241. Erian, A., Sherif, S. & Gaber, H. The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis. *Molecules* **8**, 793–865 (2003).
242. Dubois, J.-E., Axiotis, G. & Bertounesque, E. Chromium (II) chloride : a new reagent for cross-aldol reactions. *Tetrahedron Lett.* **26**, 4371–4372

- (1985).
243. Takami, K., Usugi, S., Yorimitsu, H. & Oshima, K. Radical Allylation, Vinylation, Alkynylation, and Phenylation Reactions of α -Halo Carbonyl Compounds with Organoboron, Organogallium, and Organoindium Reagents. *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, 824–839 (2005).
244. Giordano, C., Castaldi, G., Casagrande, F. & Abis, L. Silver assisted rearrangement of primary and secondary α -bromo-alkylarylketones. *Tetrahedron Lett.* **23**, 1385–1386 (1982).
245. Li, L., Cai, P., Xu, D., Guo, Q. & Xue, S. Zinc-Mediated C–C Bond Sigmatropic Rearrangement: A New and Efficient Methodology for the Synthesis of β -Diketones. *J. Org. Chem.* **72**, 8131–8134 (2007).
246. Kondo, J., Shinokubo, H. & Oshima, K. From Alkenylsilanes to Ketones with Air as the Oxidant. *Angew. Chemie Int. Ed.* **42**, 825–827 (2003).
247. Kim, S. & Lim, C. J. Radical-Mediated γ -Functionalizations of α,β -Unsaturated Carboxylic Amides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **43**, 5378–5380 (2004).
248. Moiseev, I. K., Makarova, N. V. & Zemtsova, M. N. α -Halo Ketones in C-, N-, O-, and S-Alkylation Reactions. *Russ. J. Org. Chem.* **39**, 1685–1701 (2003).
249. Pchalek, K., Jones, A. W., Wekking, M. M. T. & Black, D. S. Synthesis of activated 3-substituted indoles: an optimised one-pot procedure. *Tetrahedron* **61**, 77–82 (2005).
250. *α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines (1988)*. (John Wiley & Sons, Inc., 1988). doi:10.1002/9780470772157
251. Stork, G. & Dowd, S. R. A New Method for the Alkylation of Ketones and Aldehydes: the C-Alkylation of the Magnesium Salts of N-Substituted Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2178–2180 (1963).
252. Kawabata, T., Yahiro, K. & Fuji, K. Memory of chirality: enantioselective alkylation reactions at an asymmetric carbon adjacent to a carbonyl group.

- J. Am. Chem. Soc.* **113**, 9694–9696 (1991).
253. Bekaert, A., Barberan, O., Gervais, M. & Brion, J.-D. Direct α -iodination of ketones using iodine/SeO₂. *Tetrahedron Lett.* **41**, 2903–2905 (2000).
254. Tanemura, K., Suzuki, T., Nishida, Y., Satsumabayashi, K. & Horaguchi, T. A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate. *Chem. Commun.* 470–471 (2004). doi:10.1039/B315340A
255. Anthony McKervey, M. & Ratananukul, P. Regiospecific synthesis of α -(phenylthio)ketones via rhodium(II) acetate catalysed addition of thiophenol to α -diazoketones. *Tetrahedron Lett.* **23**, 2509–2512 (1982).
256. Tao, J., Tran, R. & Murphy, G. K. Dihaloiodoarenes: α,α -Dihalogenation of Phenylacetate Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 16312–16315 (2013).
257. Peng, W. & Shreeve, J. M. Reactions of Enamines with Selectfluor: A Straightforward Route to Difluorinated Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **70**, 5760–5763 (2005).
258. Bégué, J.-P. & Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine*. (John Wiley & Sons, 2008).
259. Muller, K., Faeh, C. & Diederich, F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science (80-.)*. **317**, 1881–1886 (2007).
260. Veronique, G. & Klaus, M. *Fluorine In Pharmaceutical And Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects To Clinical Applications*. **6**, (World Scientific, 2012).
261. Purser, S., Moore, P. R., Swallow, S. & Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 320–330 (2008).
262. Zhao, J. *et al.* A diastereoselective Mannich reaction of α -fluoroketones with ketimines: Construction of β -fluoroamine motifs with vicinal tetrasubstituted stereocenters. *Tetrahedron Lett.* **59**, 2091–2094 (2018).
263. Wang, J. *et al.* Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing

- Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chem. Rev.* **114**, 2432–2506 (2014).
264. O'Hagan, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 308–319 (2008).
265. Hagmann, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **51**, 4359–4369 (2008).
266. Kirk, K. L. Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments. *Org. Process Res. Dev.* **12**, 305–321 (2008).
267. Liang, J. *et al.* Nickel-Catalyzed Coupling Reaction of α -Bromo- α -fluoroketones with Arylboronic Acids toward the Synthesis of α -Fluoroketones. *Org. Lett.* **21**, 6844–6849 (2019).
268. Hewawasam, P. *et al.* The synthesis and characterization of BMS-204352 (MaxiPostTM) and related 3-fluorooxindoles as openers of maxi-K potassium channels. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 1023–1026 (2002).
269. Sapolsky, R., Rivier, C., Yamamoto, G., Plotsky, P. & Vale, W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science (80-.)*. **238**, 522–524 (1987).
270. Sun, K. *et al.* A novel metal-free method for the selenocyanation of aromatic ketones to afford α -carbonyl selenocyanates. *Org. Biomol. Chem.* **15**, 4464–4467 (2017).
271. Yasui, N., Mayne, C. G. & Katzenellenbogen, J. A. Preparation of o - Fluorophenols from Nonaromatic Precursors: Mechanistic Considerations for Adaptation to Fluorine-18 Radiolabeling. *Org. Lett.* **17**, 5540–5543 (2015).
272. Trost, B. M., Saget, T., Lerchen, A. & Hung, C. I. Catalytic Asymmetric Mannich Reactions with Fluorinated Aromatic Ketones: Efficient Access to Chiral β -Fluoroamines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 781–784 (2016).
273. Liang, J. *et al.* Nickel-Catalyzed Coupling Reaction of α -Bromo- α -fluoroketones with Arylboronic Acids toward the Synthesis of α -

- Fluoroketones. *Org. Lett.* **21**, 6844–6849 (2019).
274. Yin, H. & Fu, G. C. Mechanistic Investigation of Enantioconvergent Kumada Reactions of Racemic α -Bromoketones Catalyzed by a Nickel/Bis(oxazoline) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 15433–15440 (2019).
275. Mamboury, M., Wang, Q. & Zhu, J. α -Oxo-Ketenimines from Isocyanides and α -Haloketones: Synthesis and Divergent Reactivity. *Chem. - A Eur. J.* **23**, 12744–12748 (2017).
276. Molinaro, C. *et al.* CRTH2 Antagonist MK-7246: A Synthetic Evolution from Discovery through Development. *J. Org. Chem.* **77**, 2299–2309 (2012).
277. Pattison, G. Methods for the Synthesis of α,α -Difluoroketones. *European J. Org. Chem.* **2018**, 3520–3540 (2018).
278. Yang, M.-H., Orsi, D. L. & Altman, R. A. Ligand-Controlled Regiodivergent Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylation Reaction to Access α,α -Difluoroketones. *Angew. Chemie Int. Ed.* **54**, 2361–2365 (2015).
279. Ge, S., Chaładaj, W. & Hartwig, J. F. Pd-Catalyzed α -Arylation of α,α -Difluoroketones with Aryl Bromides and Chlorides. A Route to Difluoromethylarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 4149–4152 (2014).
280. Zubarev, A. A., Larionova, N. A., Rodinovskaya, L. A., Mortikov, V. Y. & Shestopalov, A. M. Synthesis of 2, 5-asymmetrically substituted 3, 4-diaminothieno [2, 3-b] thiophenes by domino reaction. *ACS Comb. Sci.* **15**, 546–550 (2013).
281. Ruan, L. *et al.* Practical Approach for Preparation of Unsymmetric Benzils from β -Ketoaldehydes. *Org. Lett.* **16**, 733–735 (2014).
282. Aeluri, R., Alla, M., Polepalli, S. & Jain, N. Synthesis and antiproliferative activity of imidazo [1, 2-a] pyrimidine Mannich bases. *Eur. J. Med. Chem.* **100**, 18–23 (2015).

283. Fülöpová, V. & Sural, M. Solid-Phase Synthesis of Heterocycles with α -Haloketones as the Key Building Blocks. *Synthesis (Stuttg)*. **48**, 3684–3695 (2016).
284. Jiang, J. *et al.* Synthesis of 2-Keto (hetero) aryl Benzox (thio) azoles through Base Promoted Cyclization of 2-Amino (thio) phenols with α, α -Dihaloketones. *J. Org. Chem.* **81**, 51–56 (2015).
285. Yanagita, H. *et al.* Mechanism of drug resistance of hemagglutinin of influenza virus and potent scaffolds inhibiting its function. *ACS Chem. Biol.* **7**, 552–562 (2012).
286. Ganiek, M. A., Ivanova, M. V., Martin, B. & Knochel, P. Milde Chlorhomologisierung von Estern durch Chloracetat-Claisen-Reaktion unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen. *Angew. Chemie* **130**, 17496–17500 (2018).
287. BURTOLOSO, A. C. B., MOMO, P. B. & NOVAIS, G. L. Traditional and New methods for the Preparation of Diazocarbonyl Compounds. *An. Acad. Bras. Cienc.* **90**, 859–893 (2018).
288. Gallo, R. D. C. & Burtoloso, A. C. B. Silica-supported HClO₄ promotes catalytic solvent- and metal-free O–H insertion reactions with diazo compounds. *Green Chem.* **20**, 4547–4556 (2018).
289. Song, Z. *et al.* The Rh(η^2)-catalyzed formal N–S bond insertion reaction of aryldiazoacetates into N-phenyl-sulfenyl phthalimide. *Chem. Commun.* **52**, 6079–6082 (2016).
290. Tsoi, Y.-T., Zhou, Z. & Yu, W.-Y. Rhodium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronates and Diazoesters and Tandem Alkylation Reaction for the Synthesis of Quaternary α, α -Heterodiaryl Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **13**, 5370–5373 (2011).
291. Ma, M. *et al.* An efficient synthesis of aryl α -keto esters. *Tetrahedron Lett.* **46**, 3927–3929 (2005).
292. Arredondo, V., Hiew, S. C., Gutman, E. S., Premachandra, I. D. U. A. &

- Van Vranken, D. L. Enantioselective Palladium-Catalyzed Carbene Insertion into the N–H Bonds of Aromatic Heterocycles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **56**, 4156–4159 (2017).
293. Pinho, V. D. & Burtoloso, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. *J. Org. Chem.* **76**, 289–292 (2011).
294. Chakraborti, A. K. & Gulhane, R. Perchloric acid adsorbed on silica gel as a new, highly efficient, and versatile catalyst for acetylation of phenols, thiols, alcohols, and amines. *Chem. Commun.* 1896–1897 (2003).
doi:10.1039/B304178F
295. Ronkin, S. M. *et al.* Discovery of pyrazolthiazoles as novel and potent inhibitors of bacterial gyrase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **20**, 2828–2831 (2010).
296. Aciro, C. *et al.* Stereoselective functionalisation of SuperQuat enamides: asymmetric synthesis of homochiral 1,2-diols and α -benzyloxy carbonyl compounds. *Tetrahedron* **64**, 9320–9344 (2008).
297. Salunke, S. B., Babu, N. S. & Chen, C. T. Asymmetric aerobic oxidation of β -hydroxy acid derivatives catalyzed by reusable, polystyrene-supported chiral N-salicylidene oxidovanadium tert-leucinates. *Adv. Synth. Catal.* **353**, 1234–1240 (2011).
298. Bartrum, H. E., Blakemore, D. C., Moody, C. J. & Hayes, C. J. Rapid access to β -alkoxy and β -amino acid derivatives through safe continuous-flow generation of diazoesters. *Chem. - A Eur. J.* **17**, 9586–9589 (2011).
299. Scheffler, G., Behrendt, M. E. & Schmidt, R. R. Investigations on Leaving Group Based Intra- versus Intermolecular Glycoside Bond Formation. *European J. Org. Chem.* **2000**, 3527–3539 (2000).
300. Fraile, J. M. J. M. *et al.* Enantioselective C-H carbene insertions with homogeneous and immobilized copper complexes. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 6075–6081 (2011).

301. Porto, S., Seco, J. M., Ortiz, A., Quiñoá, E. & Riguera, R. Chiral thiols: The assignment of their absolute configuration by ^1H NMR. *Org. Lett.* **9**, 5015–5018 (2007).
302. Li, Z., Parr, B. T. & Davies, H. M. L. Highly Stereoselective C – C Bond Formation by Rhodium-Catalyzed Tandem Ylide Formation / [2 , 3] - Sigmatropic Rearrangement between Donor / Acceptor Carbenoids and Chiral Allylic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 10942–10946 (2012).
303. Miller, E. J., Zhao, W., Herr, J. D. & Radosevich, A. T. A nonmetal approach to α -heterofunctionalized carbonyl derivatives by formal reductive X-H insertion. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **51**, 10605–10609 (2012).
304. Mita, T., Higuchi, Y. & Sato, Y. Carboxylation with CO_2 via brook rearrangement: Preparation of β -hydroxy acid derivatives. *Org. Lett.* **16**, 14–17 (2014).
305. Werlé, C., Goddard, R., Philipps, P., Farès, C. & Fürstner, A. Structures of Reactive Donor/Acceptor and Donor/Donor Rhodium Carbenes in the Solid State and Their Implications for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 3797–3805 (2016).
306. Mbuvi, H. M., Klobukowski, E. R., Roberts, G. M. & Woo, L. K. O-H insertion and tandem N-H insertion/cyclization reactions using an iron porphyrin as catalyst with diazo compounds as carbene sources. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **14**, 284–292 (2010).
307. Gao, S., Tang, W., Zhang, M., Wang, C. & Xiao, J. Ru-MACHO-Catalyzed Highly Chemoselective Hydrogenation of β -Keto Esters to 1,2-Diols or β -Hydroxy Esters. *Synlett* **27**, 1748–1752 (2016).
308. Valerio, V., Madelaine, C. & Maulide, N. Steering Reaction Pathways: From Benzyl Claisen Rearrangements to Powerful Ionic Shifts. *Chem. - A Eur. J.* **17**, 4742–4745 (2011).
309. Weng, S.-S., Li, H.-C. & Yang, T.-M. Chemoselective esterification of α -

- hydroxyacids catalyzed by salicylaldehyde through induced intramolecularity. *RSC Adv.* **3**, 1976–1986 (2013).
310. Khumtaveeporn, K., Ullmann, A., Matsumoto, K., Davis, B. G. & Jones, J. B. Expanding the utility of proteases in synthesis: Broadening the substrate acceptance in non-coded amide bond formation using chemically modified mutants of subtilisin. *Tetrahedron Asymmetry* **12**, 249–261 (2001).
311. Baier, T., Dupeux, G., Herbert, S., Hardt, S. & Quere, D. Propulsion Mechanisms for Leidenfrost Solids on Ratchets. **1**, 0–4 (2012).
312. Pace, V., Murgia, I., Westermayer, S., Langer, T. & Holzer, W. Highly efficient synthesis of functionalized α -oxyketones via Weinreb amides homologation with α -oxygenated organolithiums. *Chem. Commun.* **52**, 7584–7587 (2016).
313. Amani, J., Sodagar, E. & Molander, G. A. Visible Light Photoredox Cross-Coupling of Acyl Chlorides with Potassium Alkoxyethyltrifluoroborates: Synthesis of α -Alkoxyketones. *Org. Lett.* **18**, 732–735 (2016).
314. Moore, S. A. & Shuker, D. E. G. Synthesis of deuterium and C-13-labelled ethyl glycolate and their subsequent use in the synthesis of labelled analogues of the DNA adduct O⁶-carboxymethyl-2'-deoxyguanosine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **54**, 855–858 (2011).
315. Doddi, A. *et al.* N-Heterocyclic Carbene-Phosphinidene Complexes of the Coinage Metals. *Chem. - A Eur. J.* **21**, 16178–16189 (2015).
316. Motherwell, W. B., Bégis, G., Cladingboel, D. E., Jerome, L. & Sheppard, T. D. Observations on the direct amidocyclopropanation of alkenes using organozinc carbenoids. *Tetrahedron* **63**, 6462–6476 (2007).
317. Fu, W., Nie, M., Wang, A., Cao, Z. & Tang, W. Highly enantioselective nickel-catalyzed intramolecular reductive cyclization of alkynones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 2520–2524 (2015).
318. Gilchrist, T. L., Wasson, R. C., King, F. D. & Wootton, G. Formation of

- pyridazino[6,1-c][1,4]oxazin-8(7H)-ones by intramolecular cycloaddition of azoalkenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **9014**, 2517 (1987).
319. Williams, D. A., Zaidi, S. A. & Zhang, Y. Synthesis and Characterization of 5-Hydroxy-2-(2-phenylethyl)chromone (5-HPEC) and Its Analogues as Non-nitrogenous 5-HT_{2B} Ligands. *J. Nat. Prod.* **78**, 1859–1867 (2015).
320. Kim, D. Y., Kong, M. S. & Kim, T. H. A Practical Synthesis of β -Keto Phosphonates from Triethyl Phosphonoacetate. *Synth. Commun.* **26**, 2487–2496 (1996).
321. Glaisyer, E. L., Watt, M. S. & Booker-Milburn, K. I. Pd(II)-Catalyzed [4 + 2] Heterocyclization Sequence for Polyheterocycle Generation. *Org. Lett.* **20**, 5877–5880 (2018).
322. Dola, V. R. *et al.* Synthesis and evaluation of chirally defined side chain variants of 7-chloro-4-aminoquinoline to overcome drug resistance in malaria chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**, 1–26 (2017).
323. Yamada, K., Takeda, M. & Iwakuma, T. Asymmetric reduction of cyclic imines with chiral sodium acyloxyborohydrides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 265 (1983). doi:10.1039/p19830000265
324. Zheng, Y. & Xu, J. Synthesis of enantiopure free and N-benzyloxycarbonyl-protected 3-substituted homotaurines from naturally occurring amino acids. *Tetrahedron* **70**, 5197–5206 (2014).
325. Carra, R. J., Epperson, M. T. & Gin, D. Y. Application of an intramolecular dipolar cycloaddition to an asymmetric synthesis of the fully oxygenated tricyclic core of the stemofoline alkaloids. *Tetrahedron* **64**, 3629–3641 (2008).
326. Crombie, L., Haigh, D., Jones, R. C. F. & Mat-Zin, A. R. Synthesis of the alkaloid homaline in (\pm) and natural (S,S)-(-) forms, using amination and transamidative ring expansion in liquid ammonia. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **30**, 2047–2054 (1993).
327. Fournier, A. M., Brown, R. A., Farnaby, W., Miyatake-Onozabal, H. &

- Clayden, J. Synthesis of (-)-(S, S)-clemastine by Invertive N → C Aryl Migration in a Lithiated Carbamate. *Org. Lett.* **12**, 2222–2225 (2010).
328. Hu, M., Ni, C. & Hu, J. Copper-Mediated Trifluoromethylation of α -Diazo Esters with TMSCF₃: The Important Role of Water as a Promoter. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 15257–15260 (2012).
329. Liao, K. *et al.* Site-selective and stereoselective functionalization of non-activated tertiary C–H bonds. *Nature* **551**, 609–613 (2017).
330. Hao, J., Xu, Y., Xu, Z., Zhang, Z. & Yang, W. Pd-Catalyzed Three-Component Domino Reaction of Vinyl Benzoxazinones for Regioselective and Stereoselective Synthesis of Allylic Sulfone-Containing Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **20**, 7888–7892 (2018).
331. Couch, E. D., Auvil, T. J. & Mattson, A. E. Urea-Induced Acid Amplification: A New Approach for Metal-Free Insertion Chemistry. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 8283–8287 (2014).
332. Liu, C. *et al.* I₂O₅/DBU mediated direct α -phosphoryloxylation of ketones with H-phosphonates leading to α -hydroxyketone phosphates. *Tetrahedron* **71**, 6901–6906 (2015).
333. Schulze, V., Nell, P. G., Burton, A. & Hoffmann, R. W. Simple Diastereoselectivity on Addition of α -Haloalkyl Grignard Reagents to Benzaldehyde. *J. Org. Chem.* **68**, 4546–4548 (2003).
334. Jie, X., Shang, Y., Zhang, X. & Su, W. Cu-Catalyzed Sequential Dehydrogenation–Conjugate Addition for β -Functionalization of Saturated Ketones: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 5623–5633 (2016).
335. Li, C.-X., Tu, D.-S., Yao, R., Yan, H. & Lu, C.-S. Visible-Light-Induced Cascade Reaction of Isocyanides and N-Arylacrylamides with Diphenylphosphine Oxide via Radical C–P and C–C Bond Formation. *Org. Lett.* **18**, 4928–4931 (2016).
336. Jobin-Des Lauriers, A. & Legault, C. Y. Iodine(III)-Mediated Oxidative

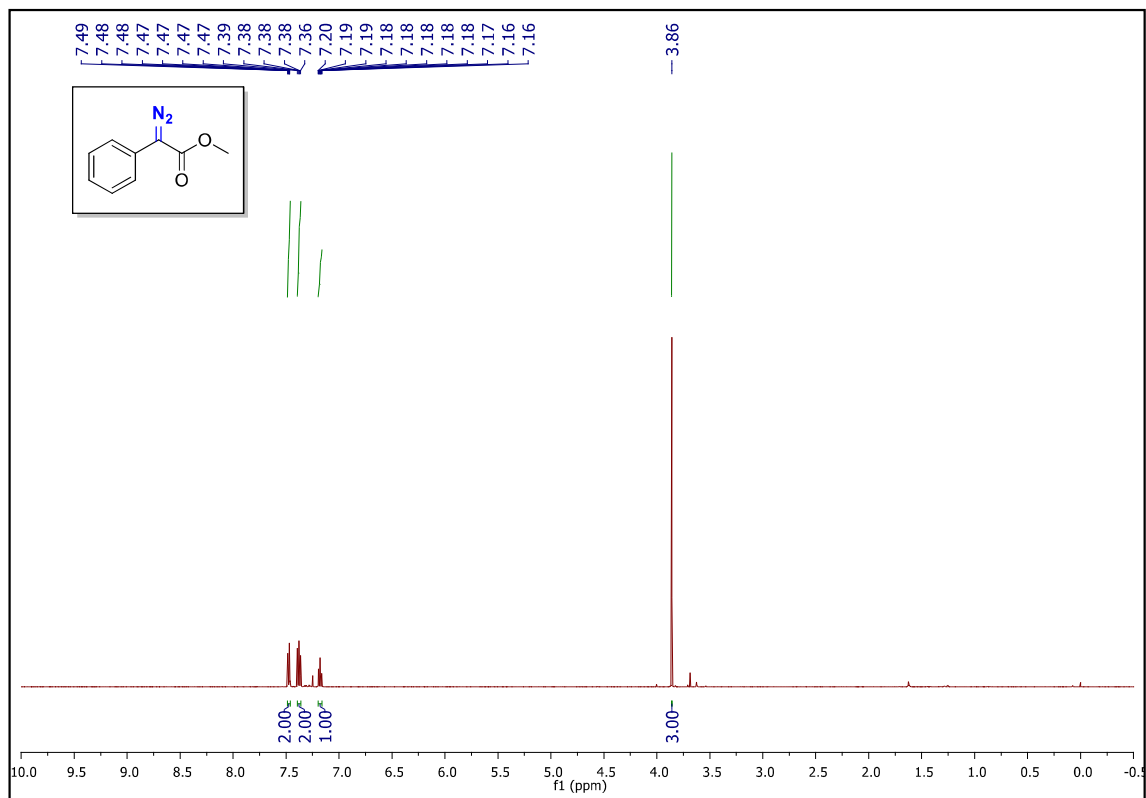
- Hydrolysis of Haloalkenes: Access to α -Halo Ketones by a Release-and-Catch Mechanism. *Org. Lett.* **18**, 108–111 (2016).
337. Moriyama, K., Hamada, T., Nakamura, Y. & Togo, H. Catalytic dehydrogenative dual functionalization of ethers: dealkylation–oxidation–bromination accompanied by C–O bond cleavage via aerobic oxidation of bromide. *Chem. Commun.* **53**, 6565–6568 (2017).
338. Yang, Q., Mao, L.-L., Yang, B. & Yang, S.-D. Metal-Free, Efficient Oxyfluorination of Olefins for the Synthesis of α -Fluoroketones. *Org. Lett.* **16**, 3460–3463 (2014).
339. Moorthy, J. N., Senapati, K. & Singhal, N. An expedient protocol for conversion of olefins to α -bromo/iodoketones using IBX and NBS/NIS. *Tetrahedron Lett.* **50**, 2493–2496 (2009).
340. Akita, M. *et al.* Synthesis of Diiron Bridging Allenylidene Complexes $\text{Cp}^* \text{Fe}_2 (\mu\text{-CCCR}) (\mu\text{-CO}) (\text{CO})_2$ ($\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) via Nucleophilic Addition to the Diiron Ethynediyl Complex $(\mu\text{-C:C})[\text{FeCp}^*(\text{CO})_2]_2$ and Their Conversion to Cationic μ -Vinylcarbyne and μ -Viny. *Organometallics* **16**, 2392–2412 (1997).
341. Li, J. *et al.* A Practical Synthesis of α -Fluoroketones in Aqueous Media by Decarboxylative Fluorination of β -Ketoacids. *Adv. Synth. Catal.* **357**, 2474–2478 (2015).
342. Yamauchi, T., Hattori, K., Nakao, K. & Tamaki, K. A facile and efficient preparative method of methyl 2-arylpropanoates by treatment of propiophenones and their derivatives with iodine or iodine chlorides. *J. Org. Chem.* **53**, 4858–4859 (1988).
343. Hajra, S., Bhowmick, M., Maji, B. & Sinha, D. Design and Synthesis of Chiral N-Chloroimidodicarbonates: Application to Asymmetric Chlorination of Silyl Enol Ethers. *J. Org. Chem.* **72**, 4872–4876 (2007).
344. Kędziora, K. *et al.* Expanding the Scope of Alcohol Dehydrogenases towards Bulkier Substrates: Stereo- and Enantioselectivity for α,α -

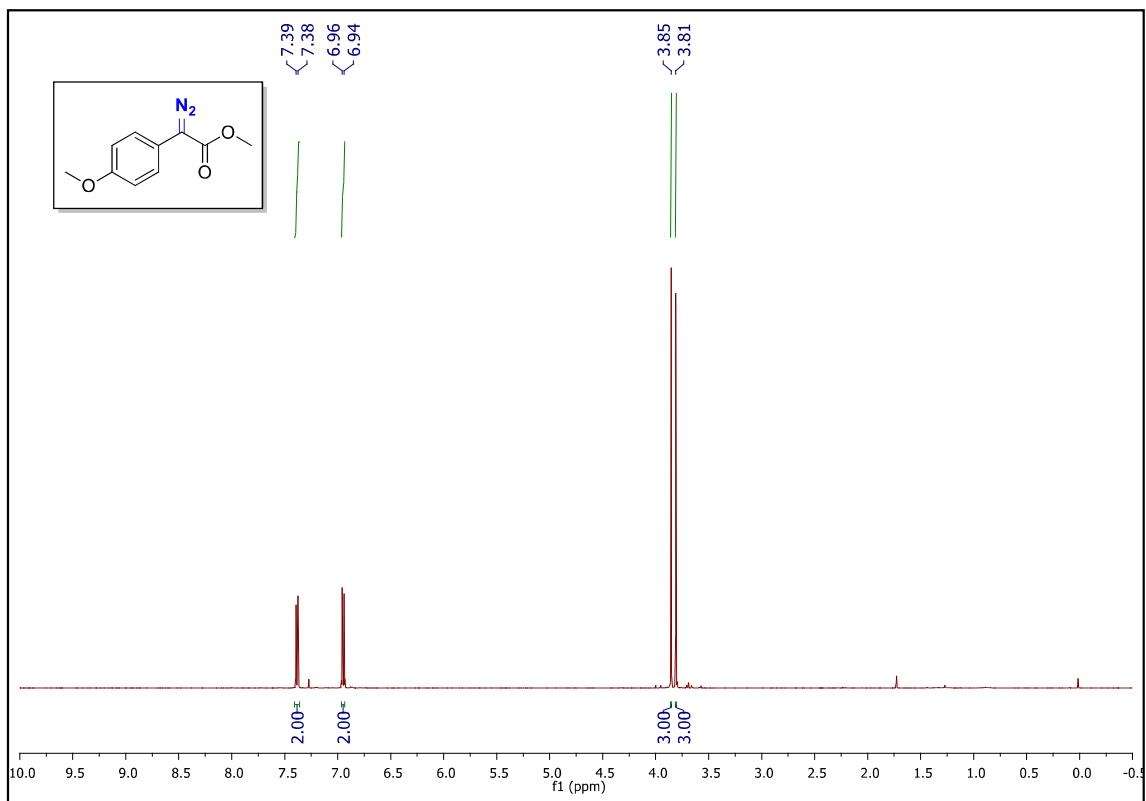
- Dihalogenated Ketones. *ChemCatChem* **6**, 1066–1072 (2014).
345. Stodulski, M., Goetzinger, A., Kohlhepp, S. V. & Gulder, T.
Halocarbocyclization versus dihalogenation: substituent directed iodine(
<scp>iii</scp>) catalyzed halogenations. *Chem. Commun.* **50**, 3435–3438
(2014).
346. Catano, B. *et al.* Iron(III) catalyzed halo-functionalization of alkynes.
Tetrahedron Lett. **56**, 4124–4127 (2015).

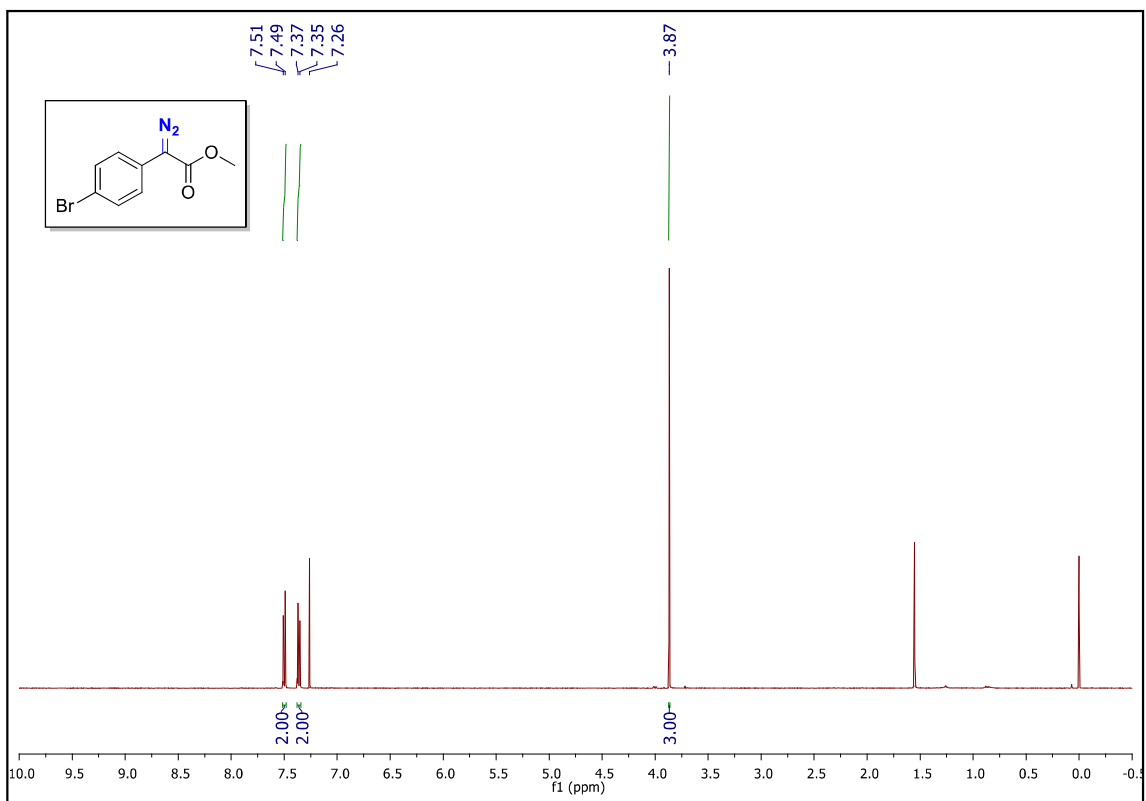
APÊNDICES

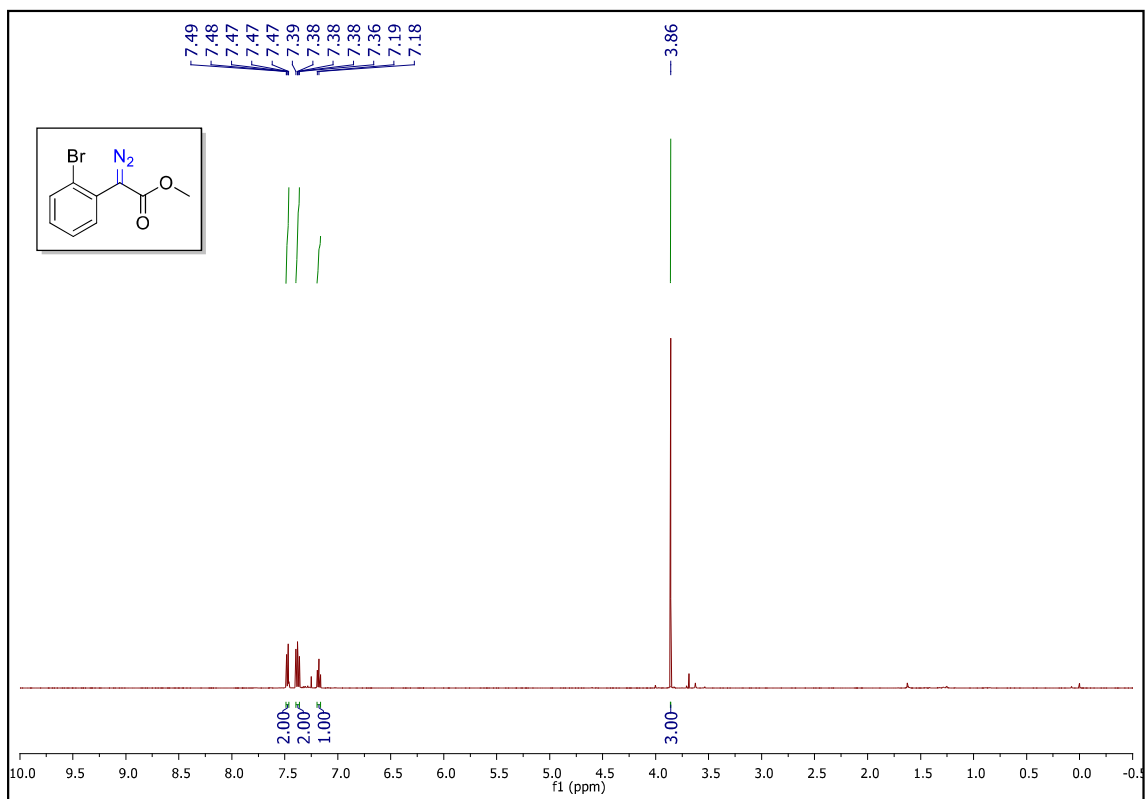
Estão em anexos os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , espectros de IV e HRMS referentes aos compostos apresentados nesta tese.

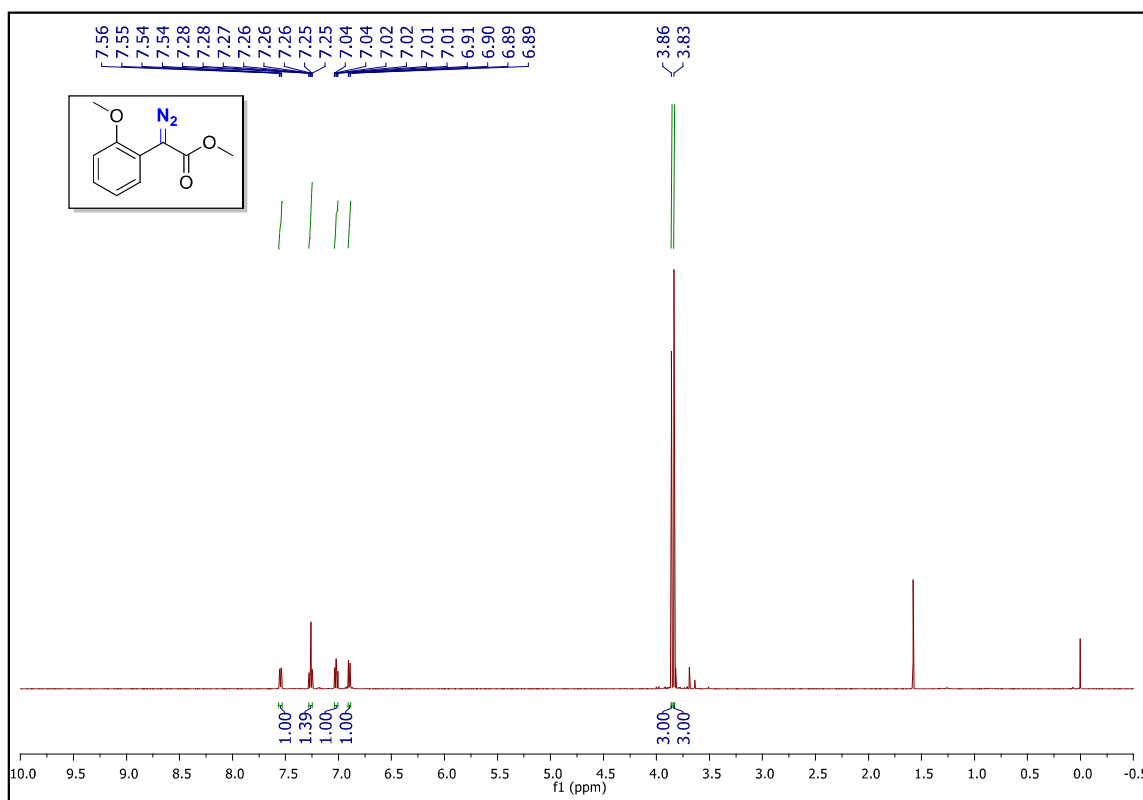
**Espectros Capítulo 1: EMPREGO DE ÁCIDOS DE
BRØNSTED NA REAÇÃO DE DECOMPOSIÇÃO
CATALÍTICA DE DIAZO COMPOSTOS NA PRESENÇA
DE AGENTES NUCLEOFÍLICOS**

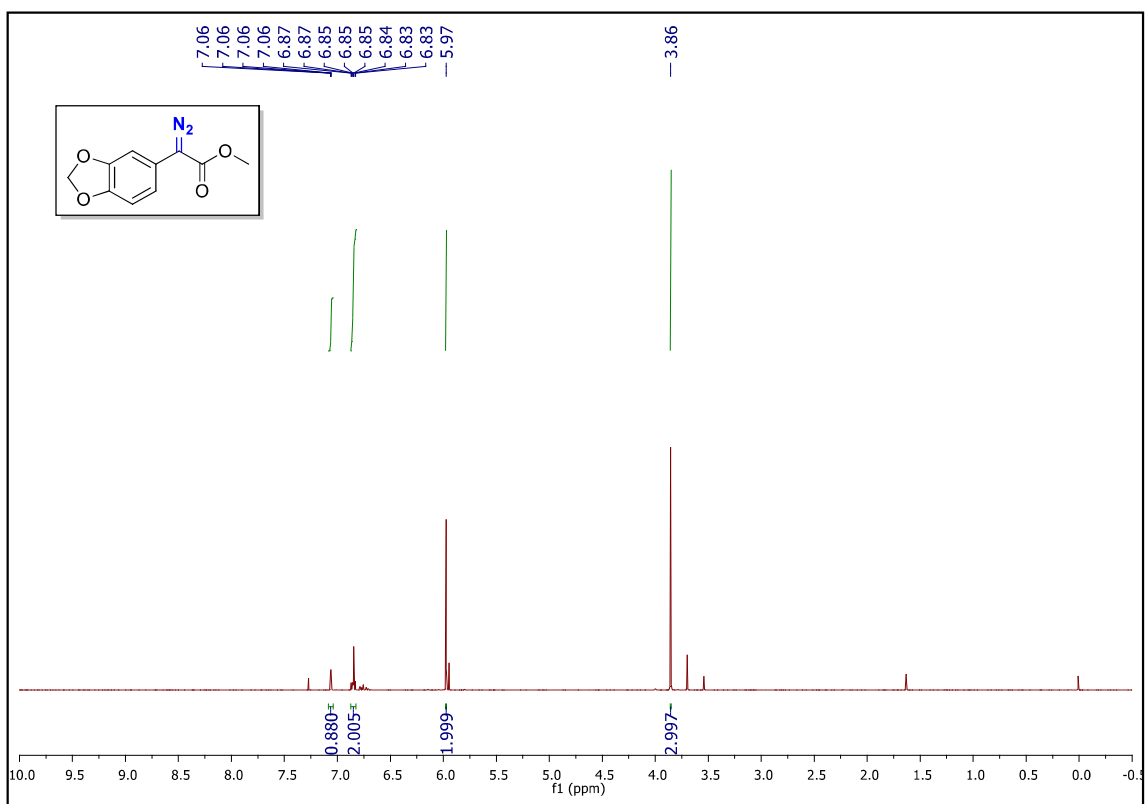
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Fenildiazo acetato de metila **1**

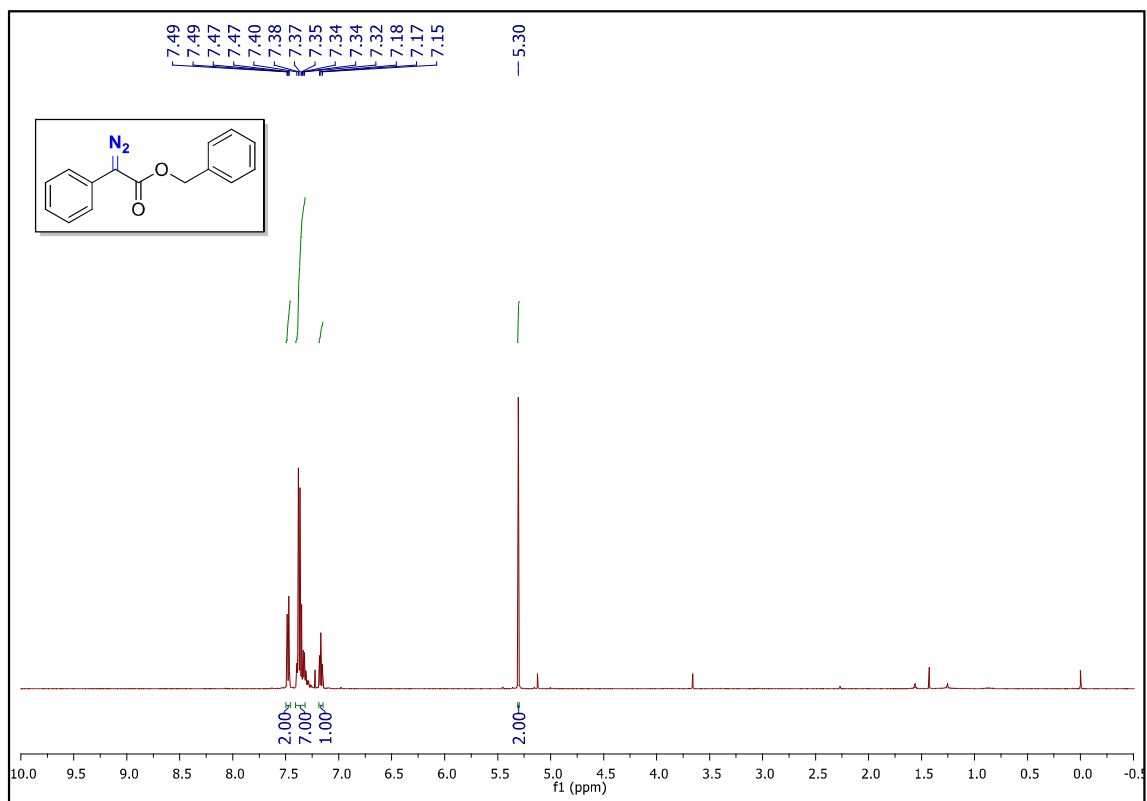
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **11**

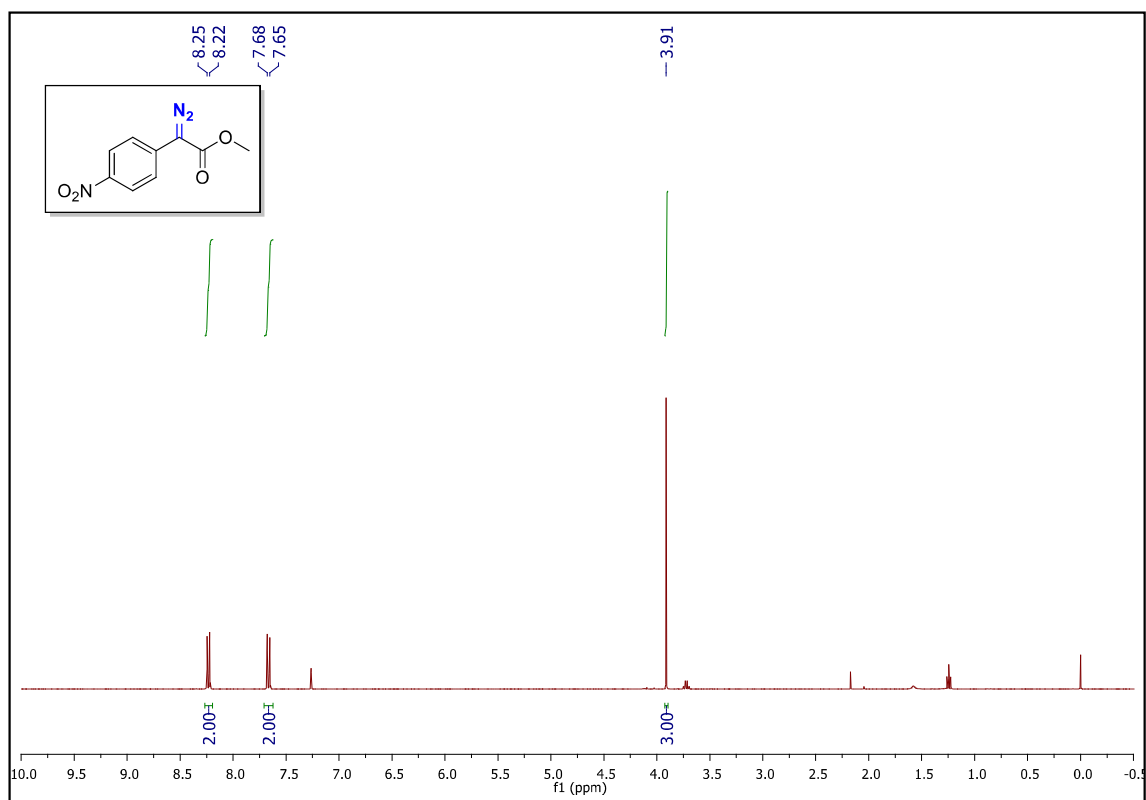
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-bromofenil diazo acetato de metila **12**

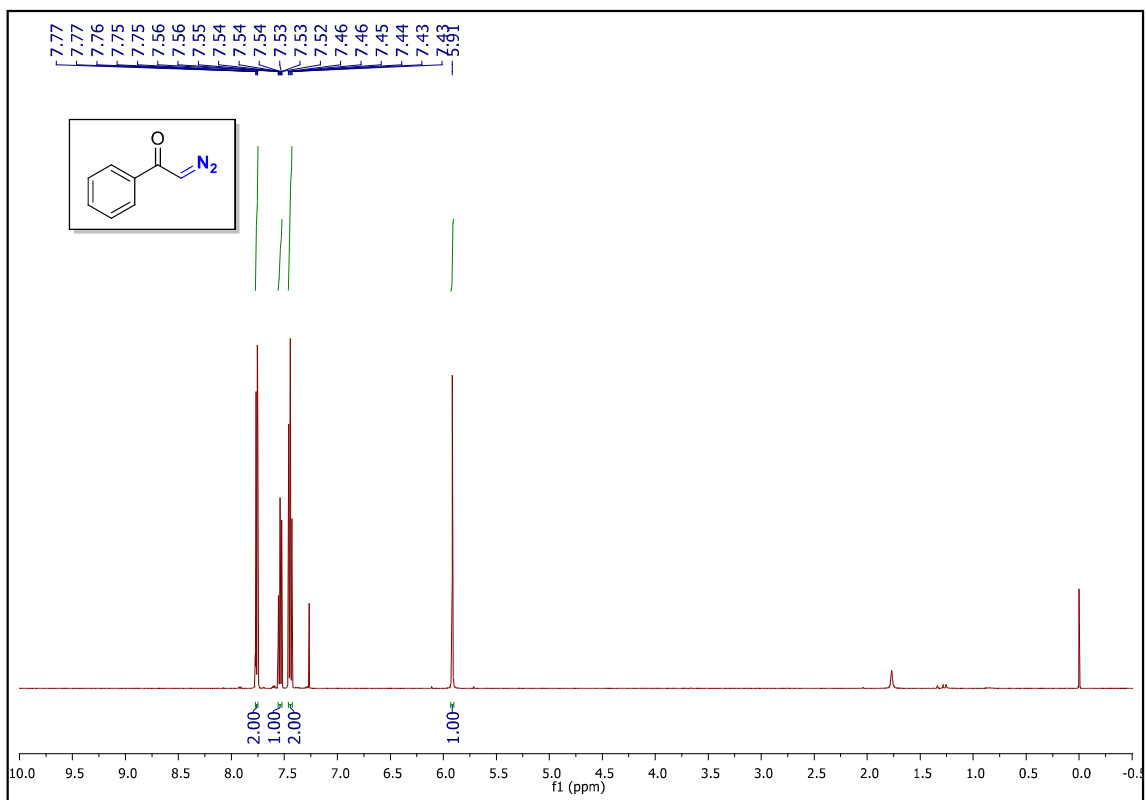
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-bromofenil)-2-diazo acetato de metila **15**

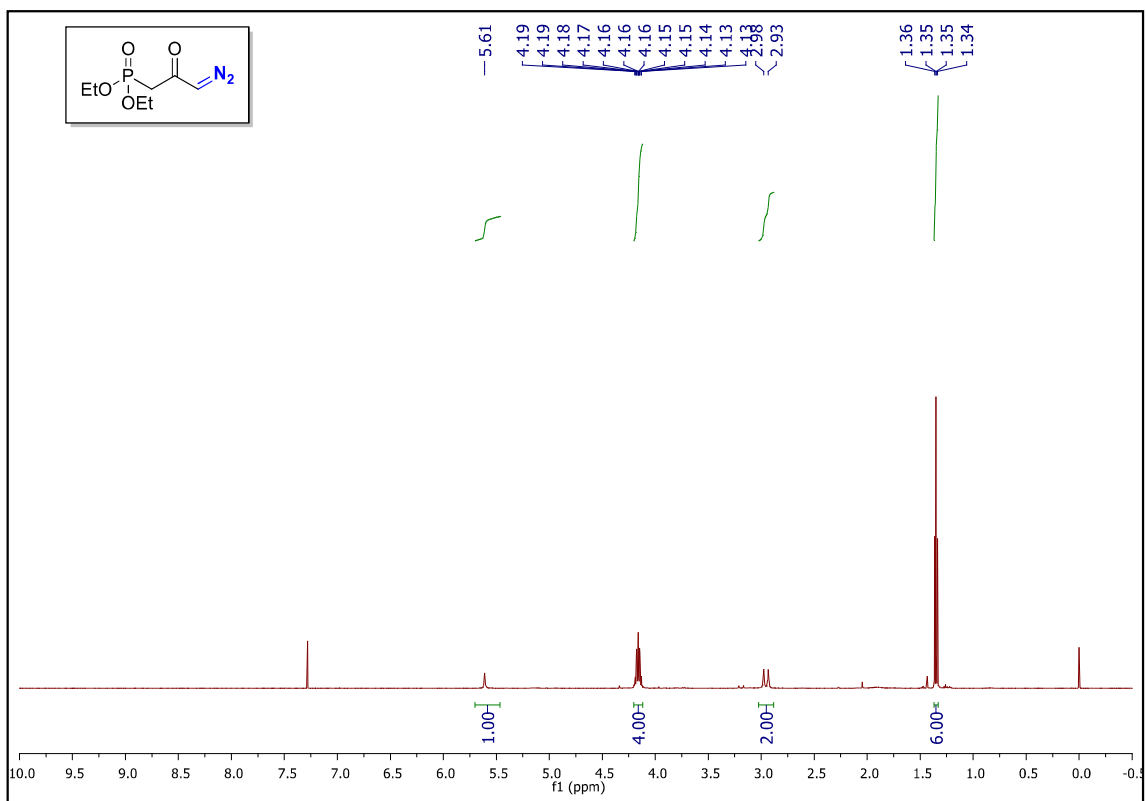
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxifenil diazo acetato de metila **12**

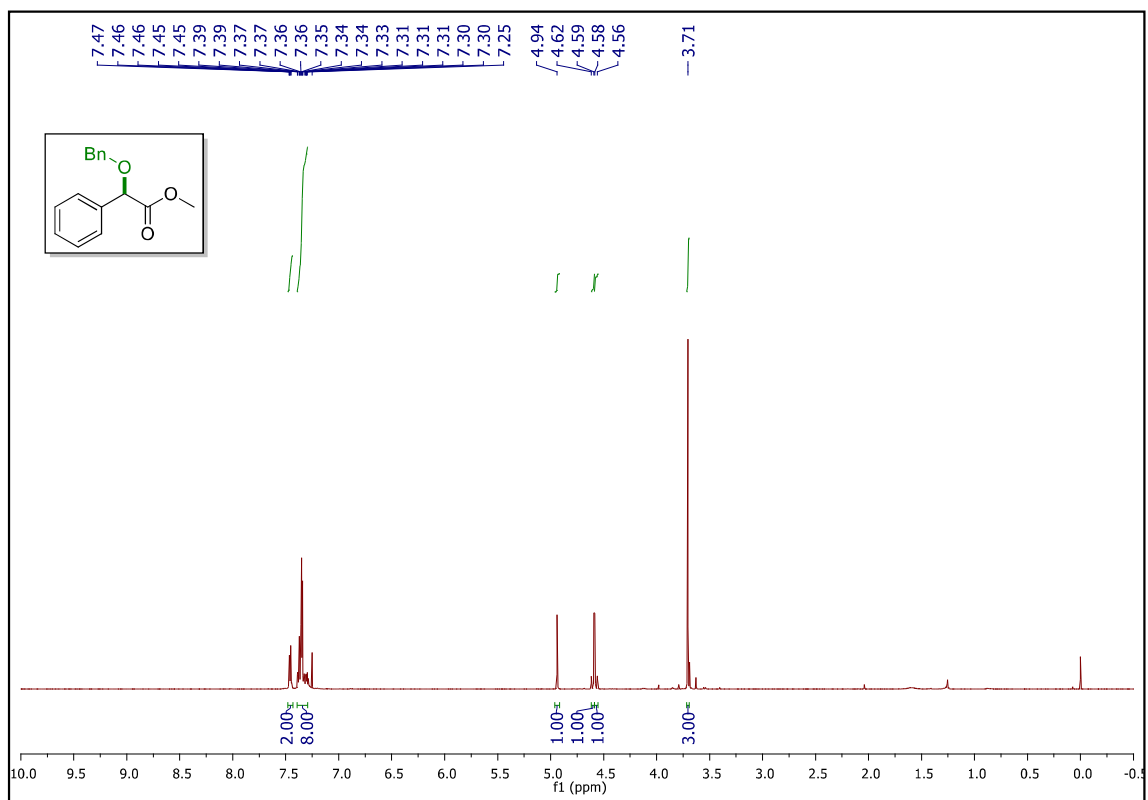
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (1,3-benzodioxol) diazo acetato de metila **13**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-fenil acetato de benzila **17**

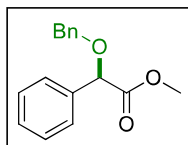
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-nitrofenildiazoacetato de metila **16**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-1-feniletanona **18**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **19**

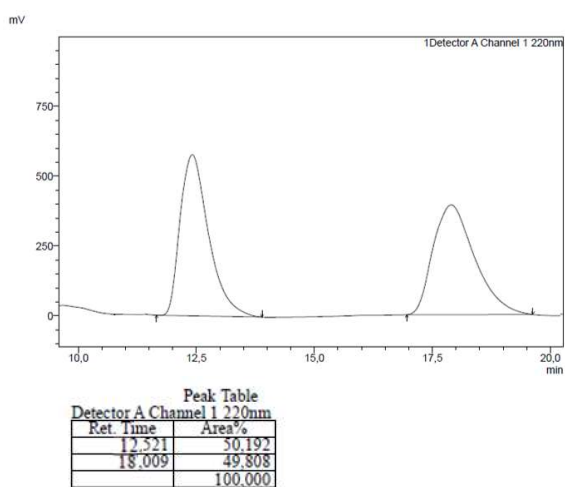
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-benziloxi-2-fenilacetato de metila **2**

Análise HPLC 2-benziloxi-2-fenilacetato de metila 55

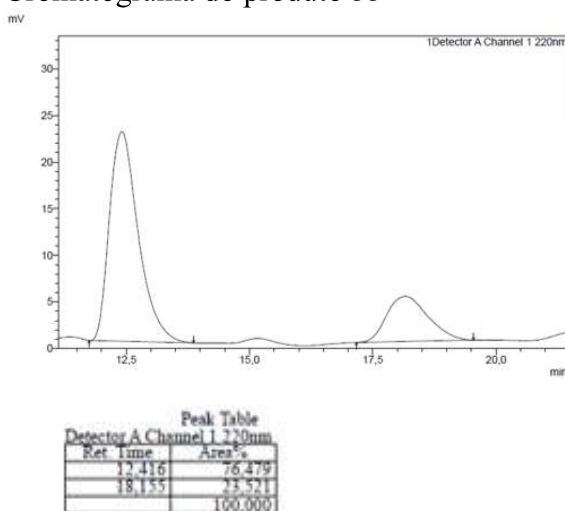


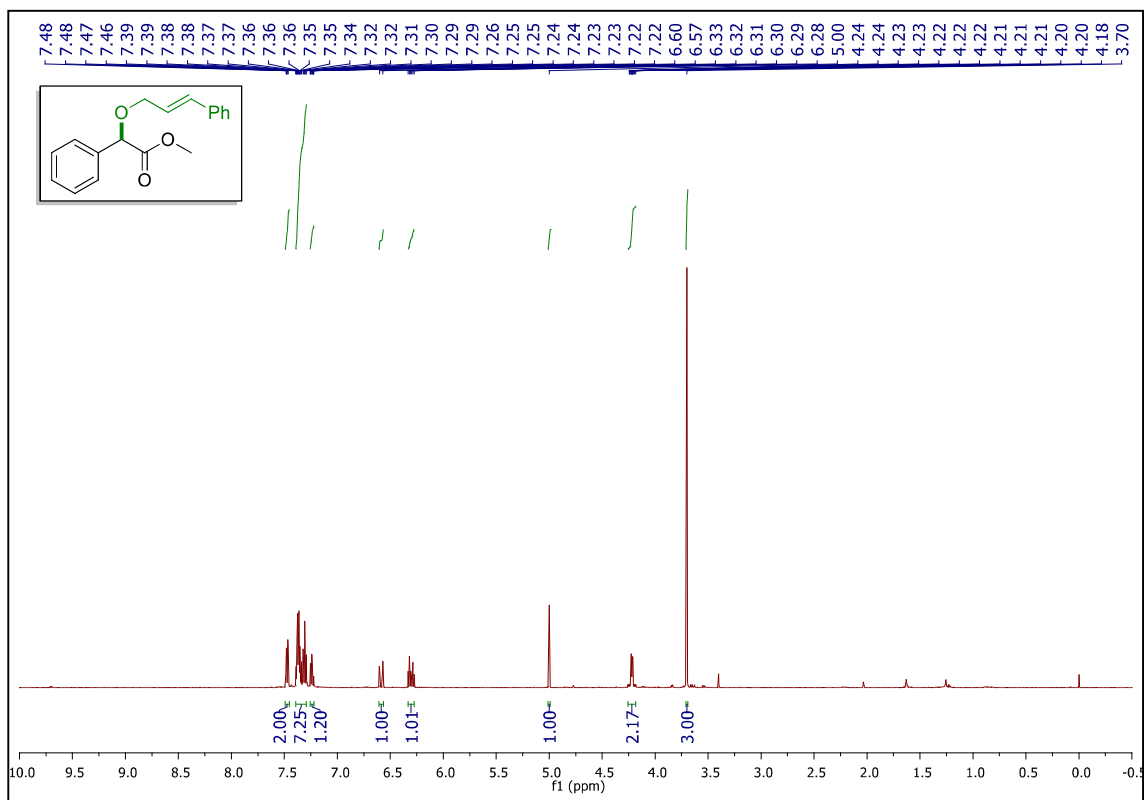
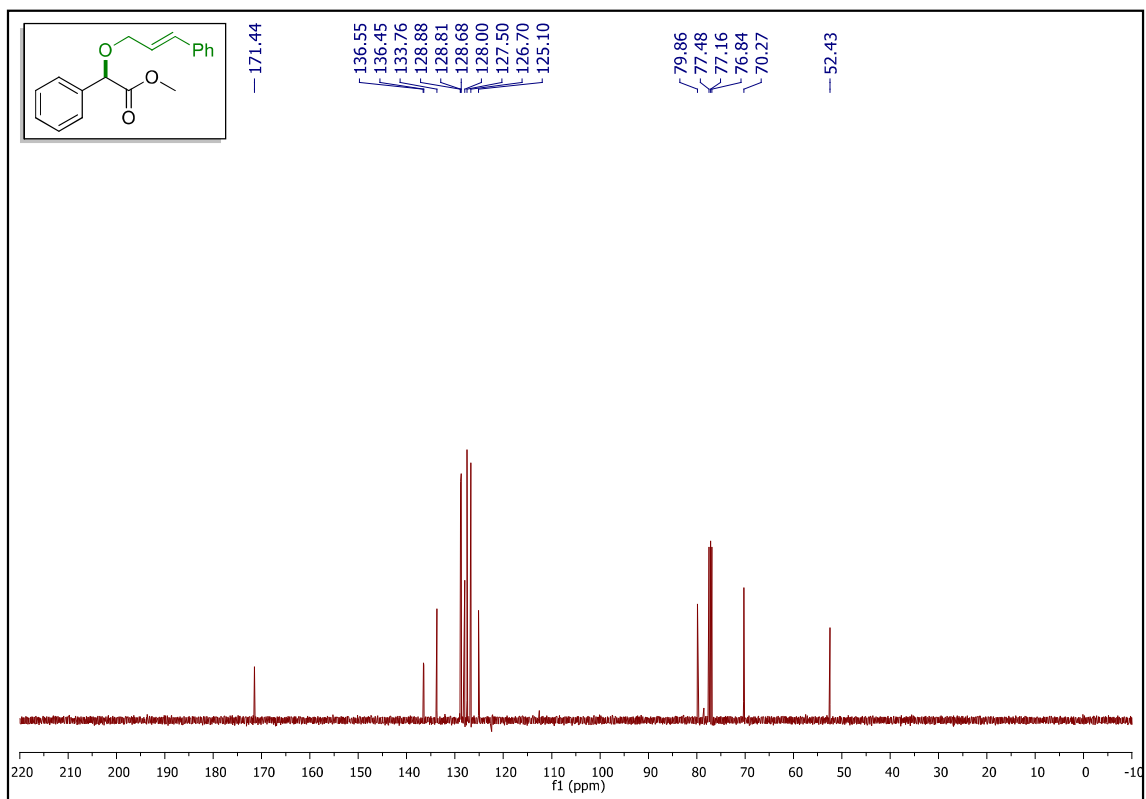
Condições HPLC: Chiralpak AD-H, 99:1 (n-Hexano: Isopropanol), Fluxo 1.0 mL/min; $\lambda = 220$ nm; tR = 12,5 min (maior), tR = 18.0 min (menor), r.e = 76,5:23,5

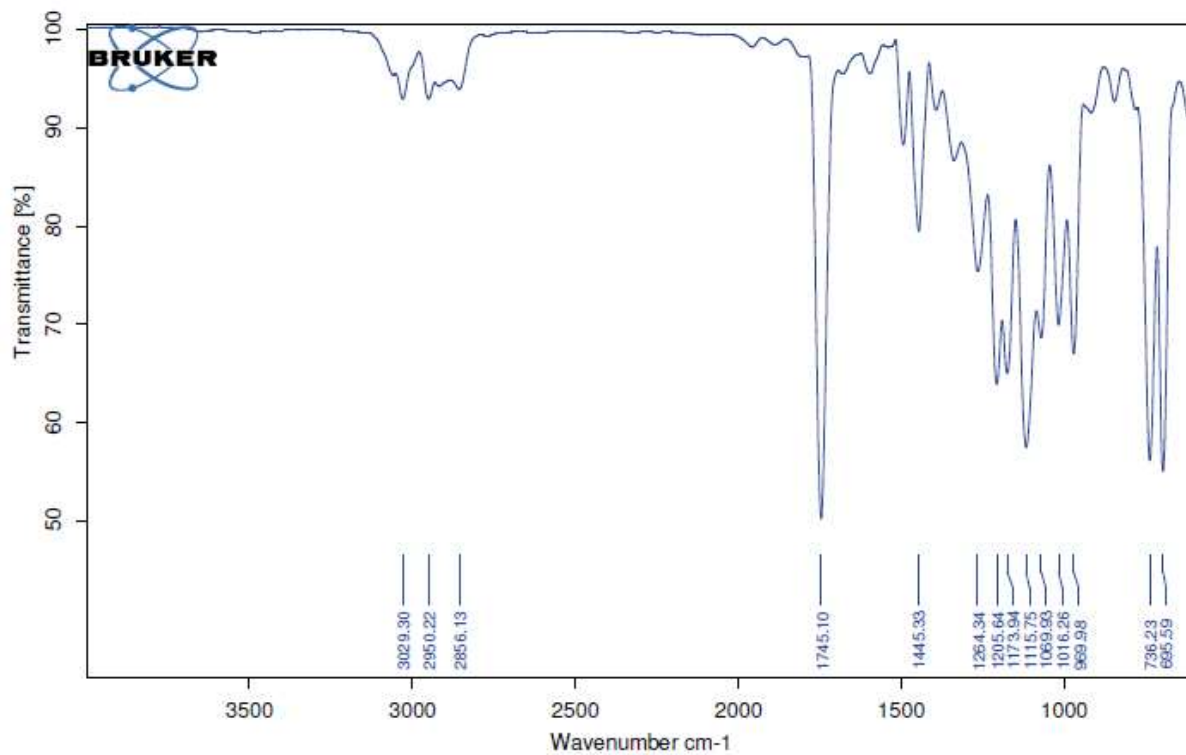
Cromatograma do produto racêmico



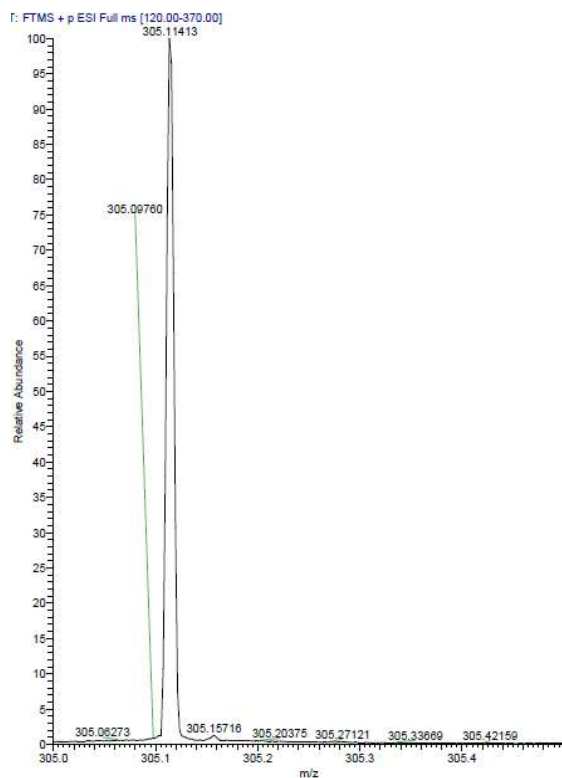
Cromatograma do produto 55

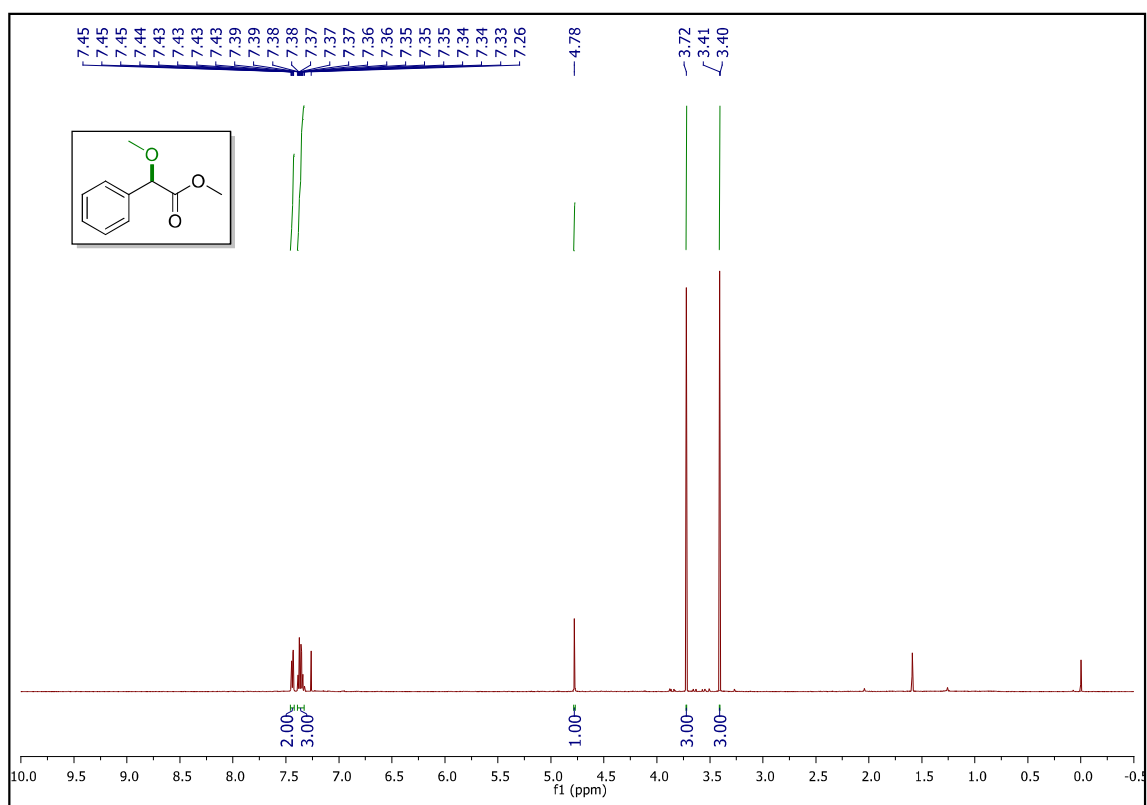


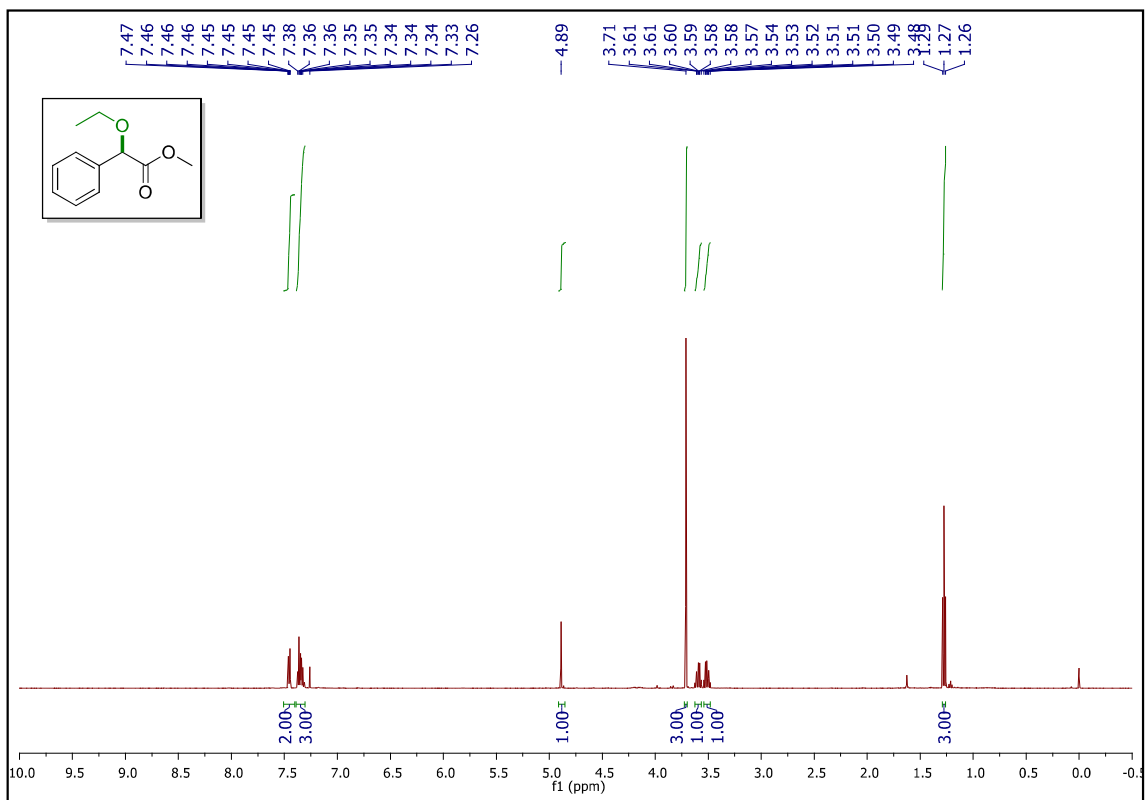
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(cinamiloxi)-2-fenil acetato de metila **3**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(cinamiloxi)-2-fenil acetato de metila **3**

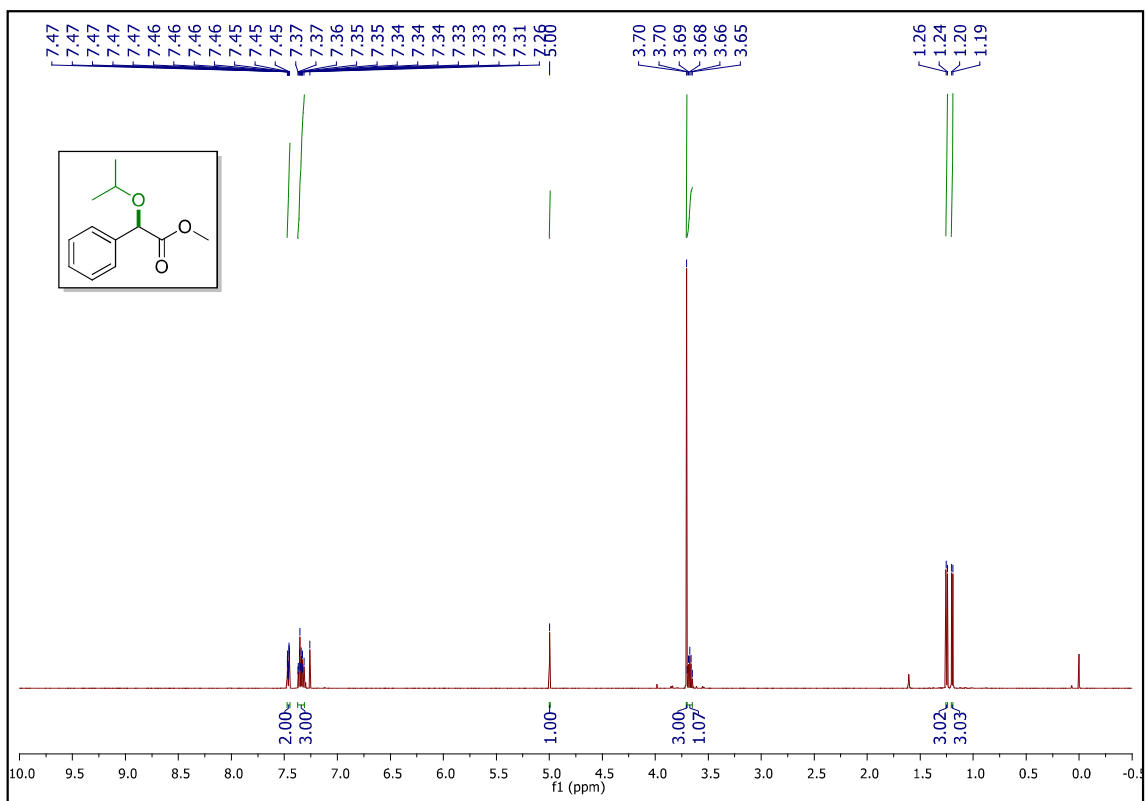
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(cinamiloxi)-2-fenil acetato de metila 3

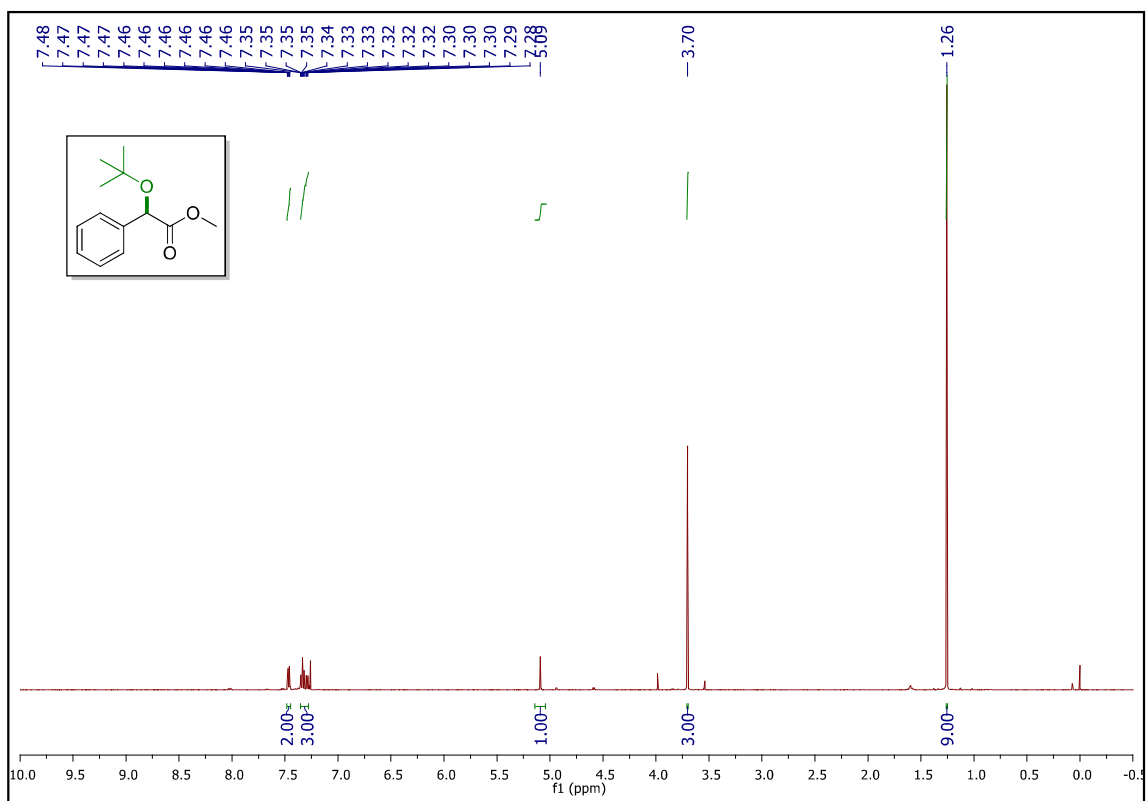
HRMS (ESI-TOF) 2-(cinamiloxi)-2-fenil acetato de metila 3

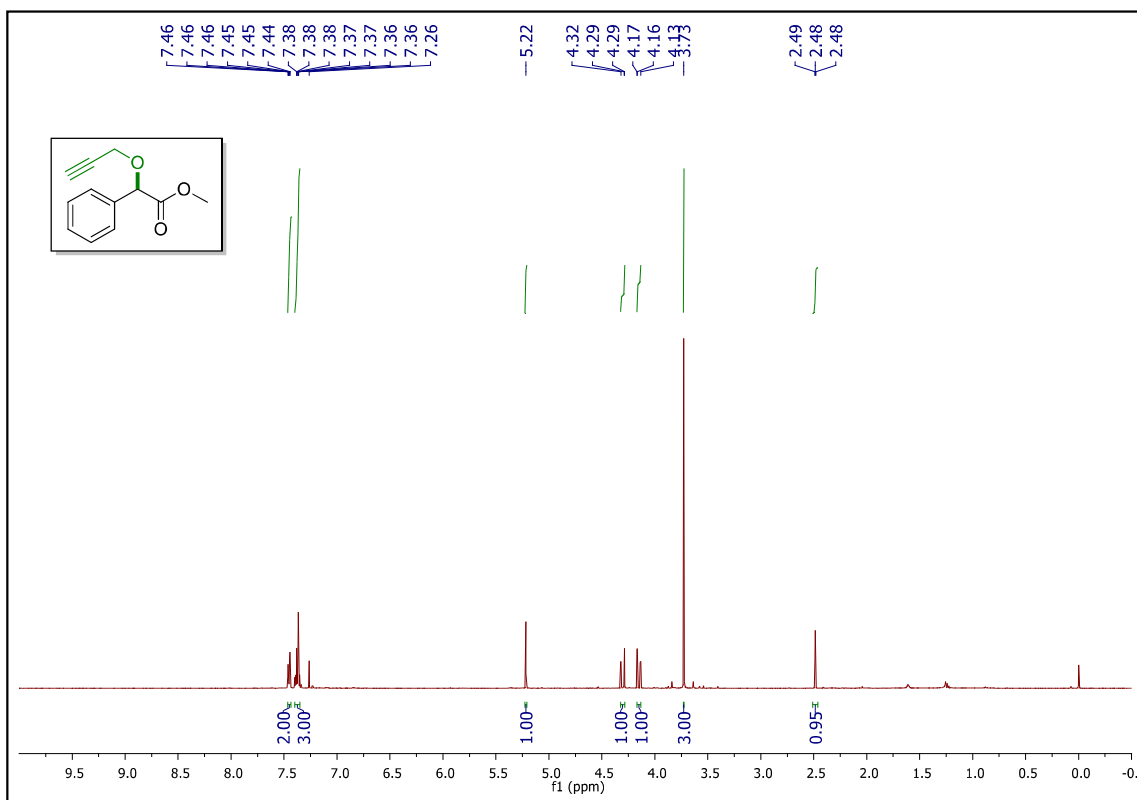


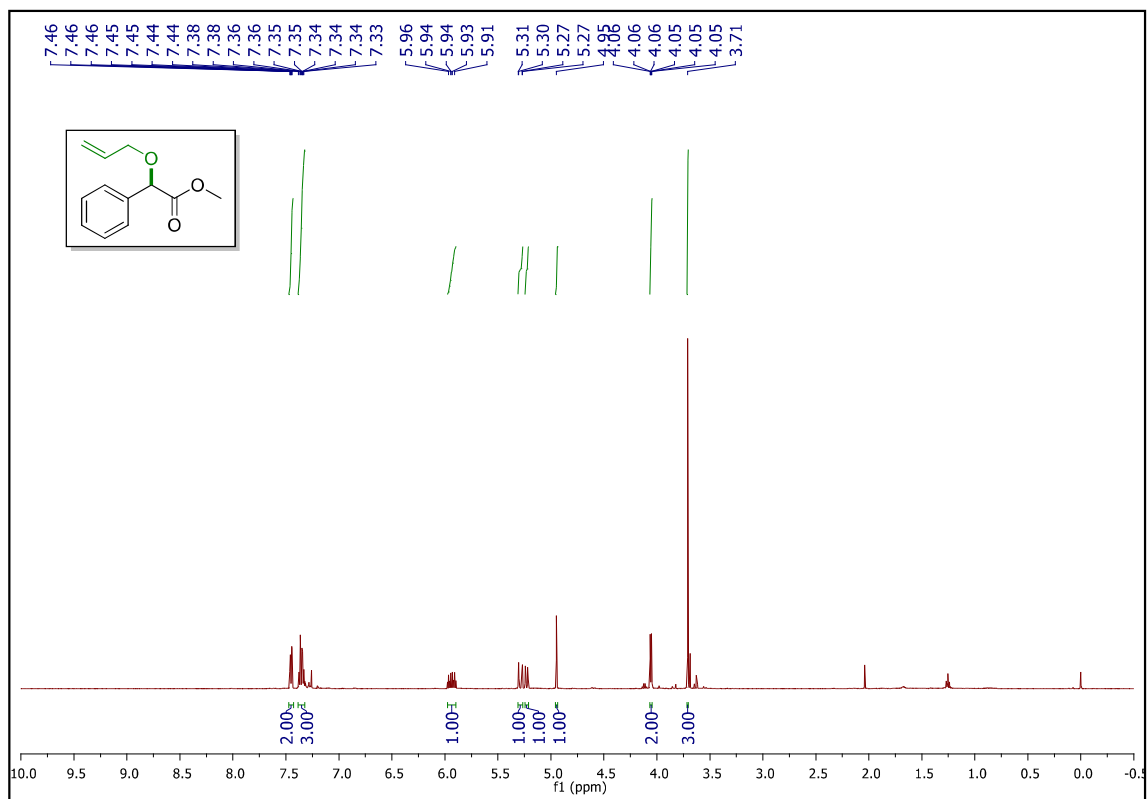
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxi-2-fenil acetato de metila 5

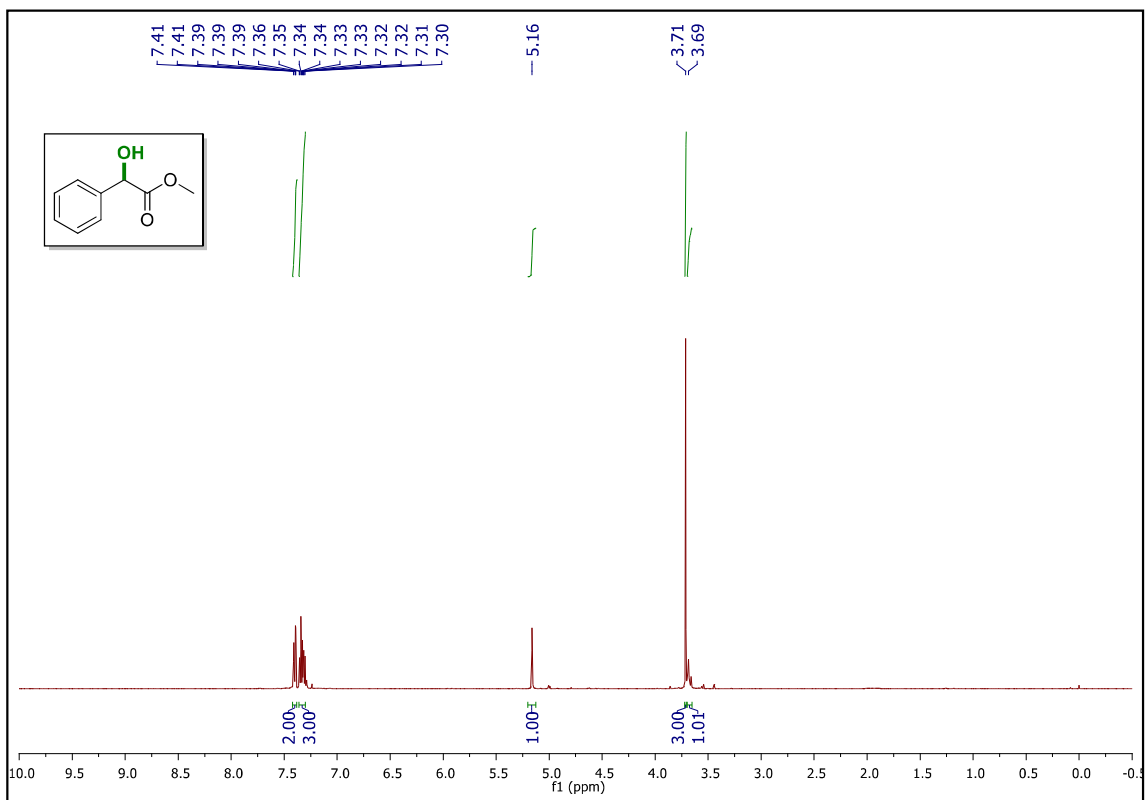
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-etoxi-2-fenil acetato de metila **6**

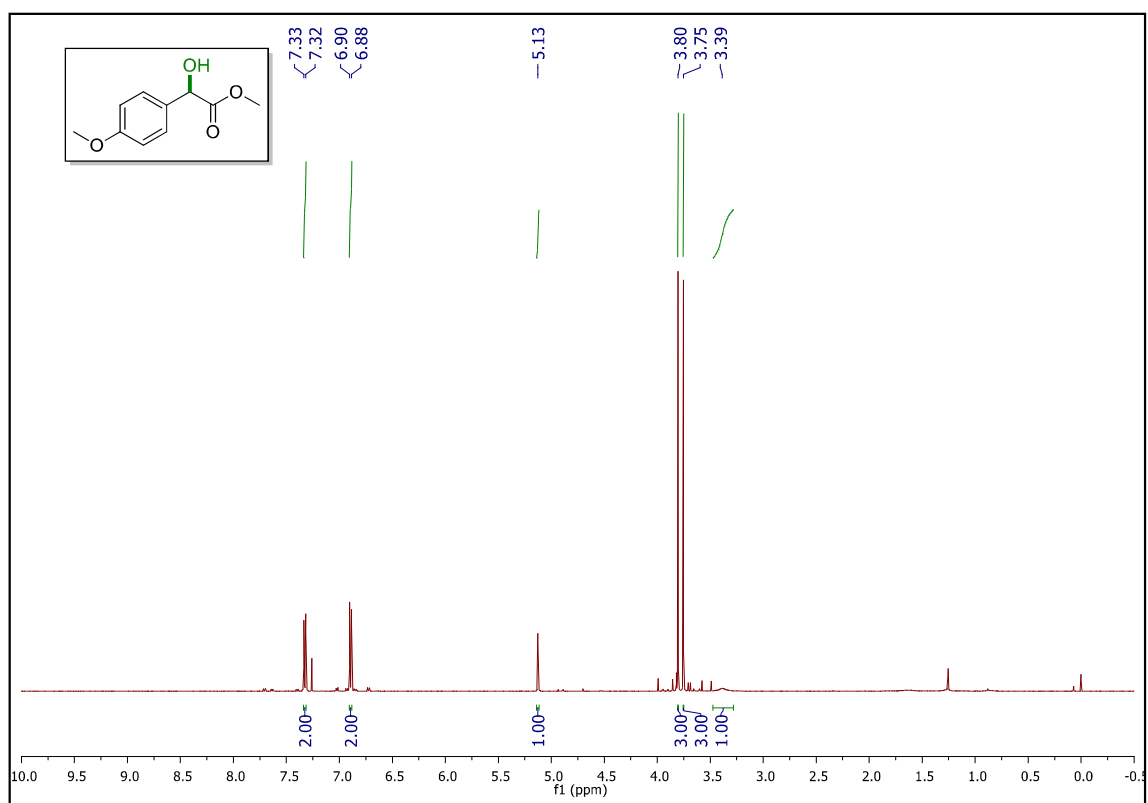
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-isopropoxi-2-fenil acetato de metila 7

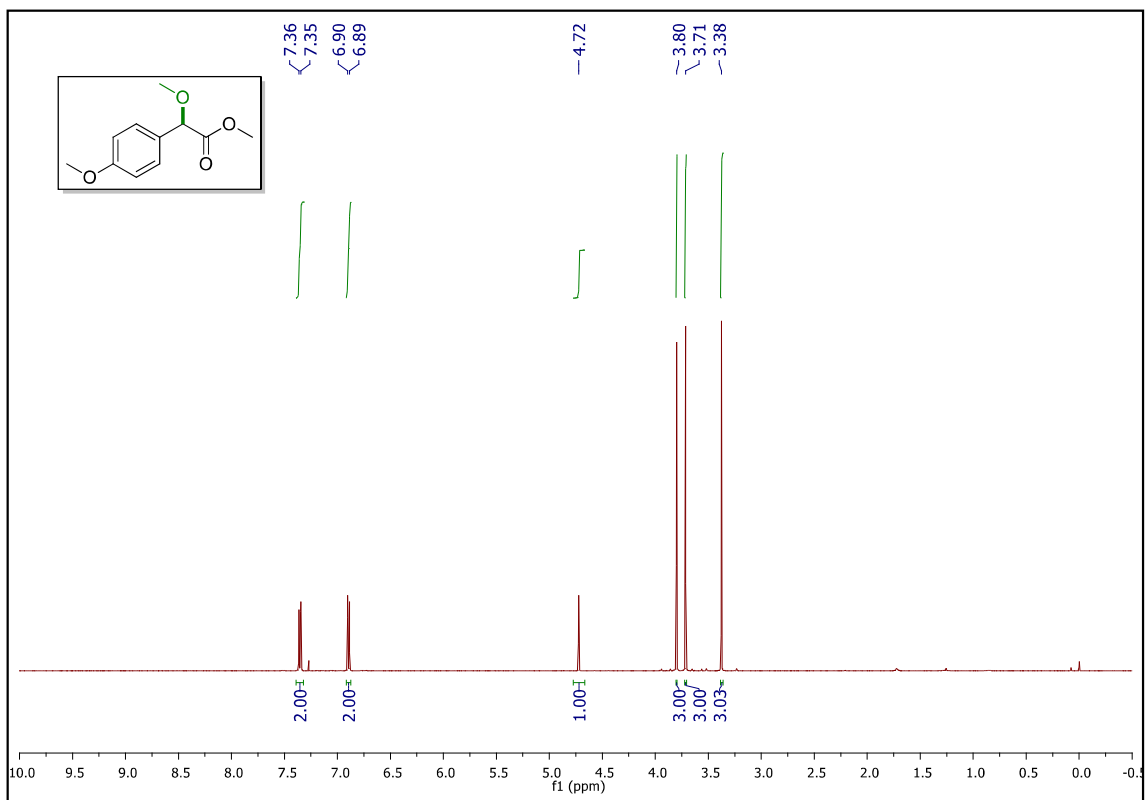
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-*terc*-butoxi-2-fenil acetato de metila **8**

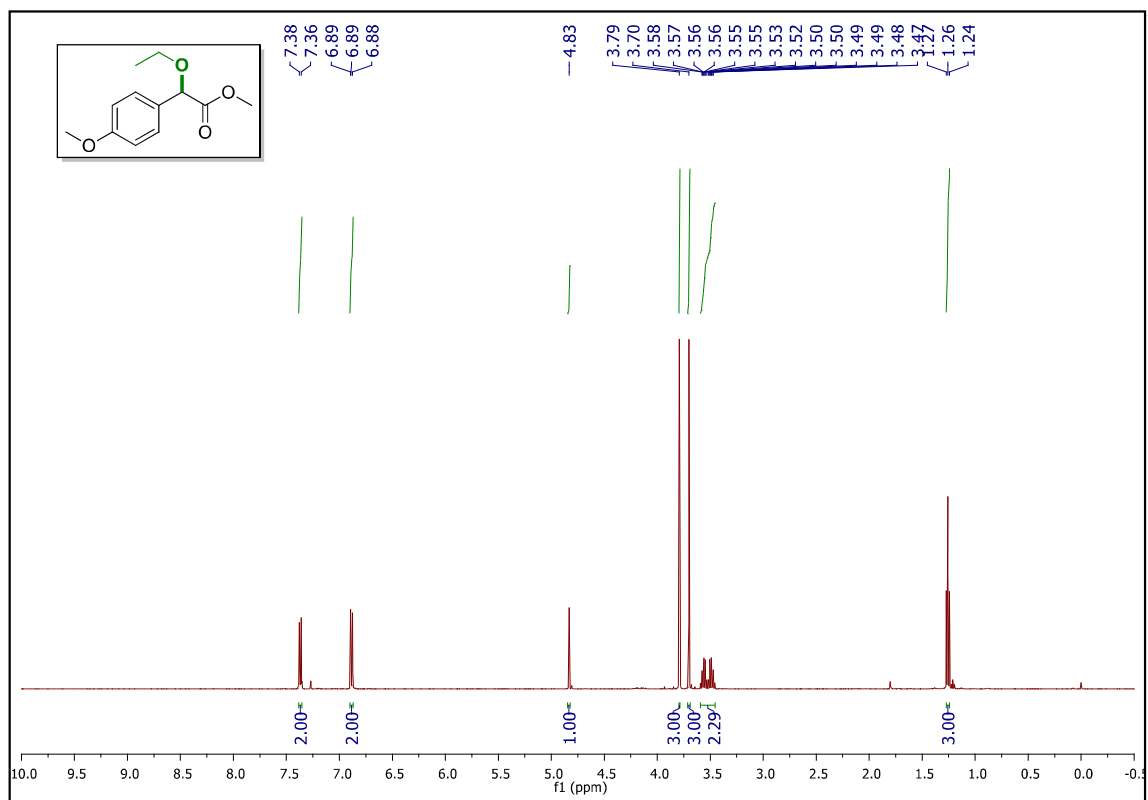
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-fenil-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **9**

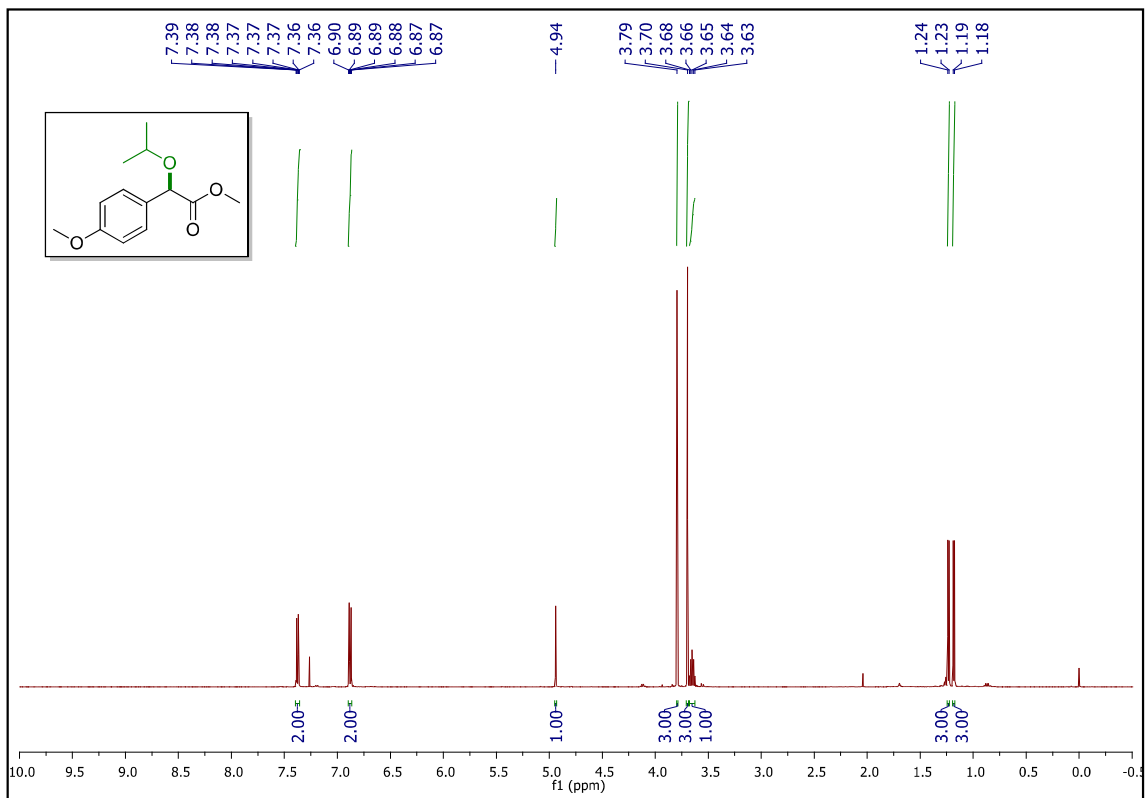
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi)-2-fenil acetato de metila **10**

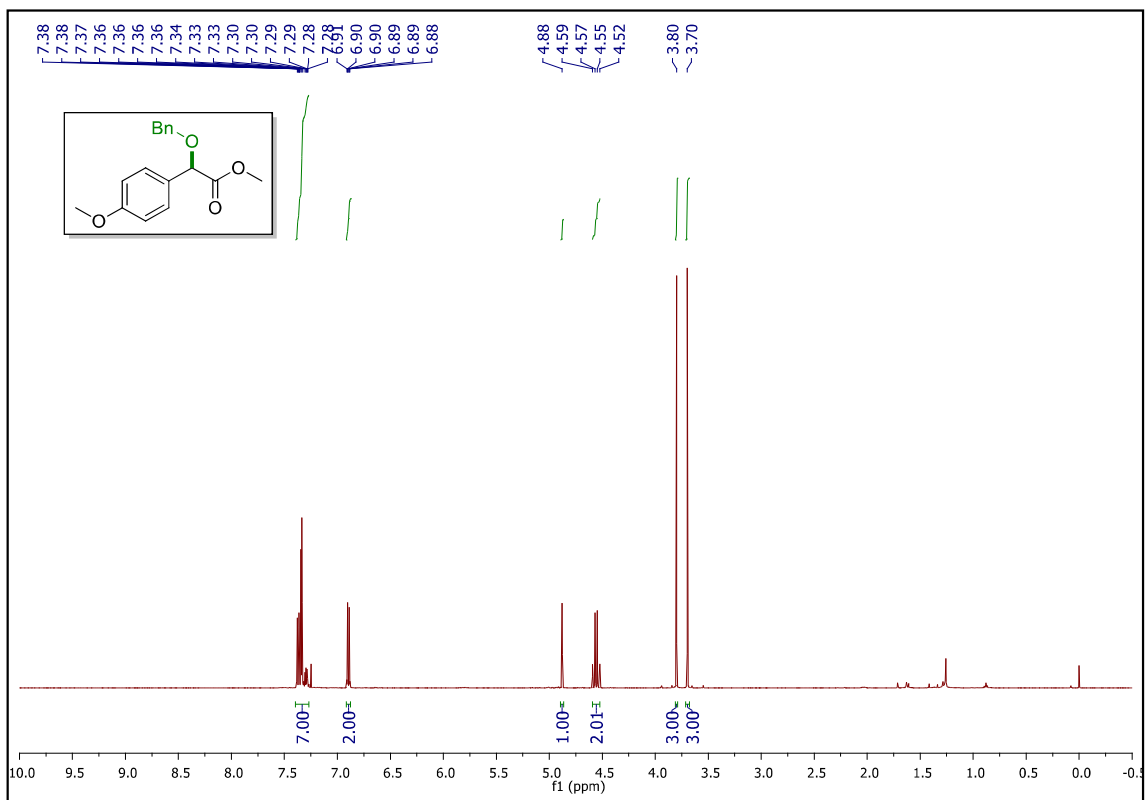
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-hidroxi-2-fenil acetato de metila **4**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **21**

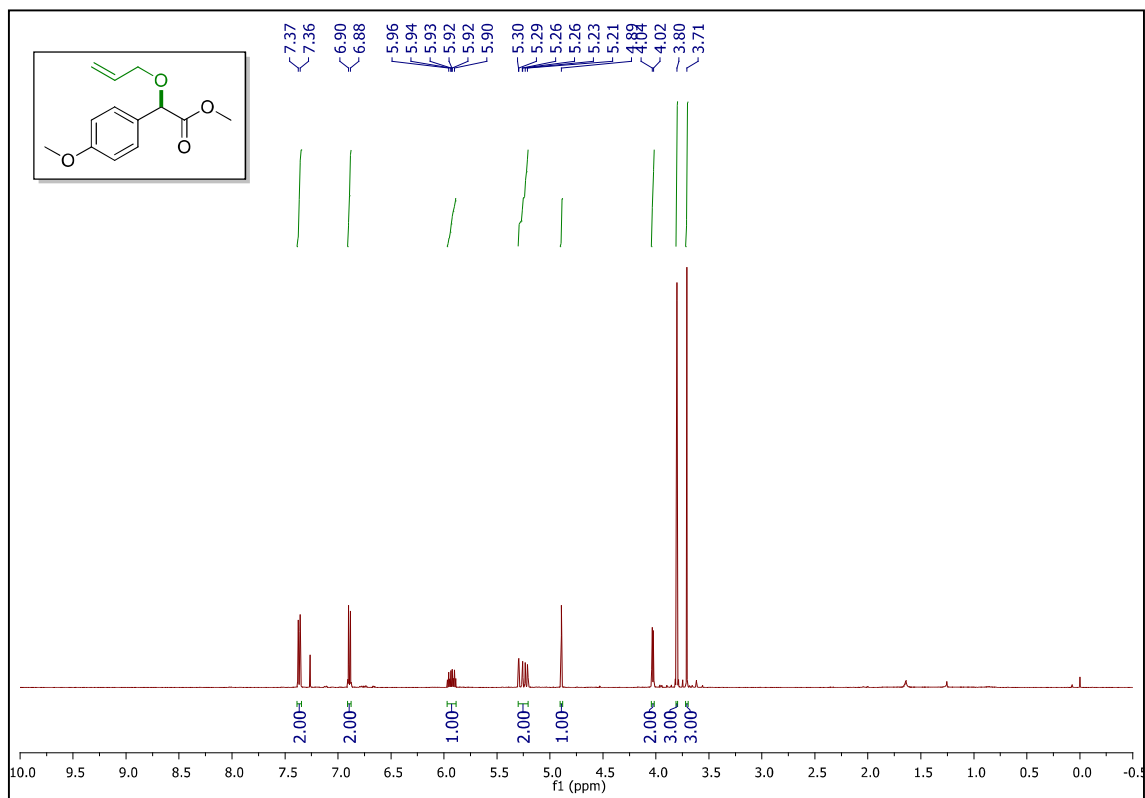
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **22**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-etoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **23**

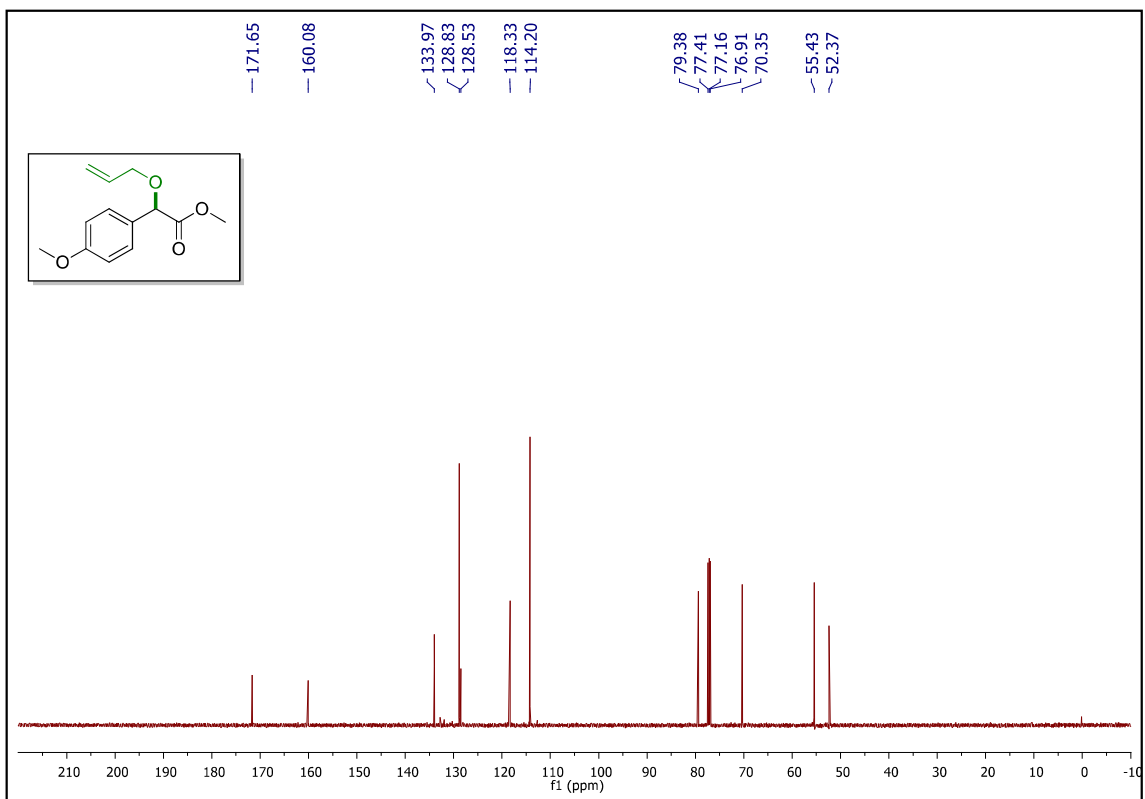
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-isopropanoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **24**

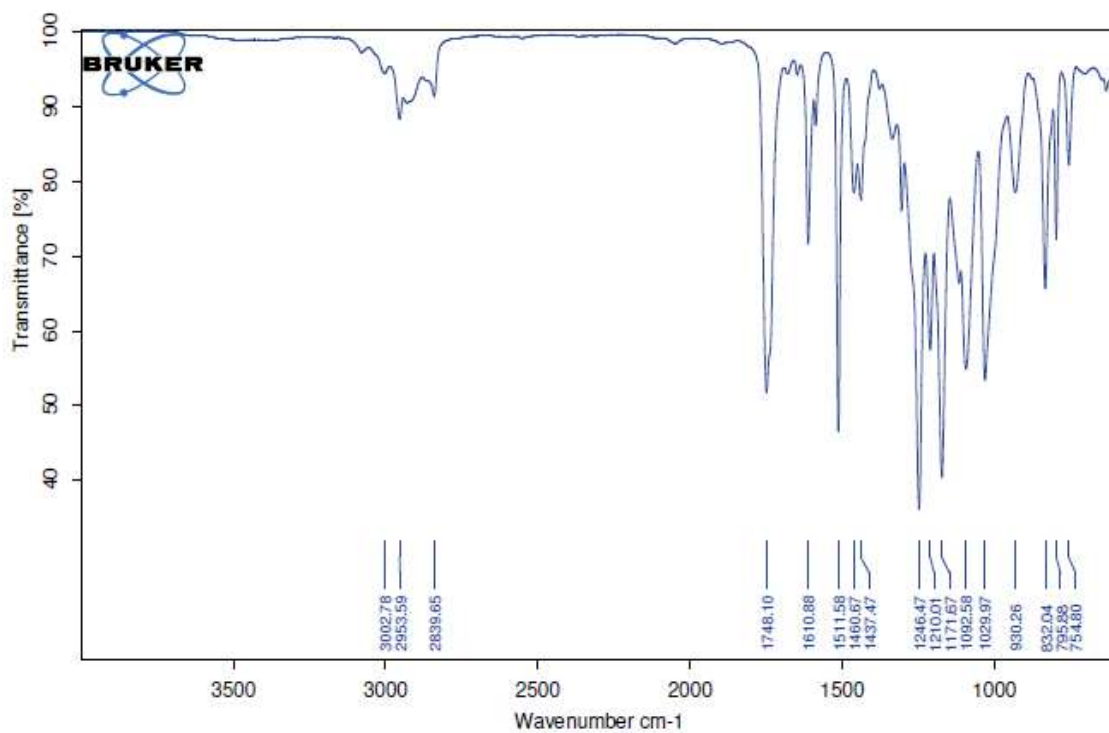
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **25**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **26**

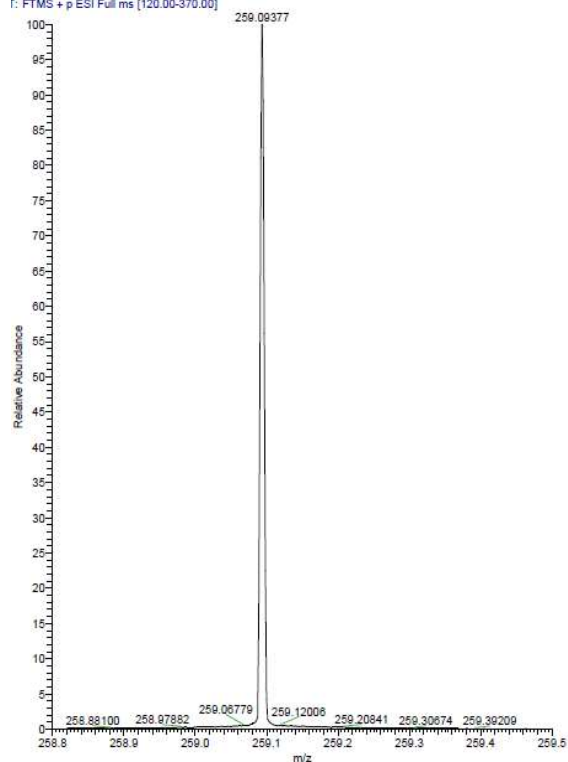


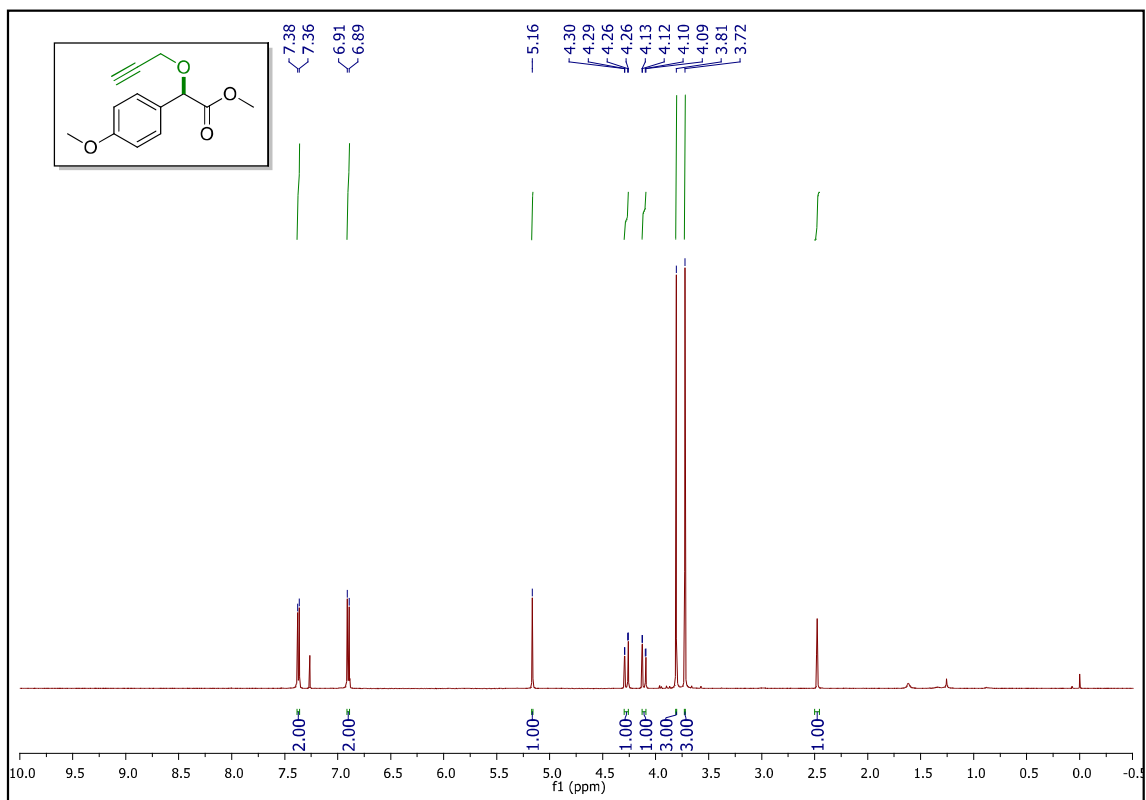
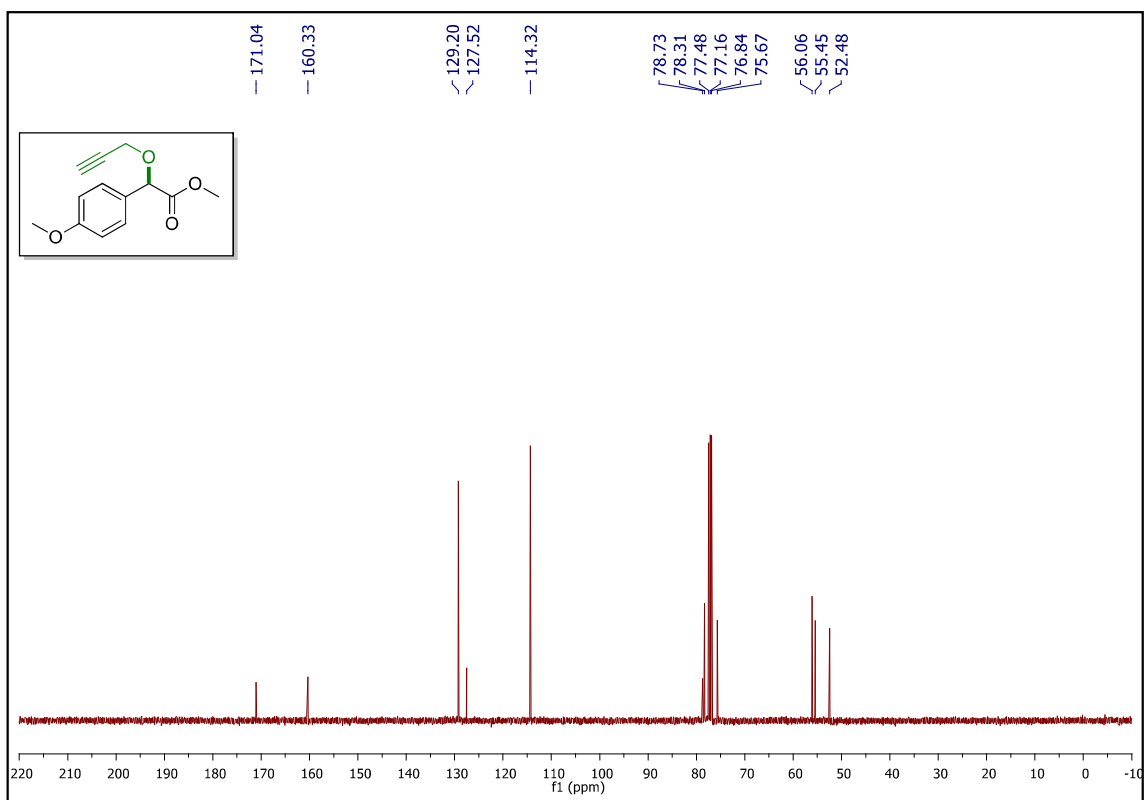
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **26**

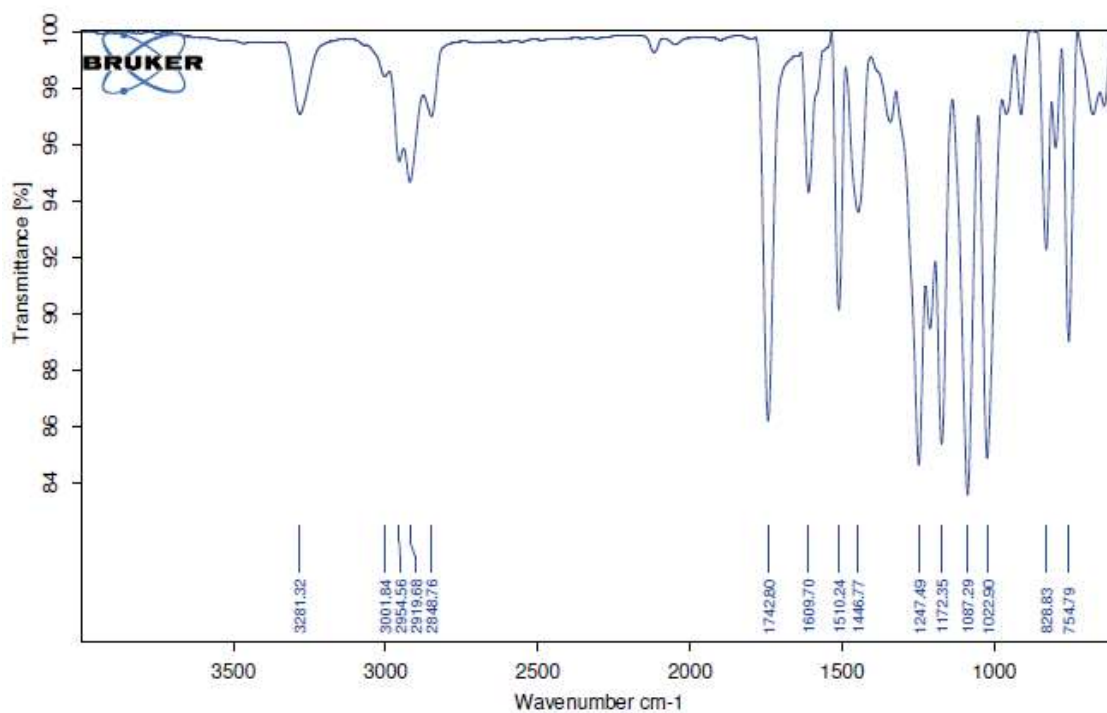


IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(aliloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **26**HRMS (ESI-TOF) 2-(aliloxi)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **26**

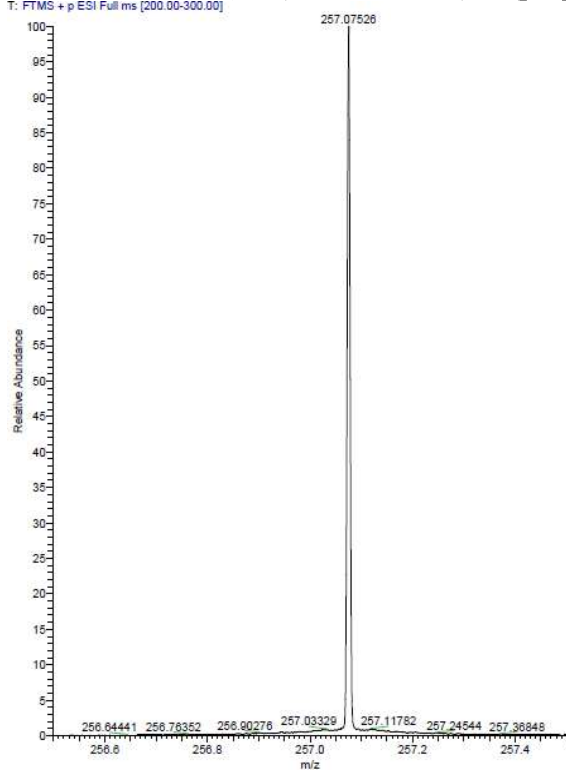
1: FTMS + p ESI Full ms [120.00-370.00]

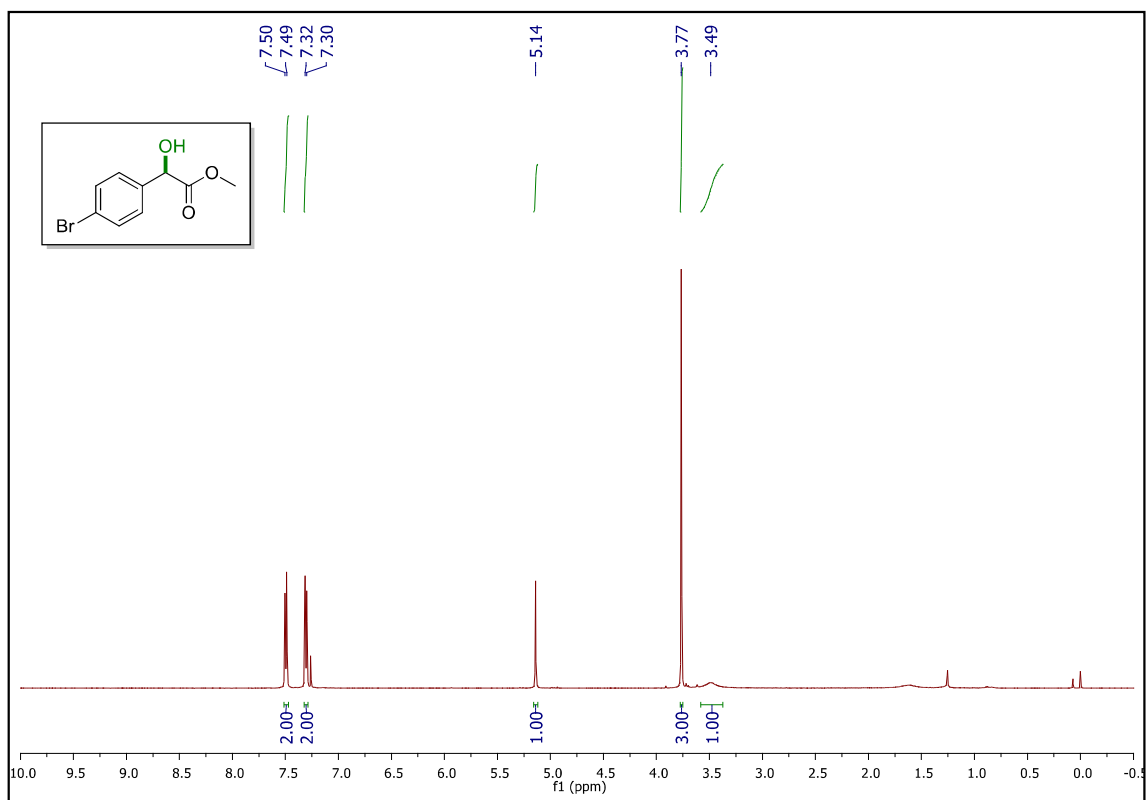


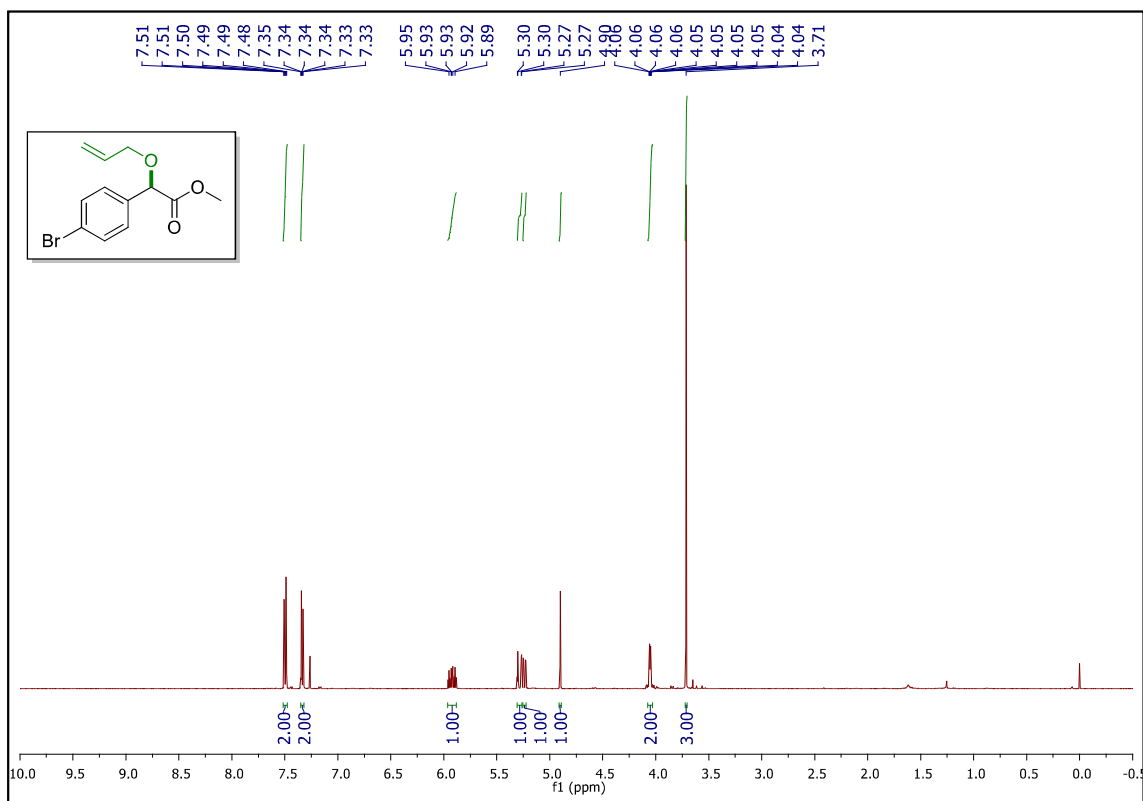
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **27**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **27**

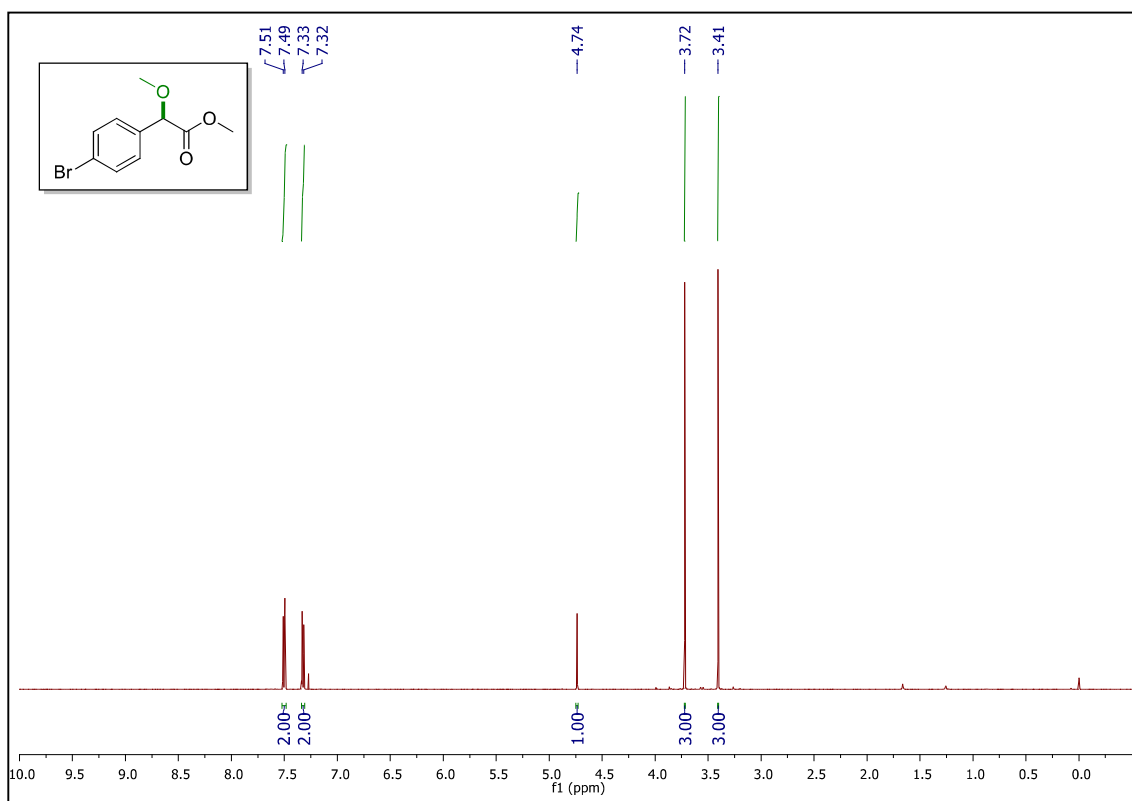
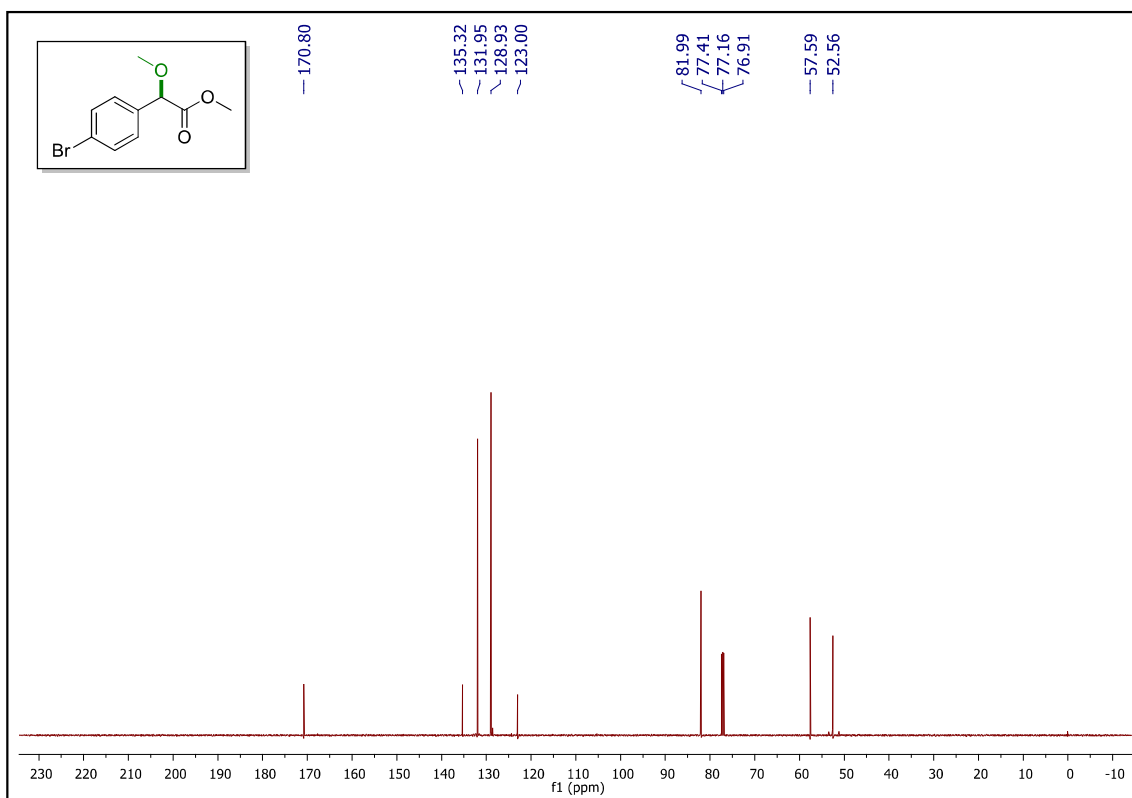
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **27**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **27**

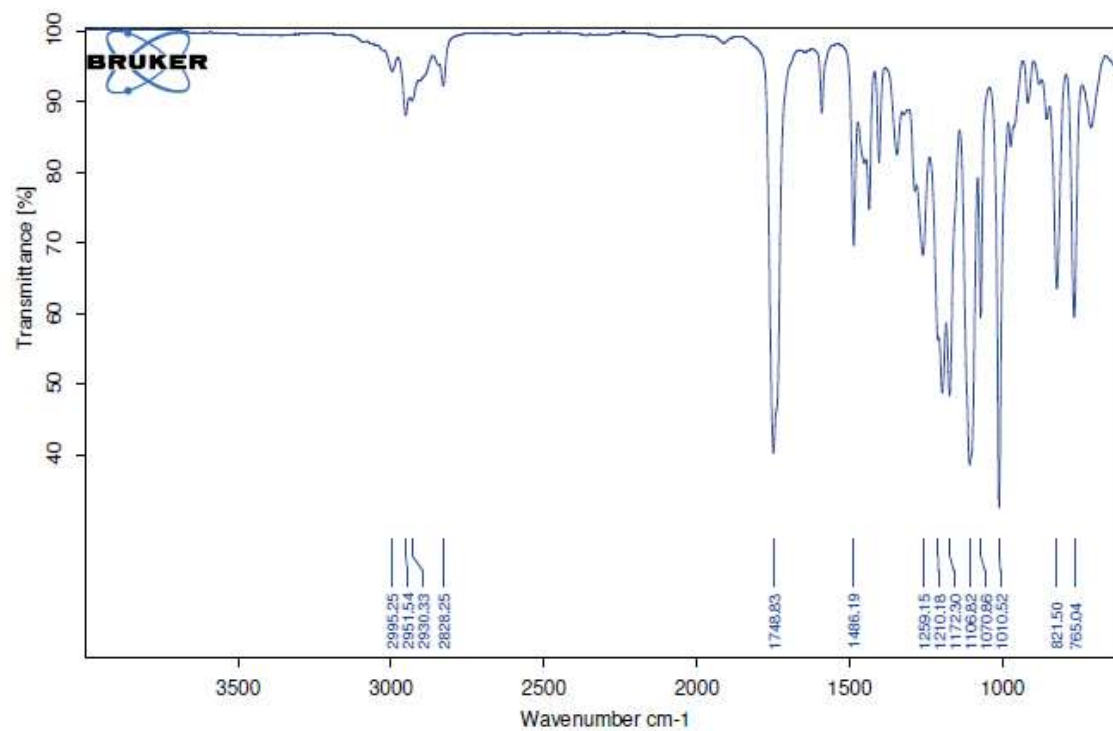
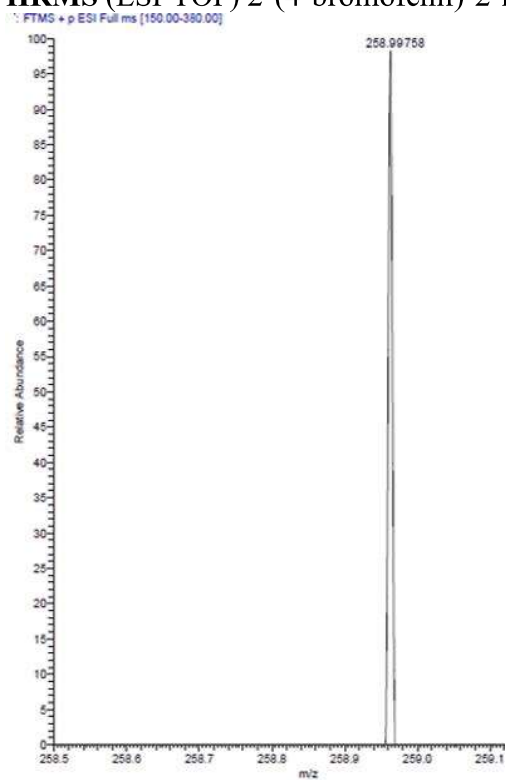
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-300.00]

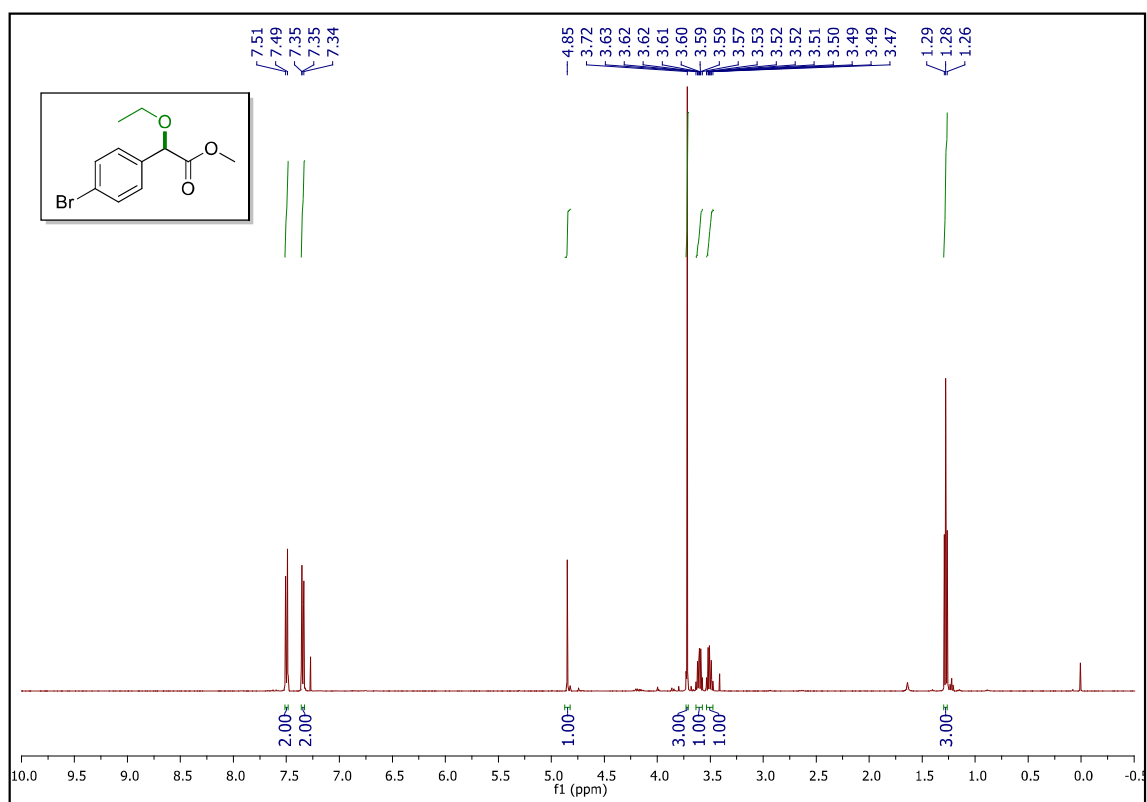
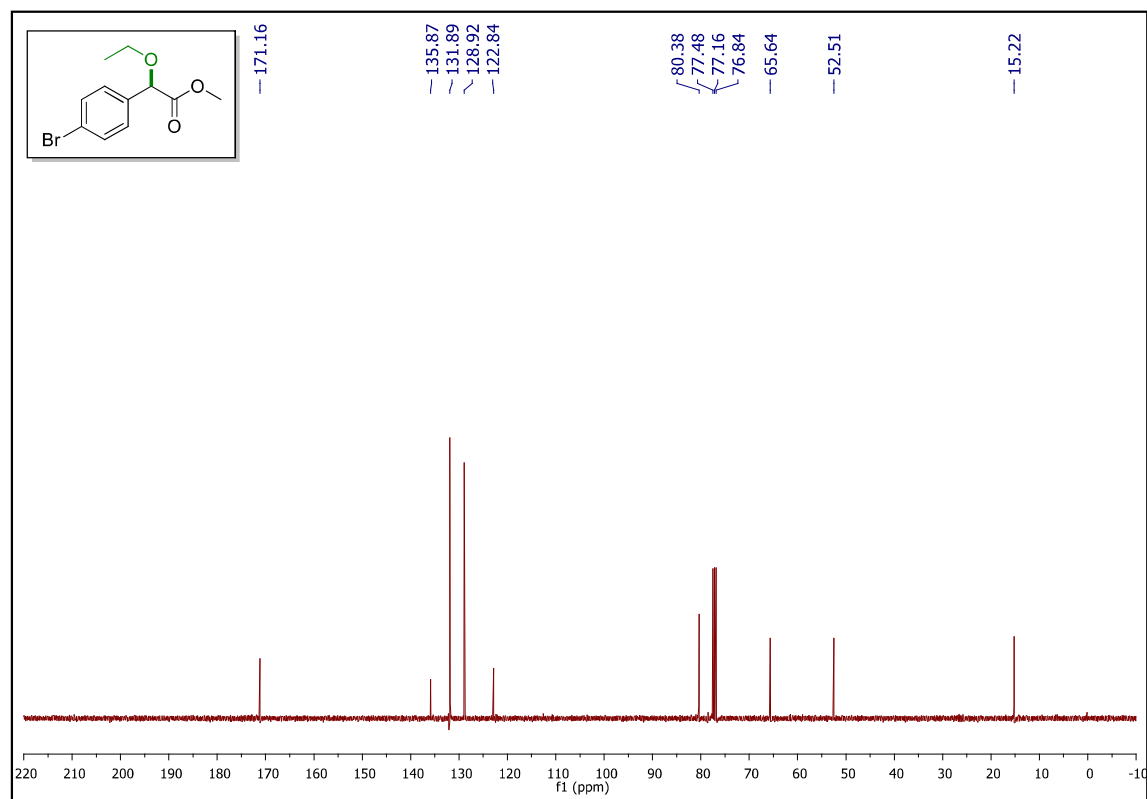


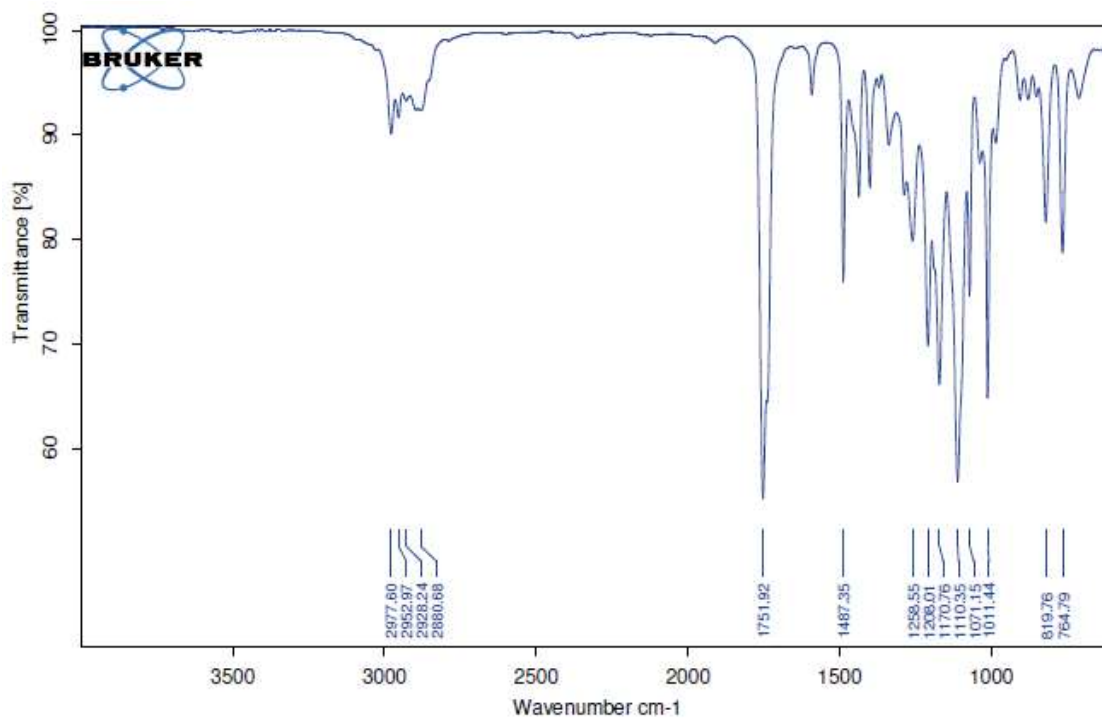
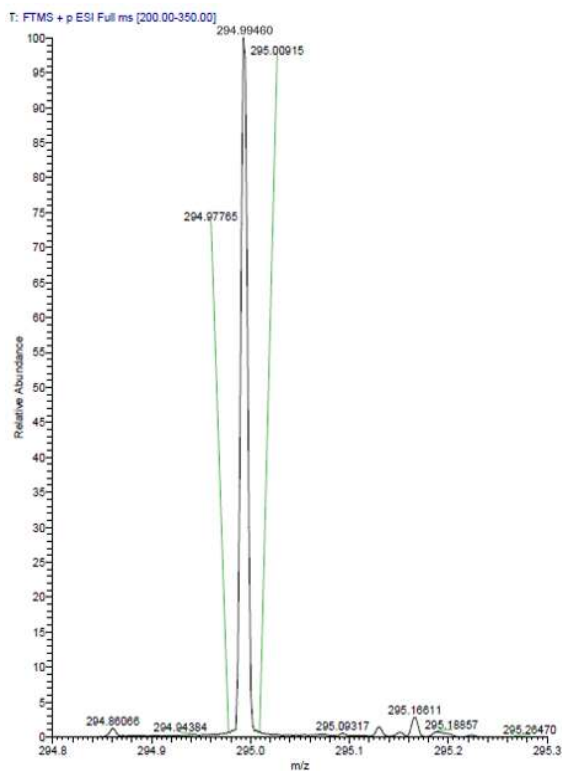
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **28**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-aliloxi-2-(4-bromofenil) acetato de metila **29**

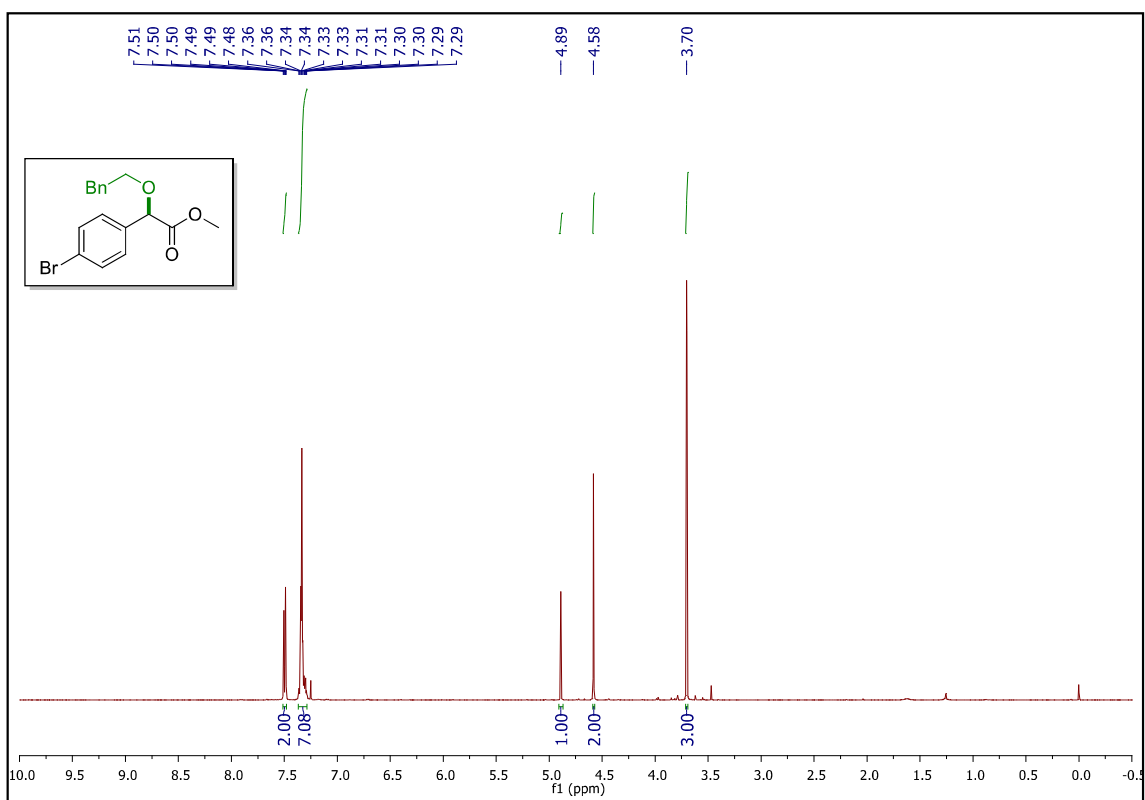
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **30**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **30**

IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(4-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **30**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **30**

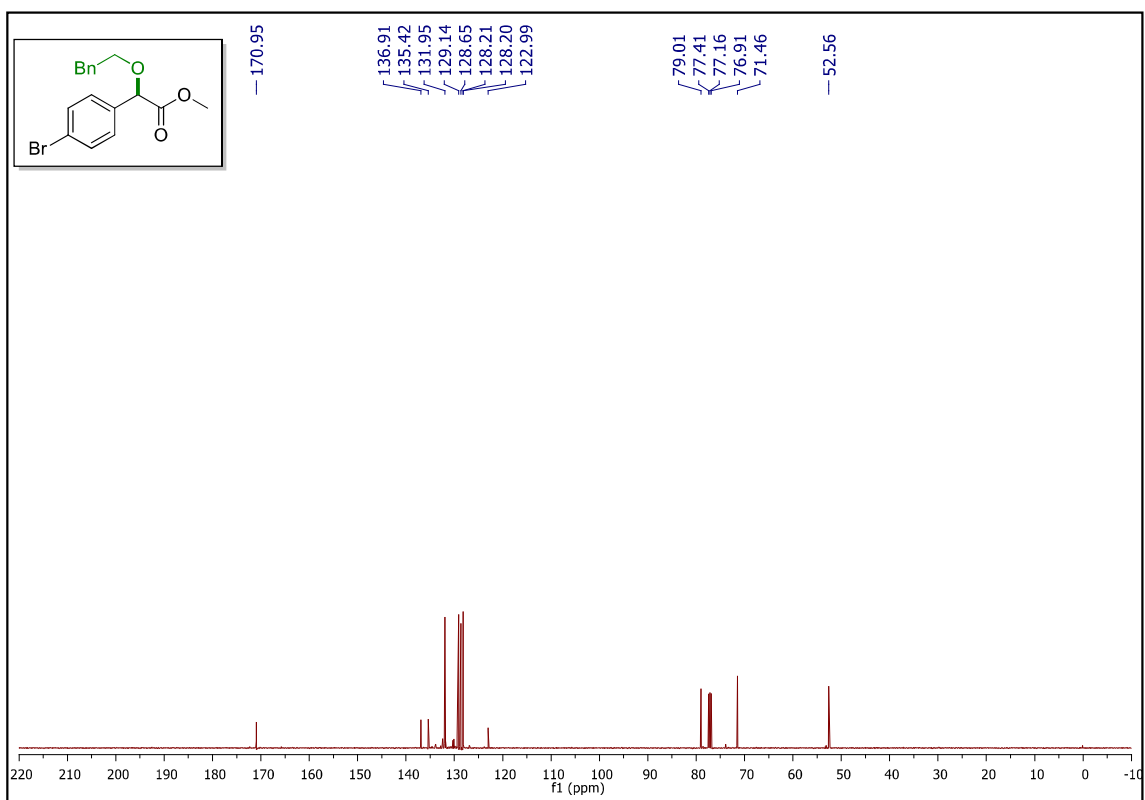
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-etoxi acetato de metila **31**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-etoxi acetato de metila **31**

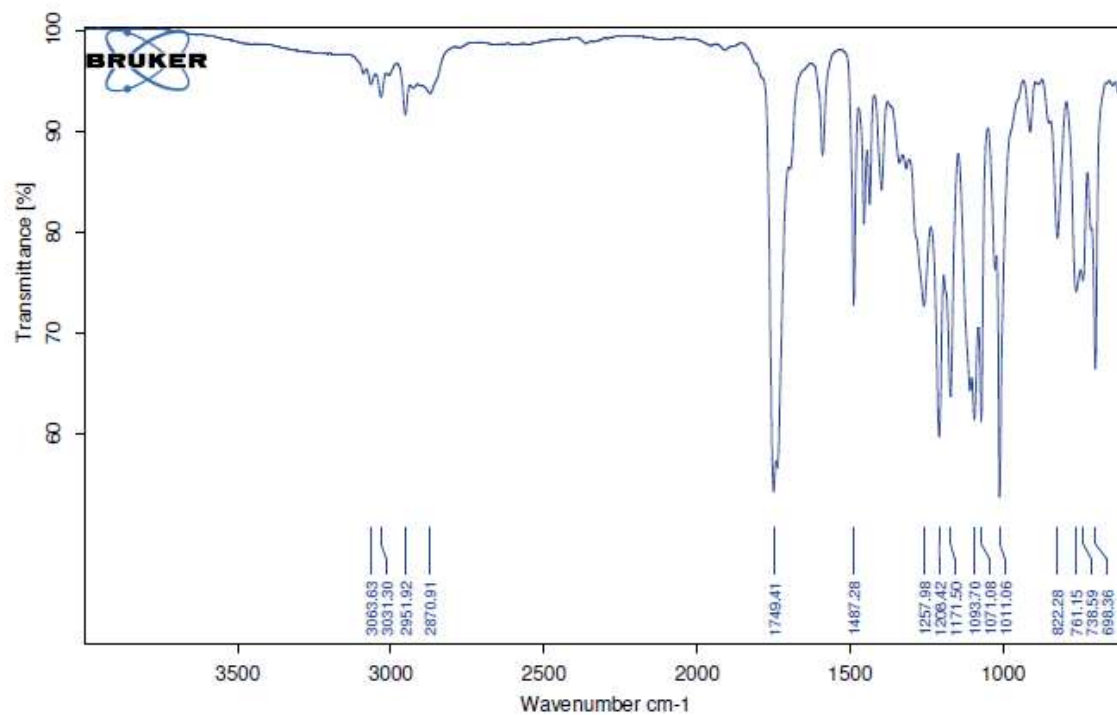
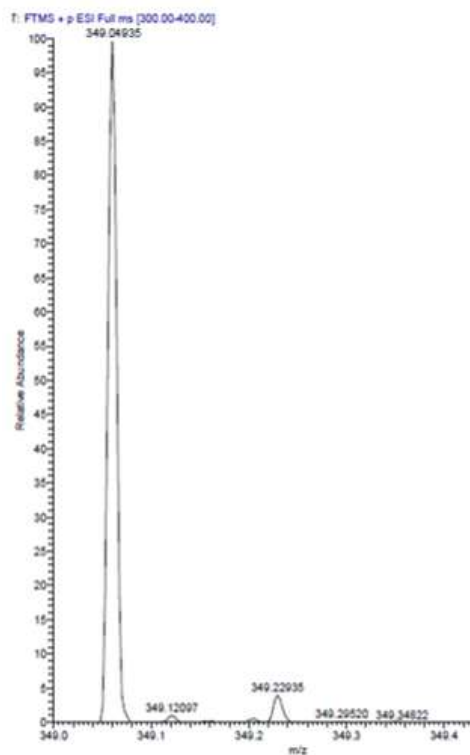
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(4-bromofenil)-2-etoxi acetato de metila **31**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-bromofenil)-2-etoxi acetato de metila **31**

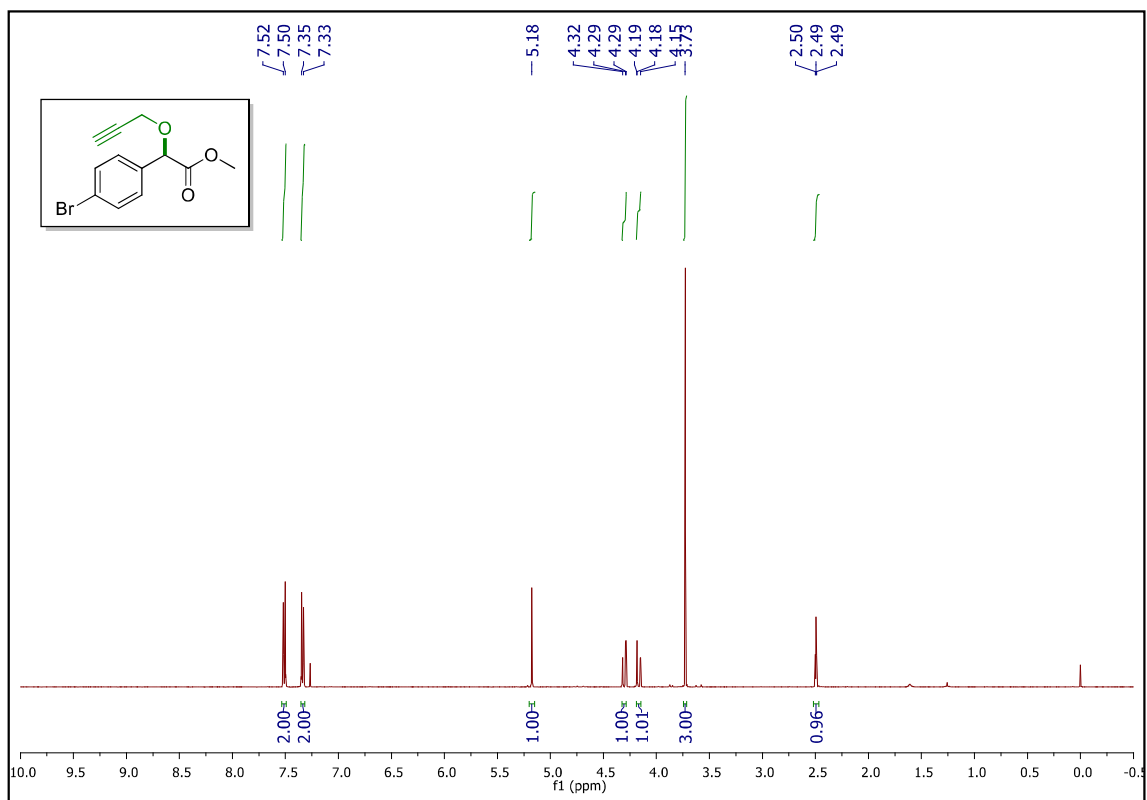
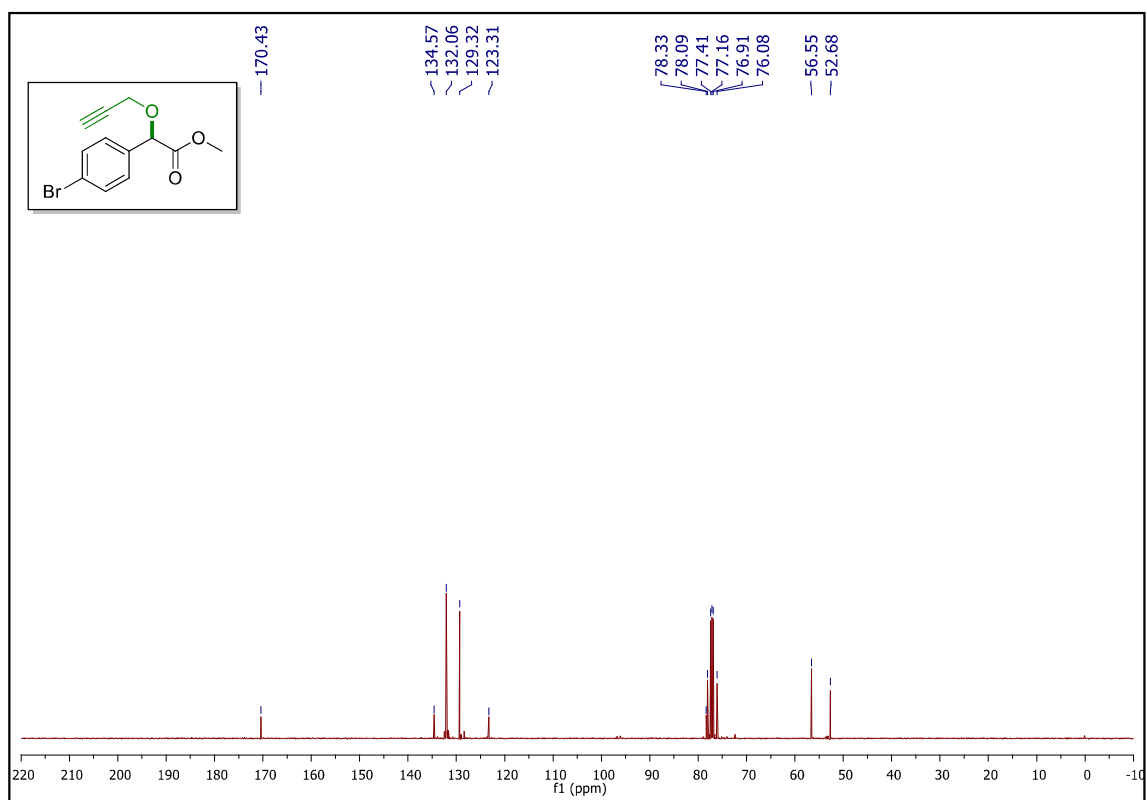
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-2-(4-bromofenil) acetato de metila **32**

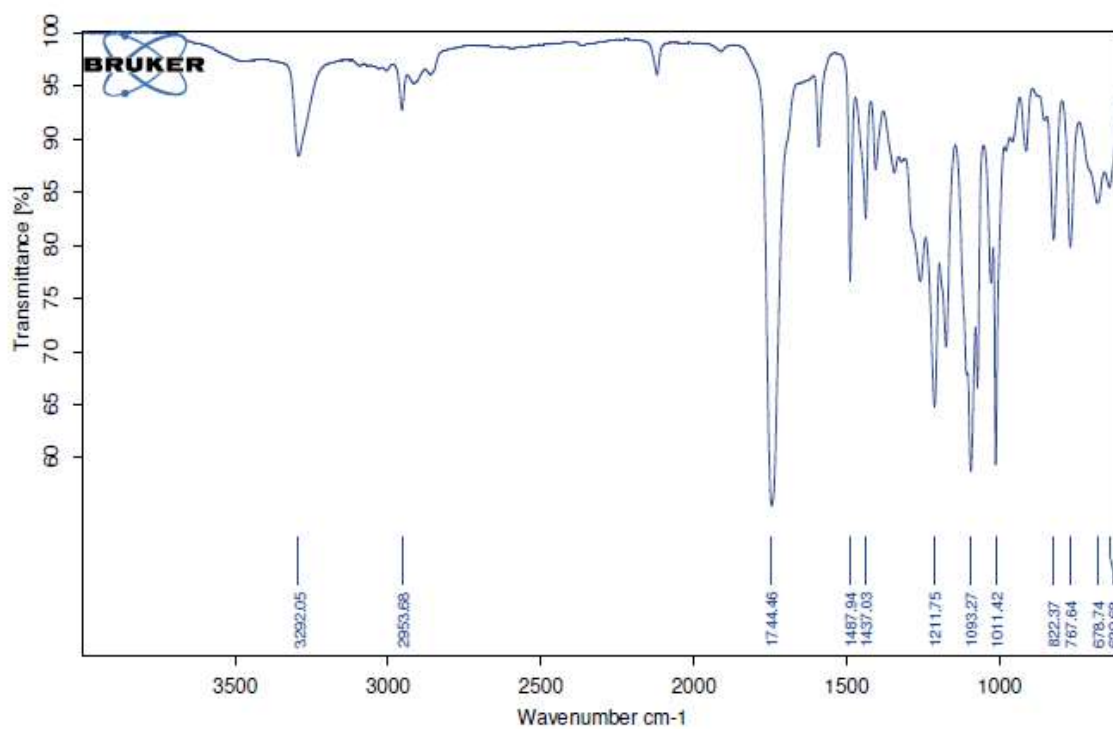


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-2-(4-bromofenil) acetato de metila **32**

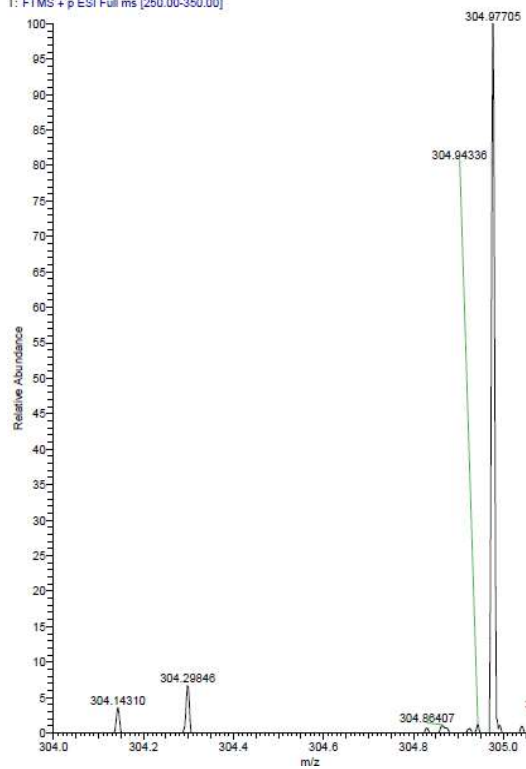


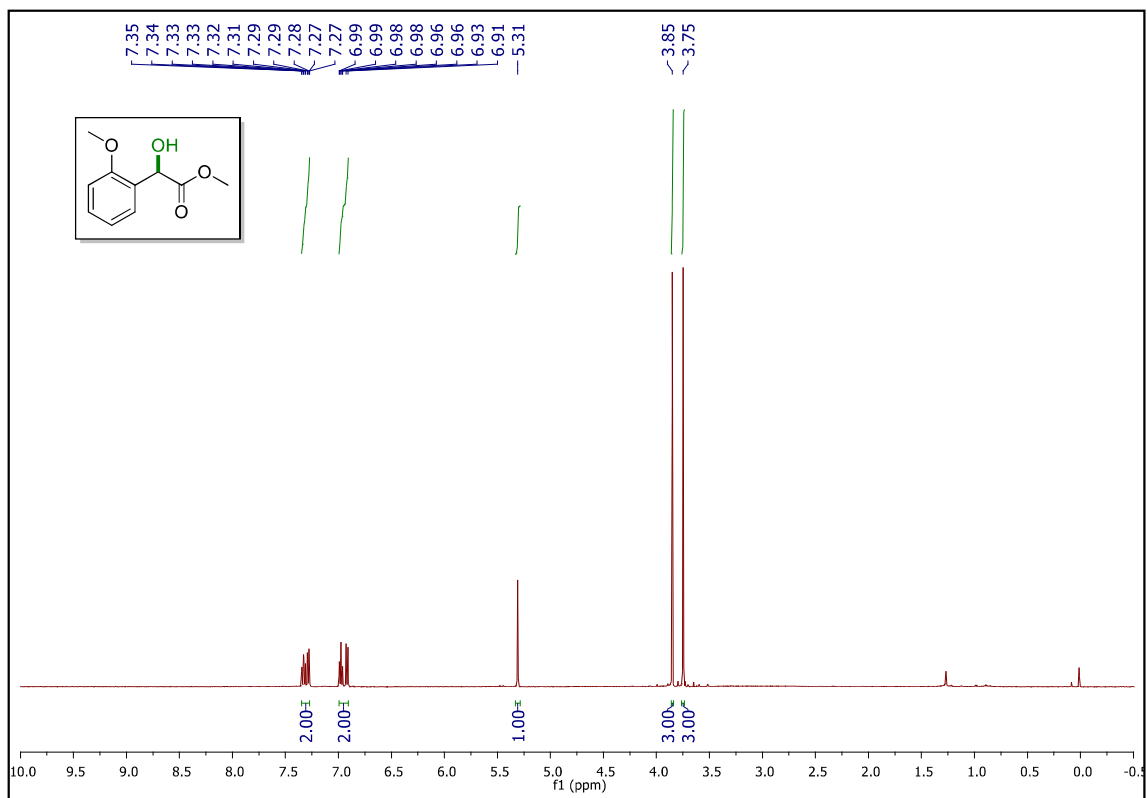
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(benziloxi)-2-(4-bromofenil) acetato de metila **32**HRMS (ESI-TOF) 2-(benziloxi)-2-(4-bromofenil) acetato de metila **32**

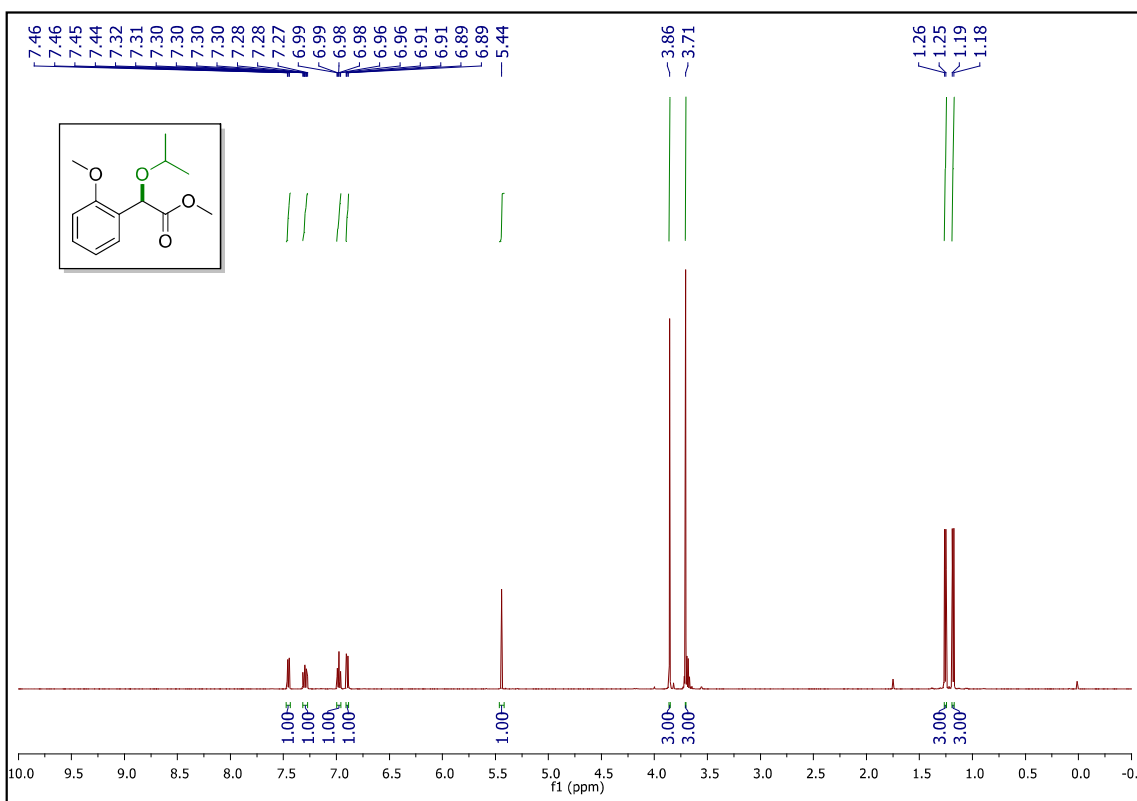
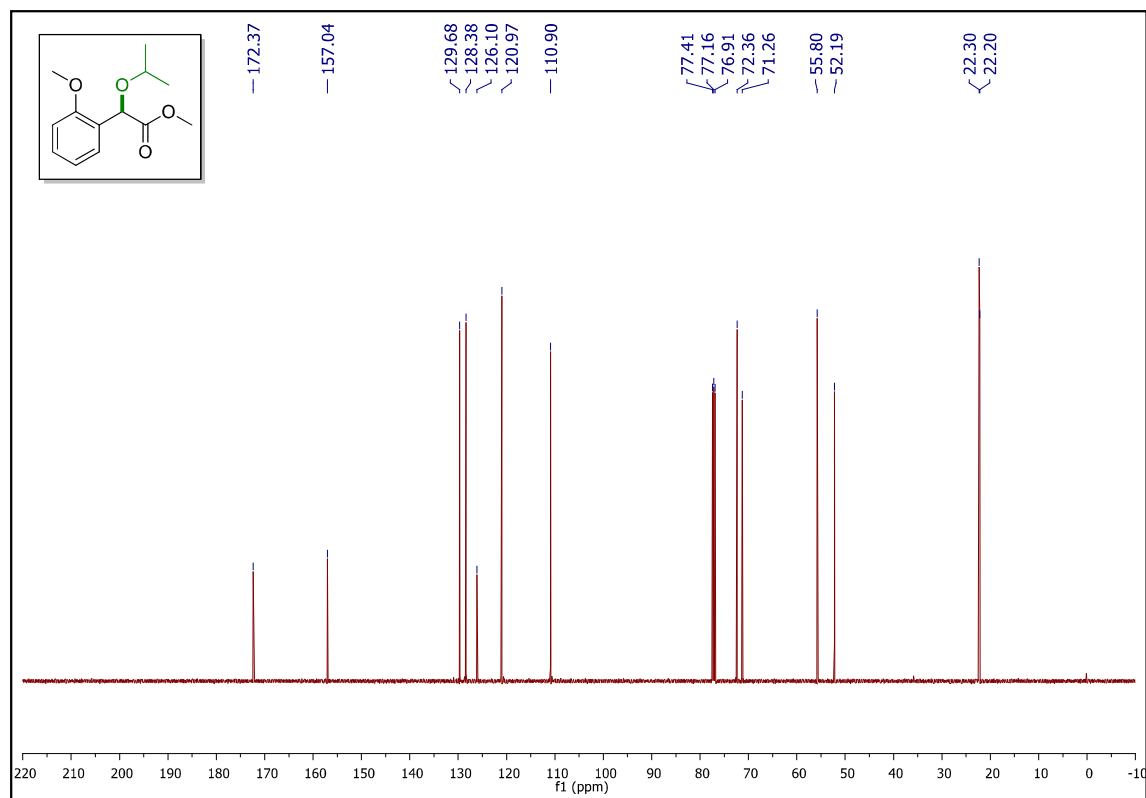
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **33**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **33**

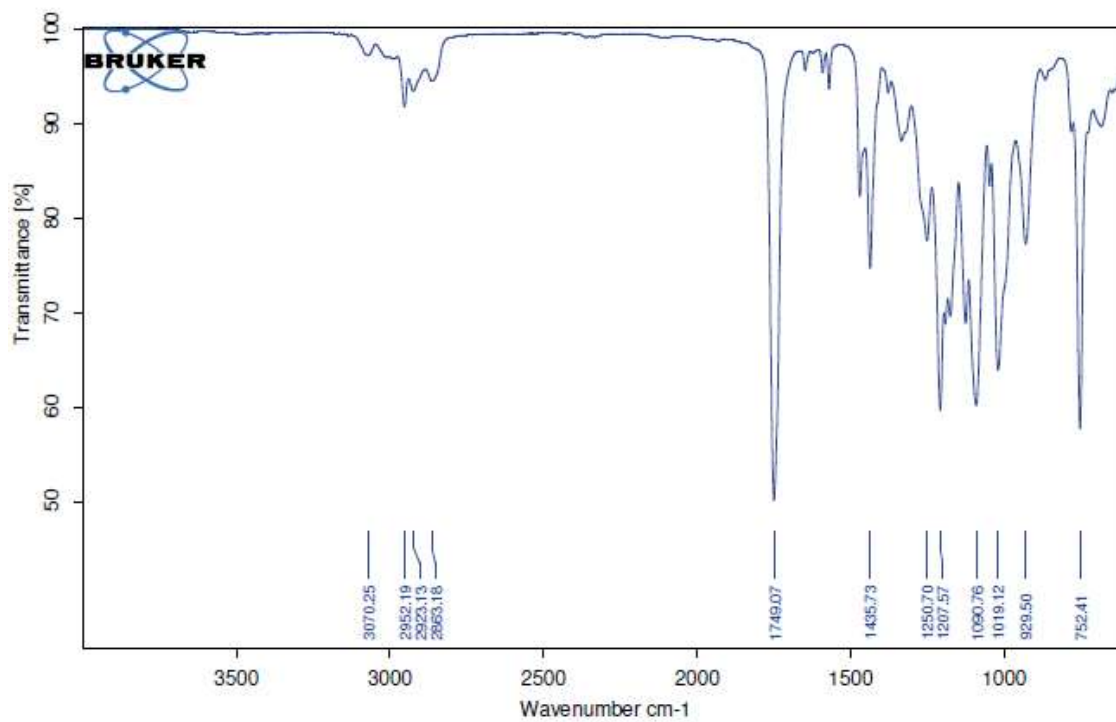
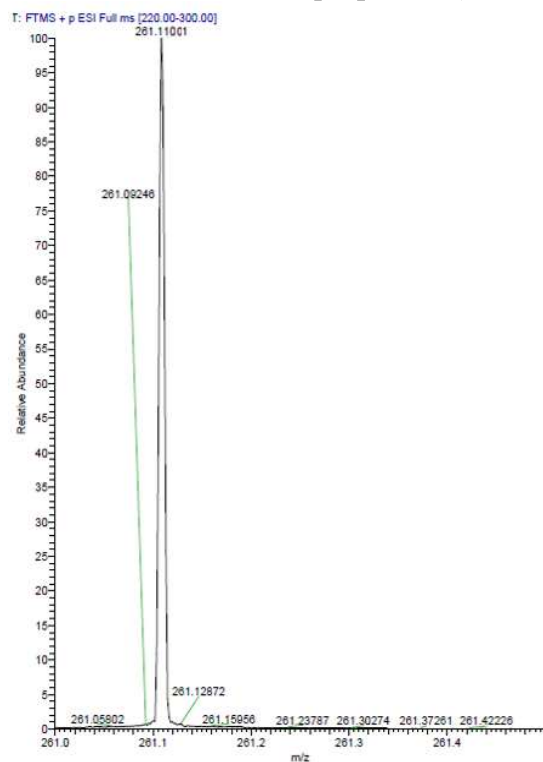
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(4-bromofenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **33**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-bromofenil)-2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de metila **33**

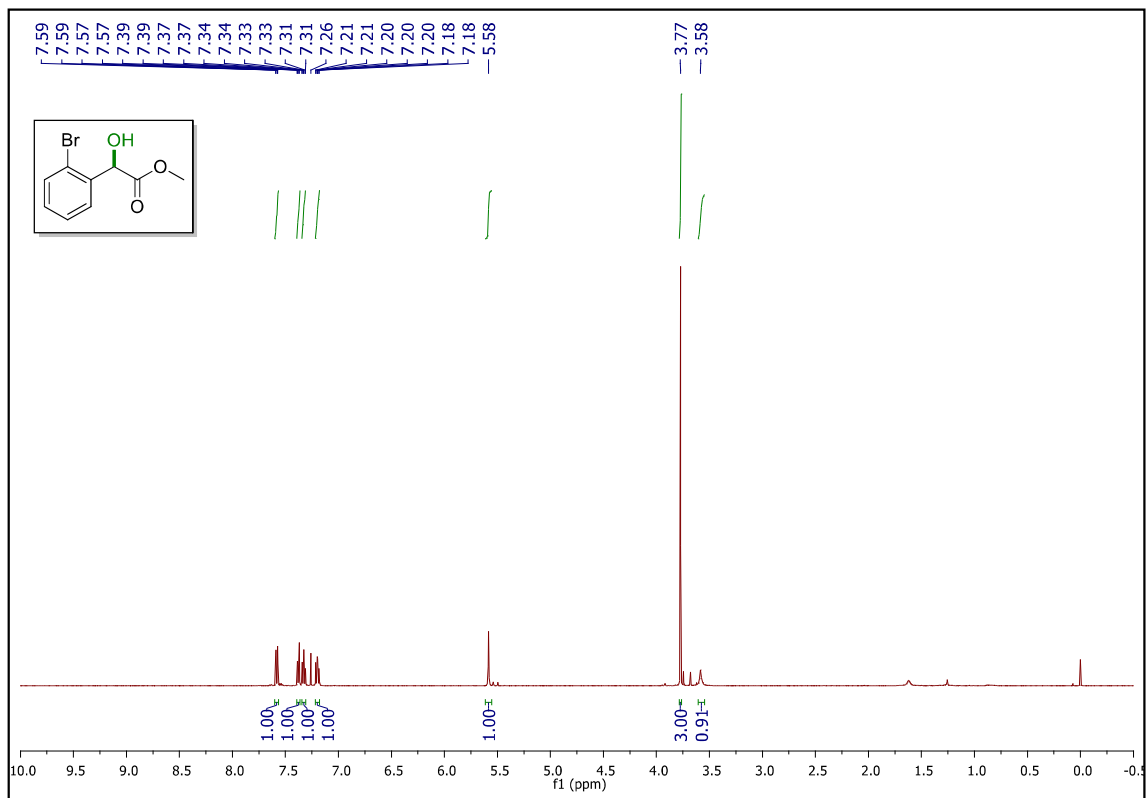
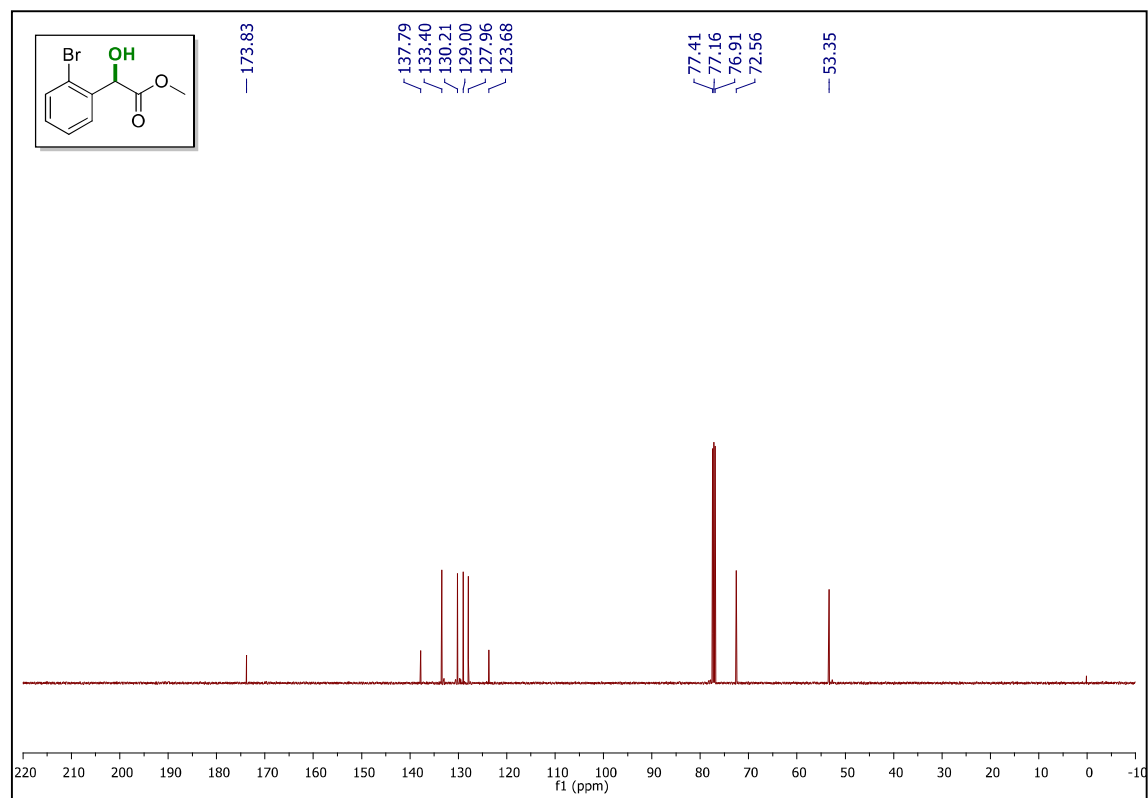
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-350.00]

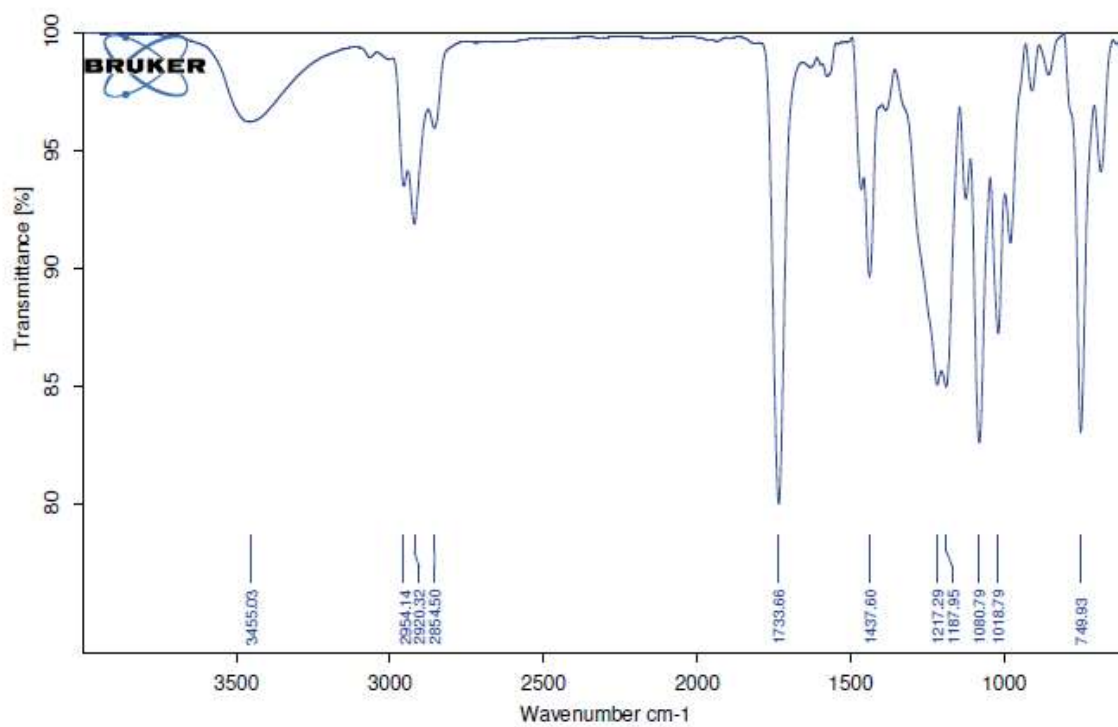
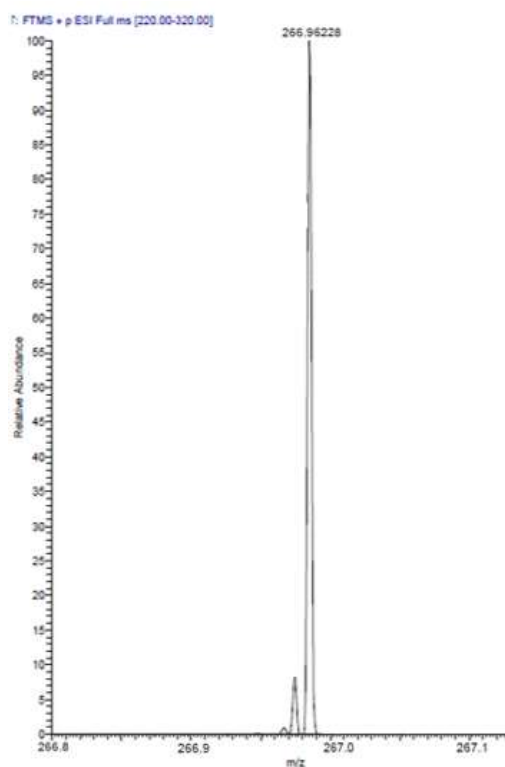


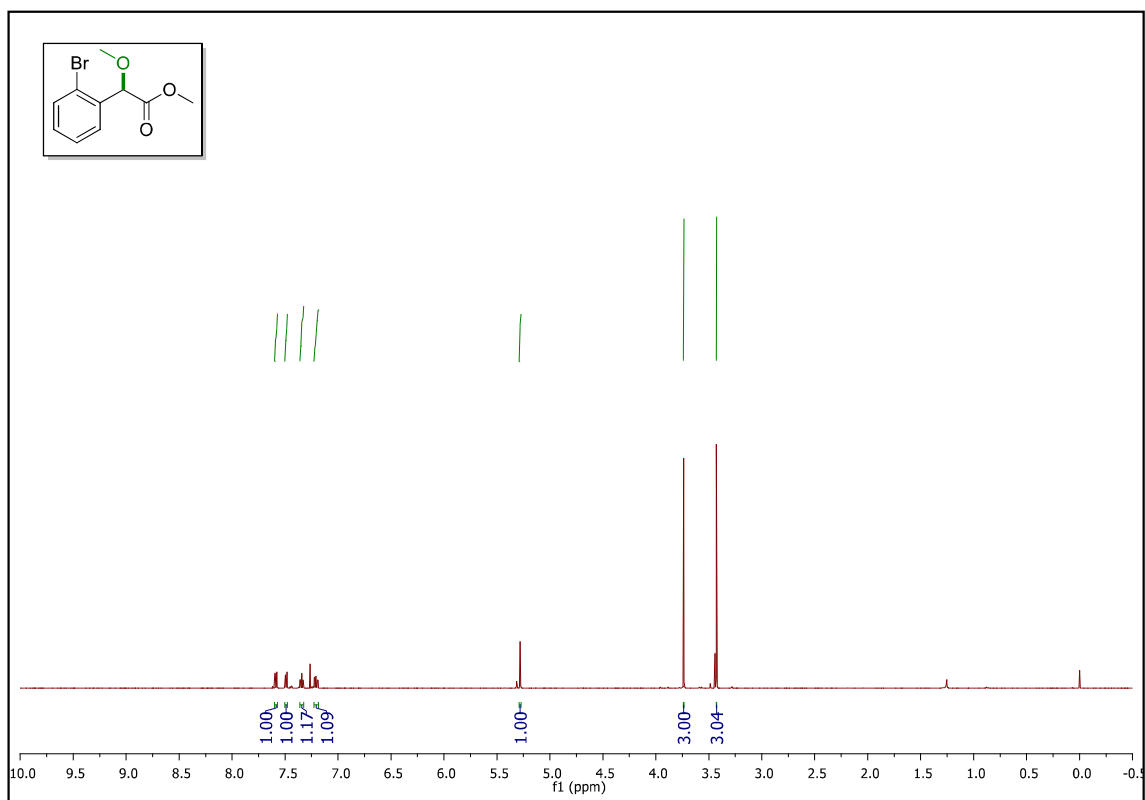
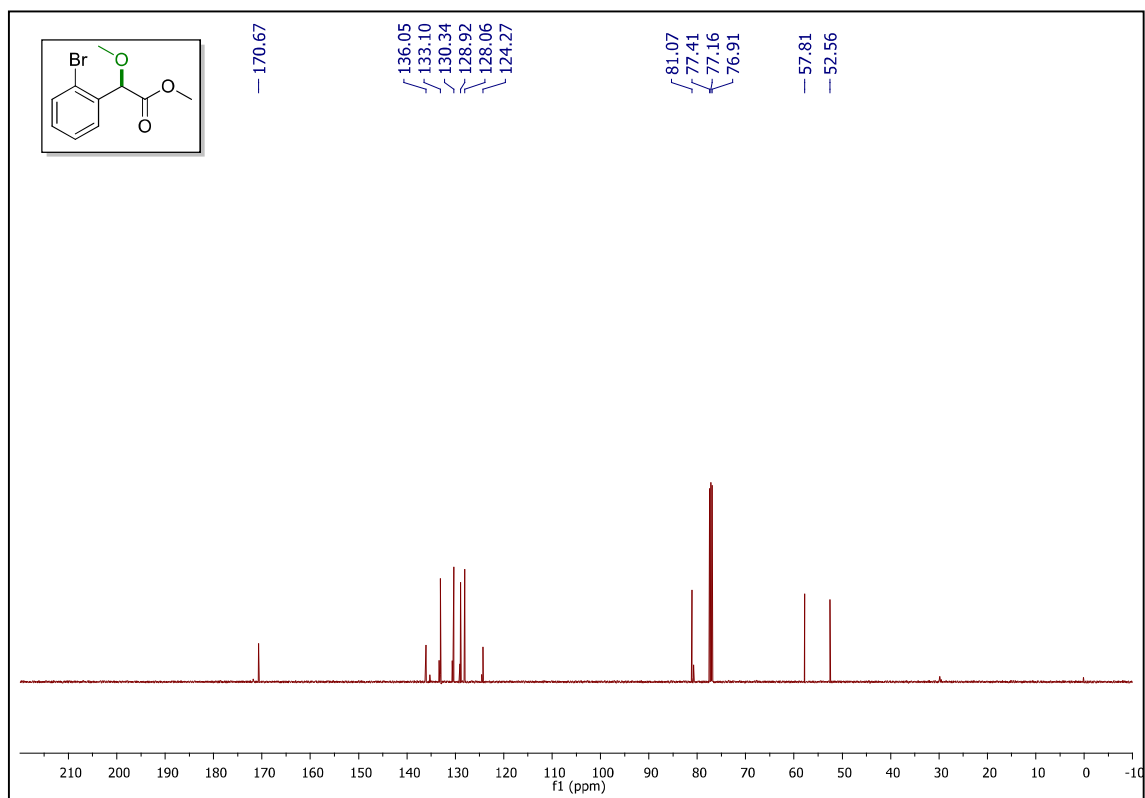
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-hidroxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **34**

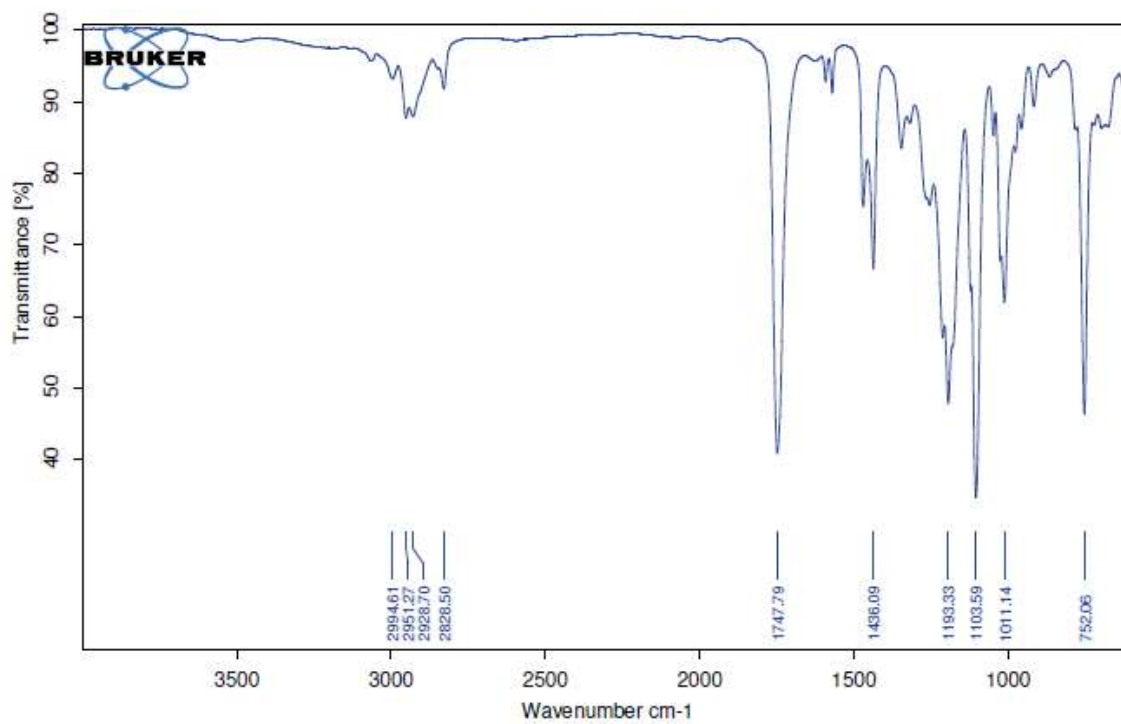
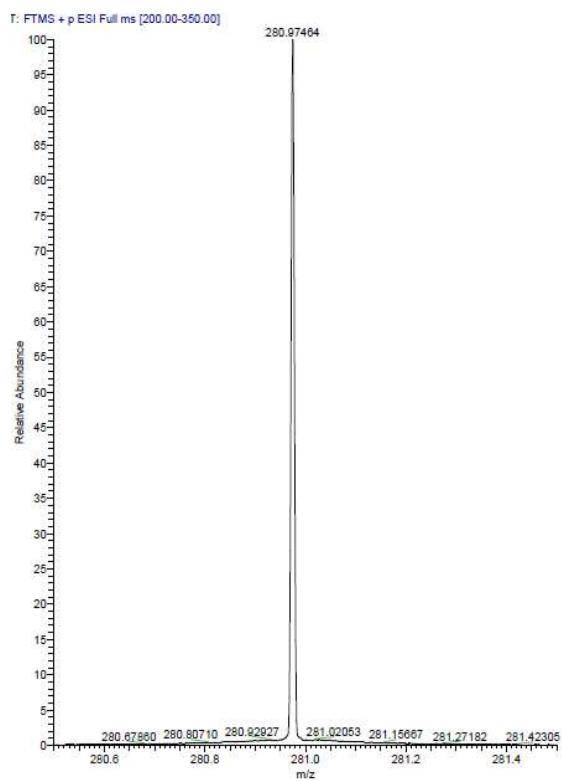
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **35**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **35**

IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **35**HRMS (ESI-TOF) 2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil) acetato de metila **35**

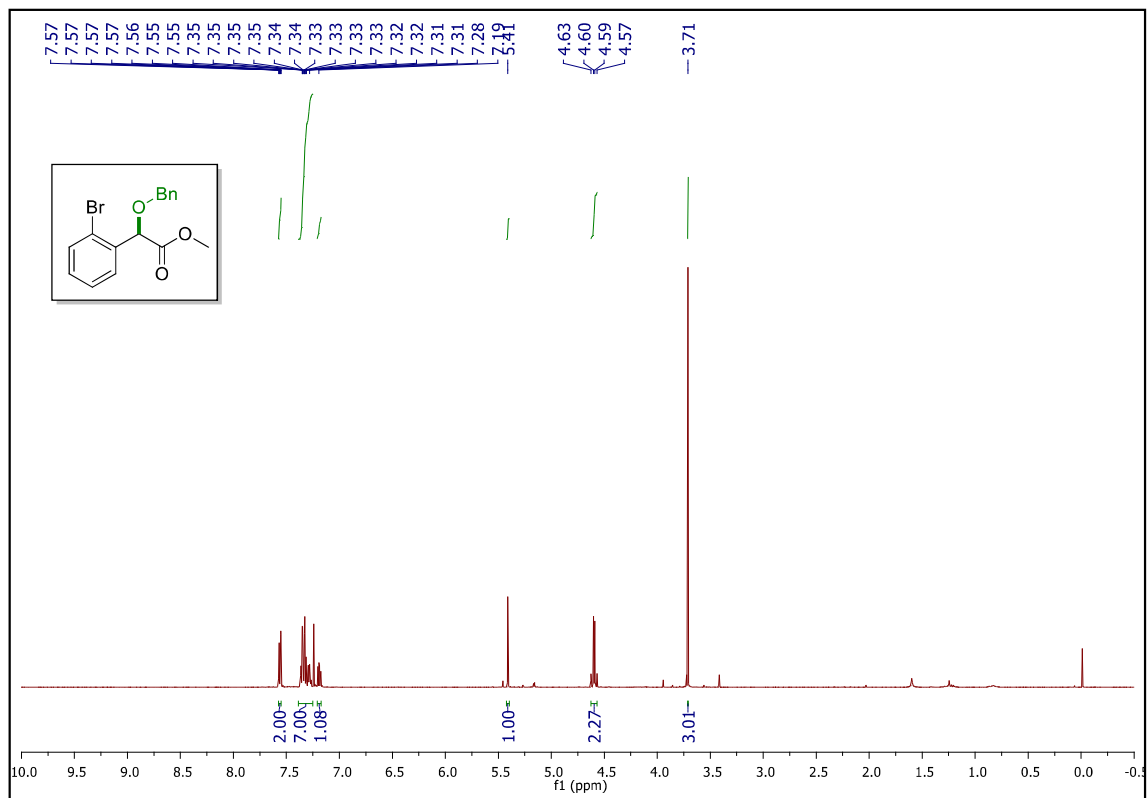
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **36**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **36**

IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(2-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **36**HRMS (ESI-TOF) 2-(2-bromofenil)-2-hidroxi acetato de metila **36**

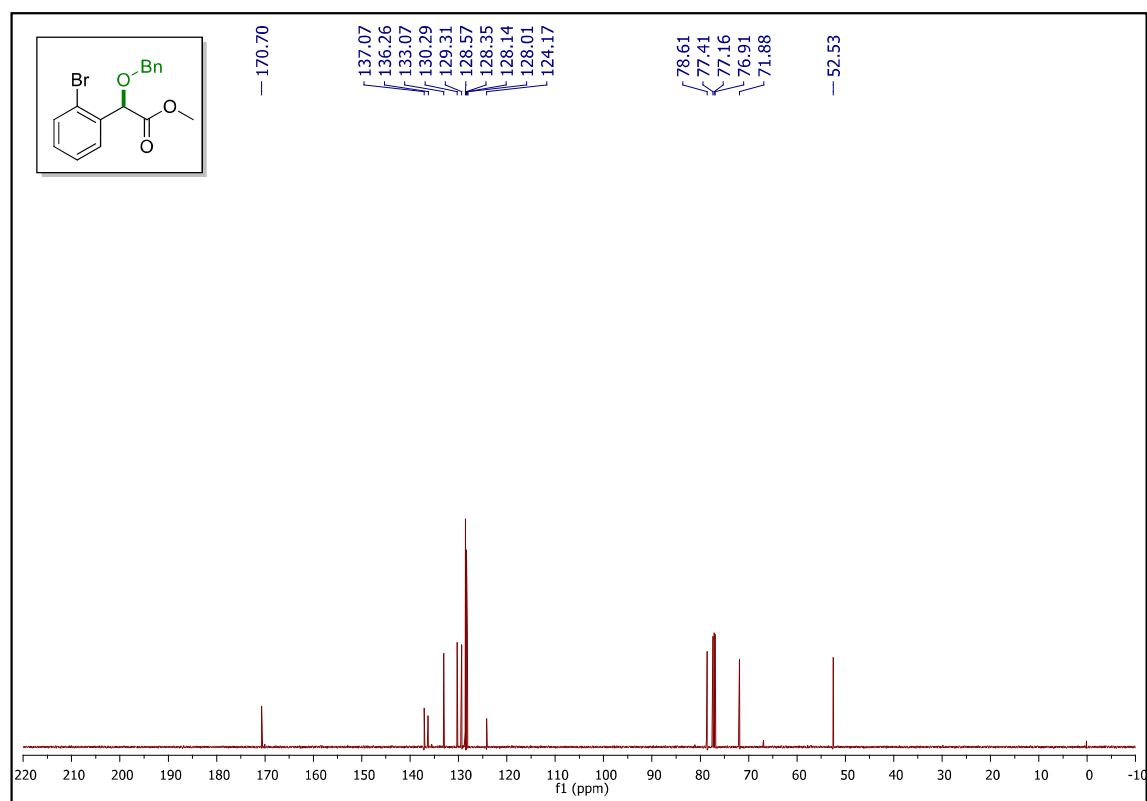
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **37**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **37**

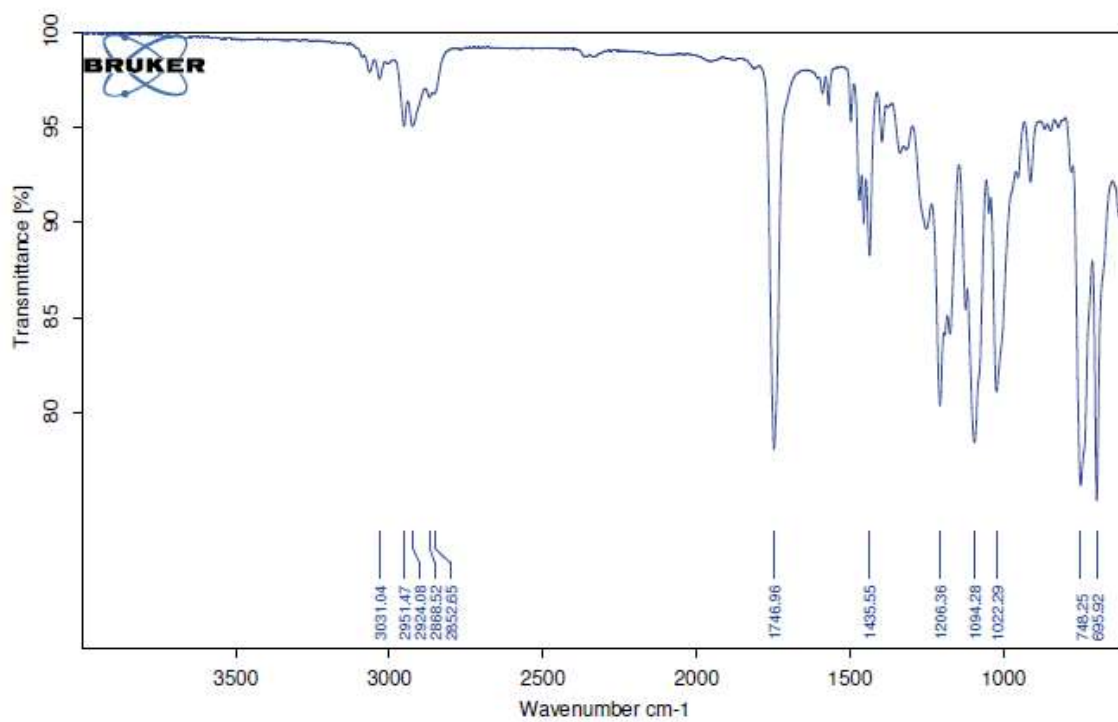
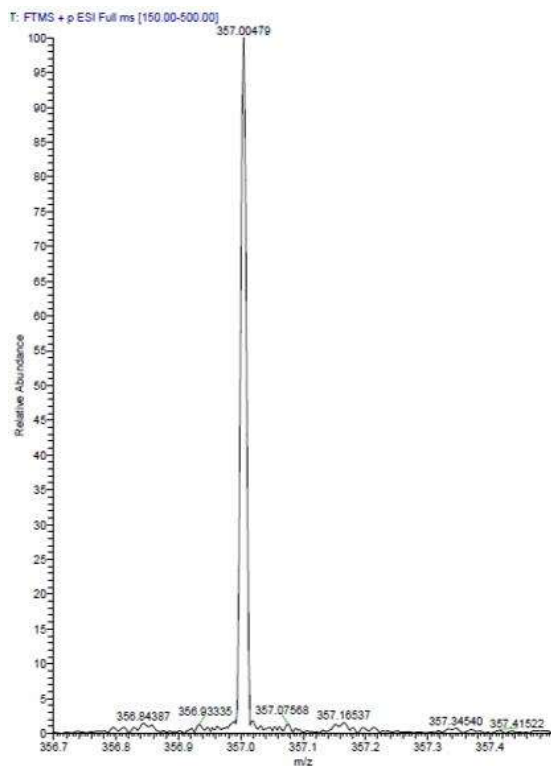
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(2-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **37**HRMS (ESI-TOF) 2-(2-bromofenil)-2-metoxi acetato de metila **37**

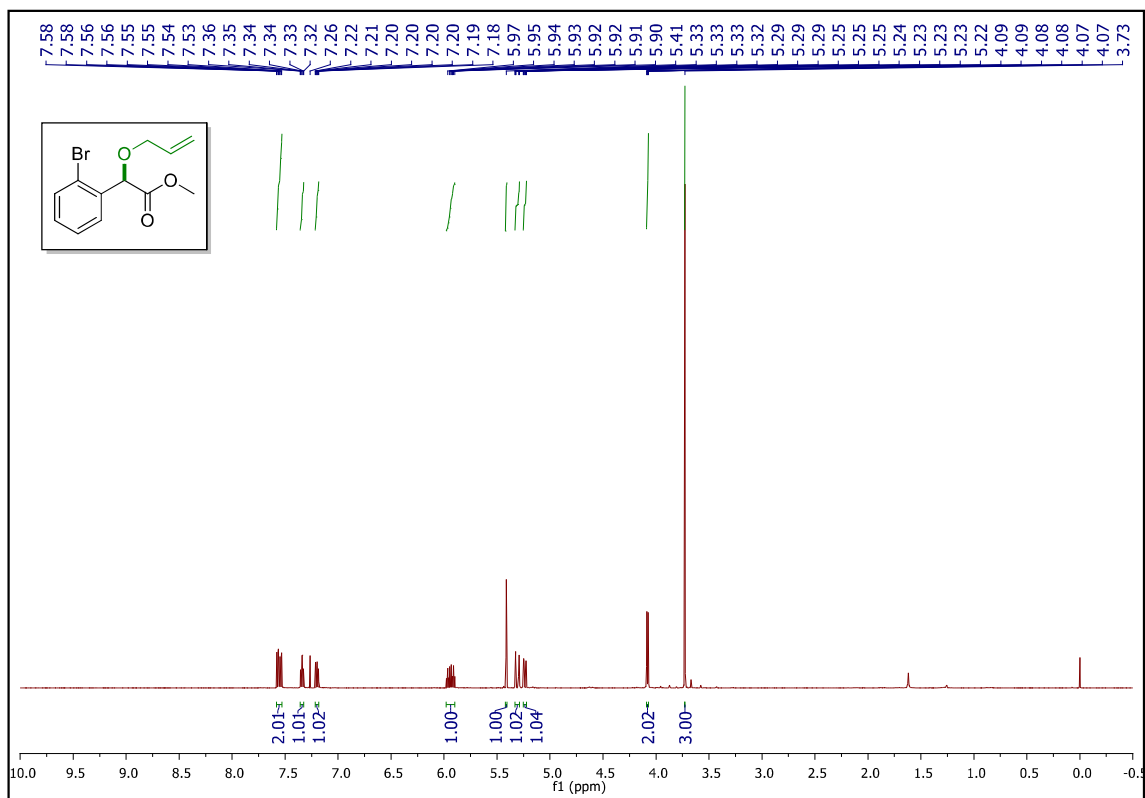
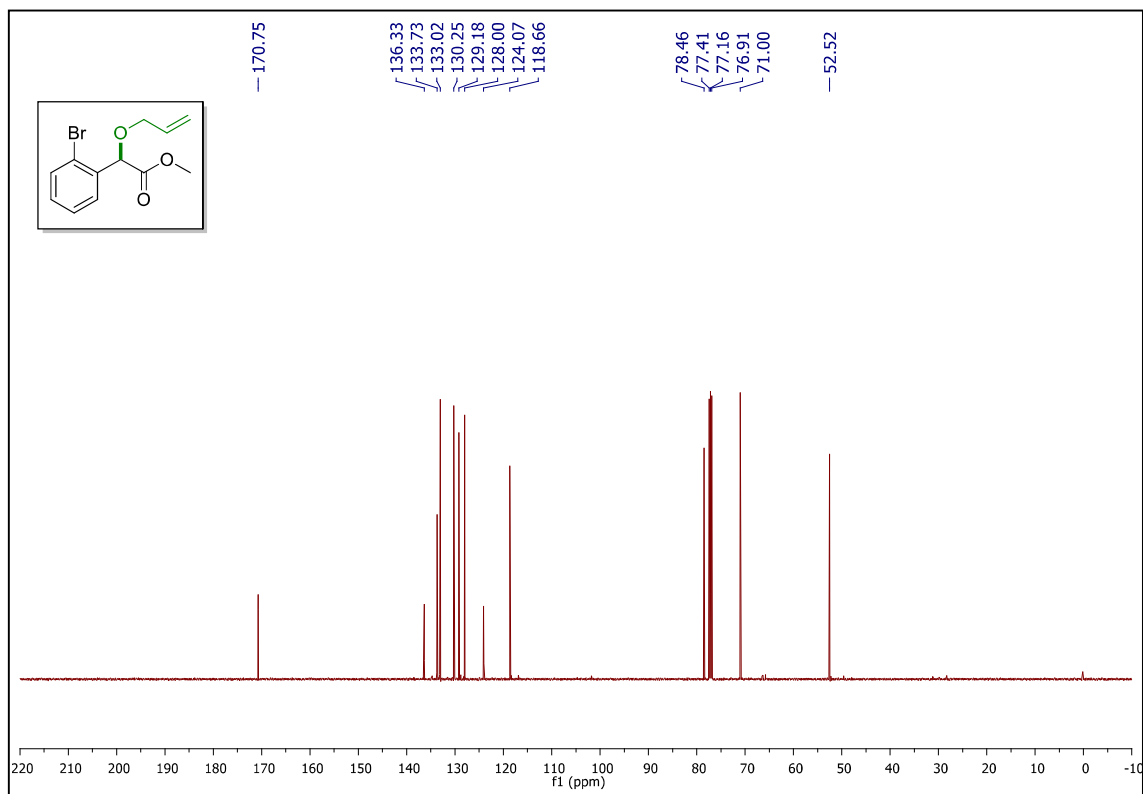
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **38**

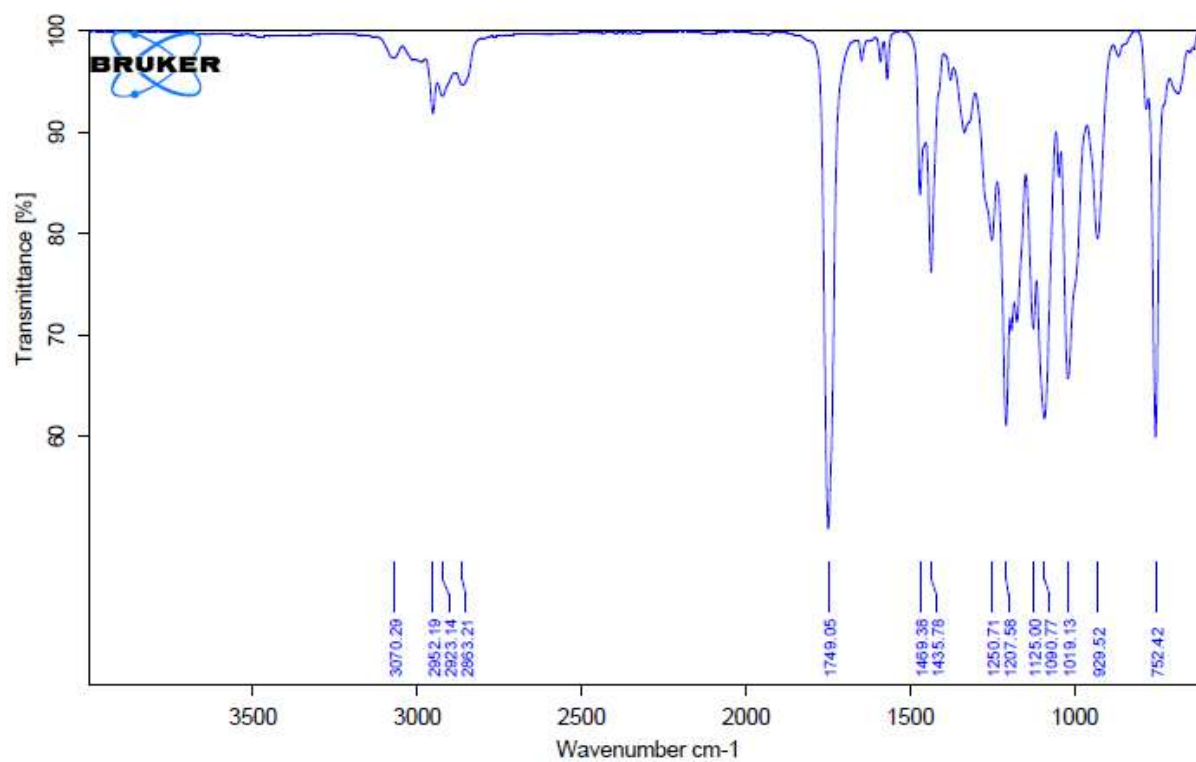
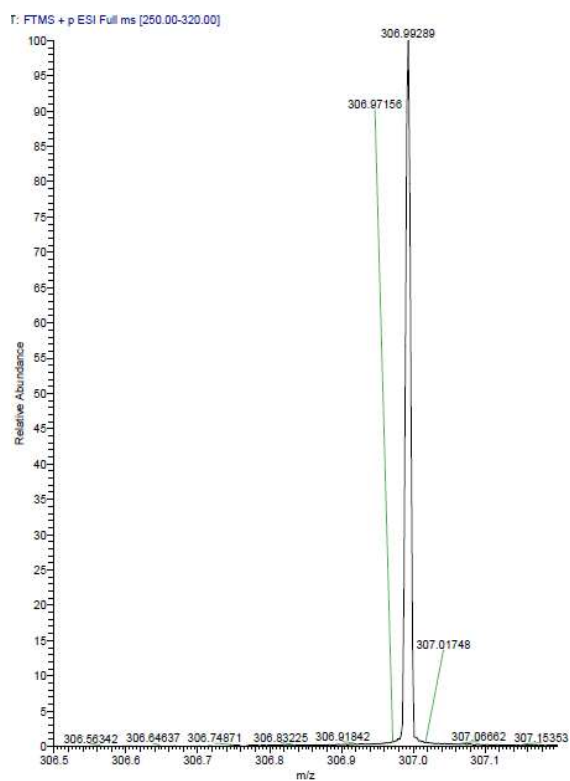


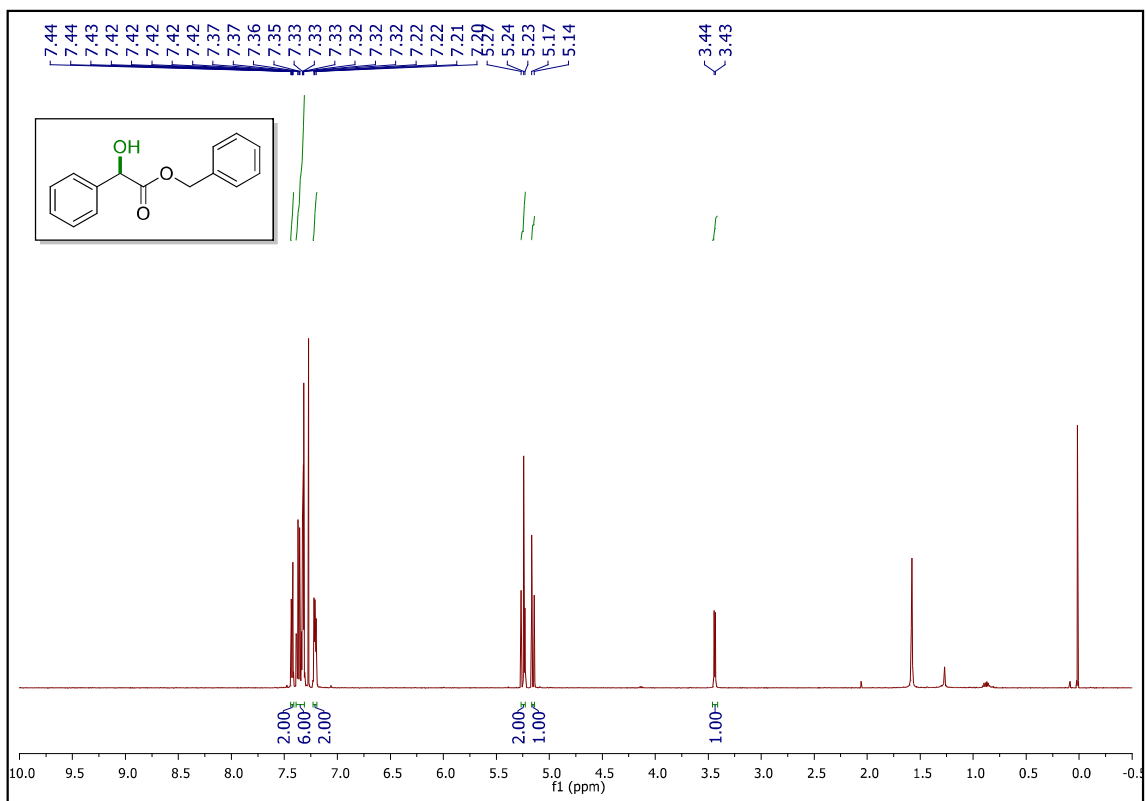
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **38**

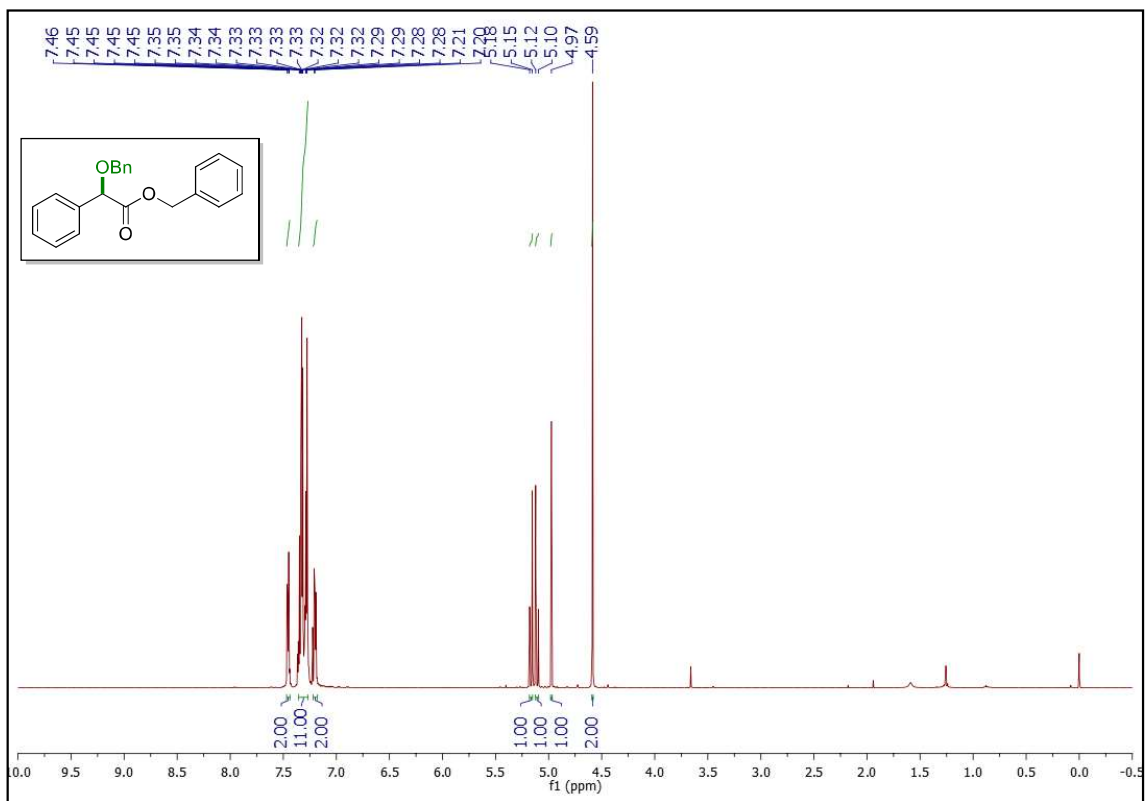


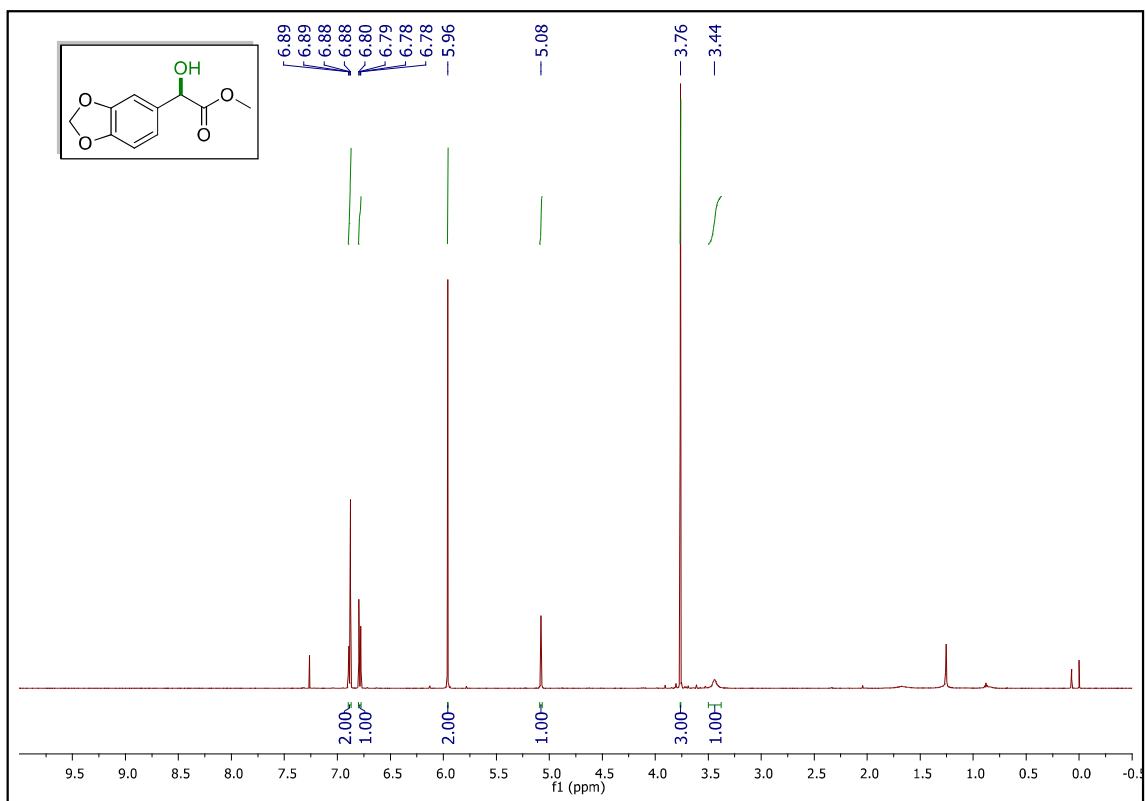
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(benziloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **38**HRMS (ESI-TOF) 2-(benziloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **38**

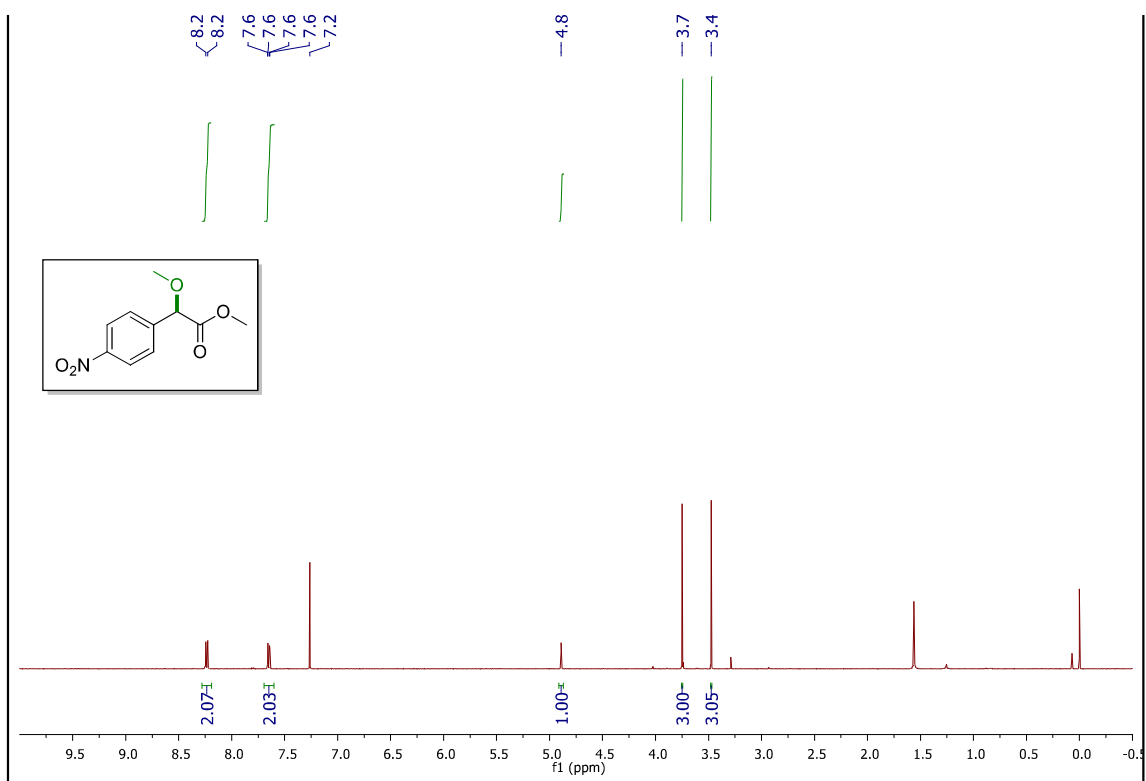
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **39**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **39**

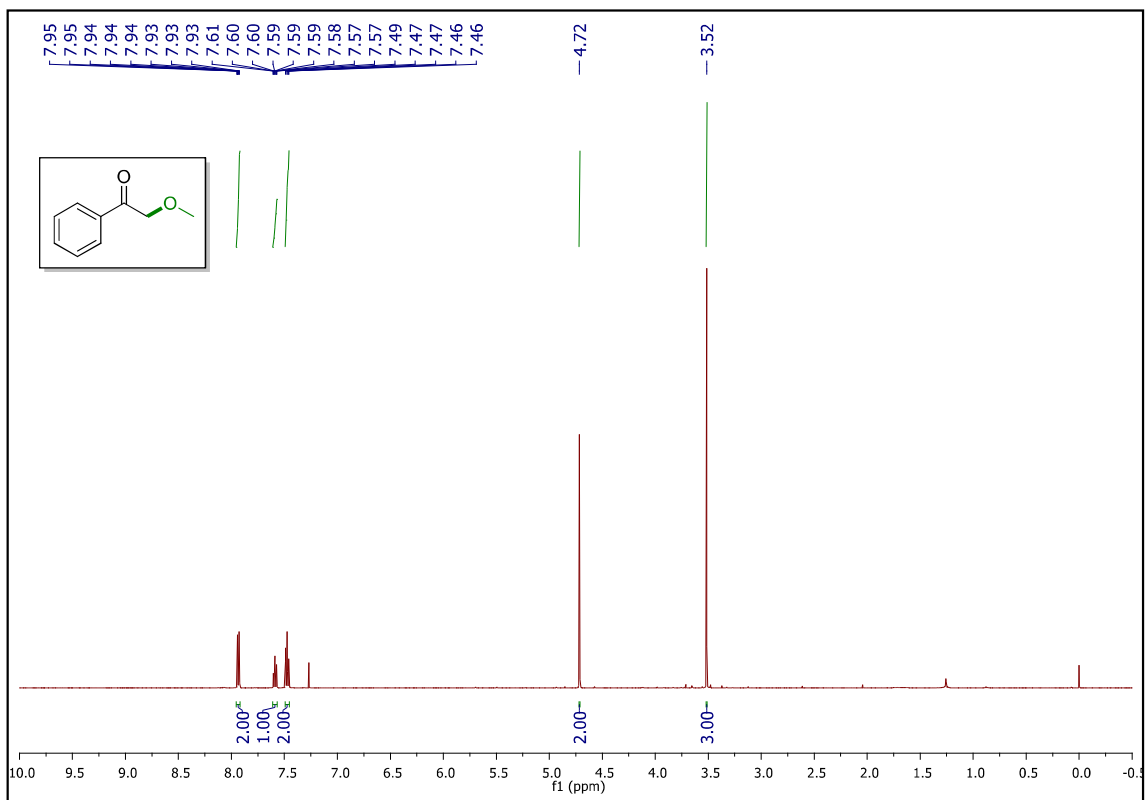
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(aliloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **39**HRMS (ESI-TOF) 2-(aliloxi)-2-(2-bromofenil) acetato de metila **39**

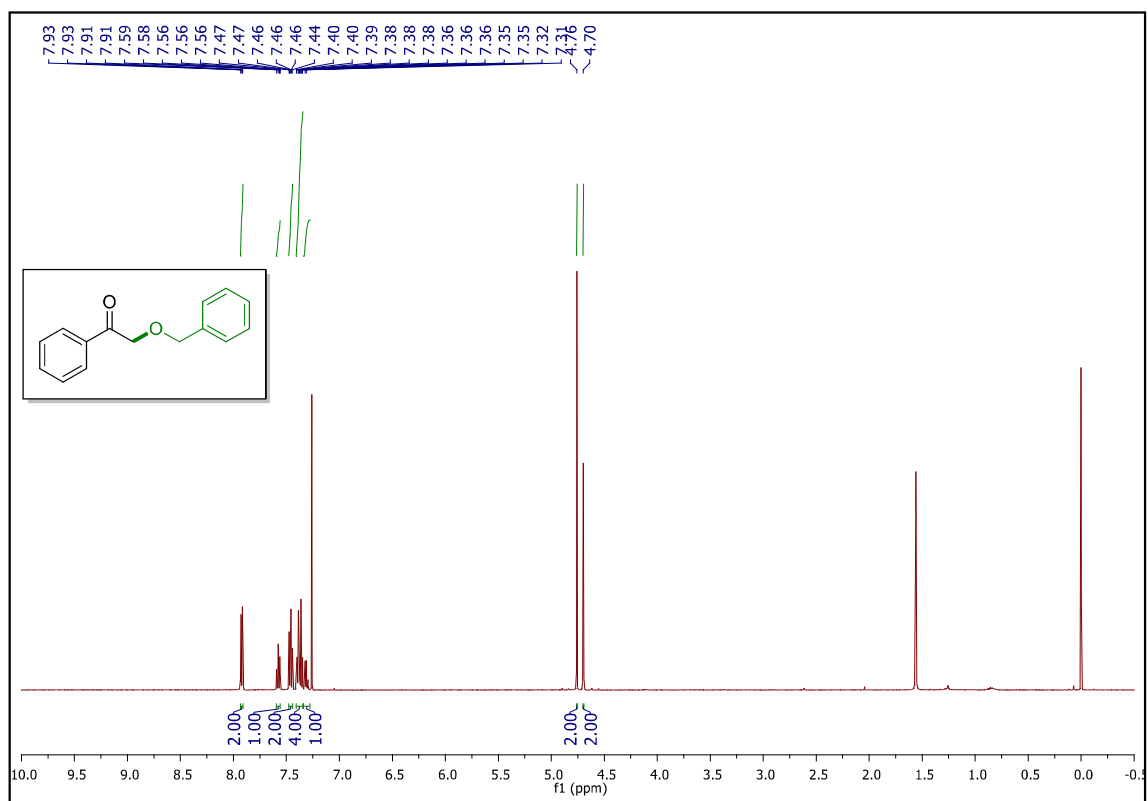
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-hidroxi-2-fenil acetato de benzila **40**

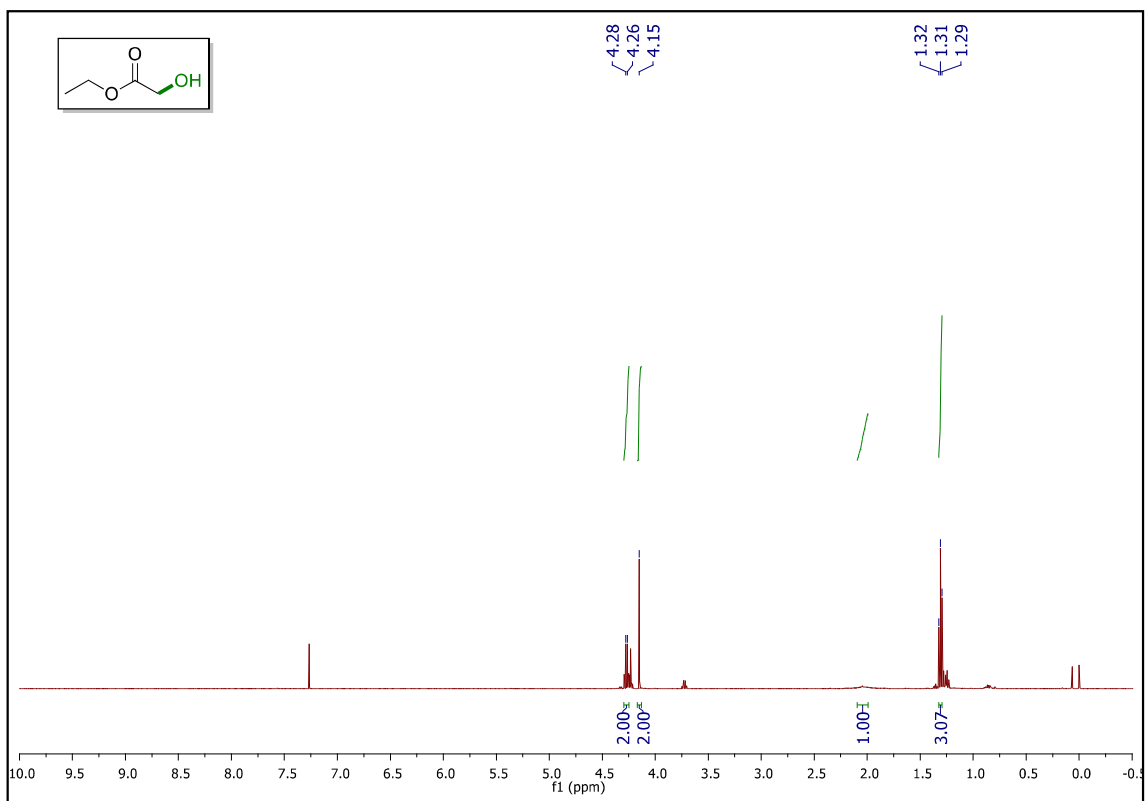
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-benziloxi-2-fenil acetato de benzila **41**

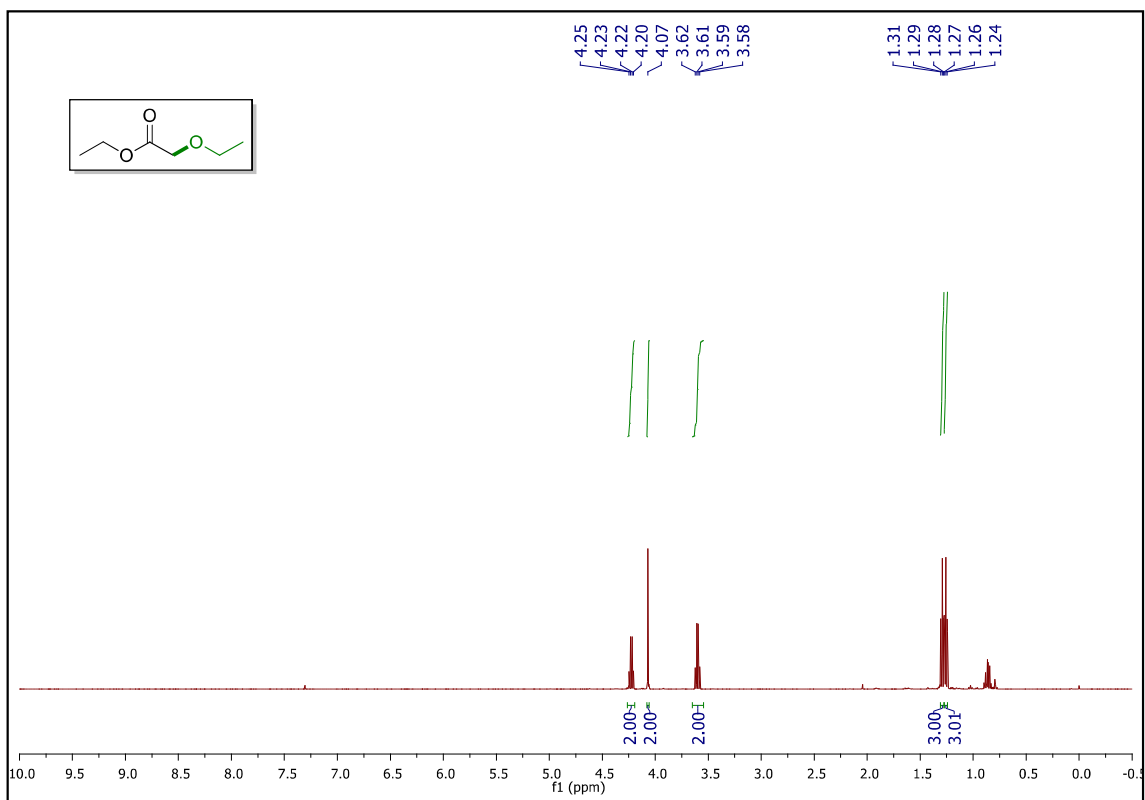
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metoxi acetato de metila **42**

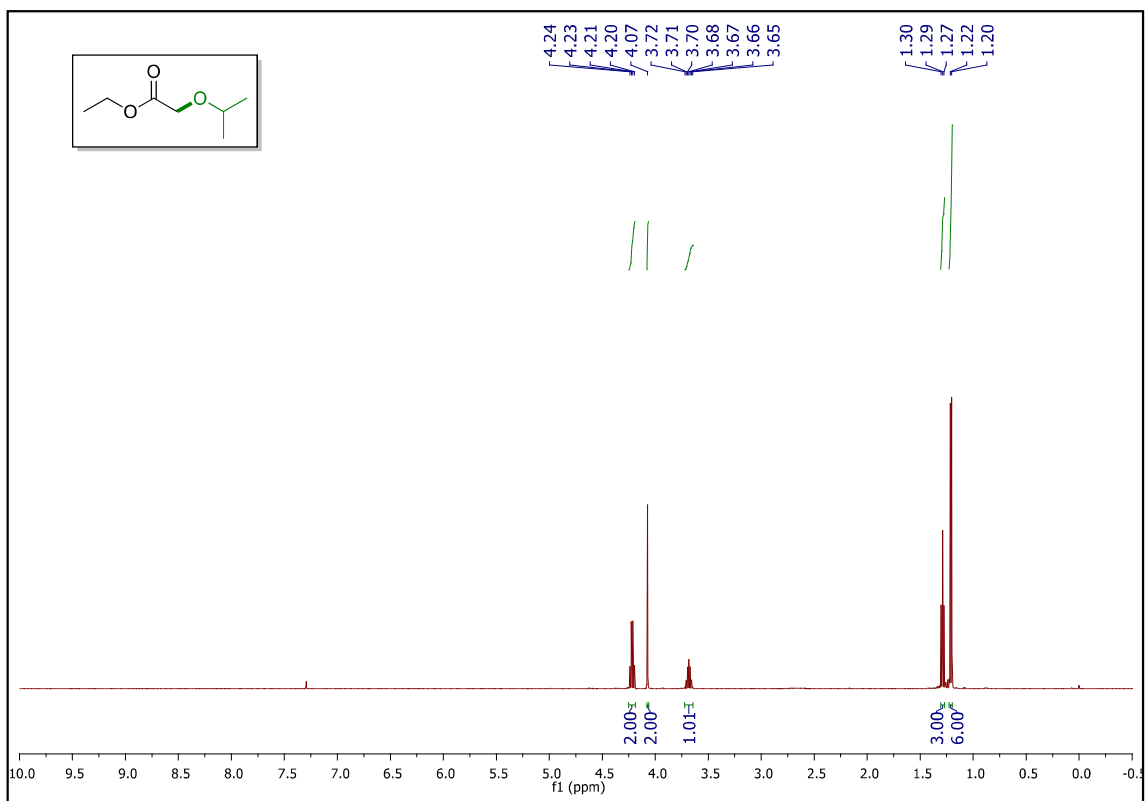
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxi-2-(4-nitrofenil) acetato de metila **43**

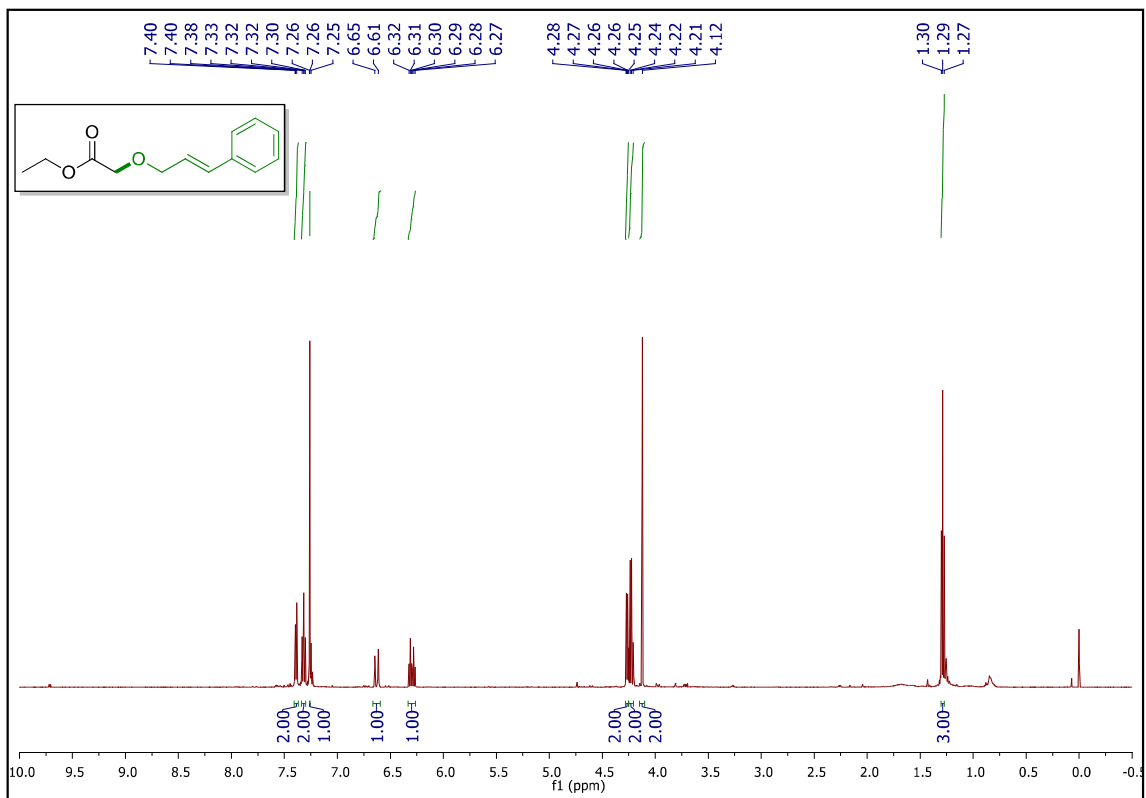
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxiacetofenona **44**

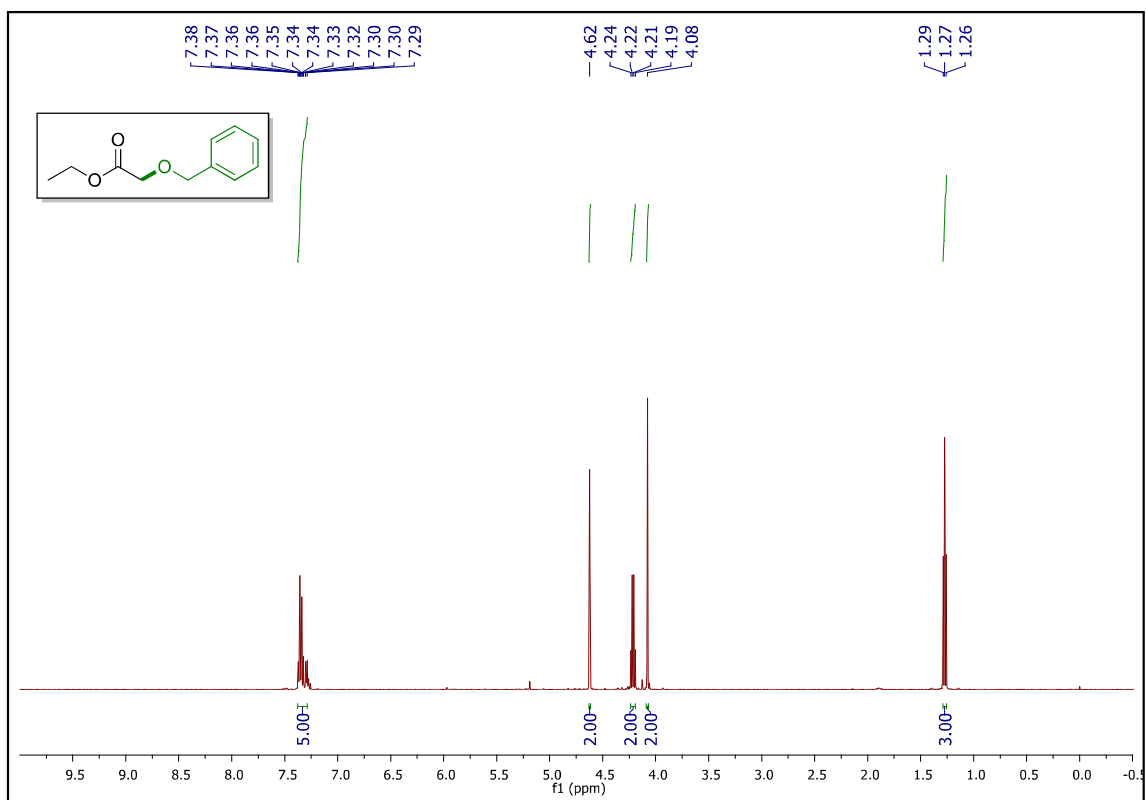
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benziloxi)-1-feniletan-1-ona **45**

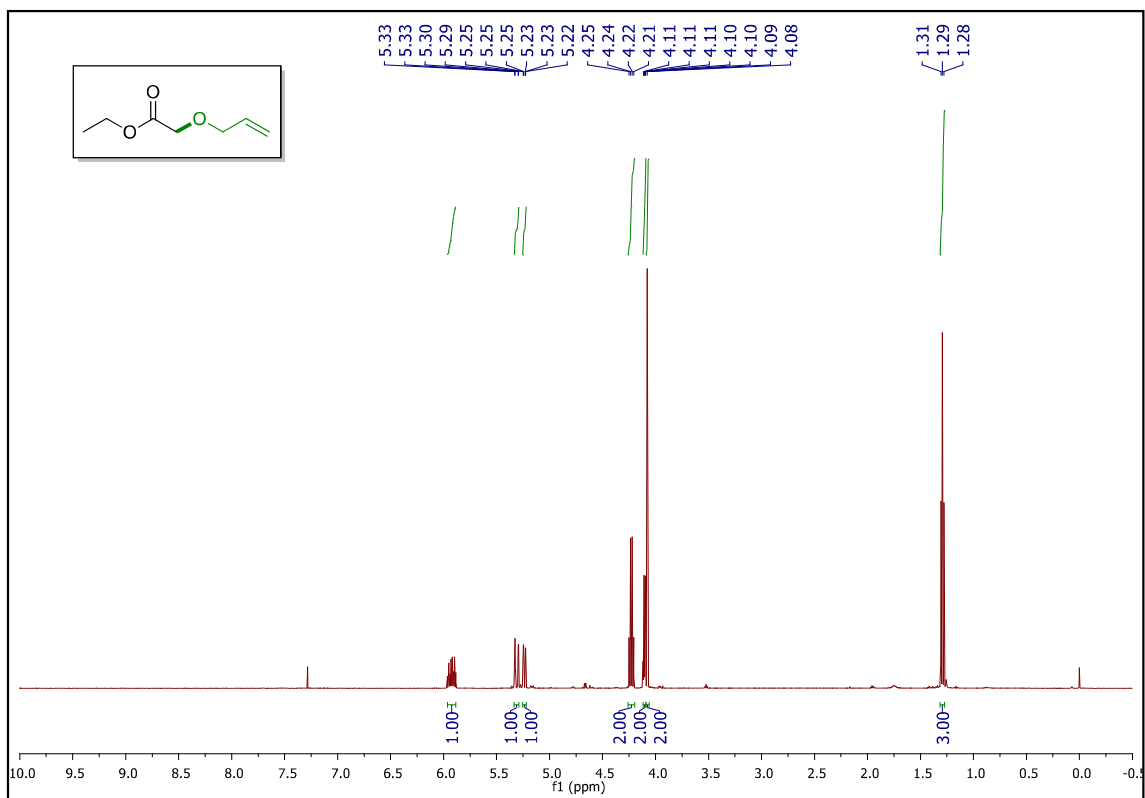
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-hidroxi acetato de etila **46**

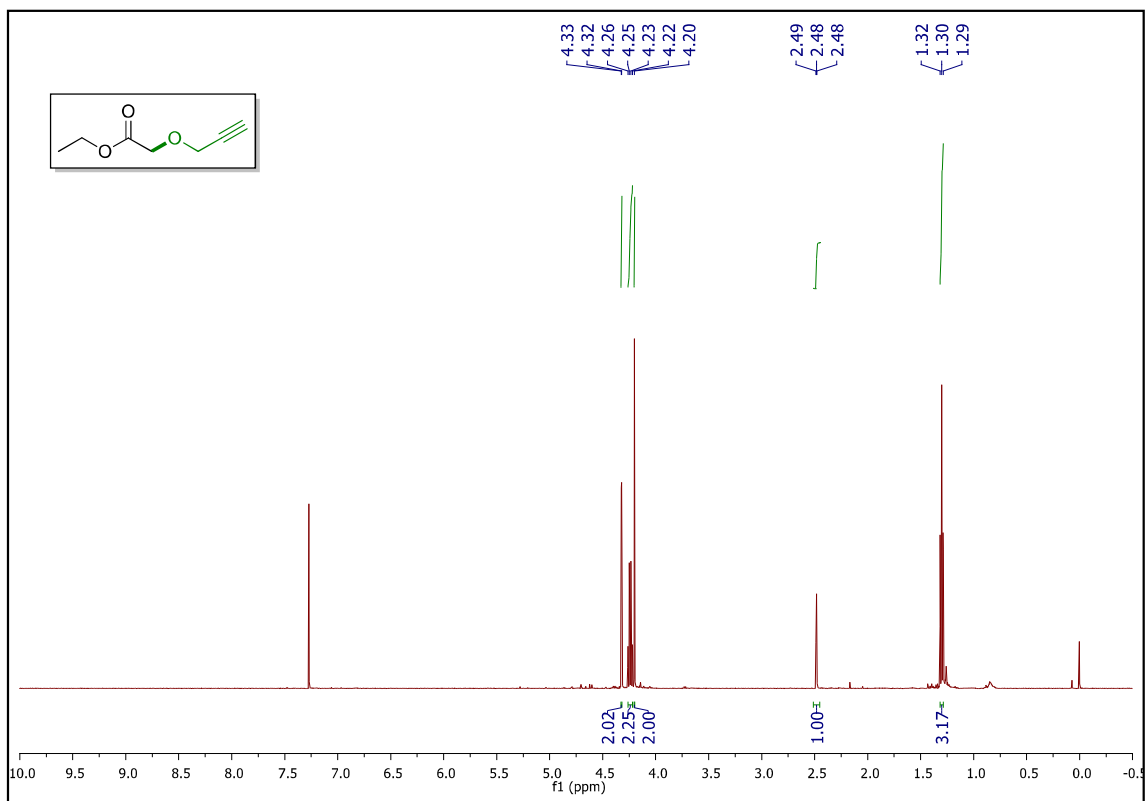
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-metoxi acetato de etila 47

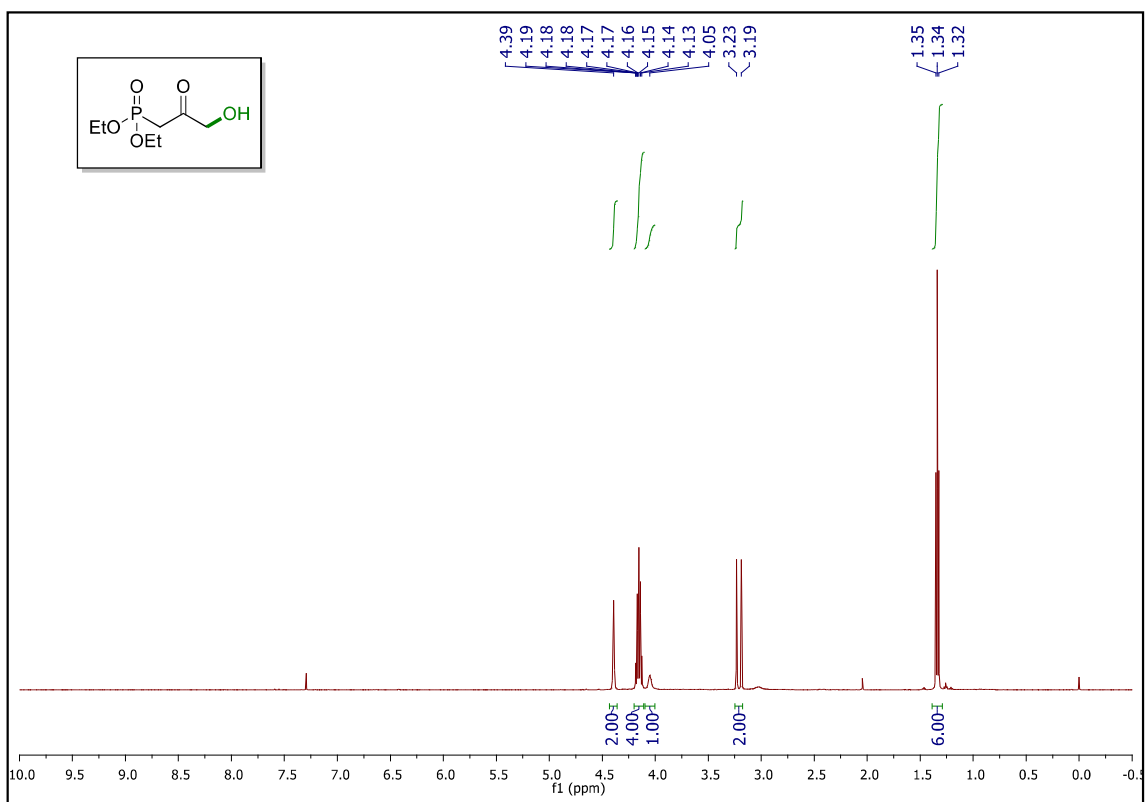
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-isopropoxi acetato de etila **48**

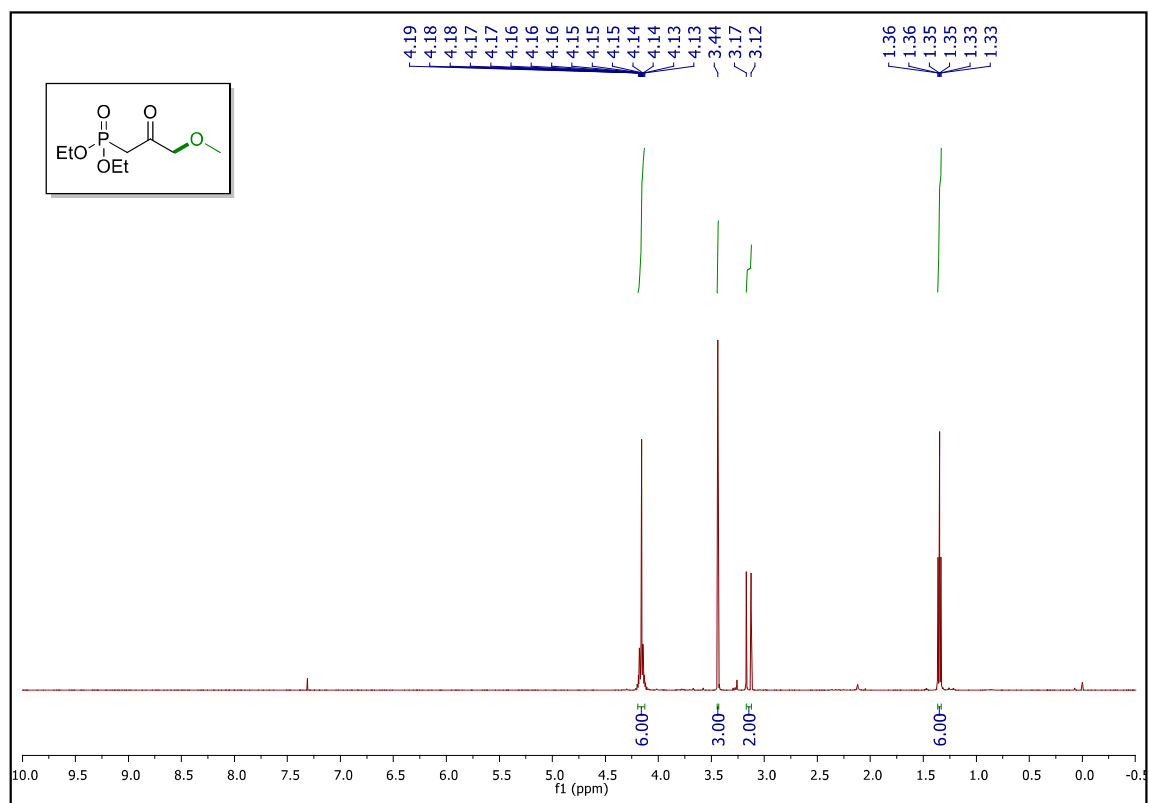
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-(3-fenilaliloxi) acetato de etila **49**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-benziloxi acetato de etila **50**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(aliloxi) acetato de etila **51**

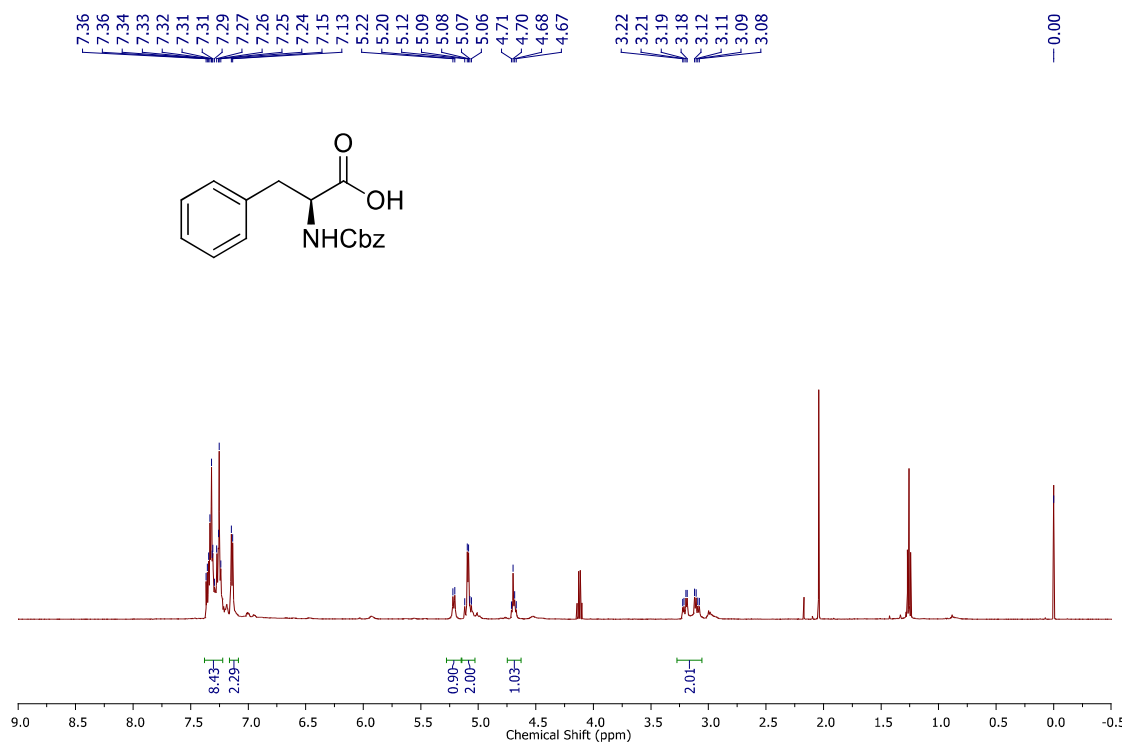
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(prop-2-in-1-iloxi) acetato de etila **52**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Hidroxi-3-oxo-2-propilfosfonato de dietila **53**

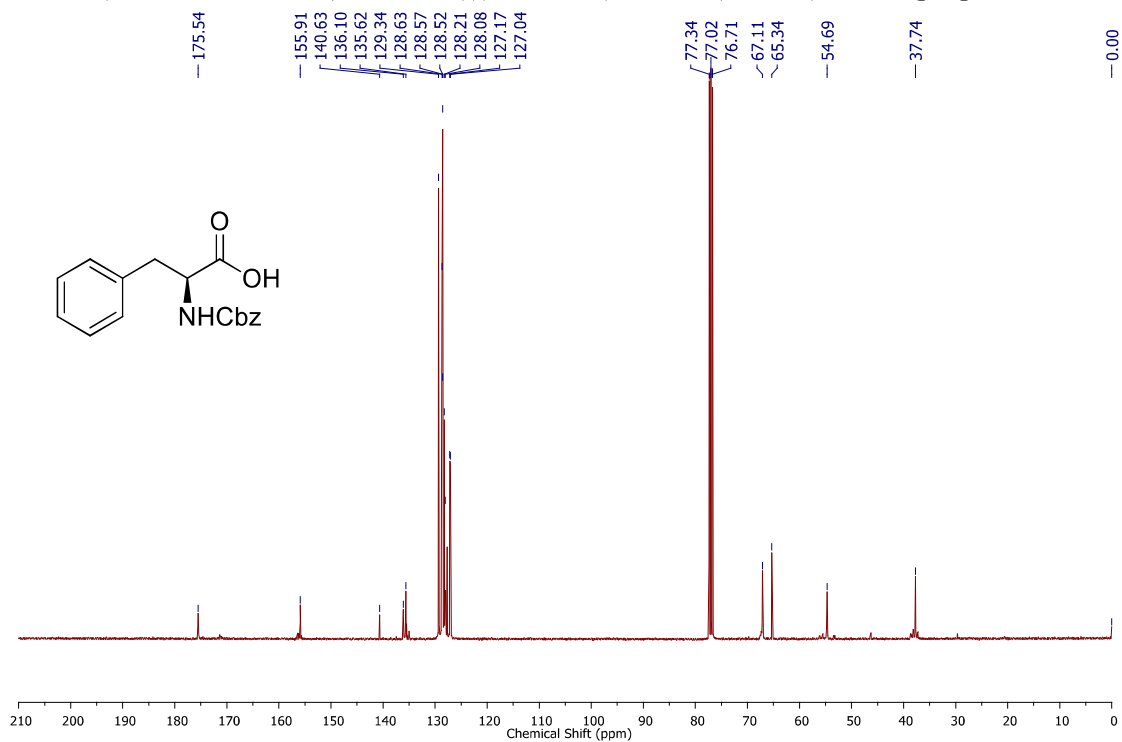
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-metoxi-2-oxopropilfosfonato de dietila **54**

Espectros Capítulo 2 Ciclização intramolecular catalisada por HClO_4
suportado em sílica para síntese de oxazinonas

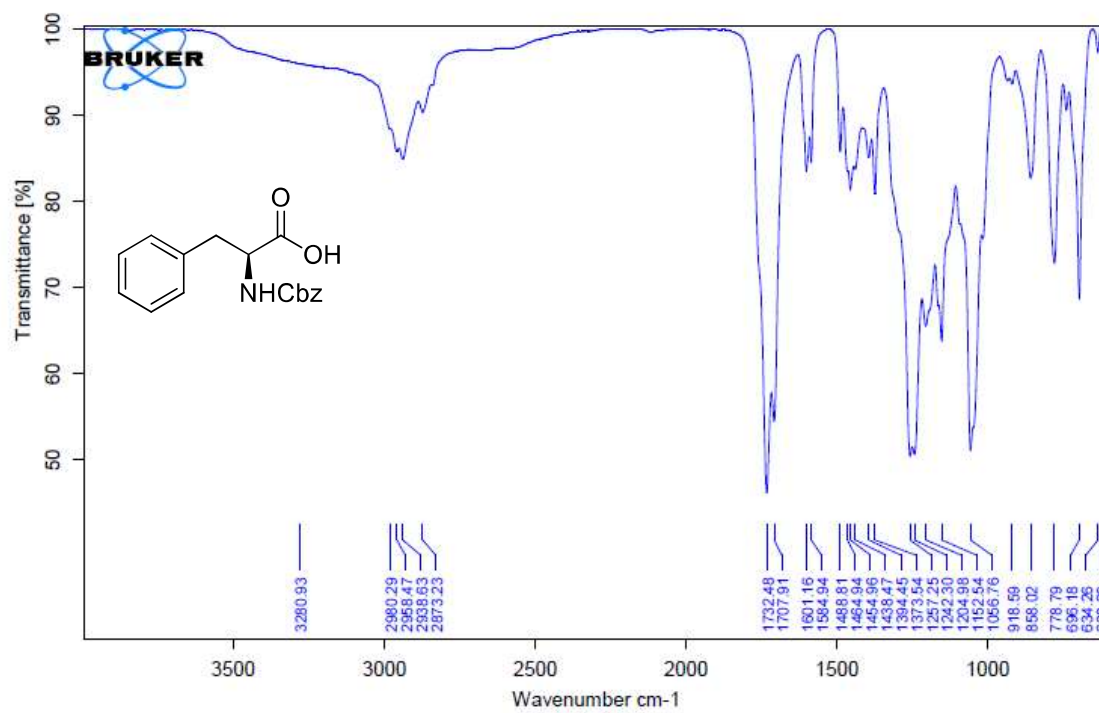
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico



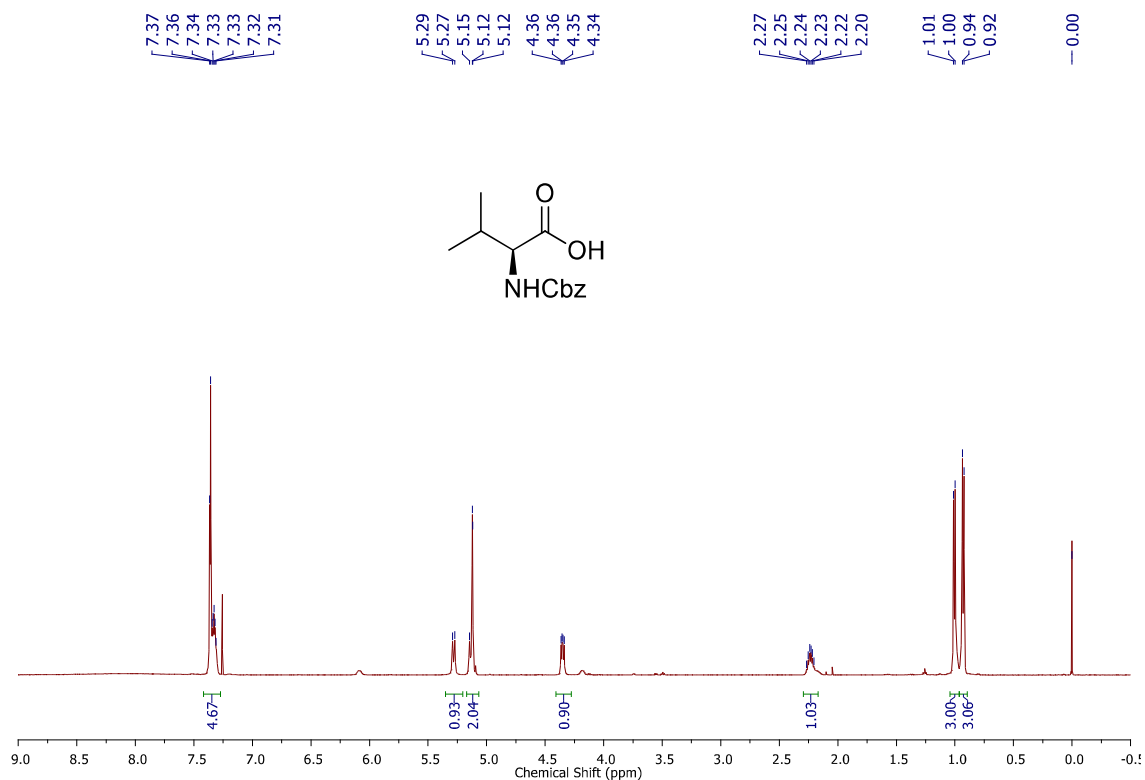
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico



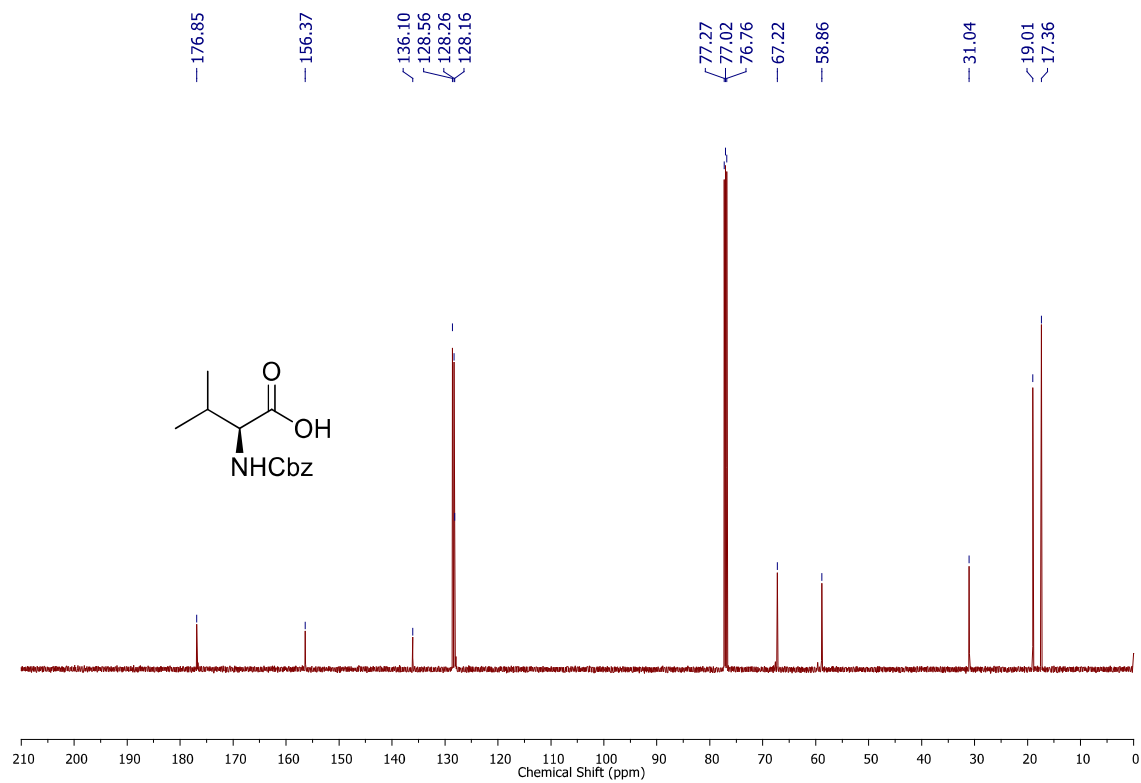
IV ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico



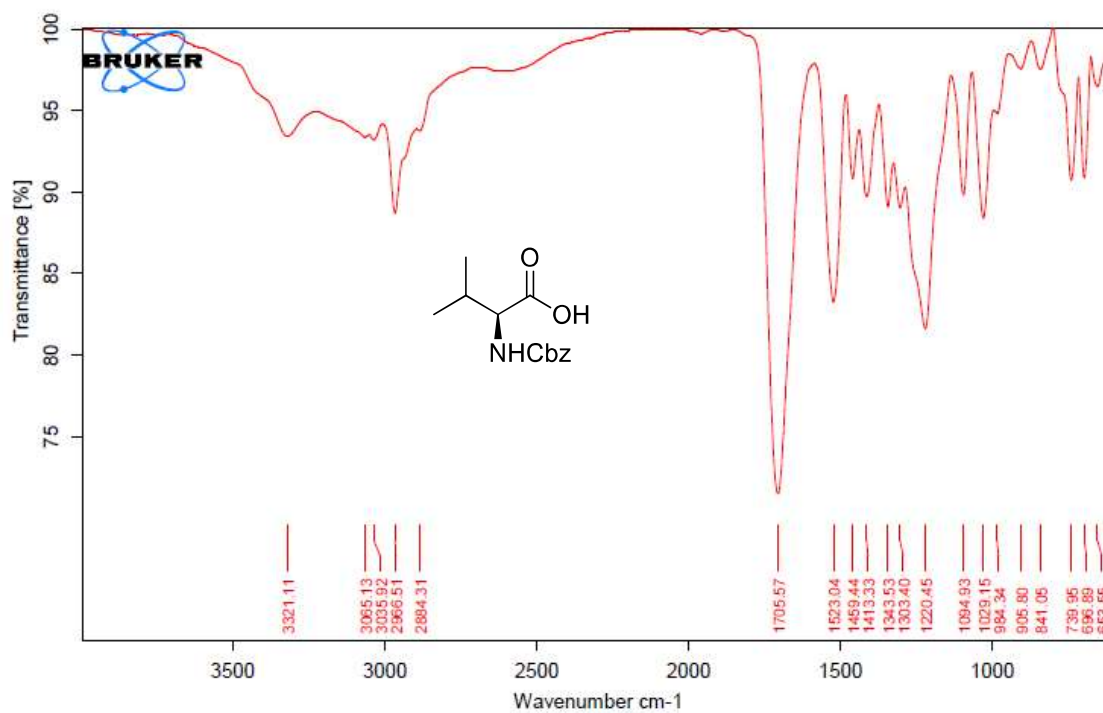
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoico



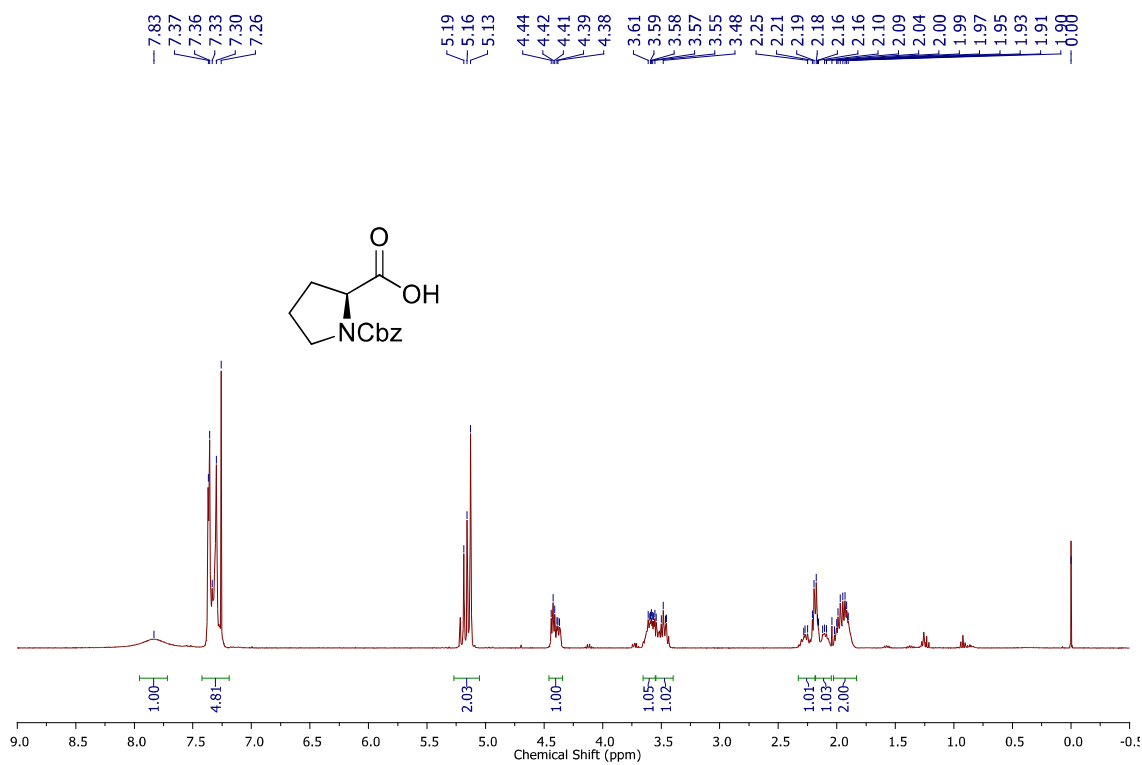
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoico



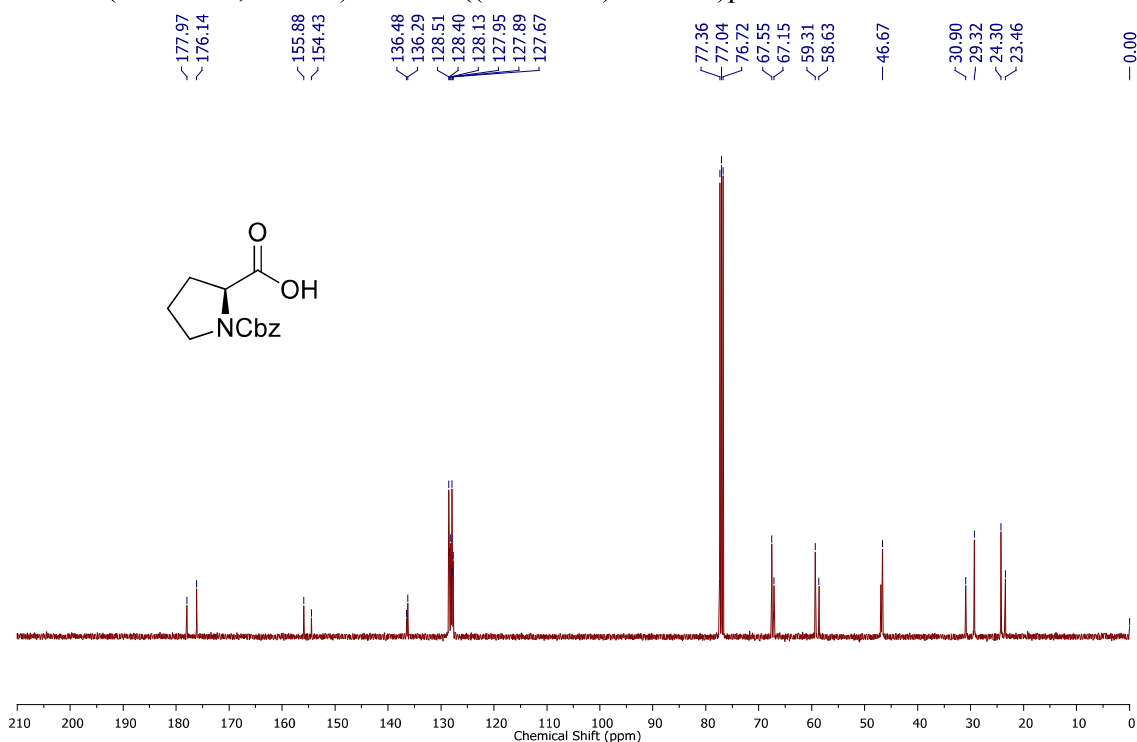
IV ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoico



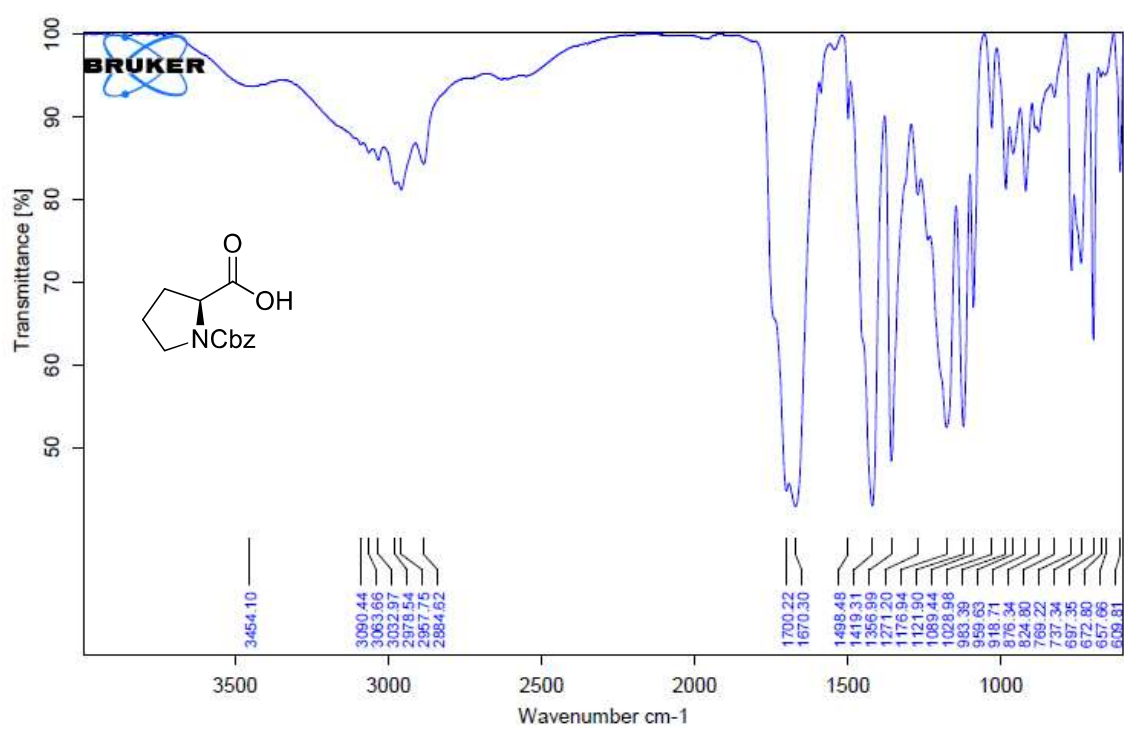
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

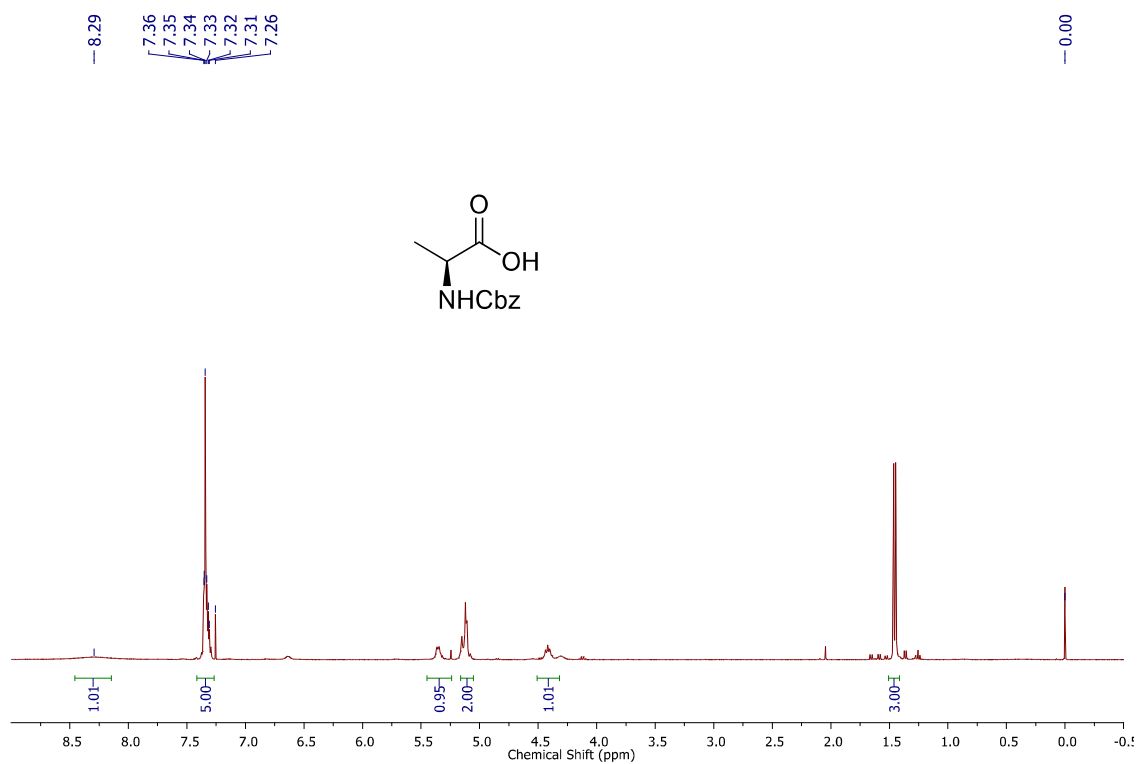
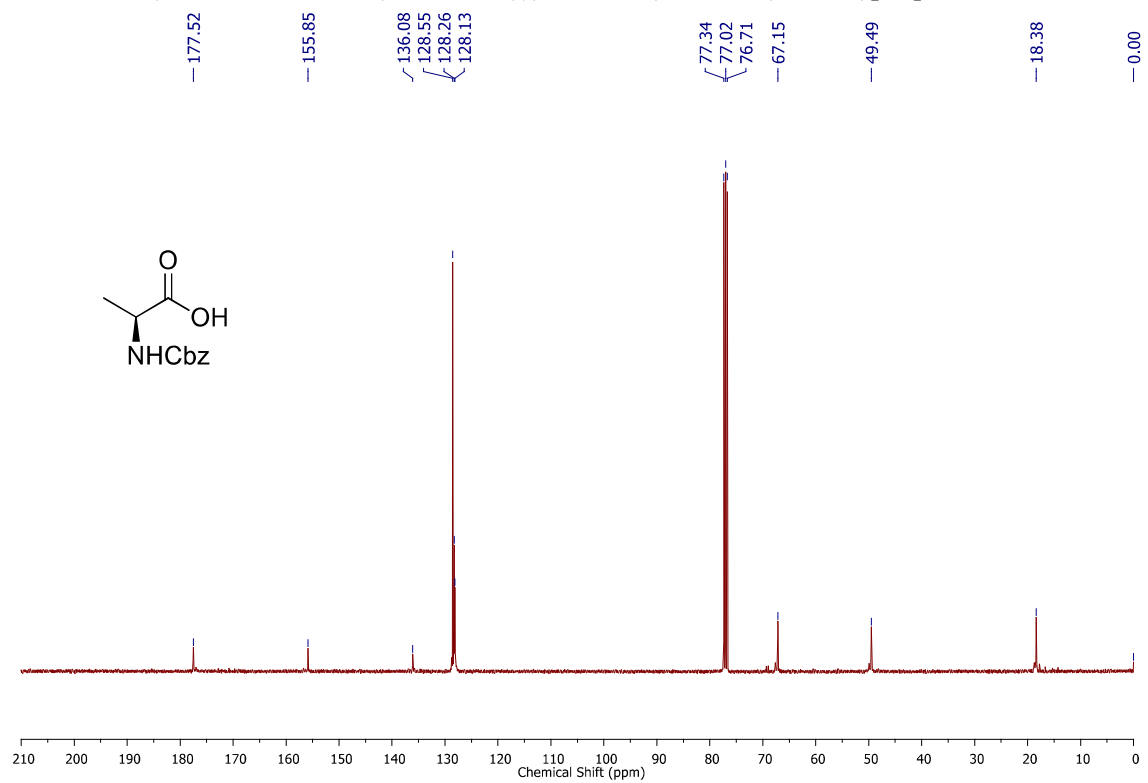


RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

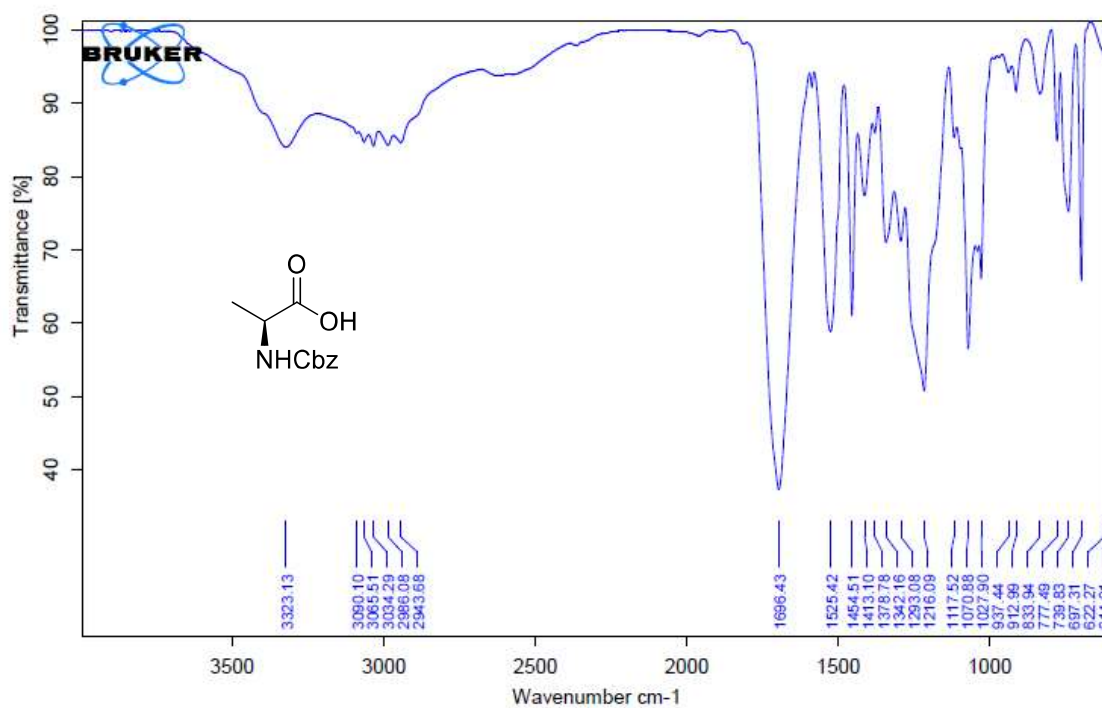


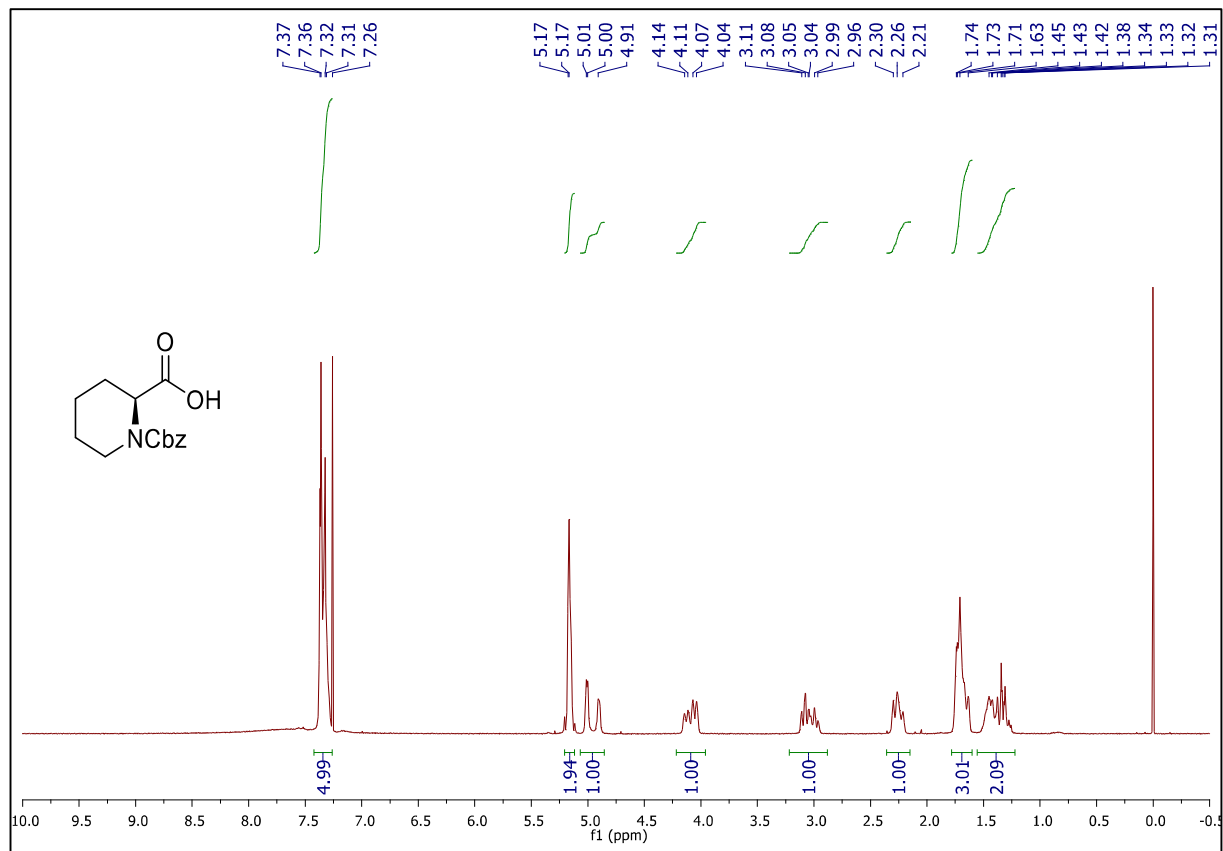
IV ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

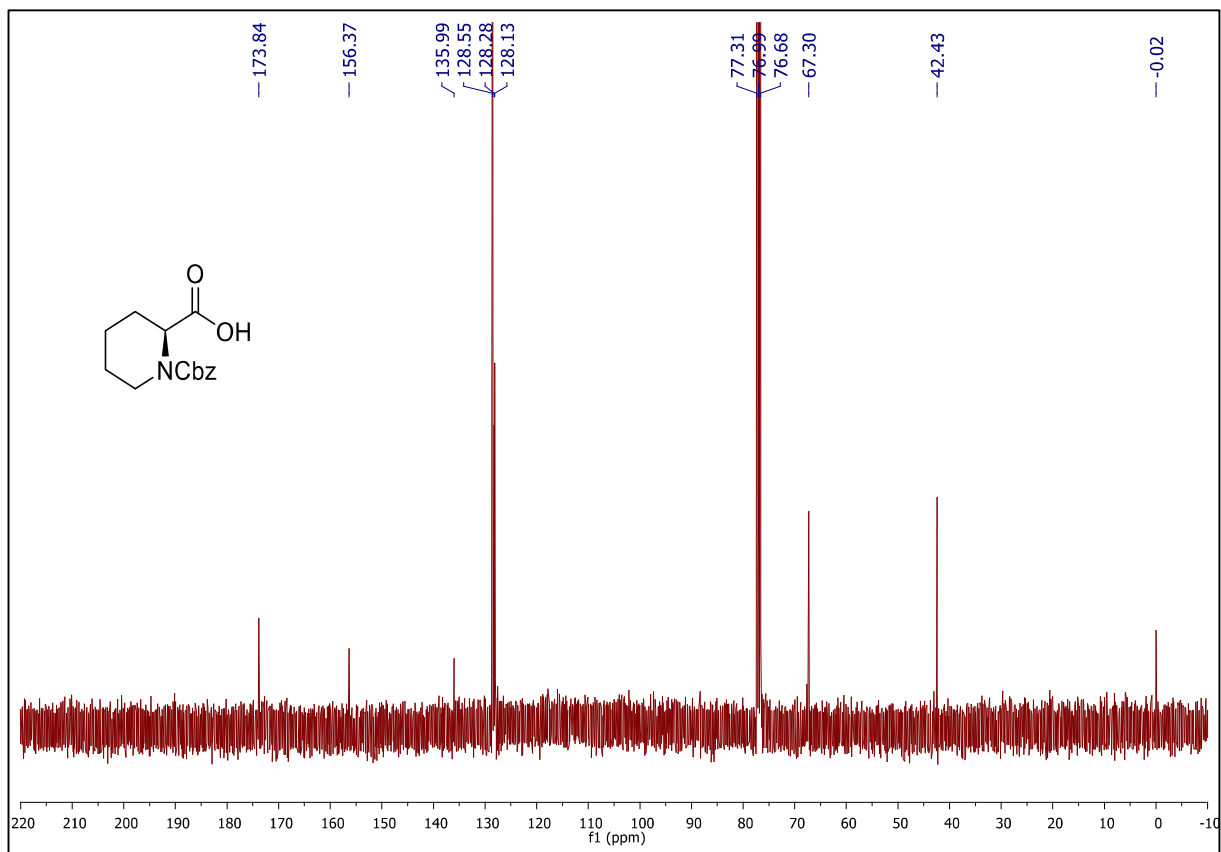


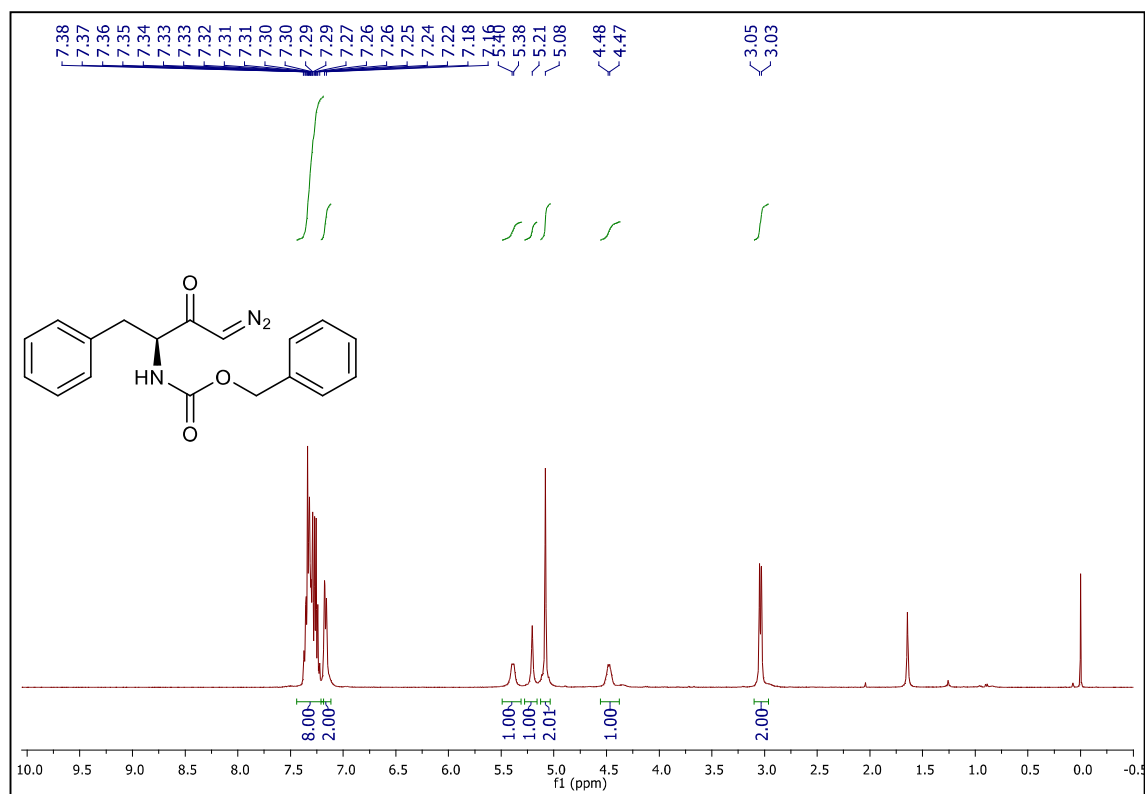
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoicoRMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico

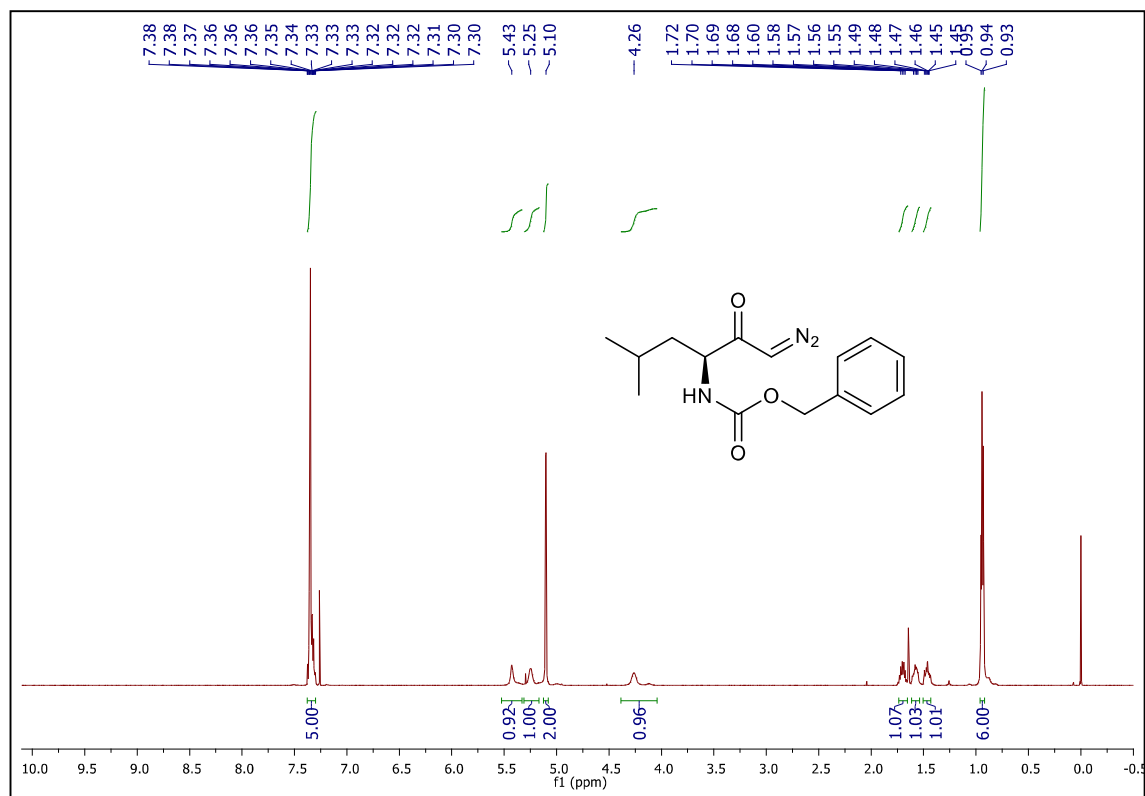
IV ácido 2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico

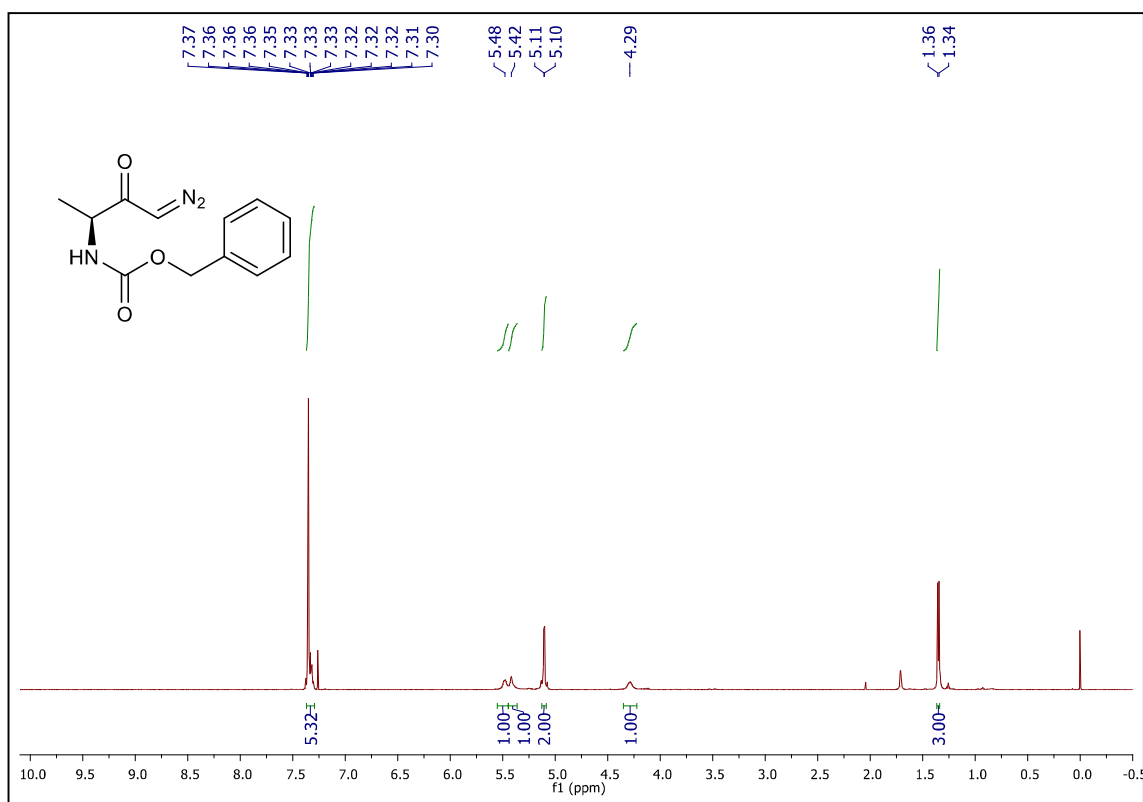


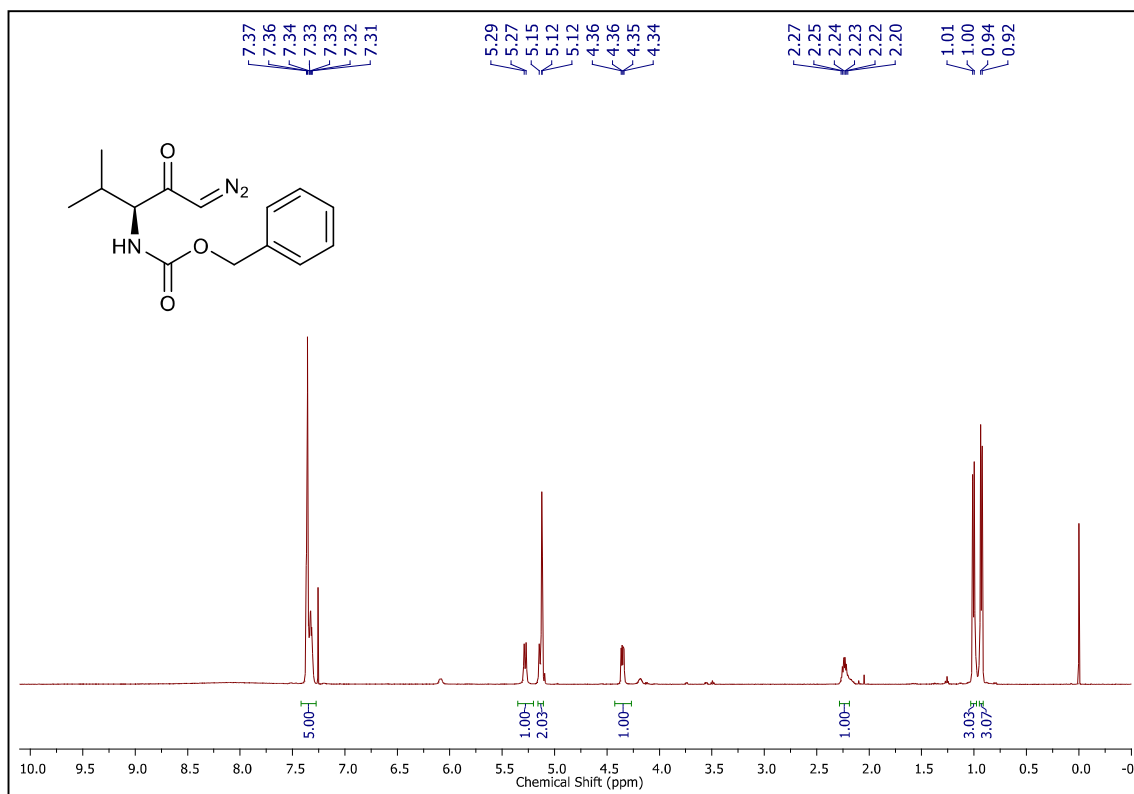
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

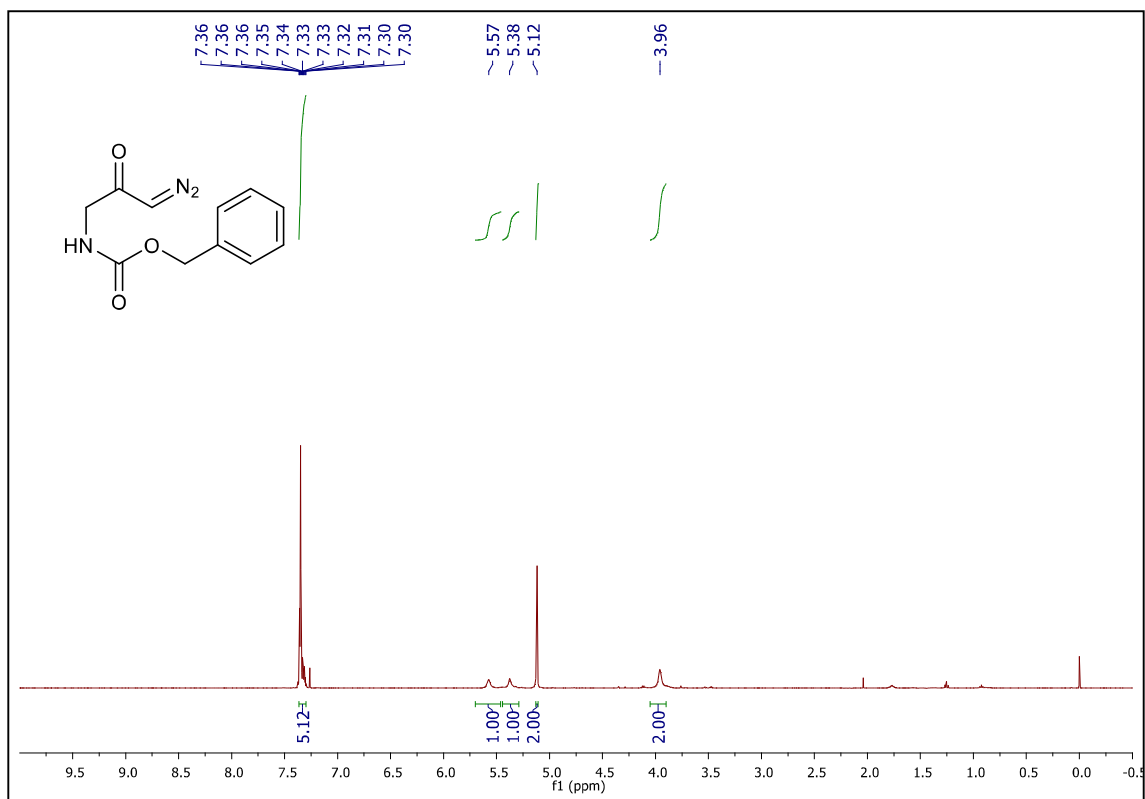
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) ácido 1-((benziloxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

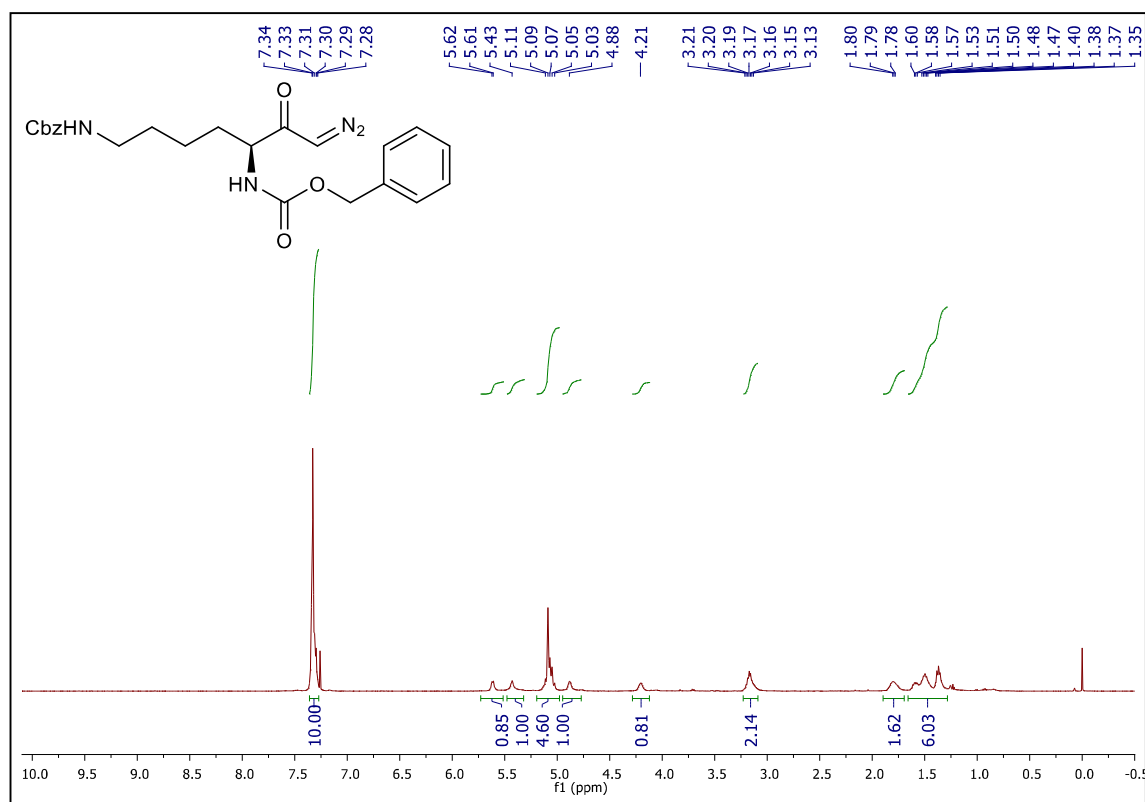
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(4-diazo-3-oxo-1-phenylbutan-2-yl) benzil carbamato **56**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(1-diazo-5-metil-2-oxohexan-3-il) benzil carbamato **59**

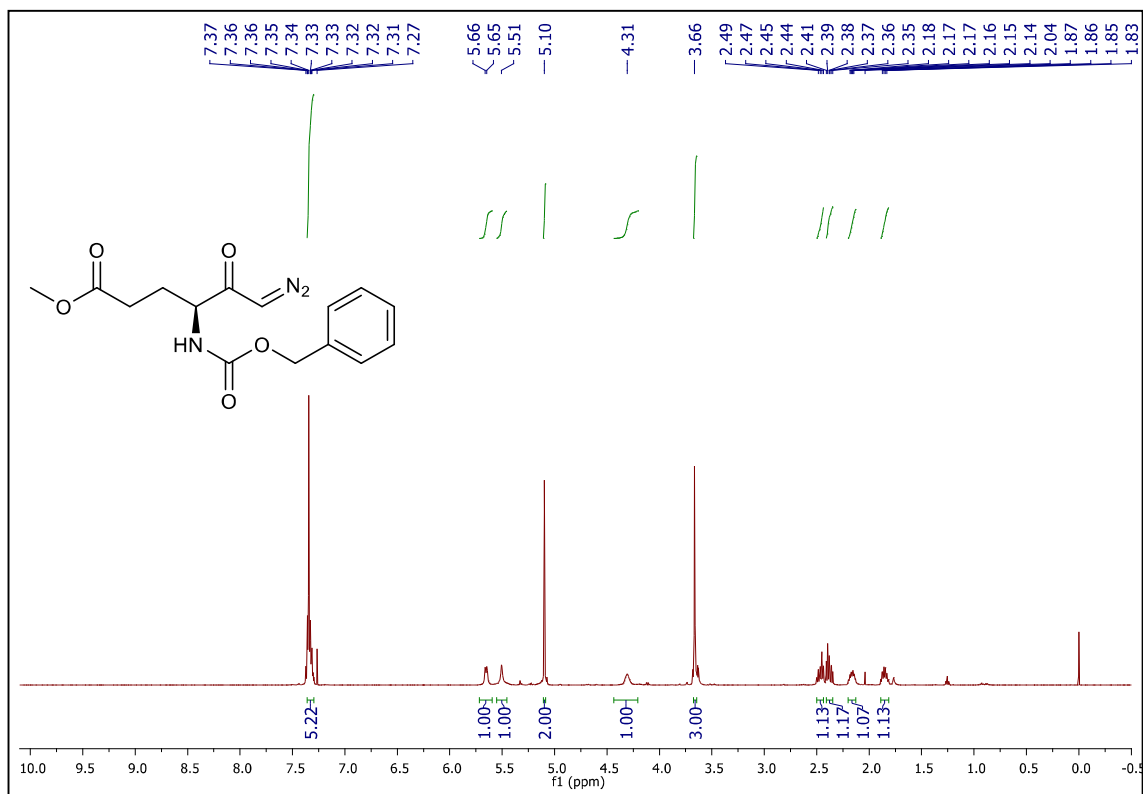
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(4-diazo-3-oxobutan-2-yl) benzil carbamate **60**

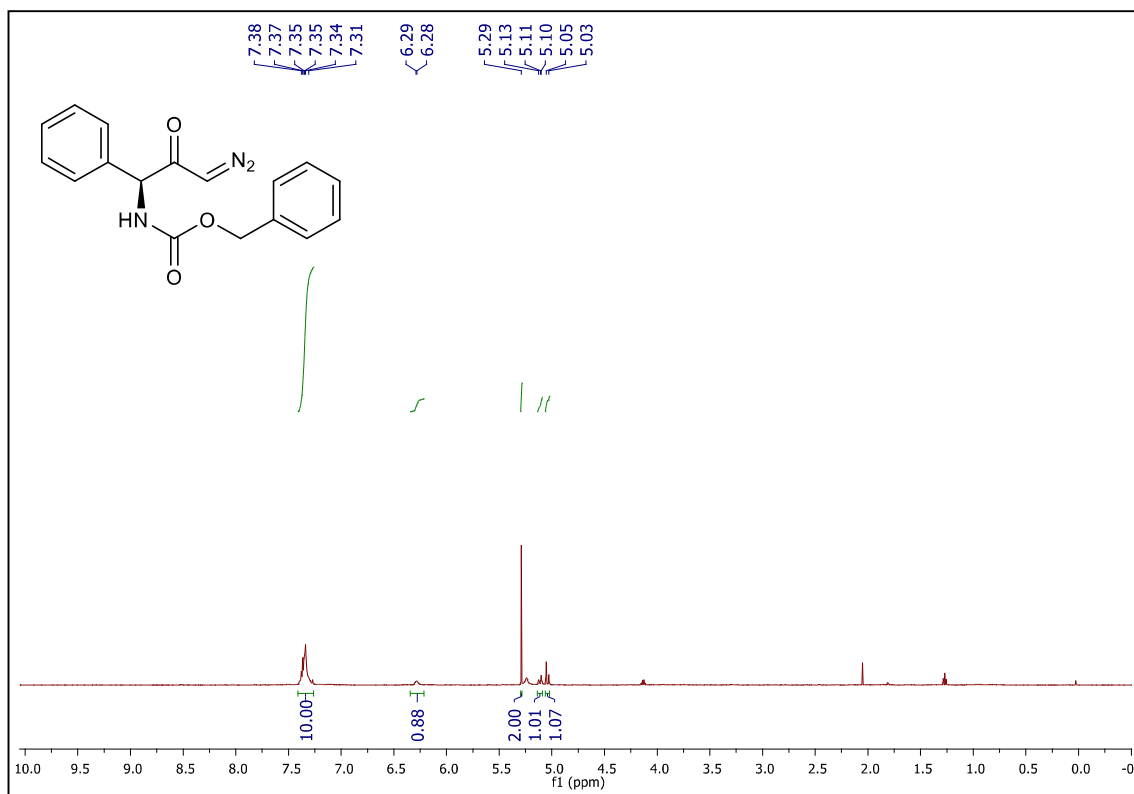
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(1-diazo-4-metil-2-oxopentan-3-il) benzil carbamato **61**

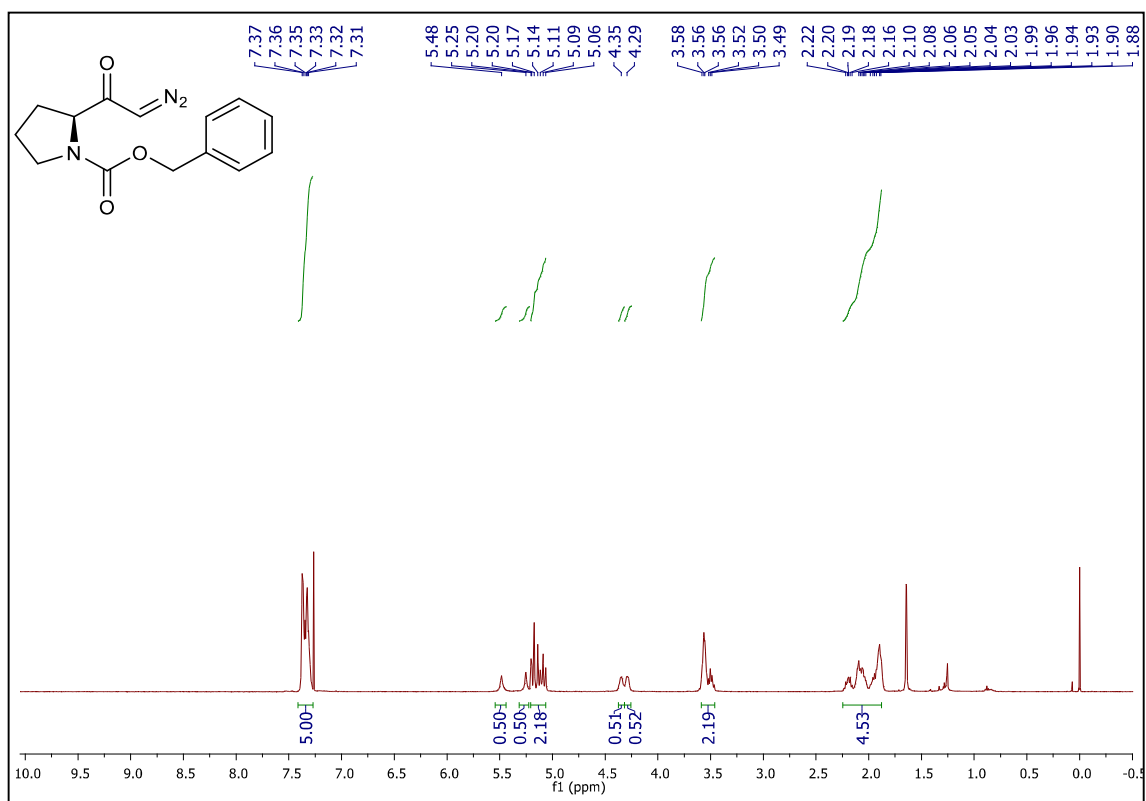
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-diazo-2-oxopropil benzil carbamato **62**

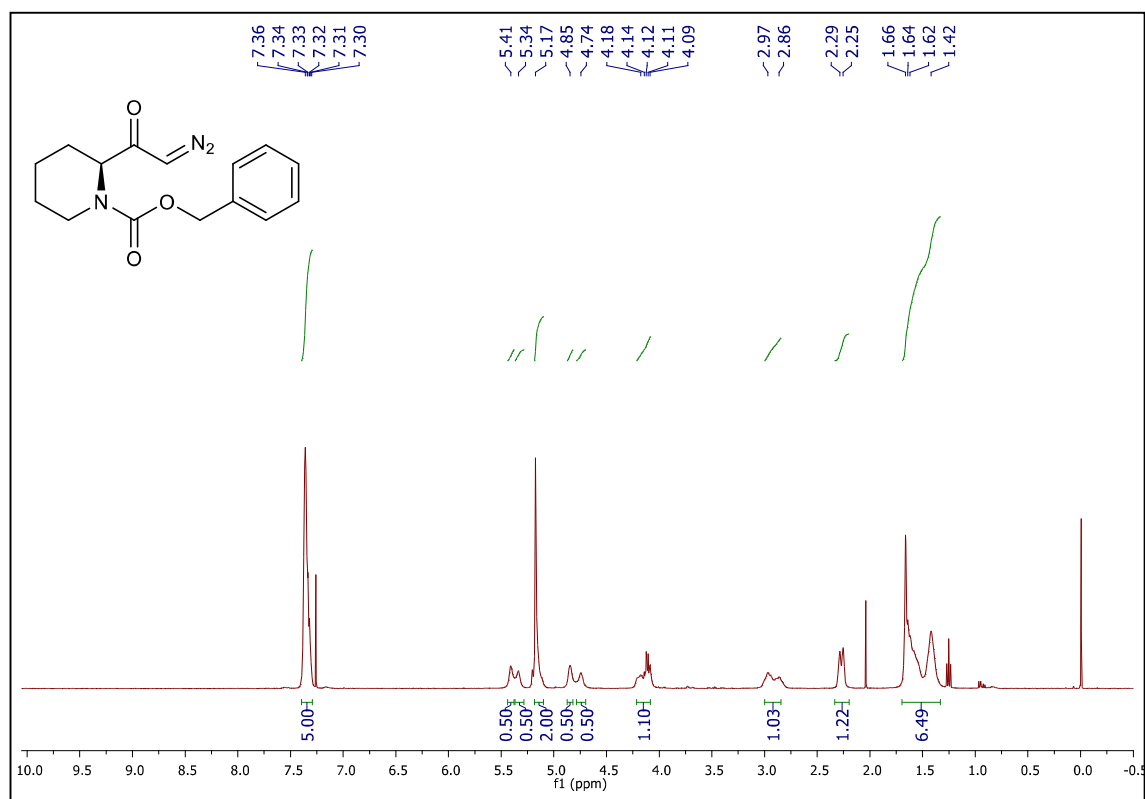
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(7-diazo-6-oxoheptane-1,5-diil) dibenzil dicarbamato **63**

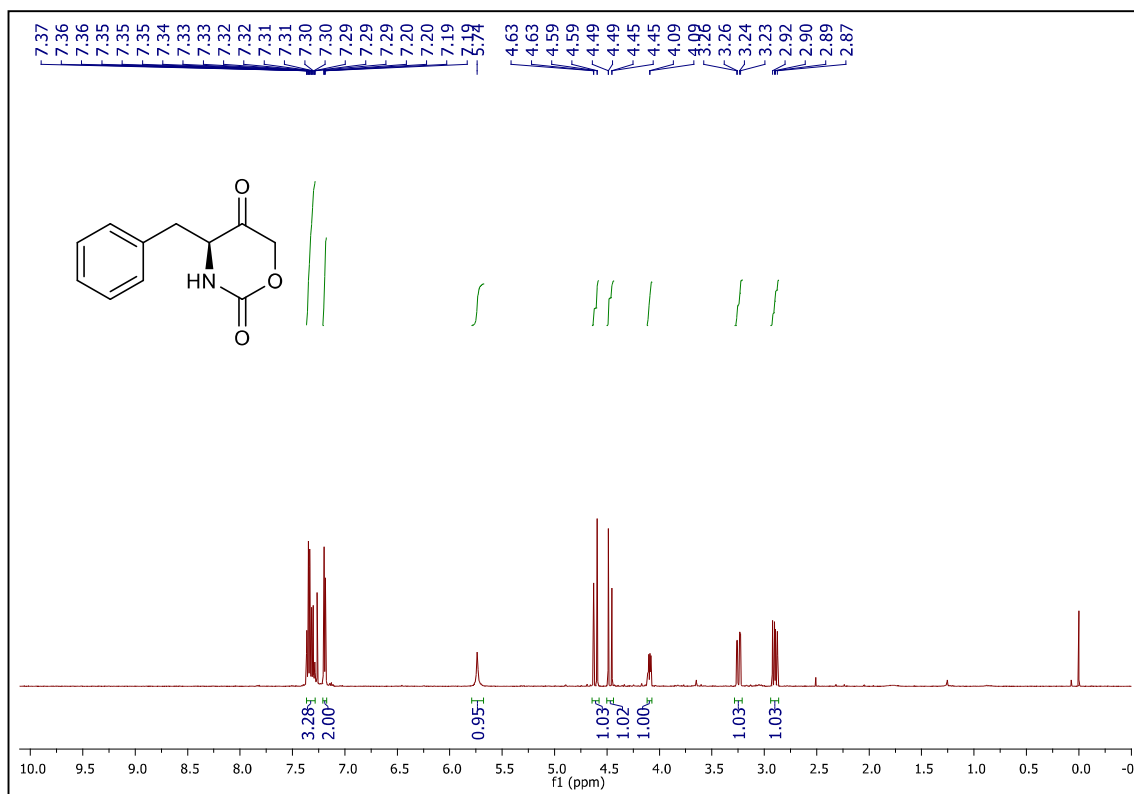
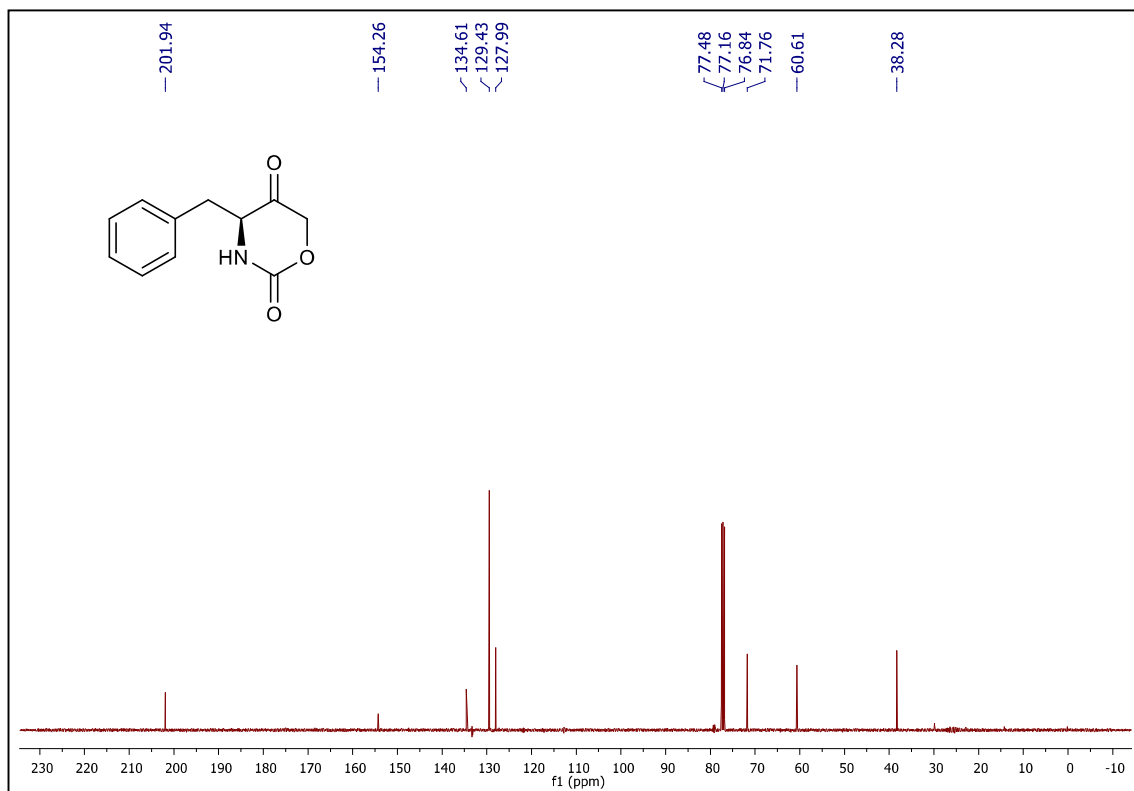
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-(((benziloxi)carbonil)amemo)-6-diazo-5-oxohexanoato de metila **64**

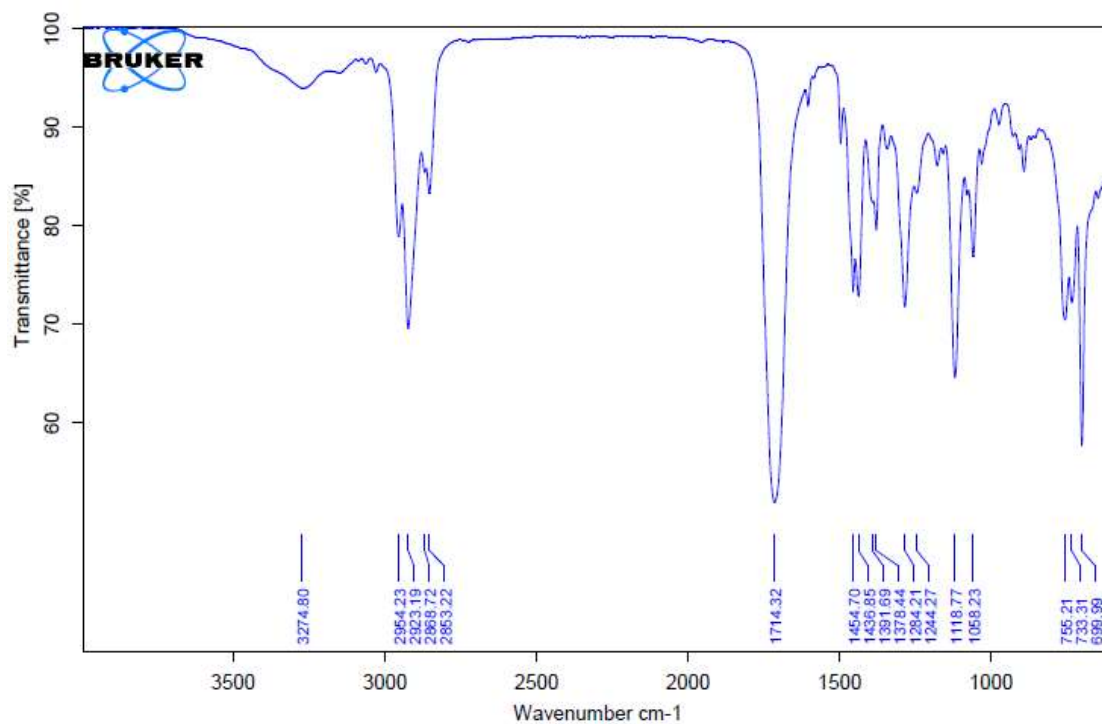


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-(3-diazo-2-oxo-1-fenilpropil) benzil carbamato **65**

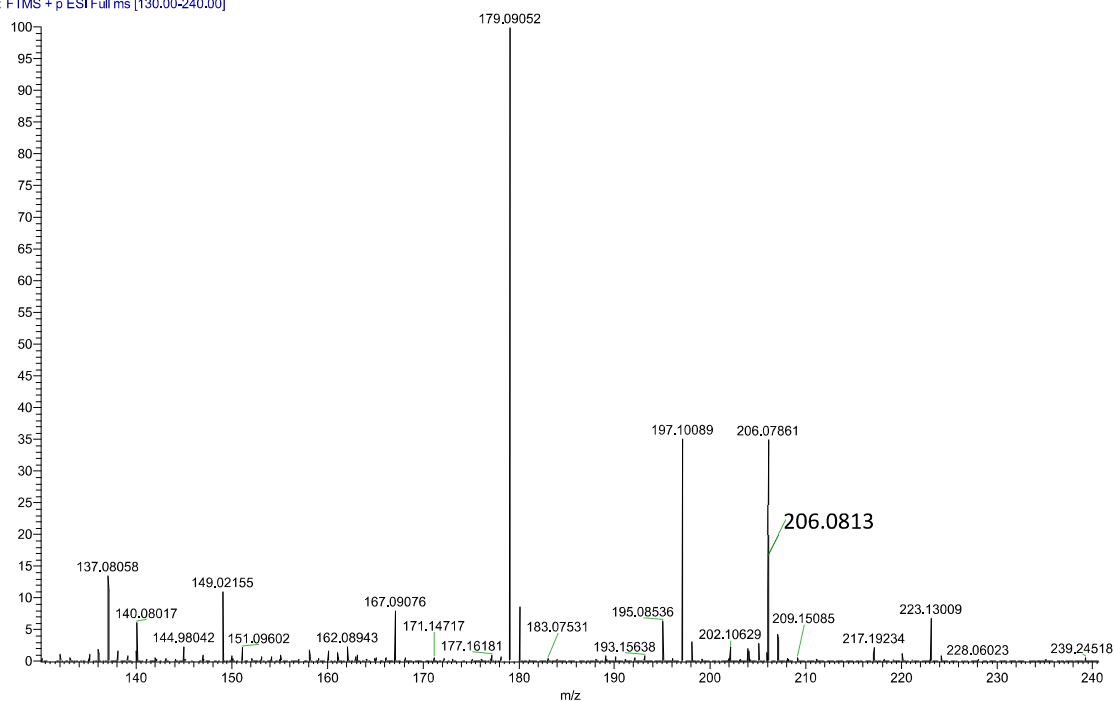
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1-carboxilato de benzila **66**

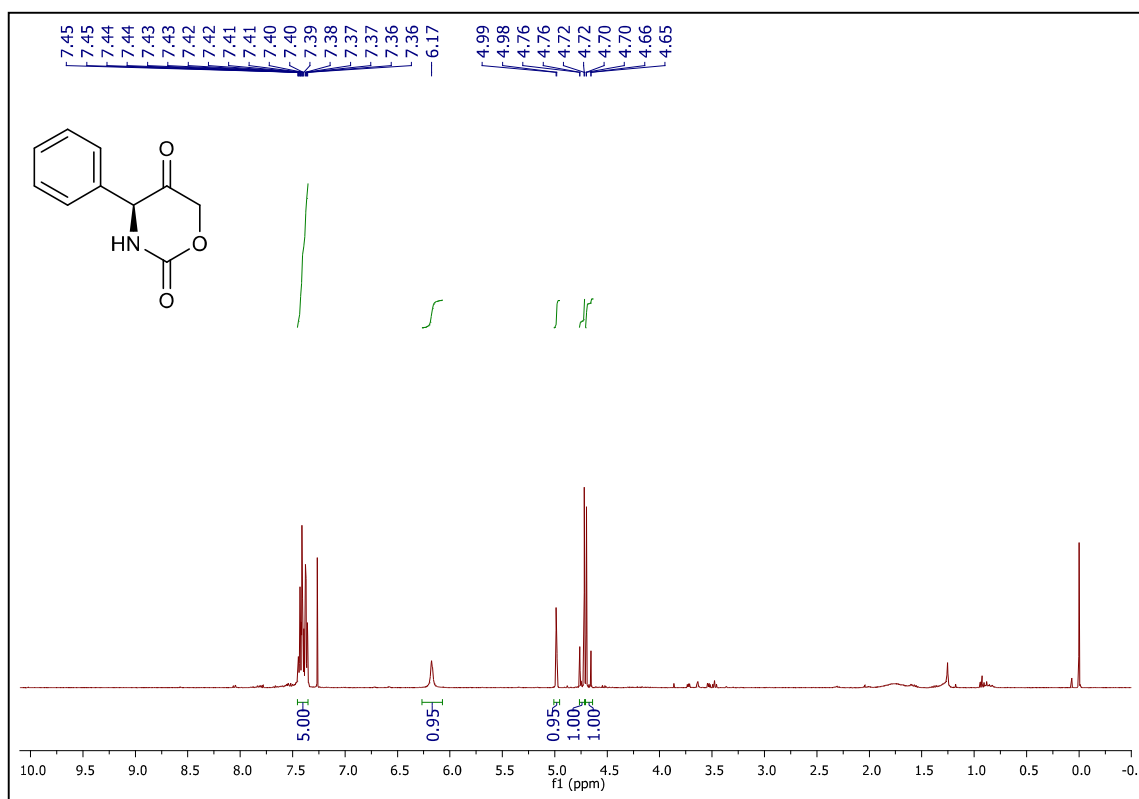
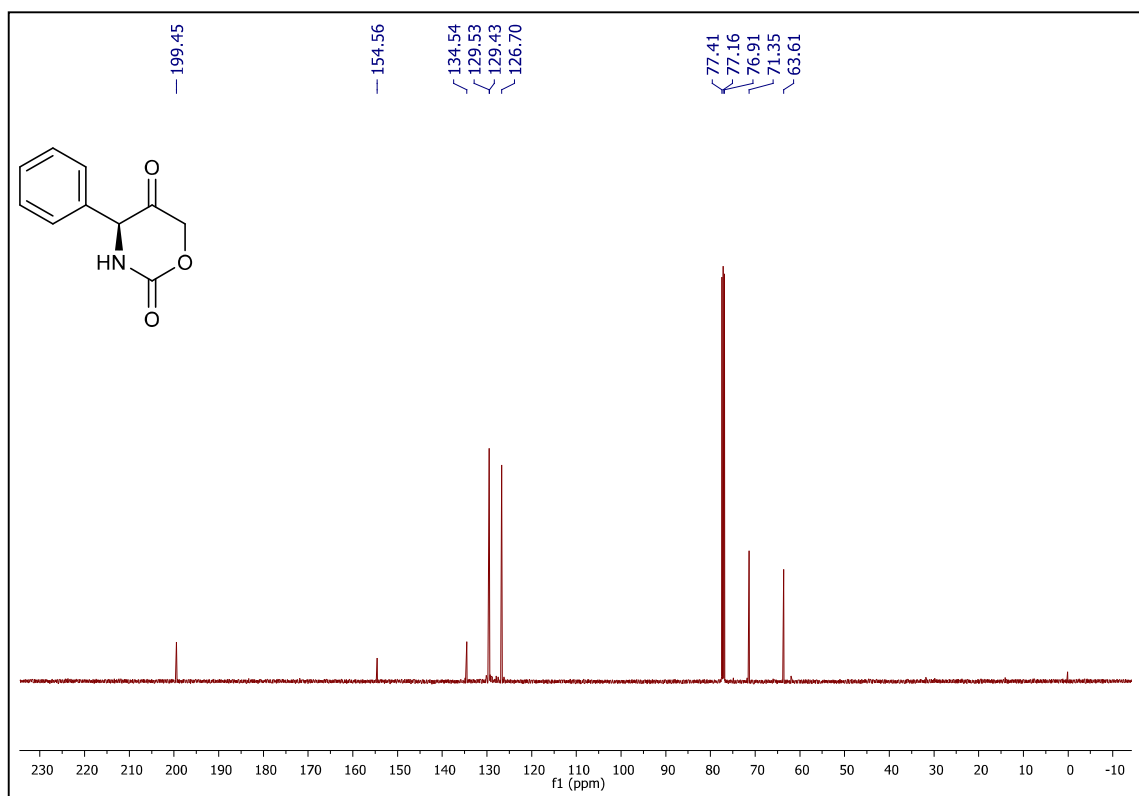
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-2-(2-diazoacetil)piperideme-1-carboxilato de benzila **67**

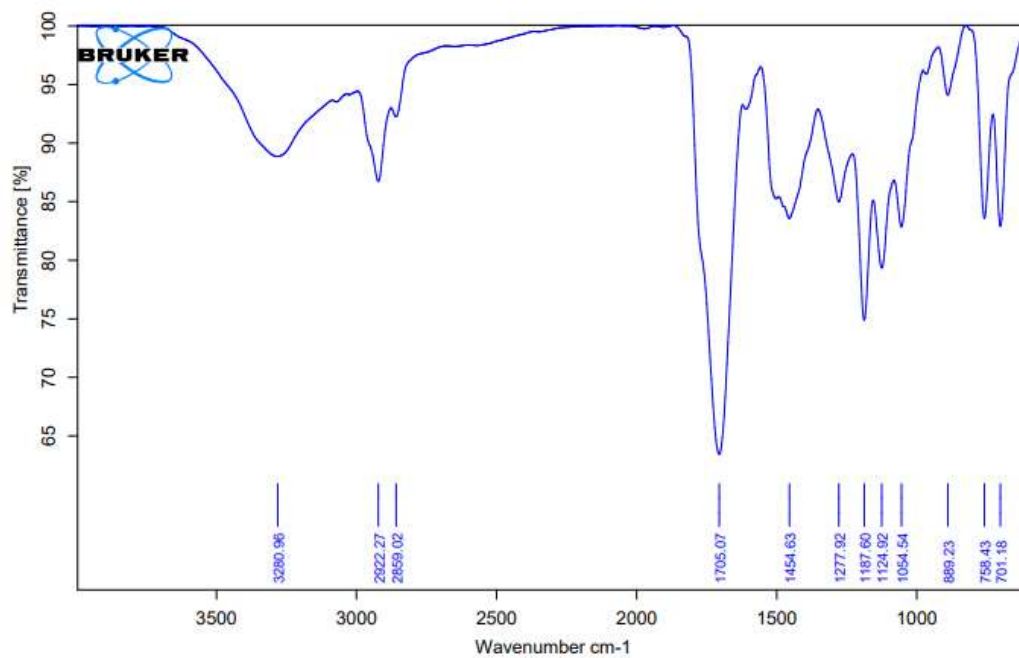
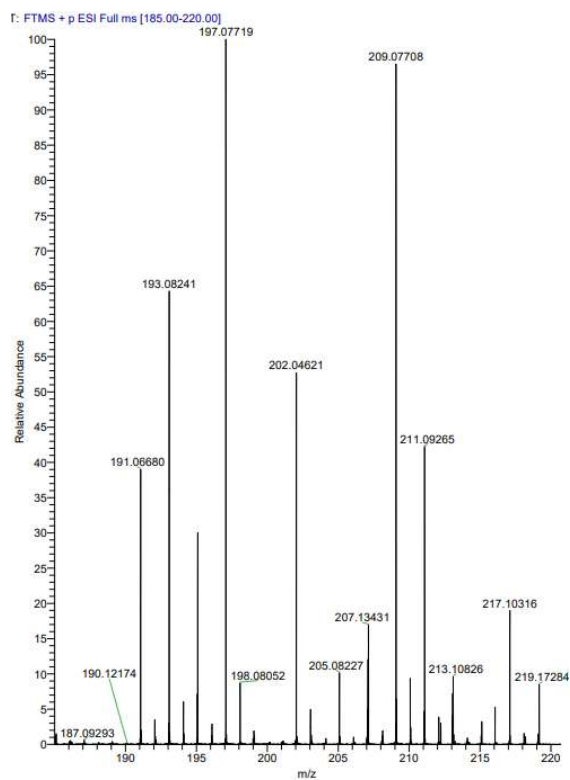
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-benzil-1,3-oxazemane-2,5-diona **56**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-benzil-1,3-oxazemane-2,5-diona **56**

IR ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-4-benzil-1,3-oxazemane-2,5-diona **56**HRMS (ESI-TOF) (*S*)-4-benzil-1,3-oxazemane-2,5-diona **56**

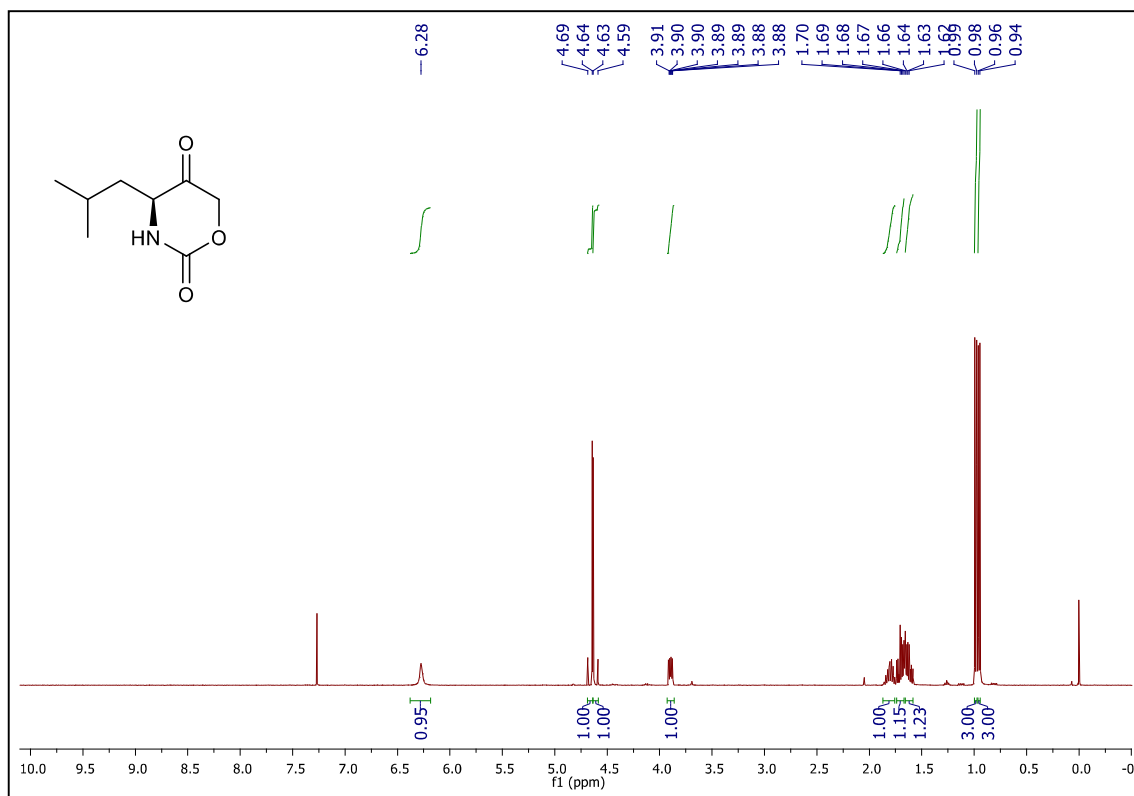
10-05-2018 OR002 #1-70 RT: 0.01-0.75 AV: 70 NL: 4.24E5
T: FTMS + p ESI Full ms [130.00-240.00]



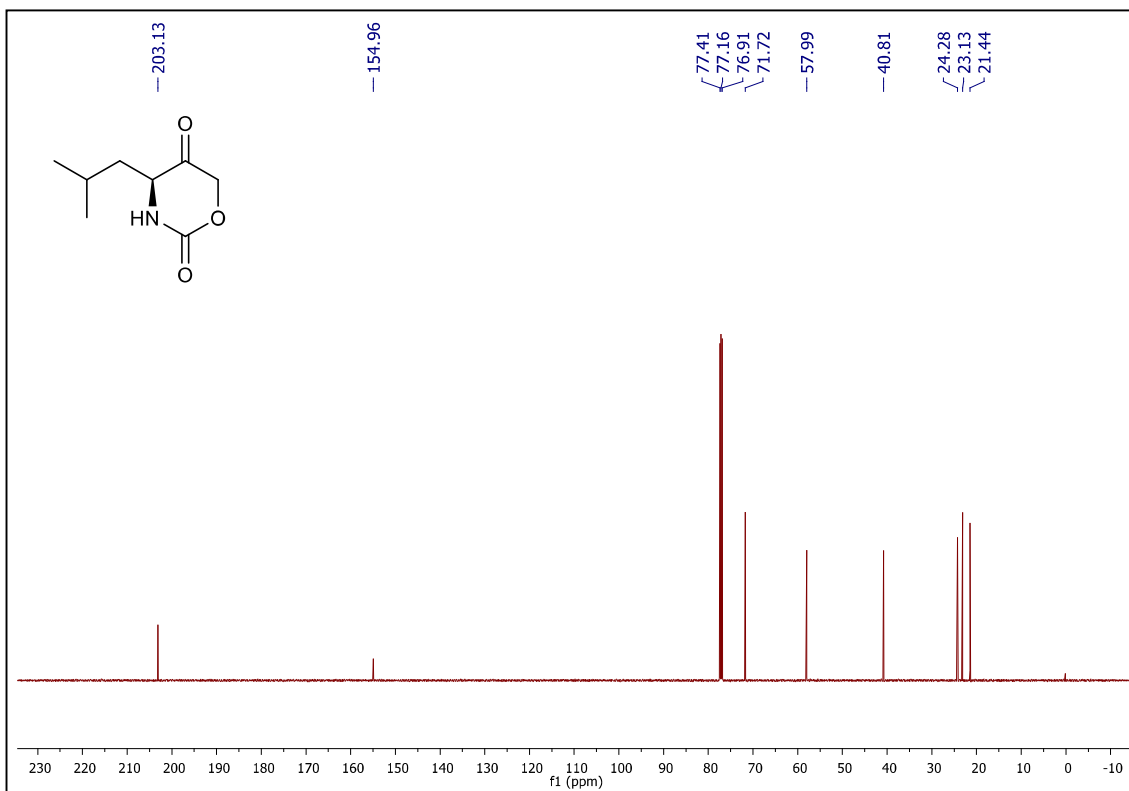
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-fenil-1,3-oxazemane-2,5-diona **68**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-fenil-1,3-oxazemane-2,5-diona **68**

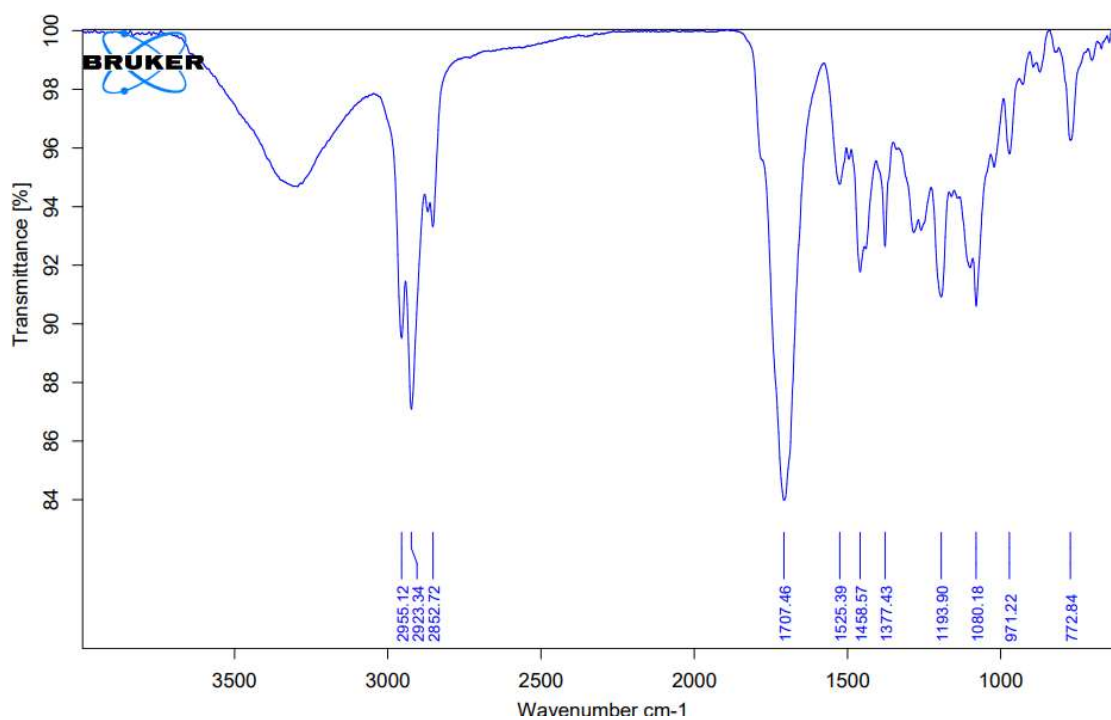
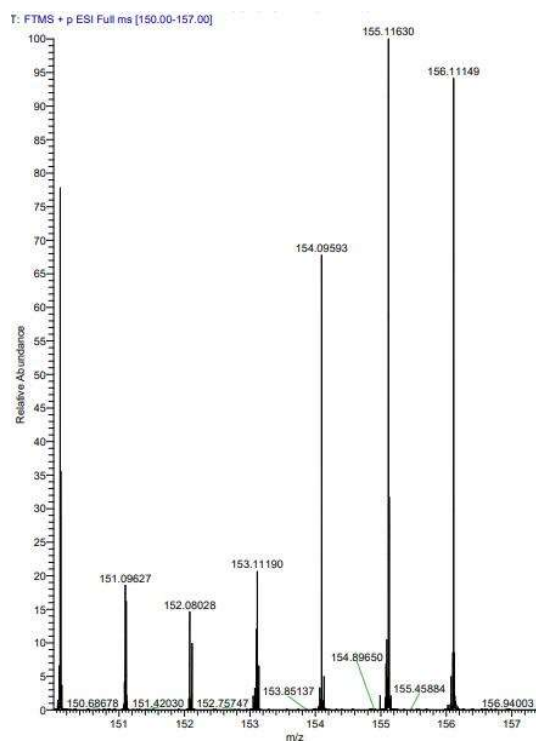
IV ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-4-fenil-1,3-oxazemane-2,5-diona **68**HRMS (ESI-TOF) (*S*)-4-fenil-1,3-oxazemane-2,5-diona **68**

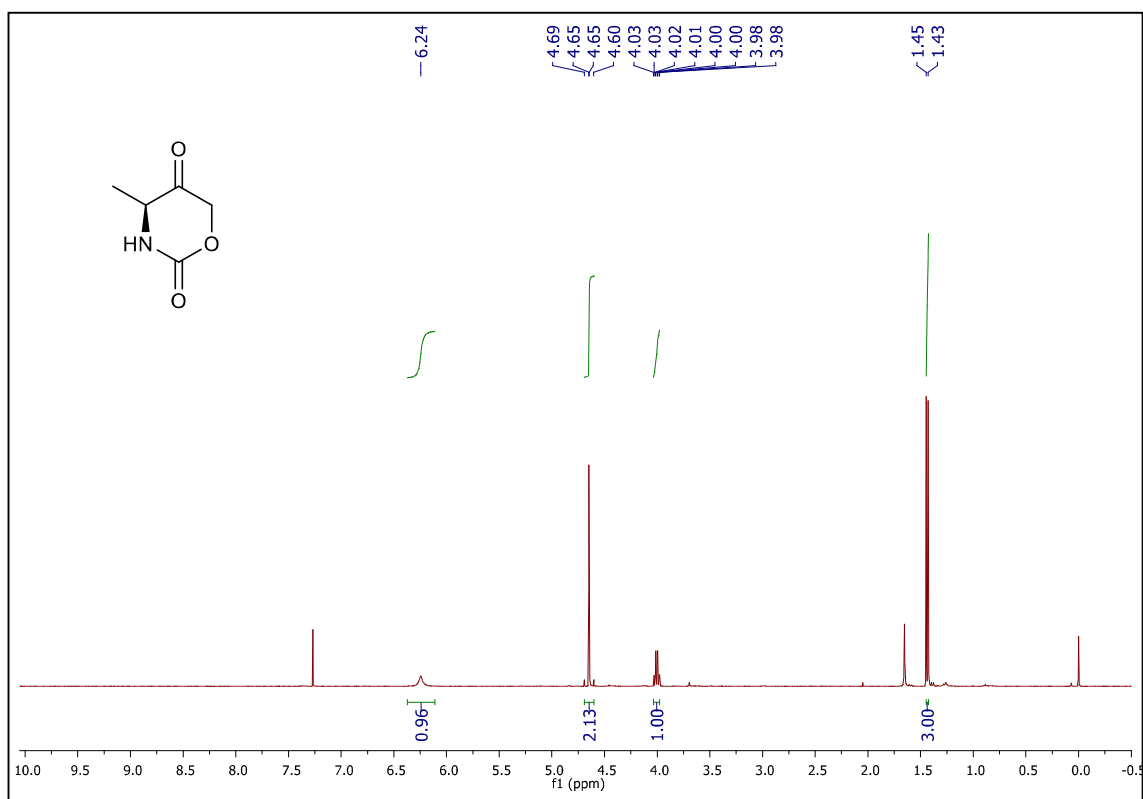
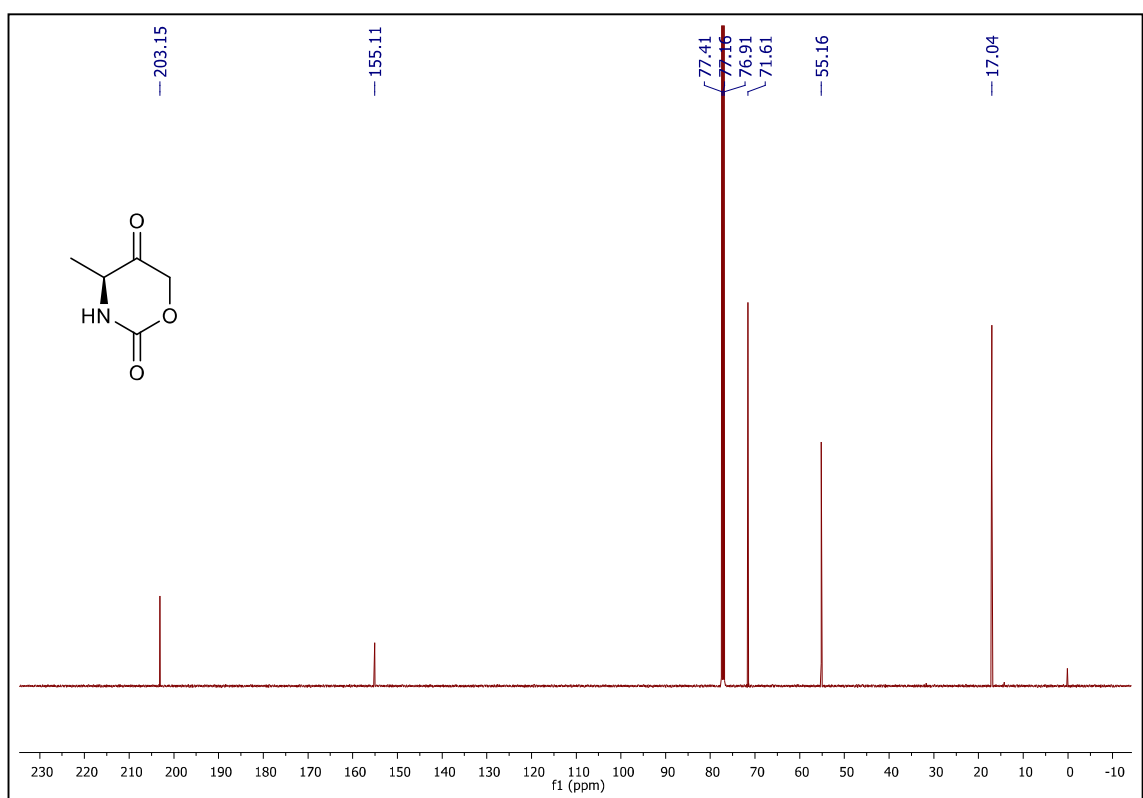
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-isobutil-1,3-oxazemane-2,5-diona **69**

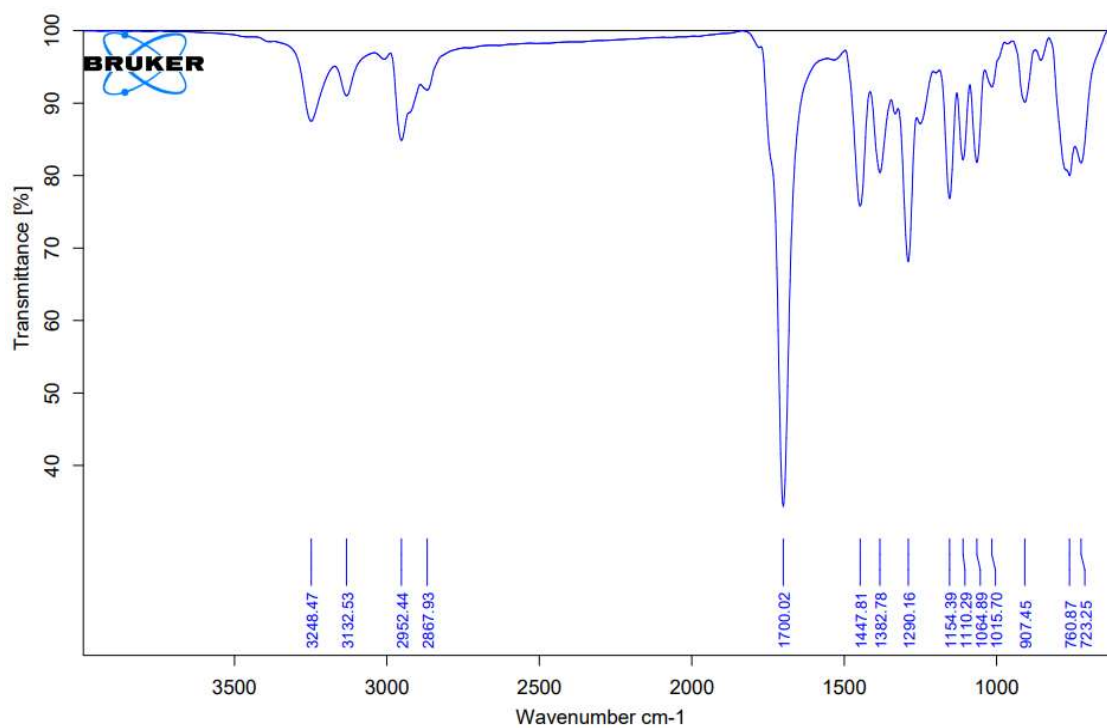
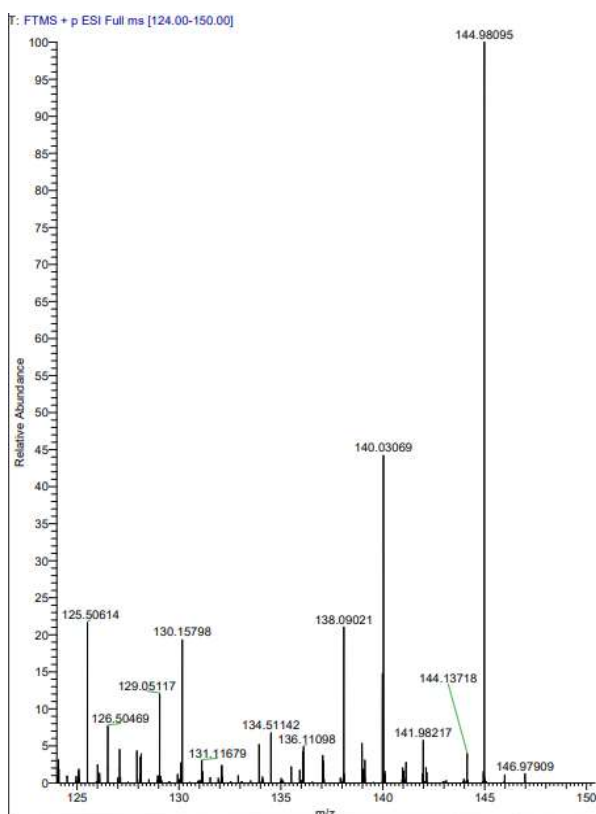


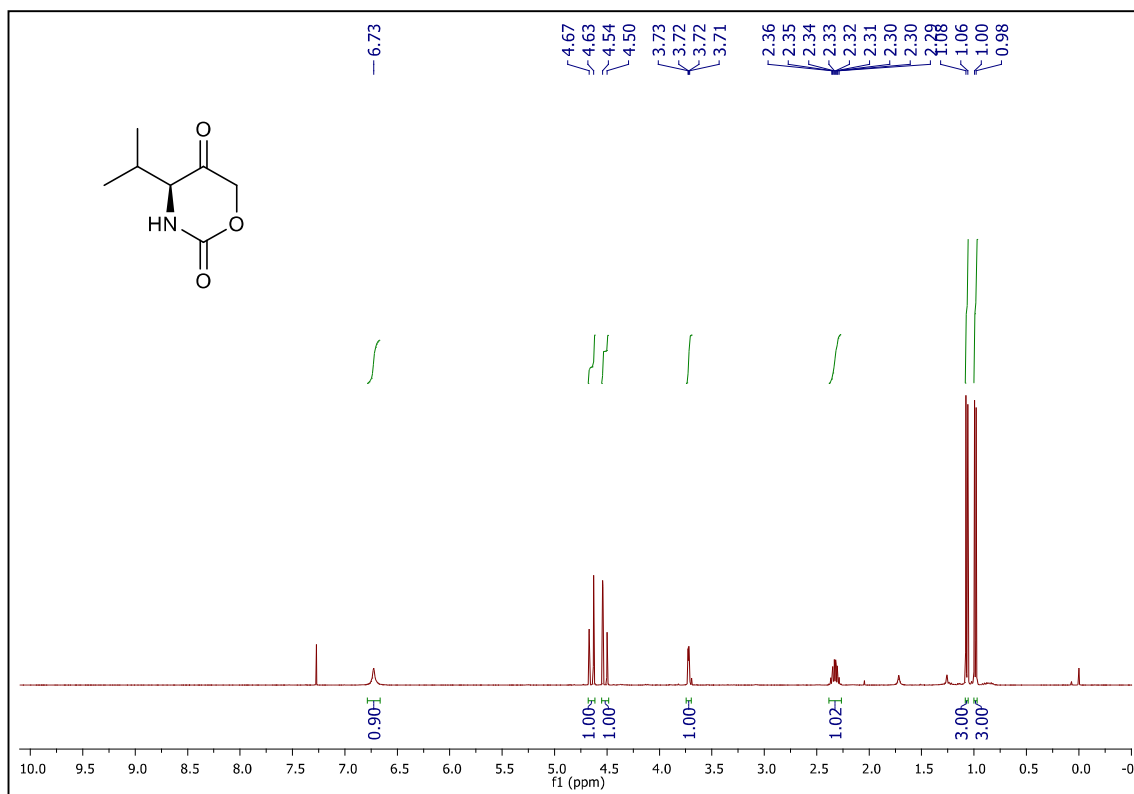
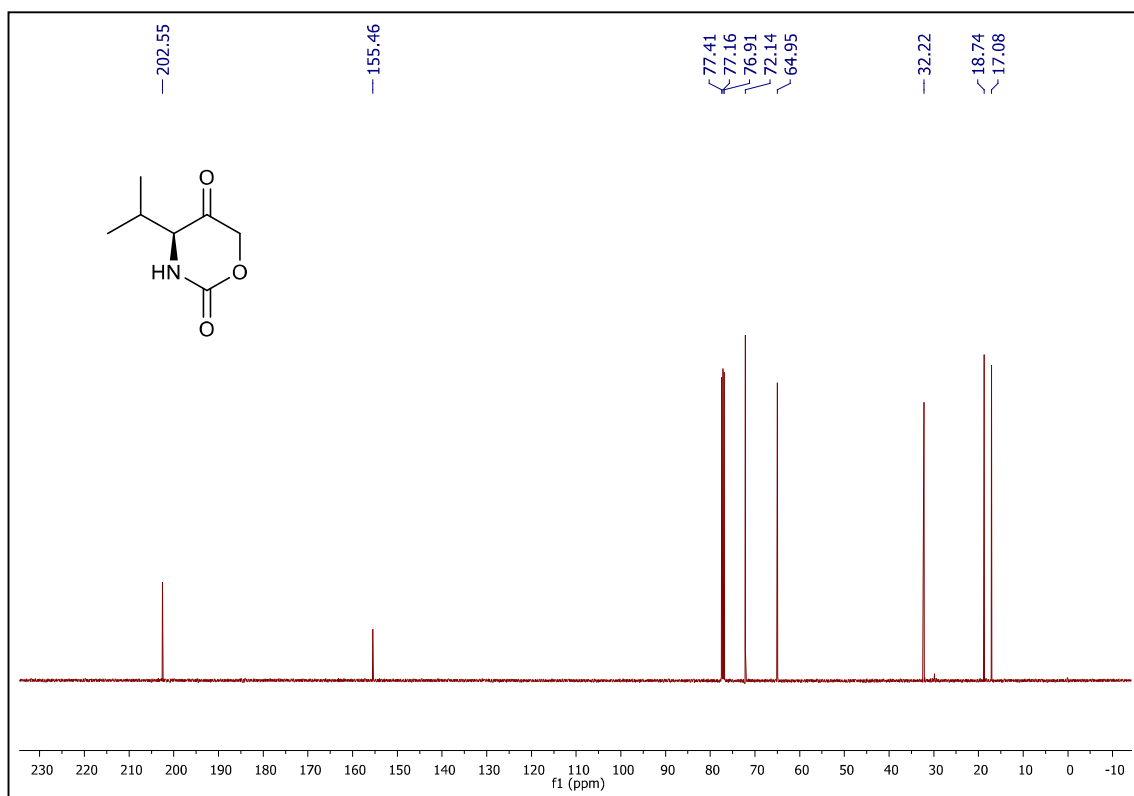
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-isobutil-1,3-oxazemane-2,5-diona **69**

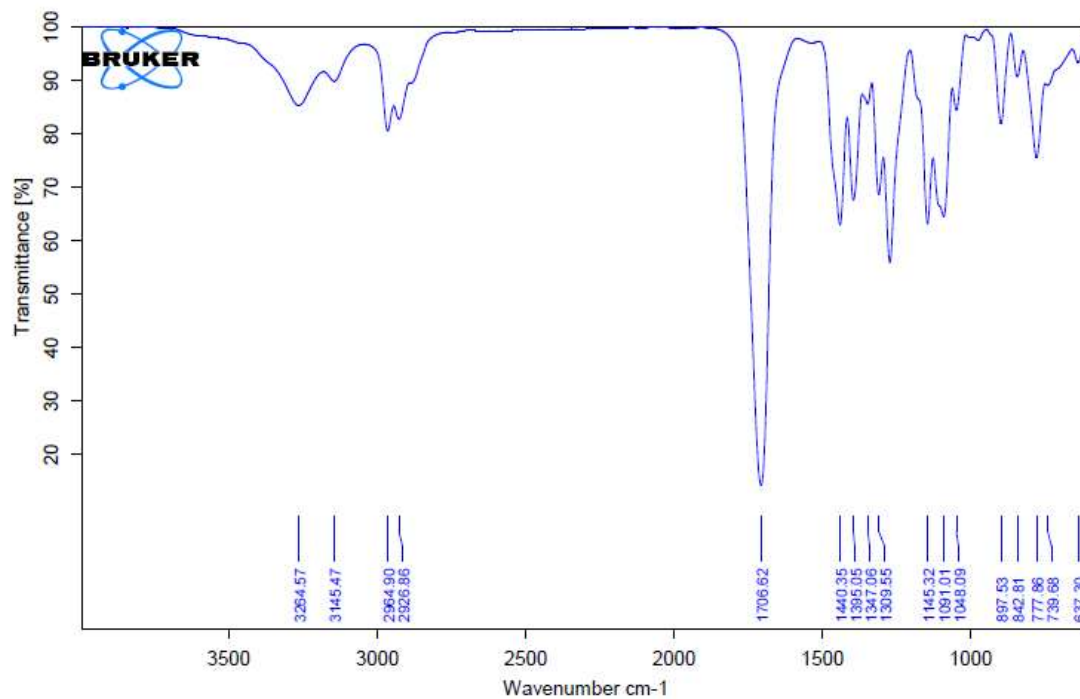


IV ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-4-isobutyl-1,3-oxazinane-2,5-dione **69**HRMS (ESI-TOF) (*S*)-4-isobutyl-1,3-oxazinane-2,5-dione **69**

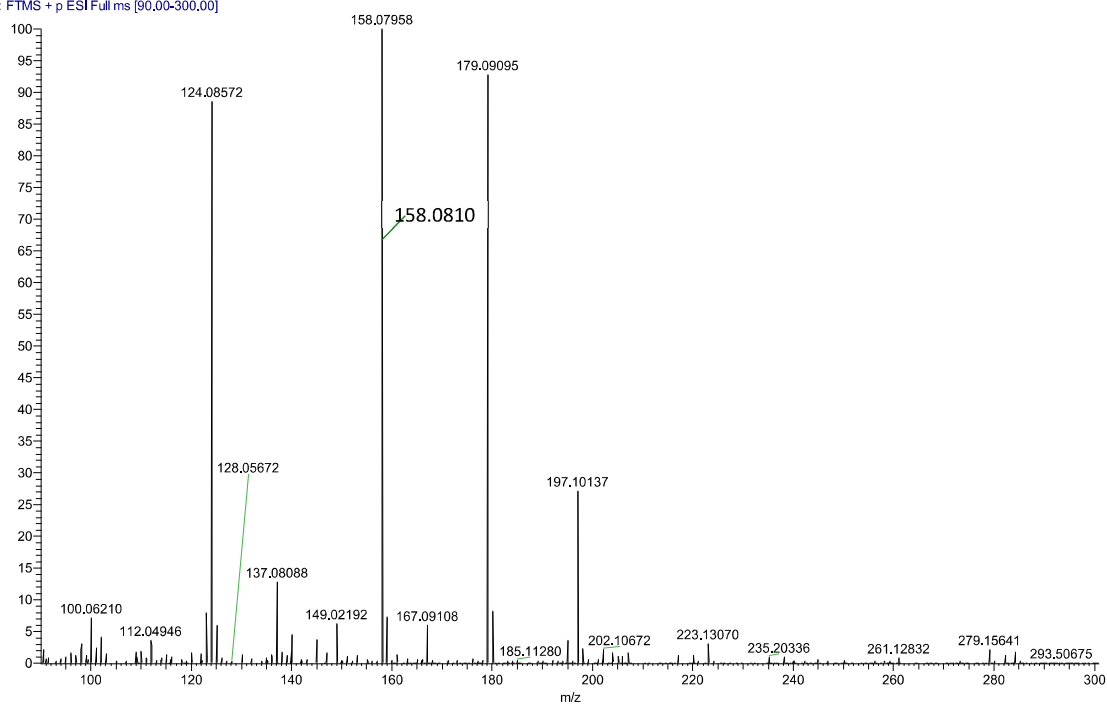
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-metil-1,3-oxazemane-2,5-diona **70**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-metil-1,3-oxazemane-2,5-diona **70**

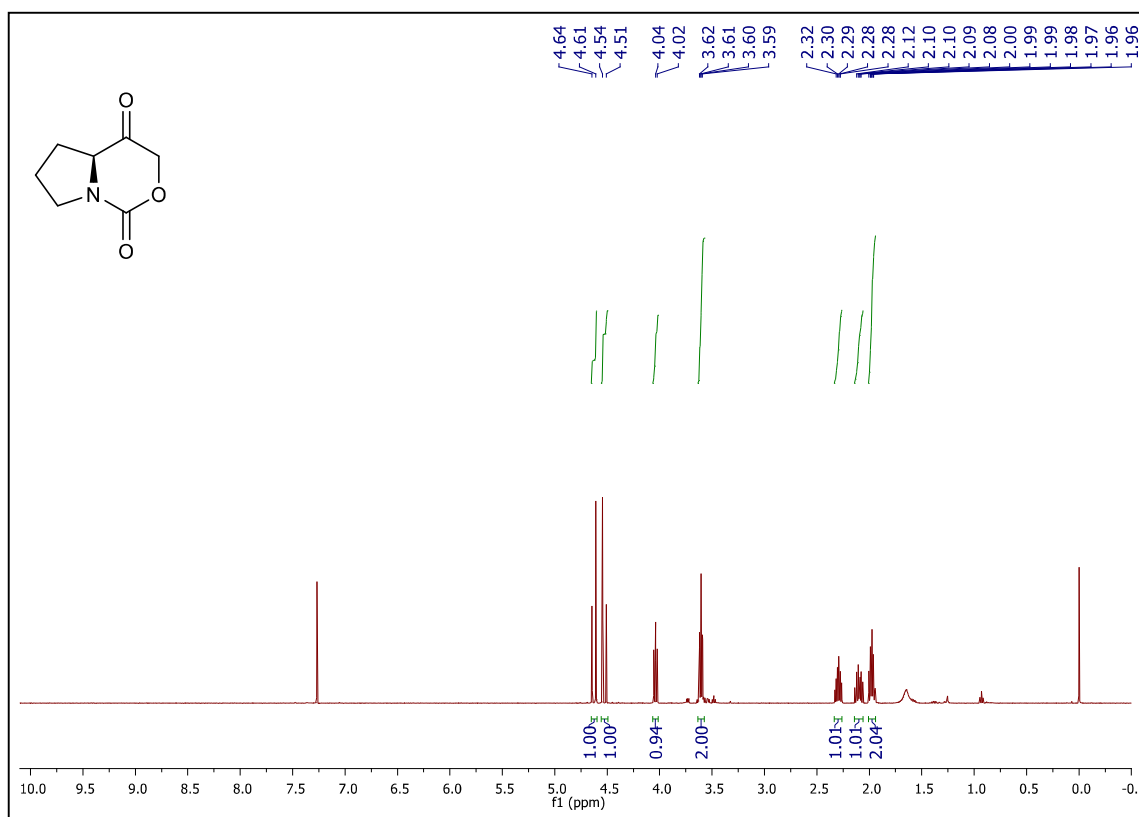
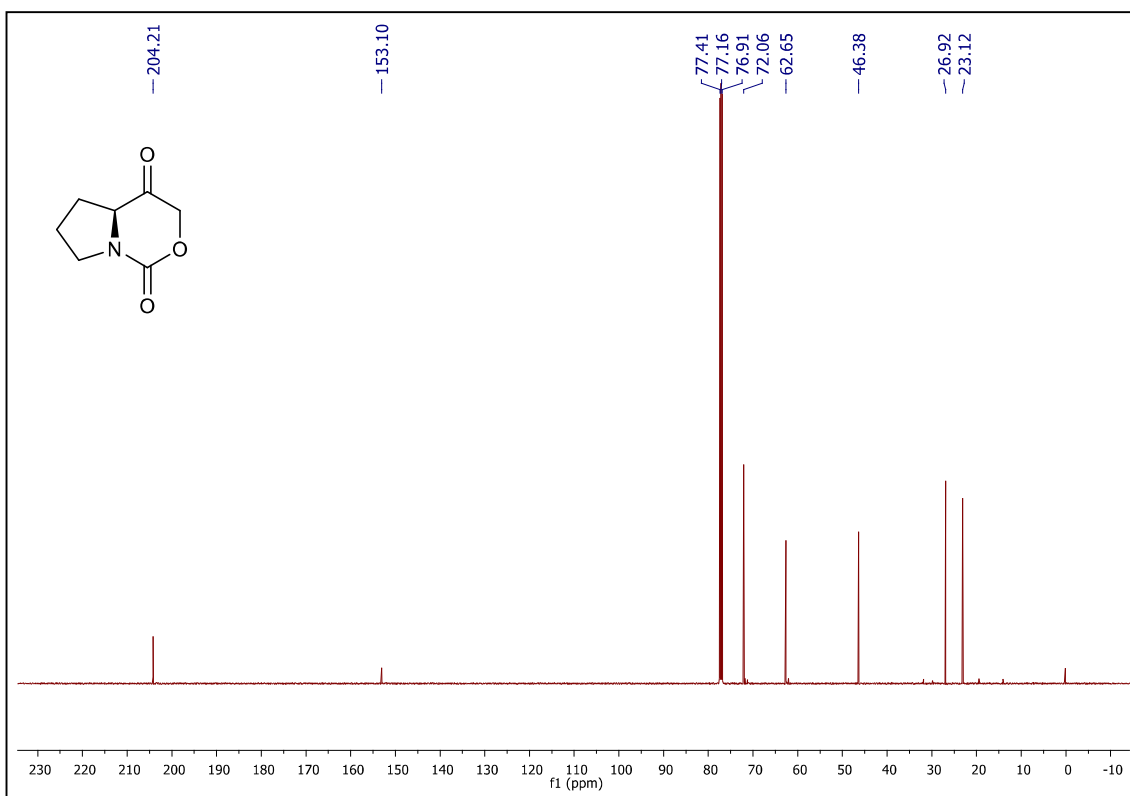
IV ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-4-metil-1,3-oxazemane-2,5-diona **70**HRMS (ESI-TOF) (*S*)-4-metil-1,3-oxazemane-2,5-diona **70**

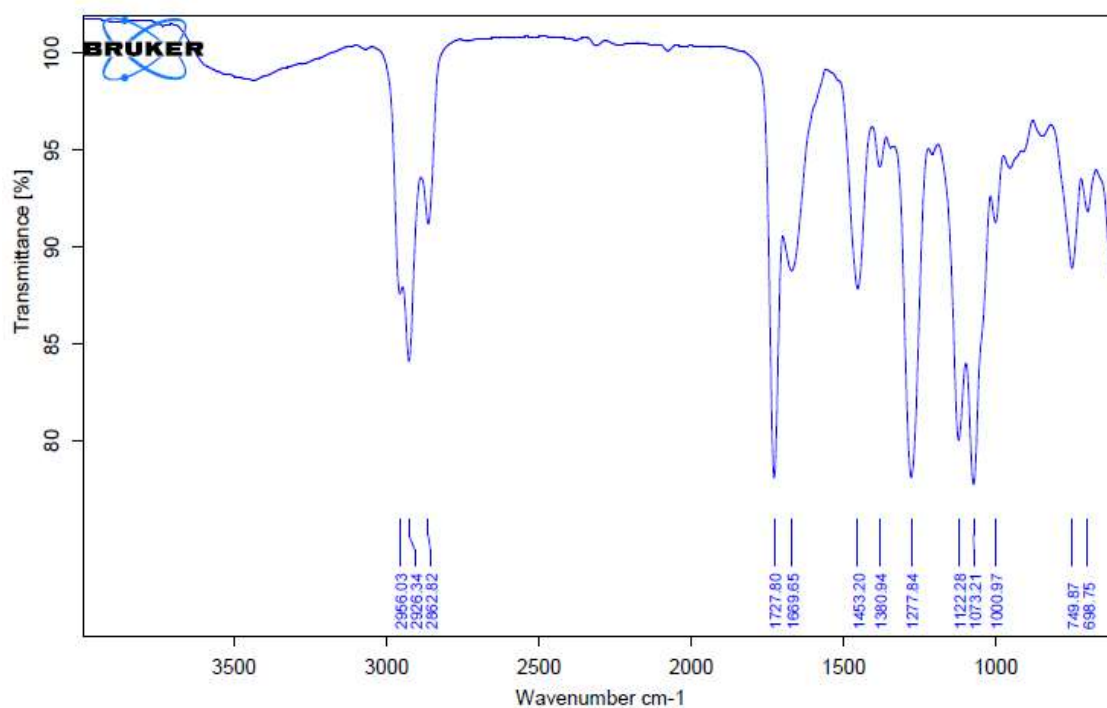
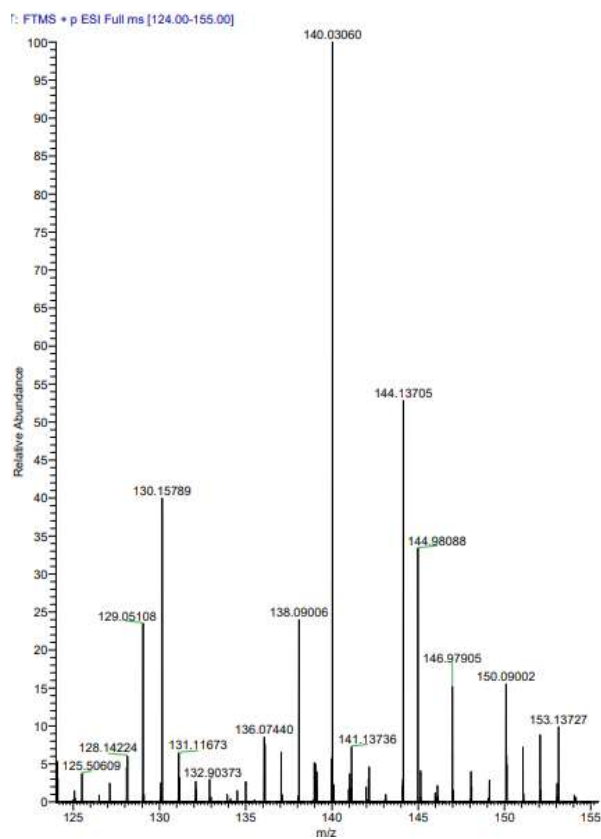
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-isopropil-1,3-oxazemane-2,5-diona **71**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-4-isopropil-1,3-oxazemane-2,5-diona **71**

IV ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-4-isopropil-1,3-oxazemane-2,5-diona **71**HRMS (ESI-TOF) (*S*)-4-isopropil-1,3-oxazemane-2,5-diona **71**

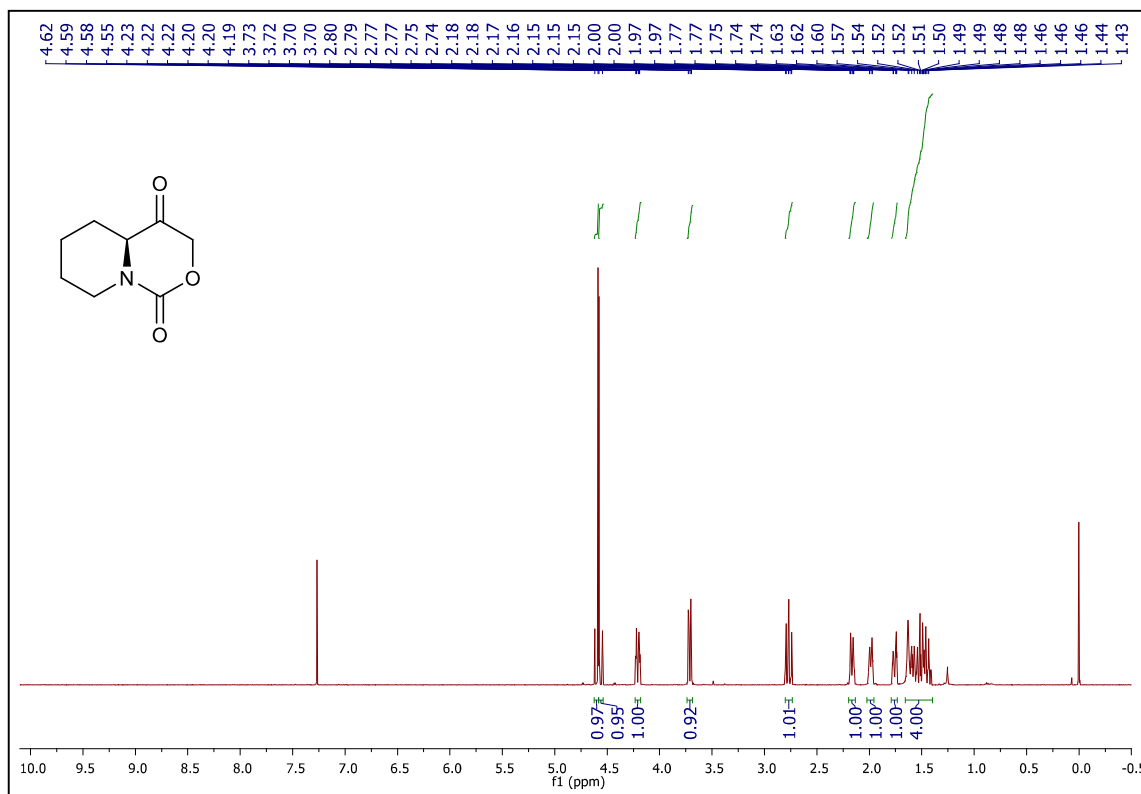
10-05-2018 OR 018 #1-83 RT: 0.00-0.75 AV: 83 NL: 6,29E5
T: FTMS + p ESI Full ms [90.00-300.00]



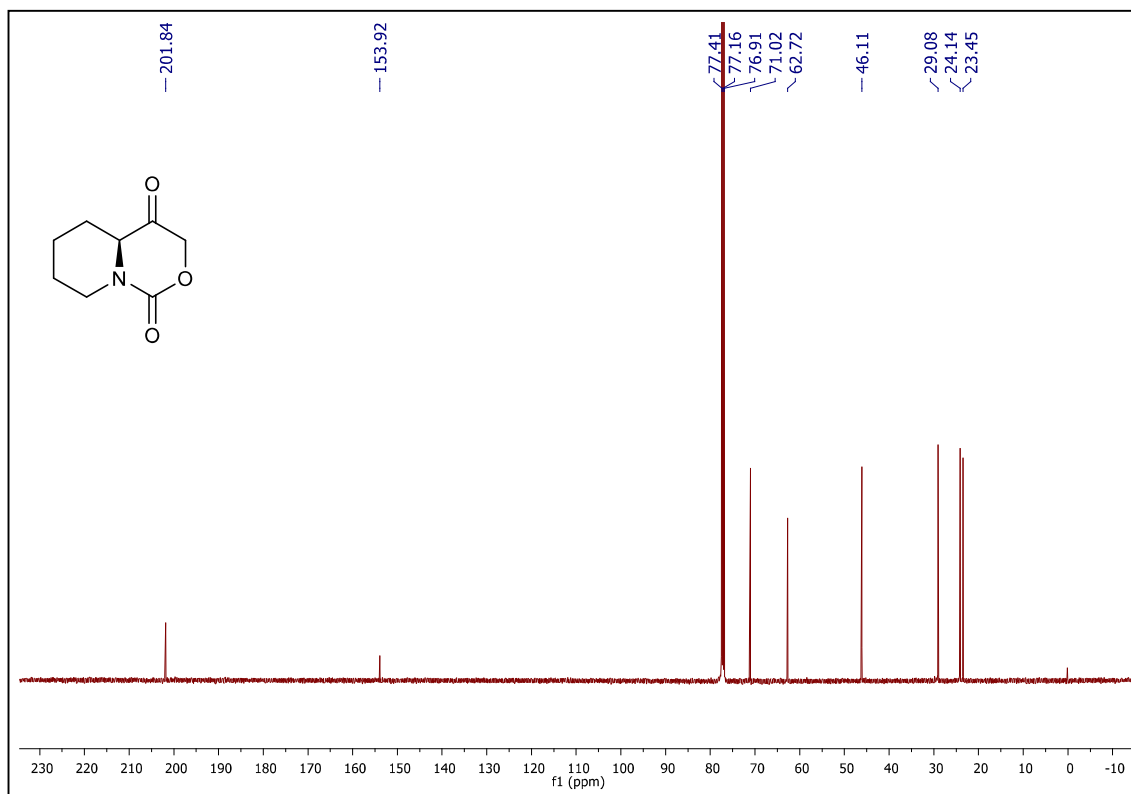
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(3H)-diona **76**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(3H)-dione **76**

IV ν_{\max} (cm⁻¹) (*S*)-tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(3H)-diona **76****HRMS (ESI-TOF)** (*S*)-tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(3H)-dione **76**

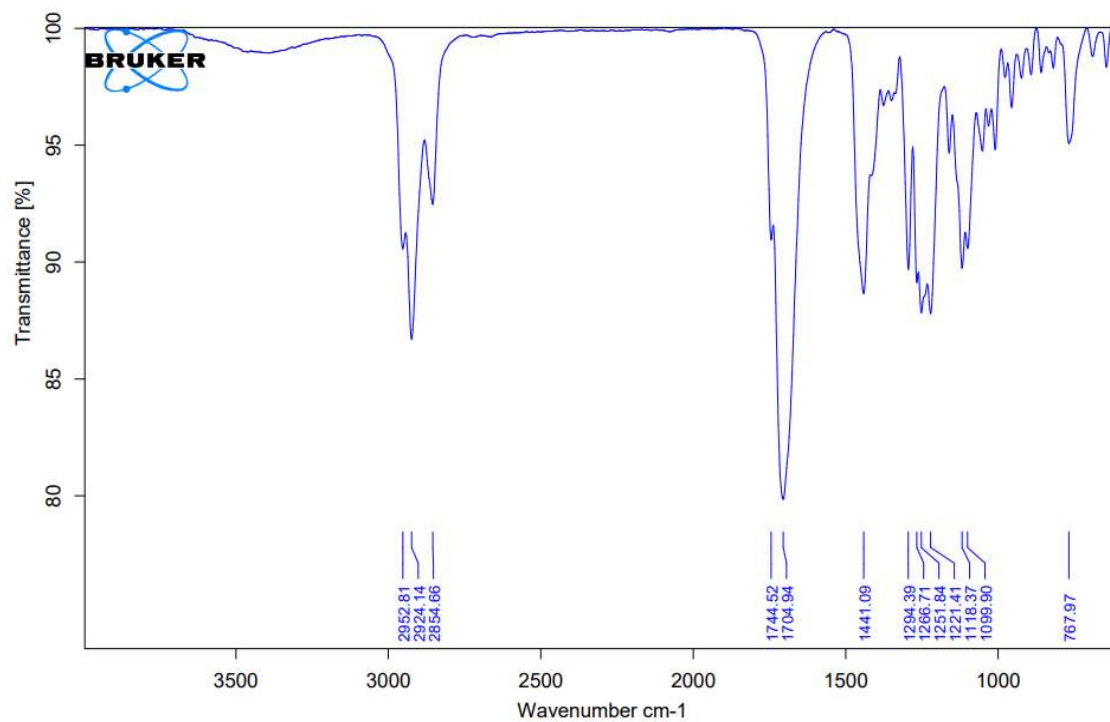
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-tetrahydro-1H,3H-pirido[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(4aH)-diona
72

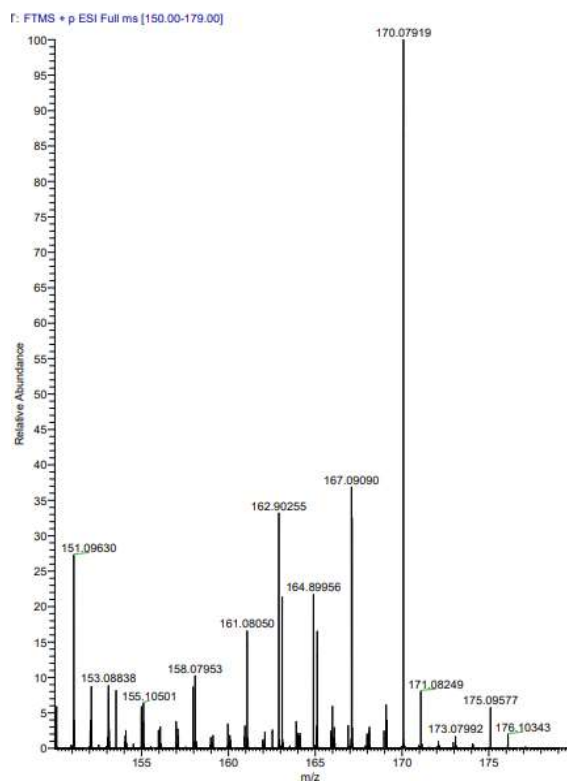


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*S*)-tetrahydro-1H,3H-pirido[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(4aH)-diona **72**

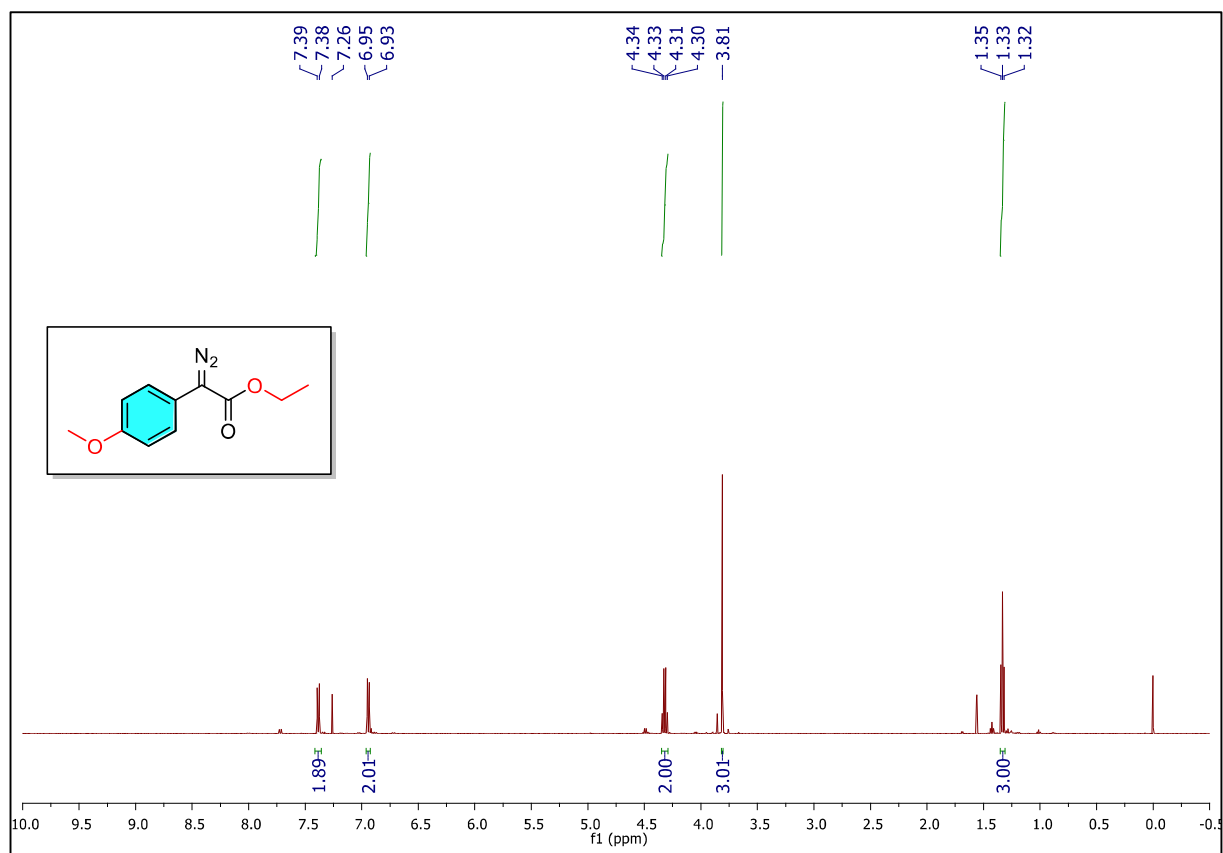


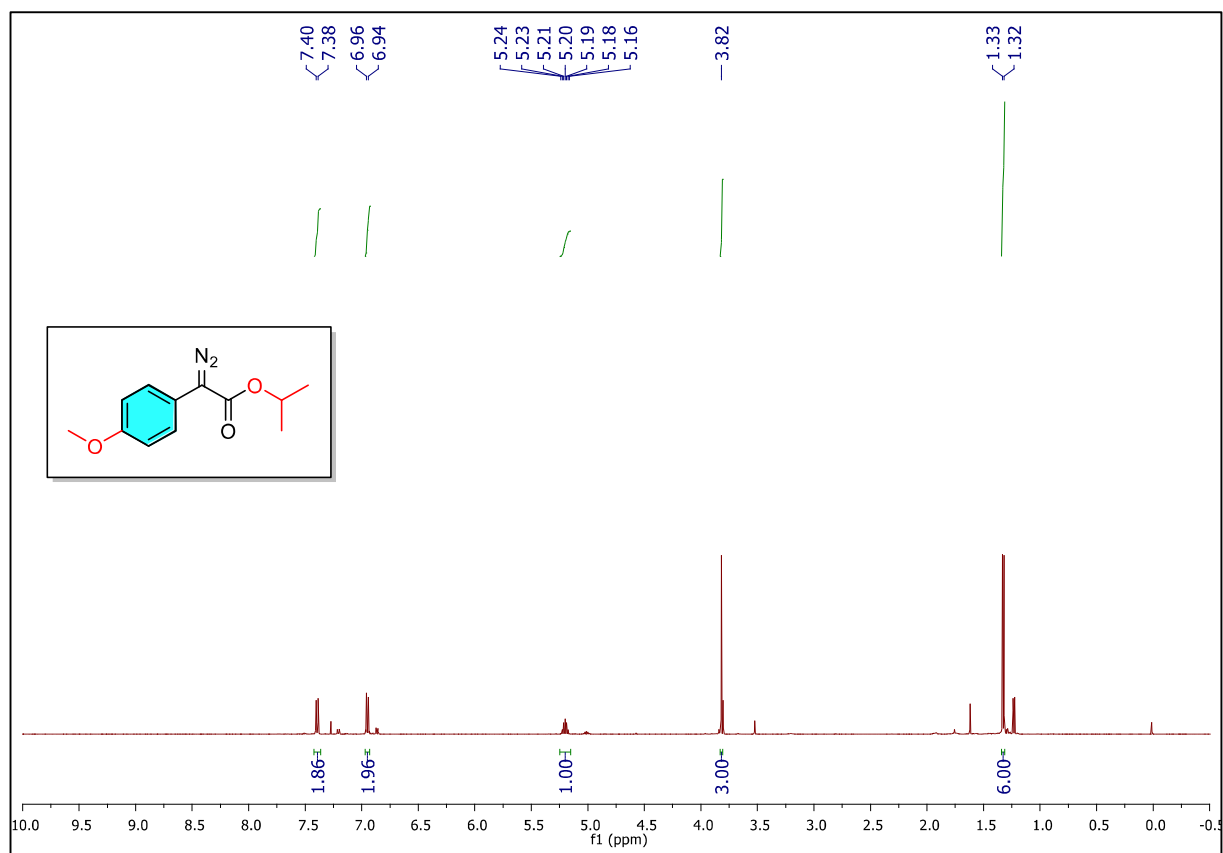
IV ν_{max} (cm^{-1}) (*S*)-tetrahydro-1H,3H-pirido[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(4aH)-diona **72**

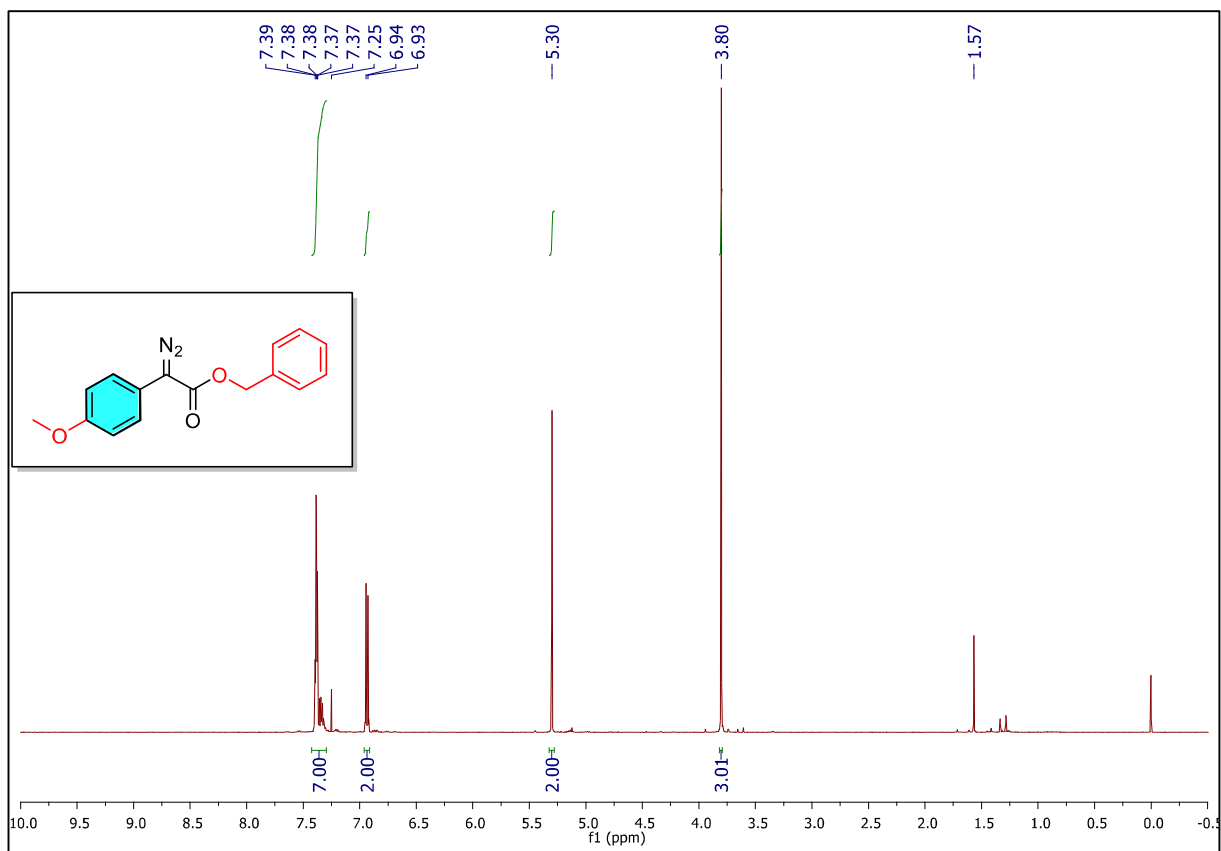
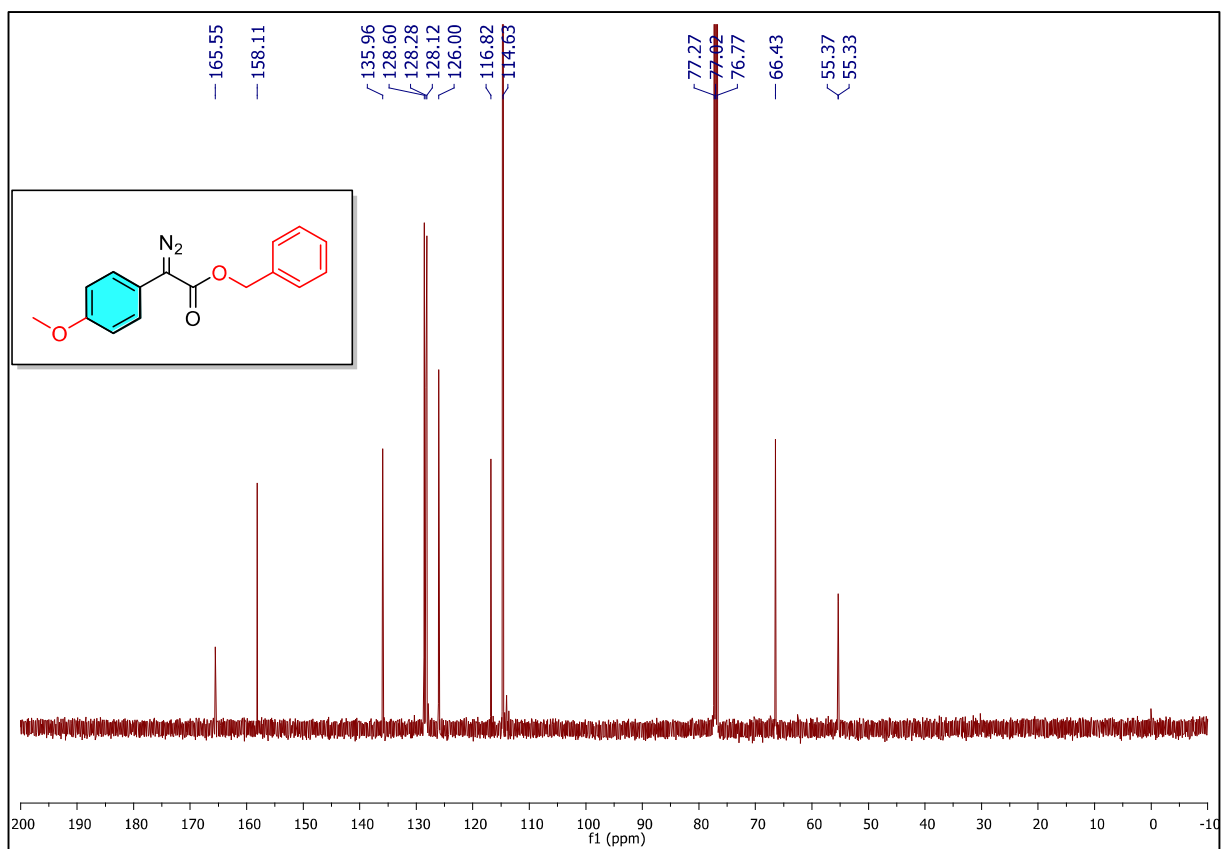


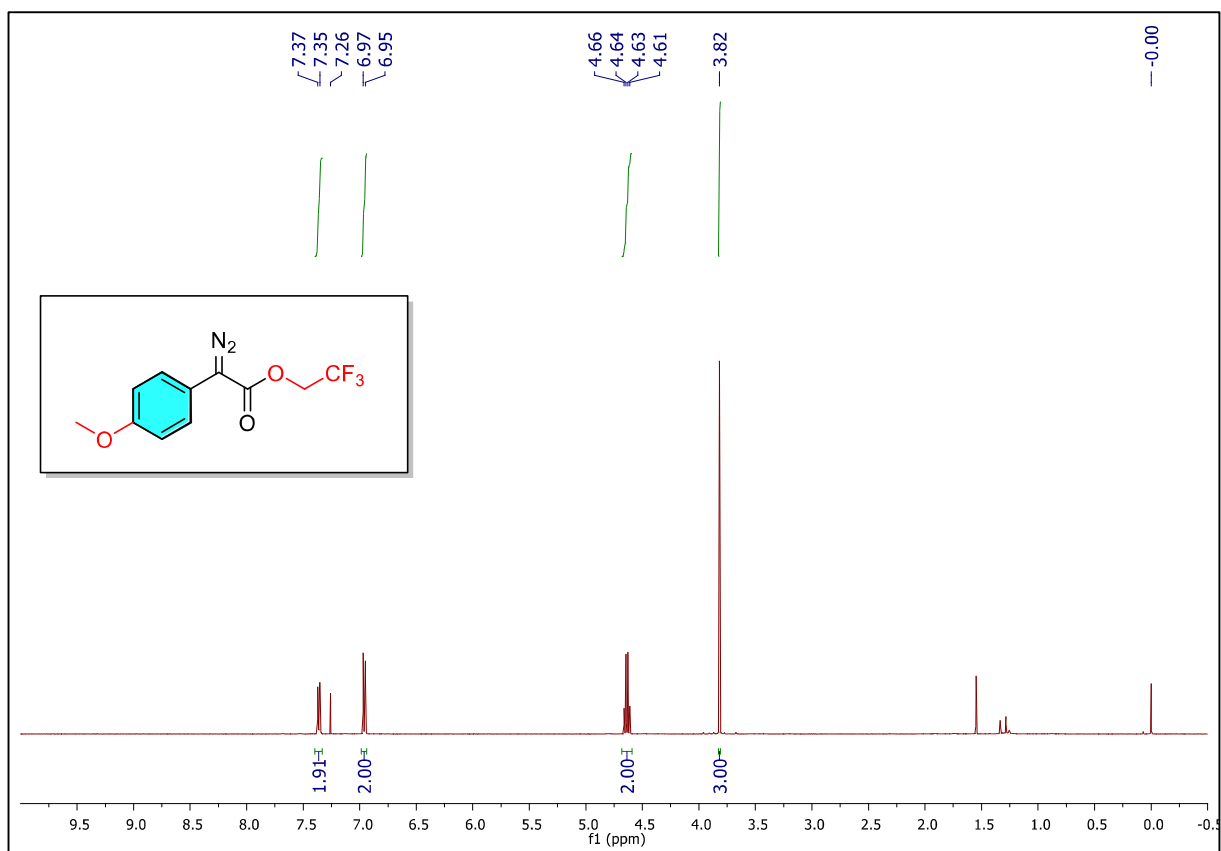
HRMS (ESI-TOF) (*S*)-tetrahydro-1H,3H-pirido[1,2-c][1,3]oxazeme-1,4(4aH)-diona **72**

Espectros Capítulo 3: Funcionalização C-H via decomposição de diazo compostos catalisada por ácido de Brønsted forte

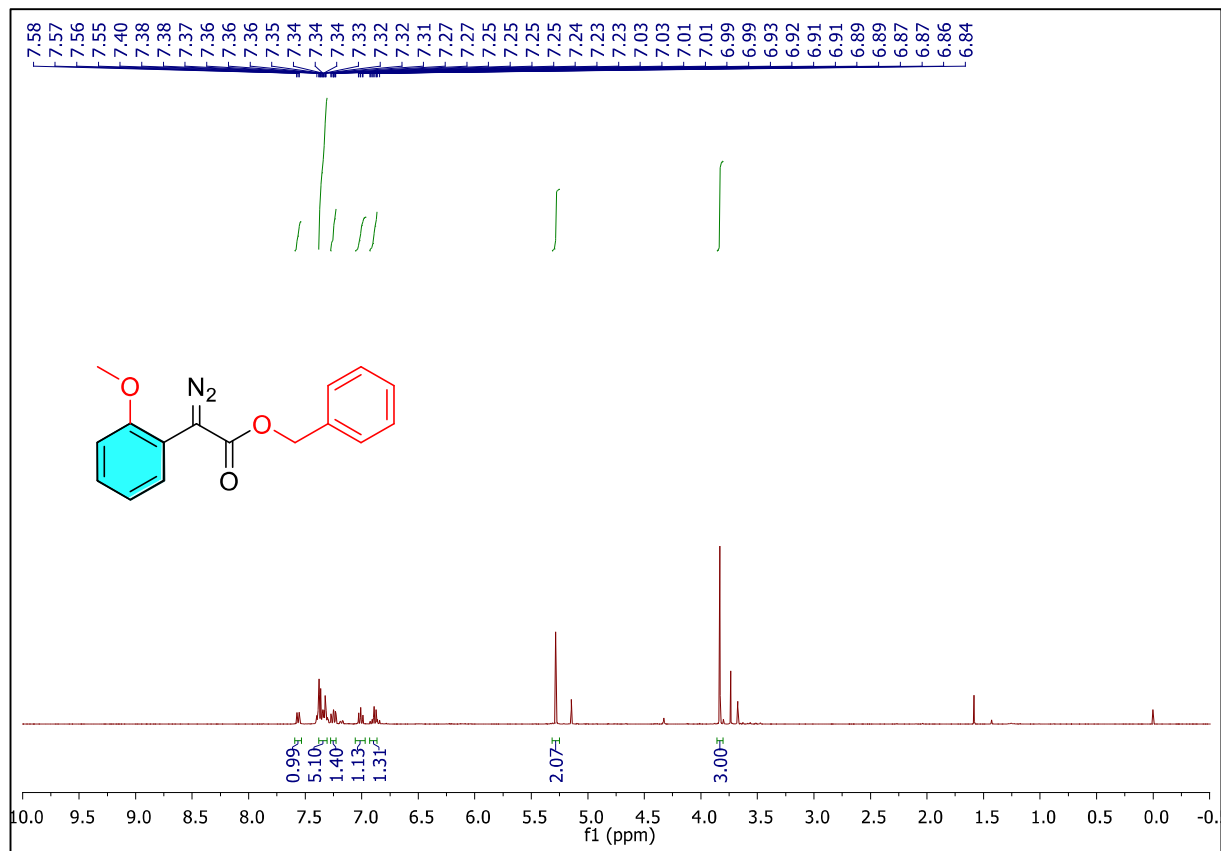
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de etila **101**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de isopropila **102**

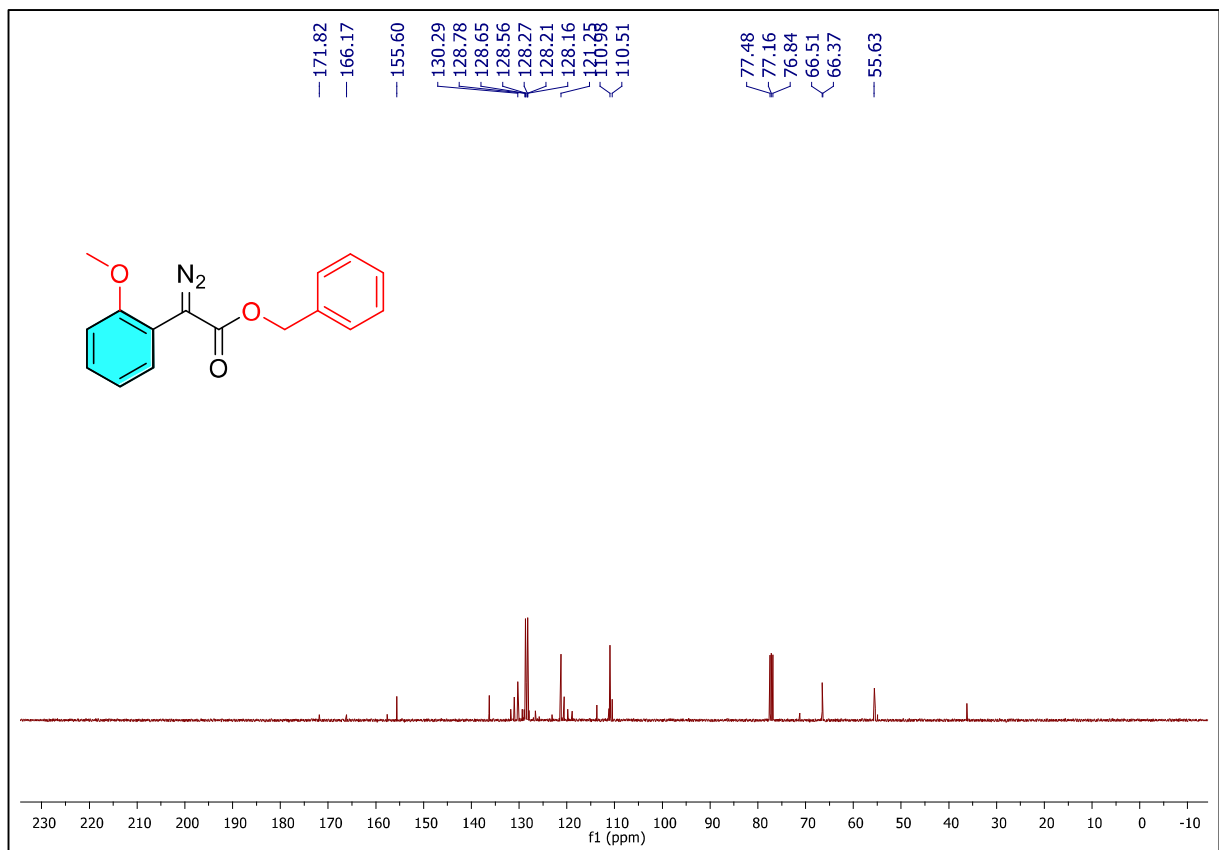
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de benzilo **103**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(4-metoxifenil) acetato de benzilo **103**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoroetilo 2-diazo-2- (4-metoxifenil) acetato **104**

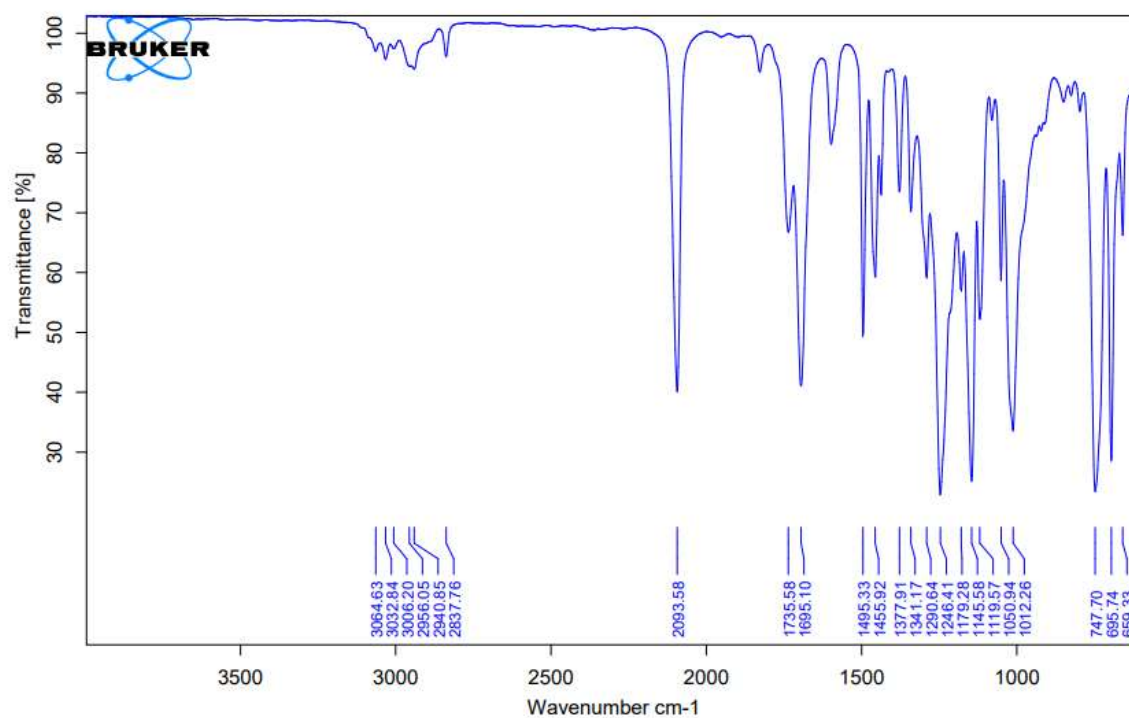
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-diazo-2-(2-metoxifenil) acetato de benzila **105**



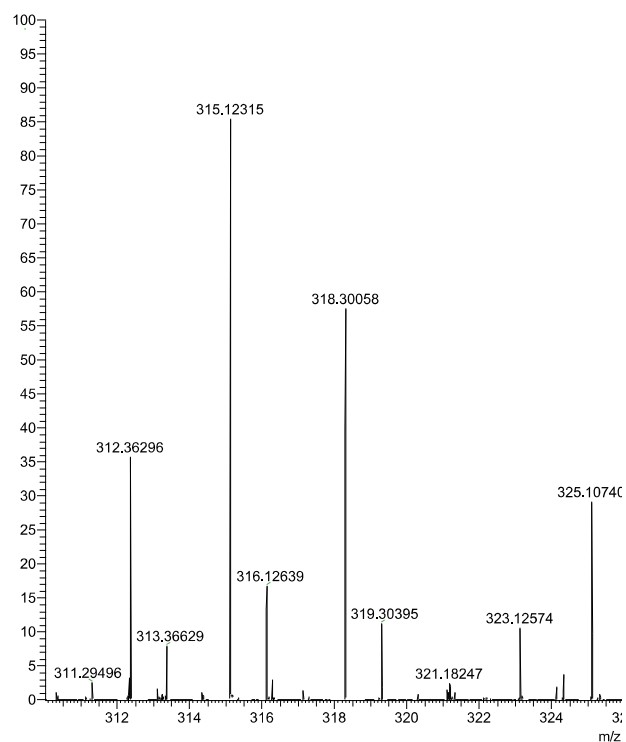
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-diazo-2-(2-metoxifenil) acetato de benzila **105**

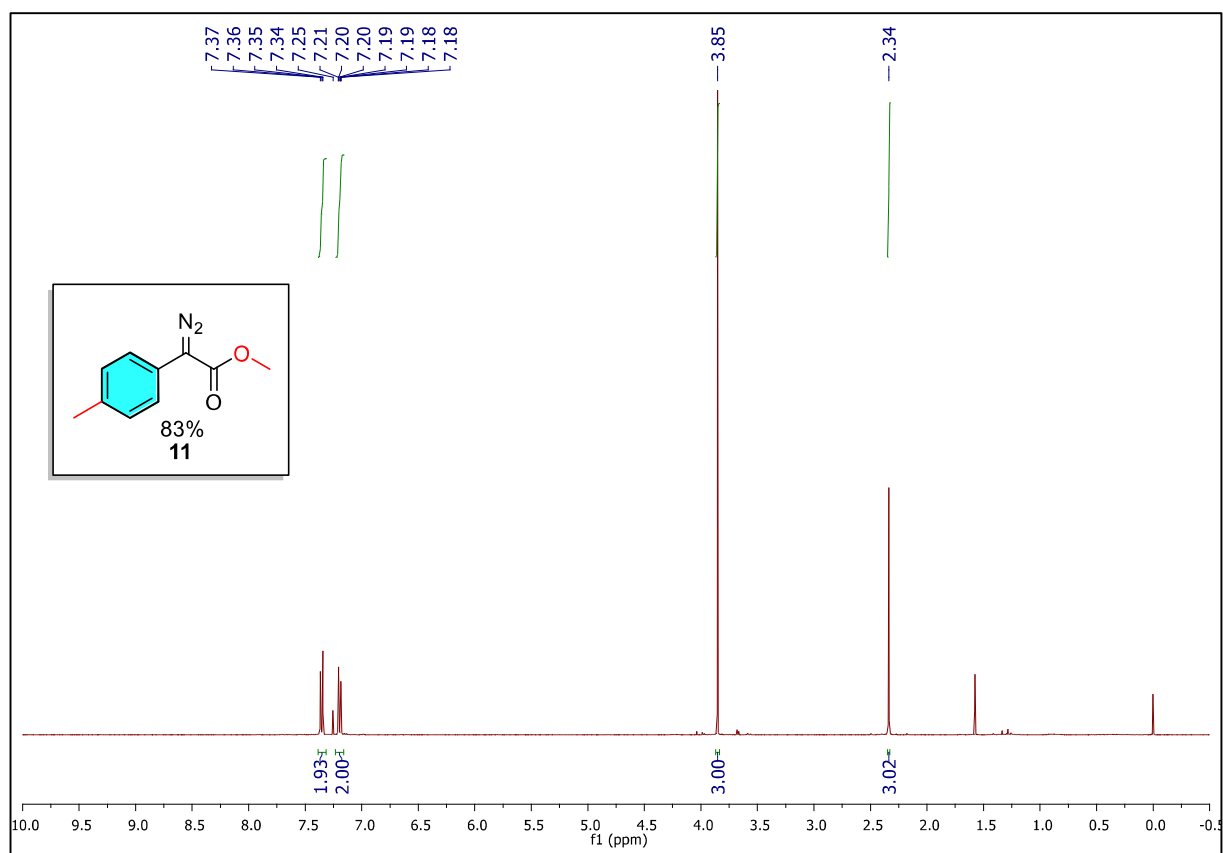
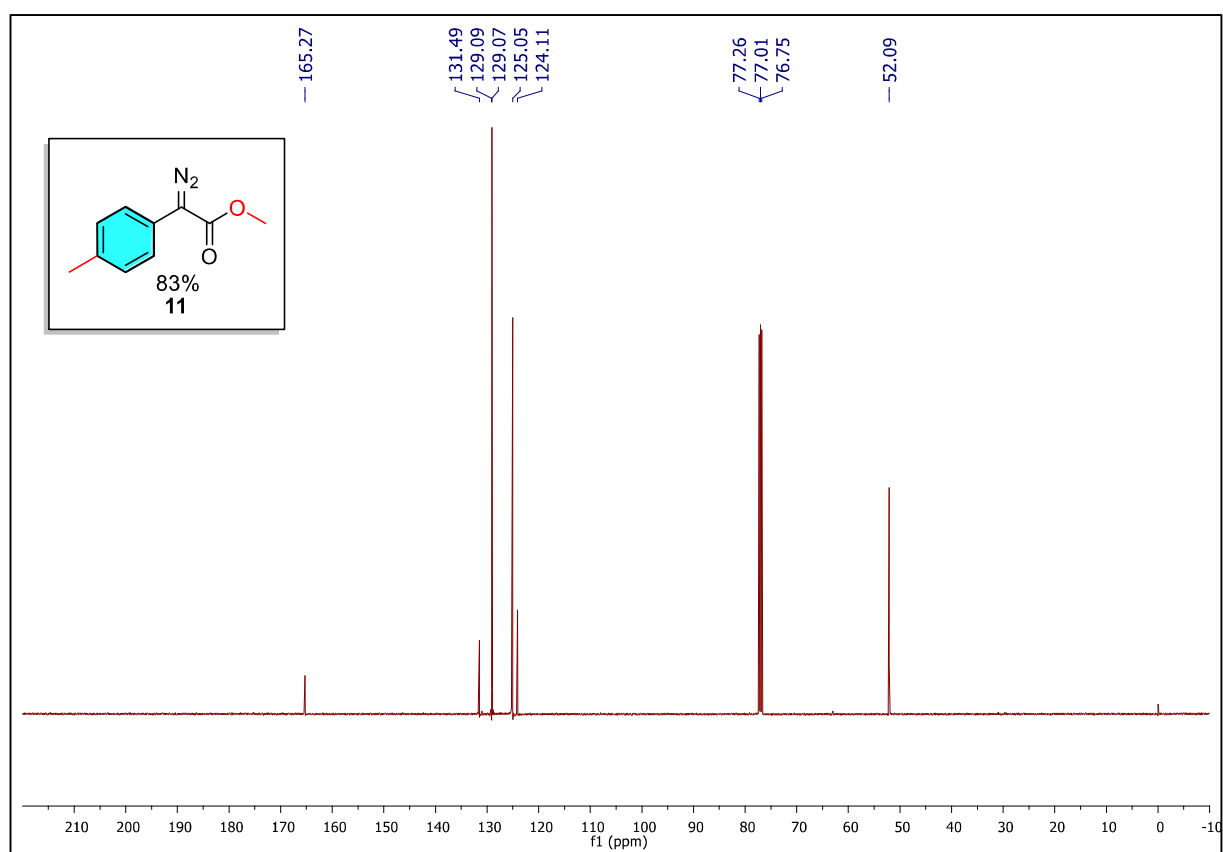


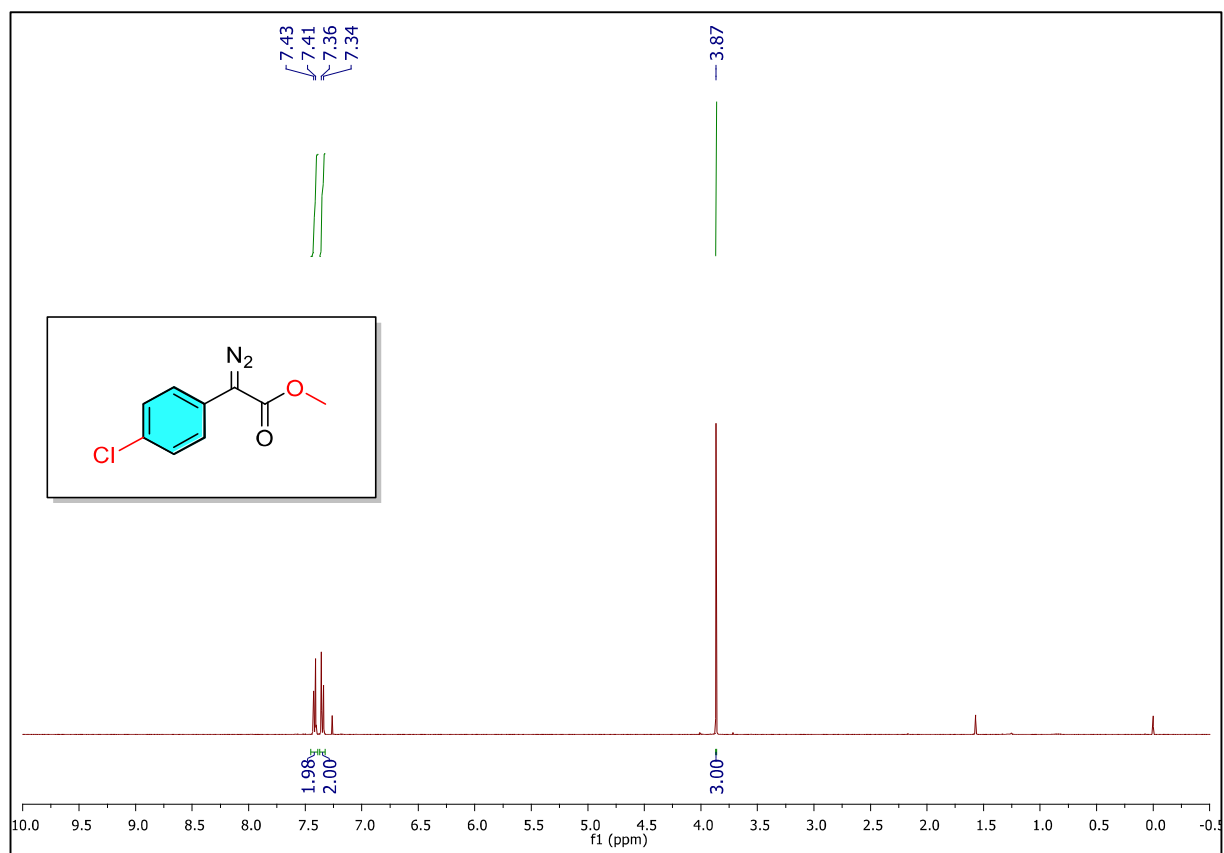
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2-diazo-2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **105**



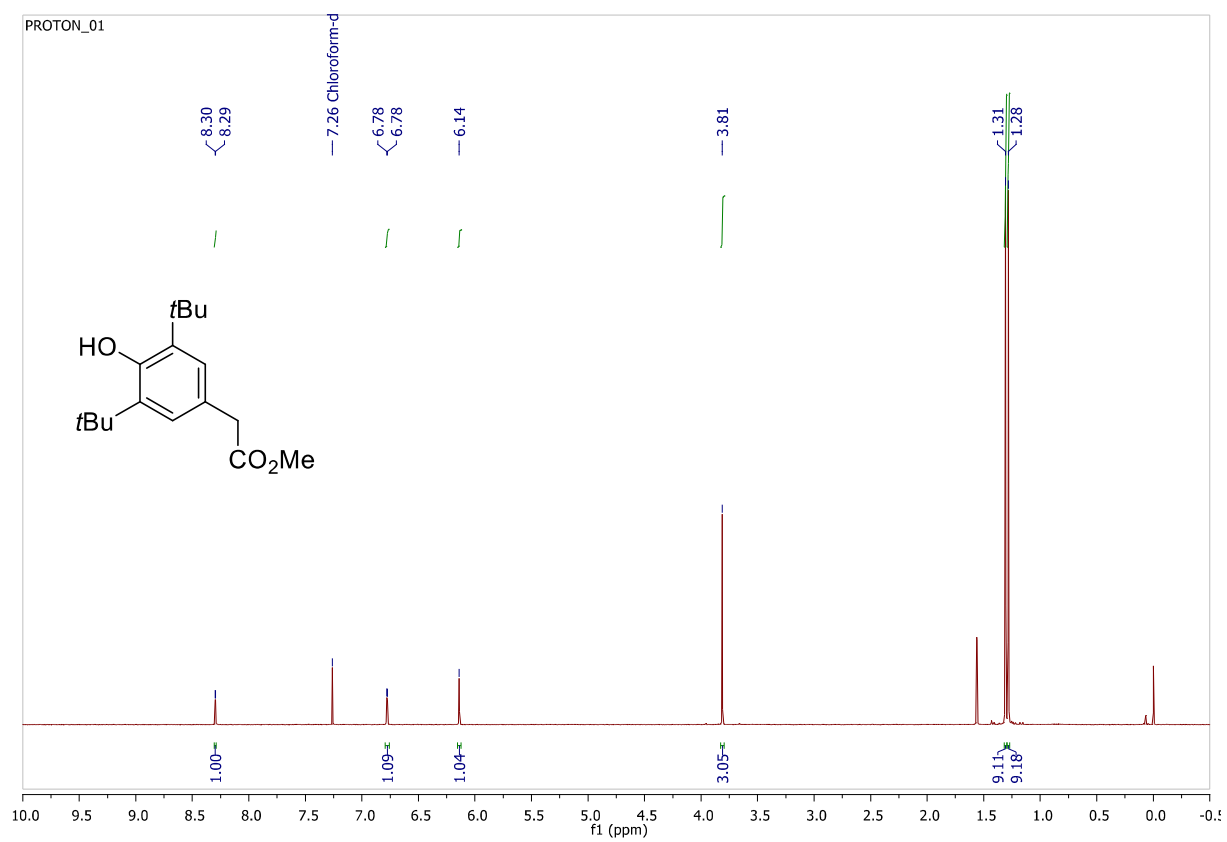
HRMS (ESI-TOF) 2-diazo-2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **105**



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-(p-tolil) acetato de metila **106**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-diazo-2-(p-tolil) acetato de metila **106**

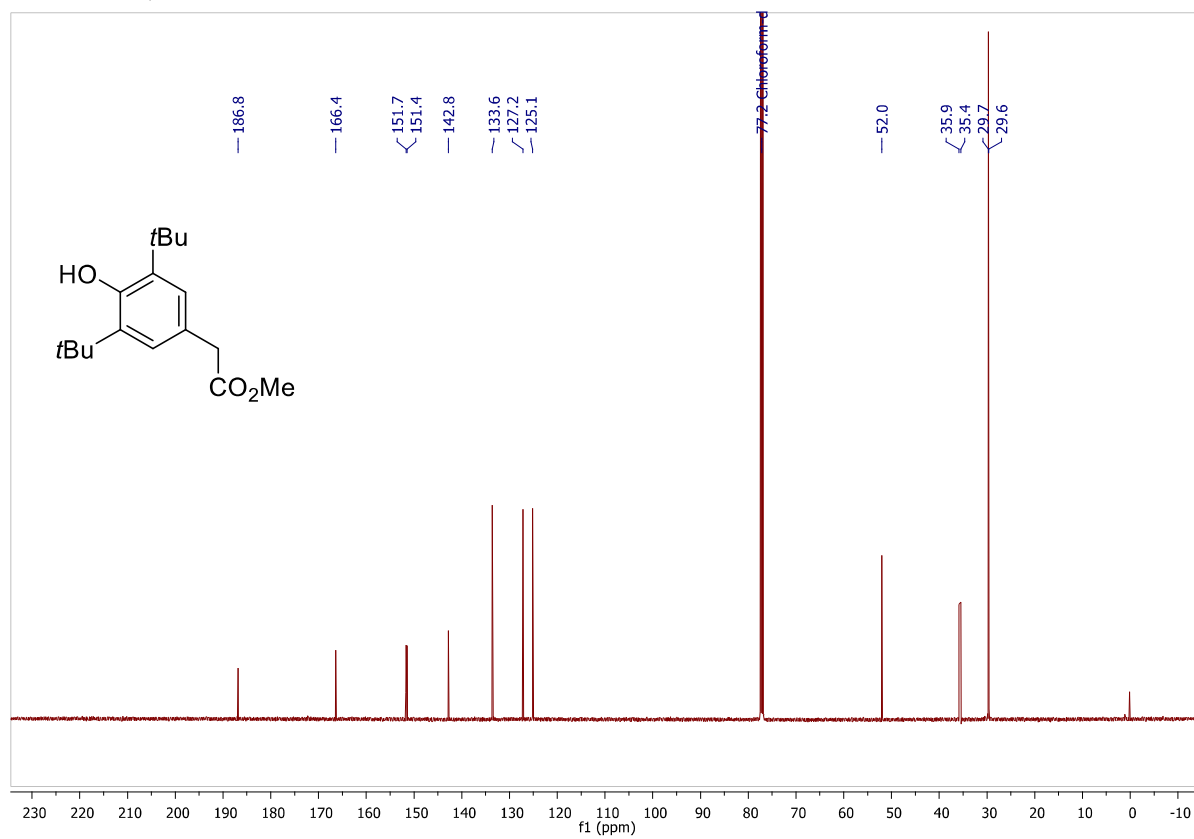
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-diazo-2-(p-tolil) acetato de metila **108**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxiifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.

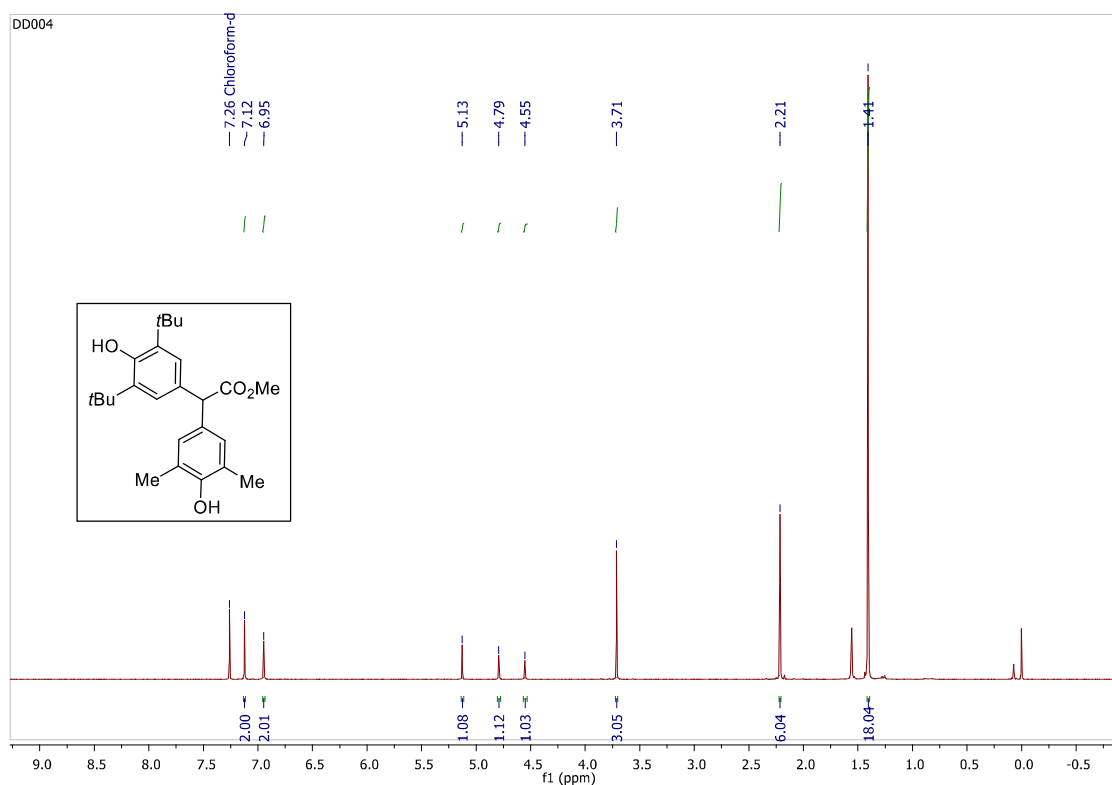


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)
dimetilfenil) acetato de metila.

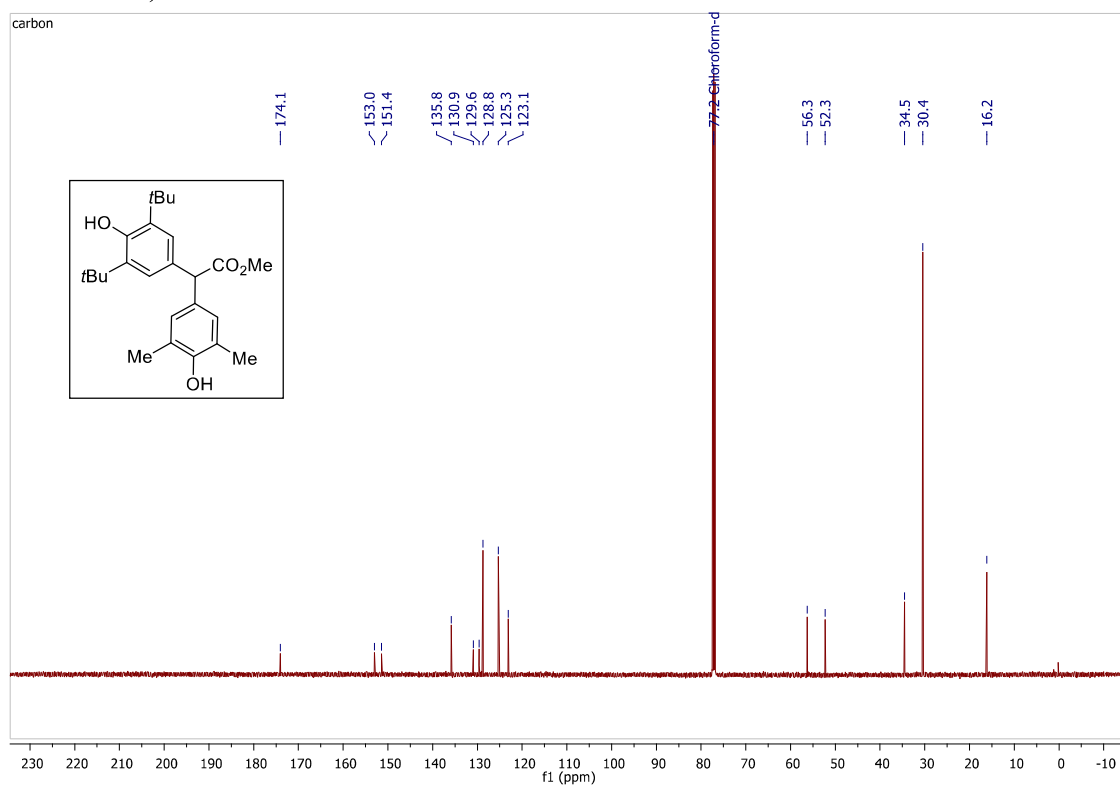
2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-3,5-



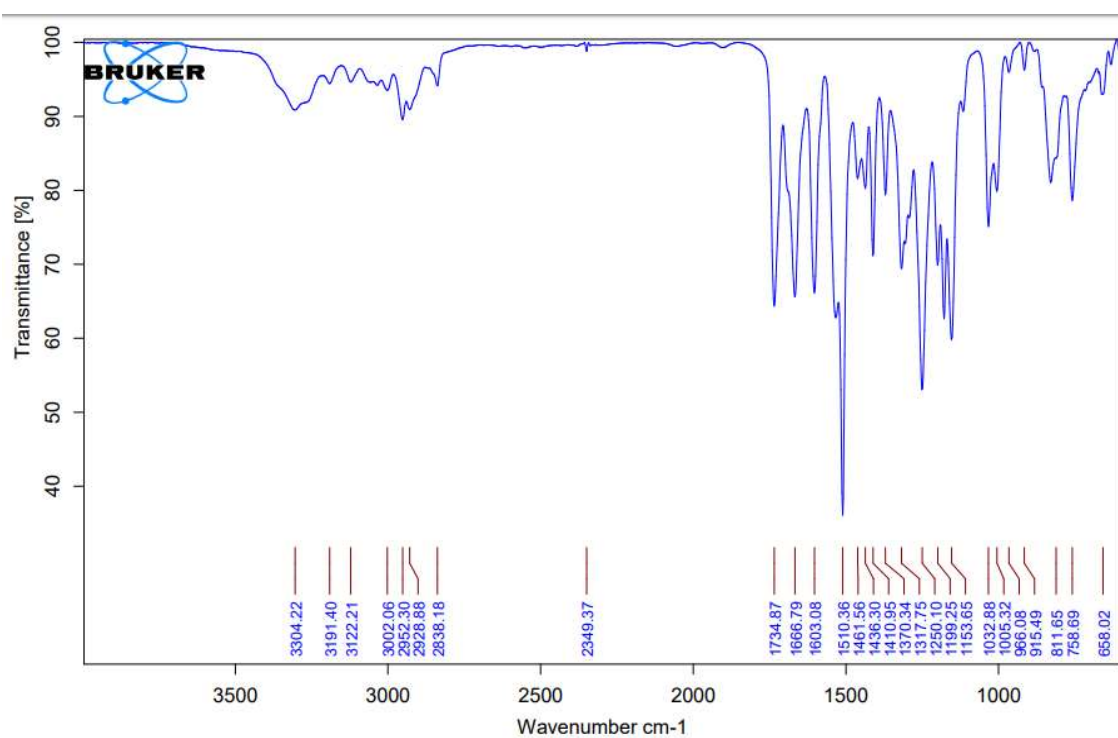
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.

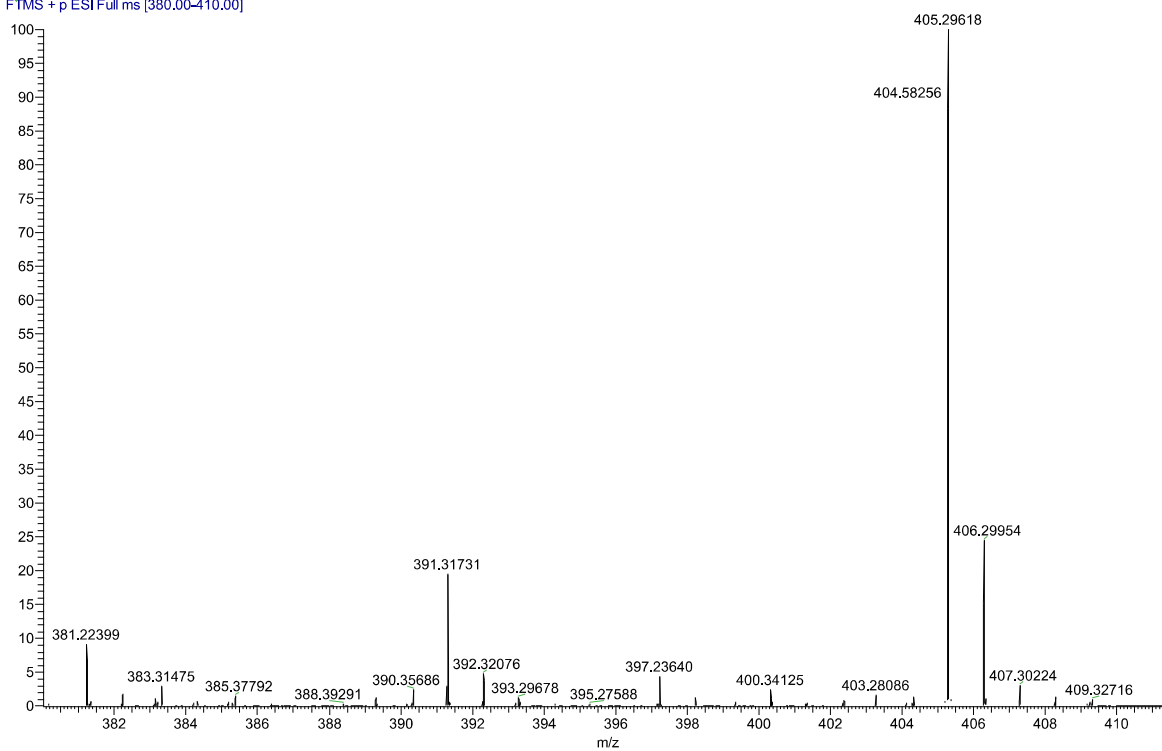


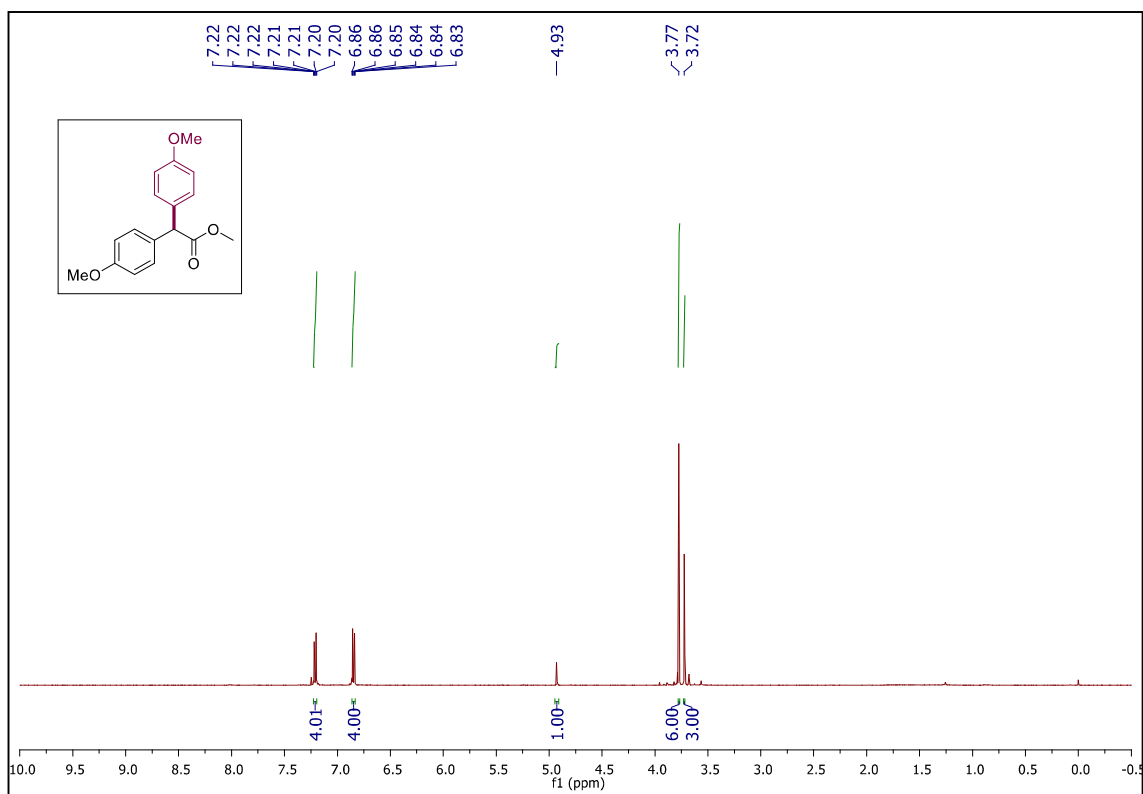
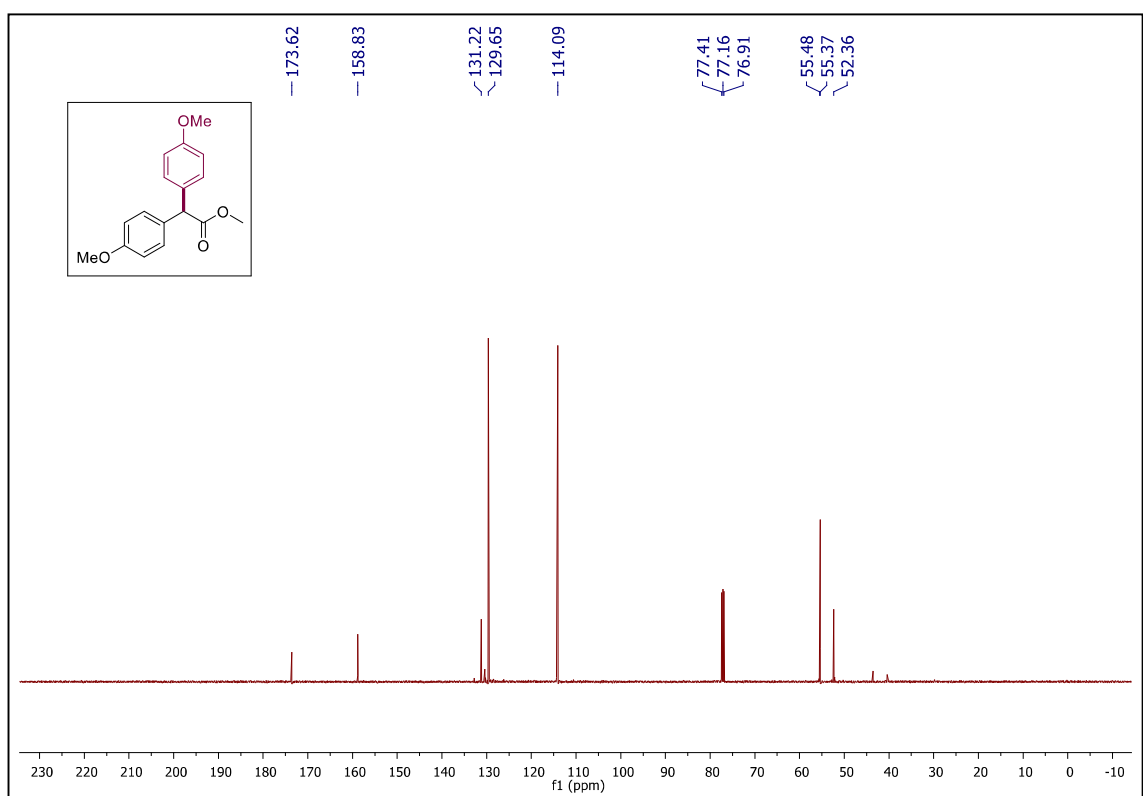
IV ν_{\max} (cm^{-1}) 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.

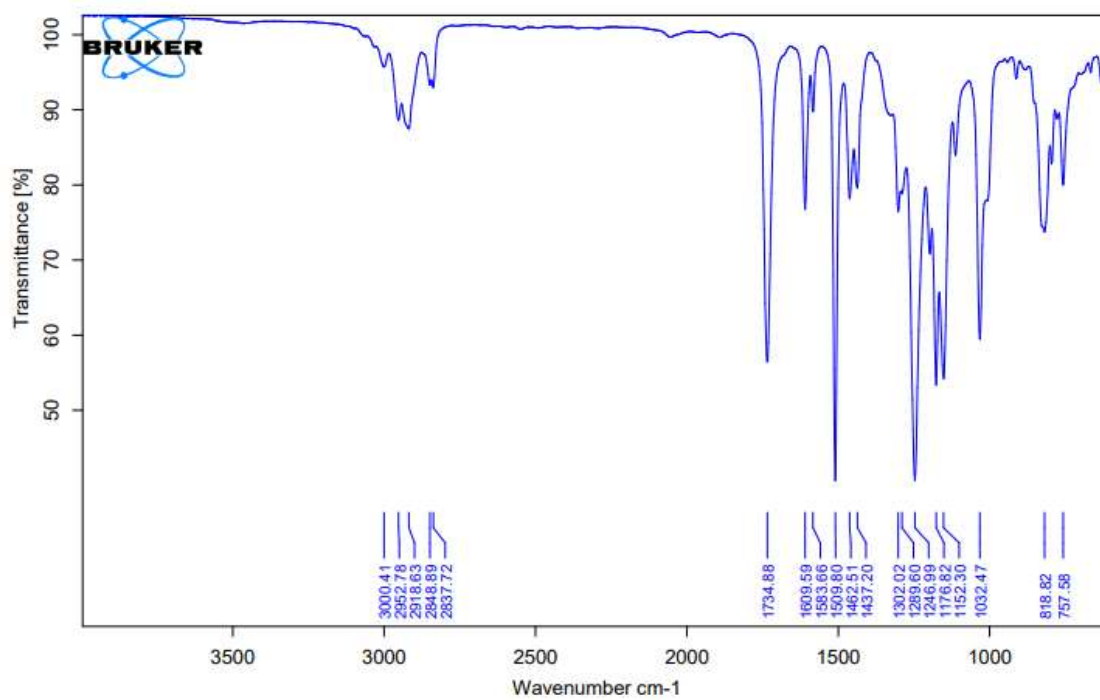


HRMS (ESI-TOF) 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2- (4-hidroxi-3,5-dimetilfenil) acetato de metila.

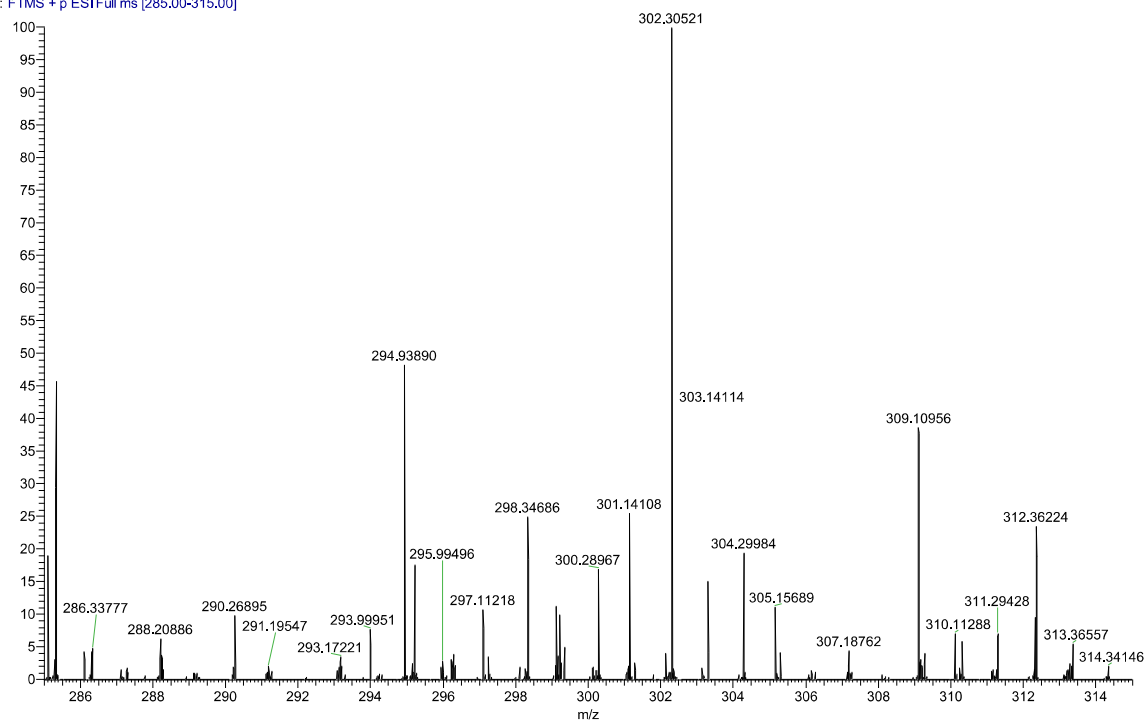
28-11-2019 DAVID #1-68 RT: 0.00-0.75 AV: 68 NL: 6.47E5
T: FTMS + p ESI Full ms [380.00-410.00]



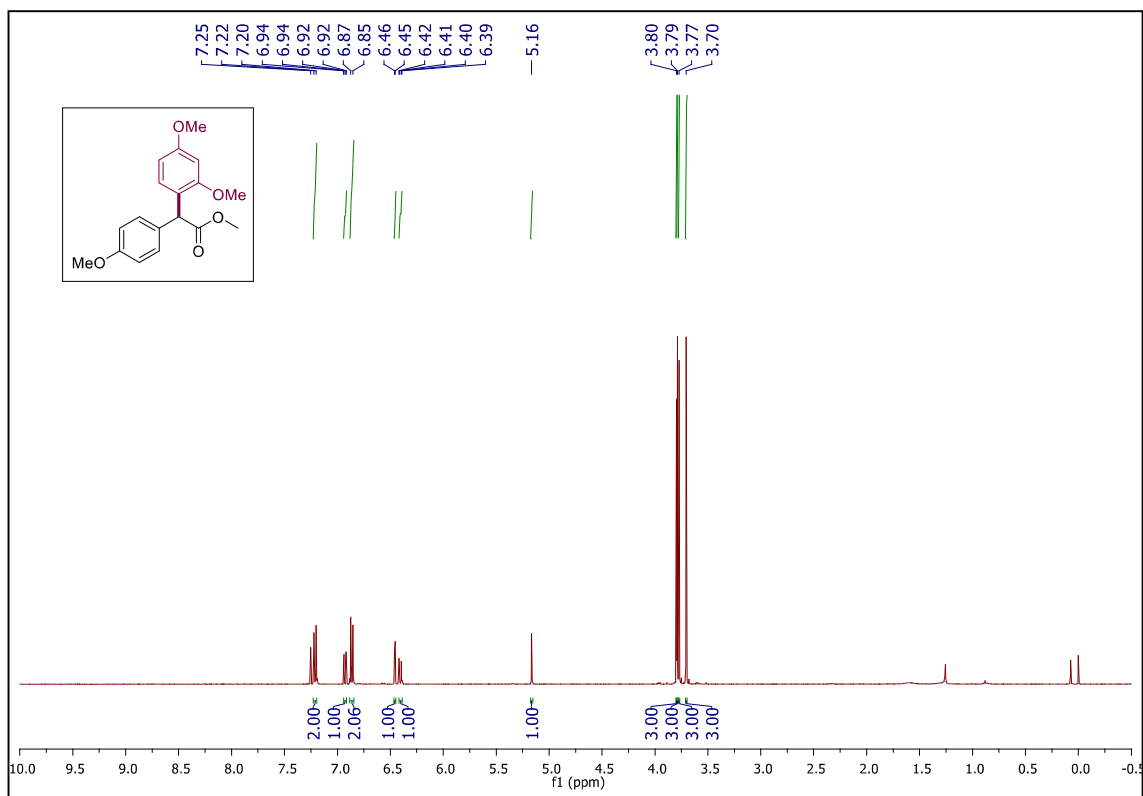
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2-bis(4-metóxifenil) acetato de metila **81**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2,2-bis(4-metóxifenil) acetato de metila **81**

IV 2,2-bis(4-metóxfenil) acetato de metila **81**HRMS (ESI-TOF) 2,2-bis(4-metóxfenil) acetato de metila **81**

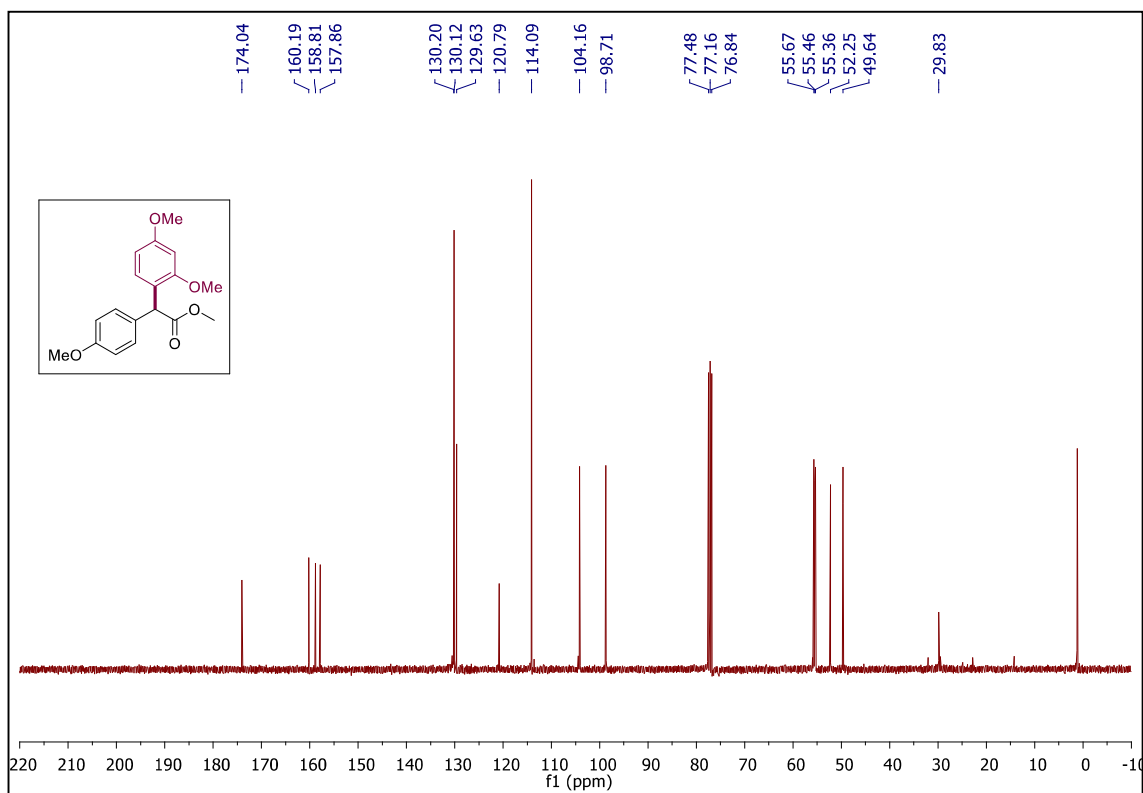
28-11-2019 RANI#6 RT: 0.08 AV: 1 NL: 5.55E4
T: FTMS + p ESIFull ms [285.00-315.00]



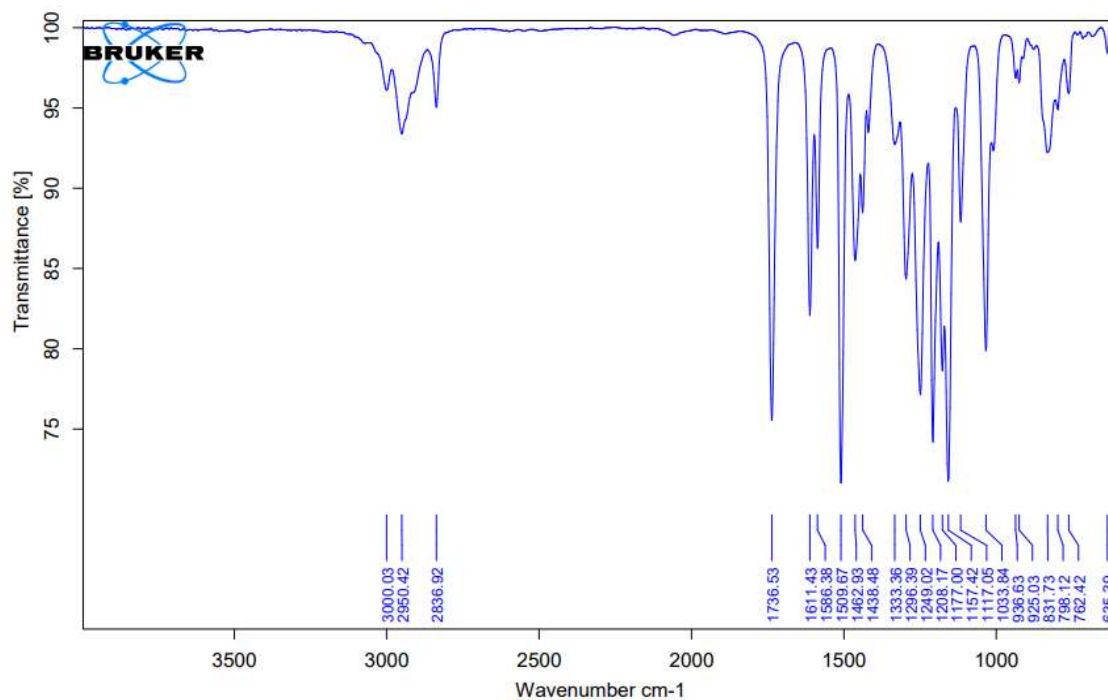
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **83**



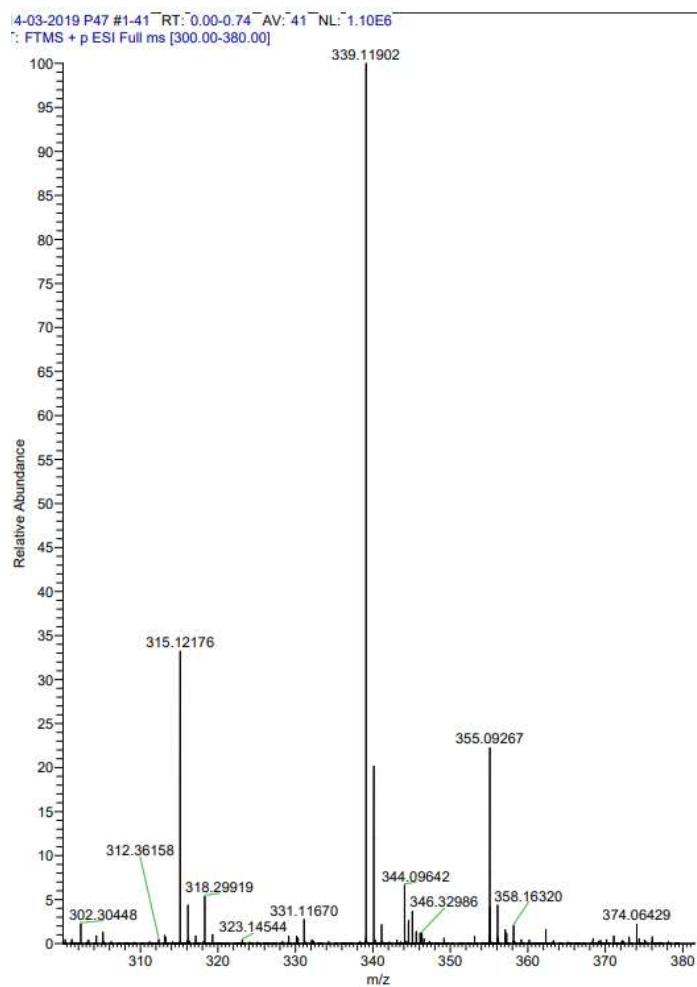
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **83**

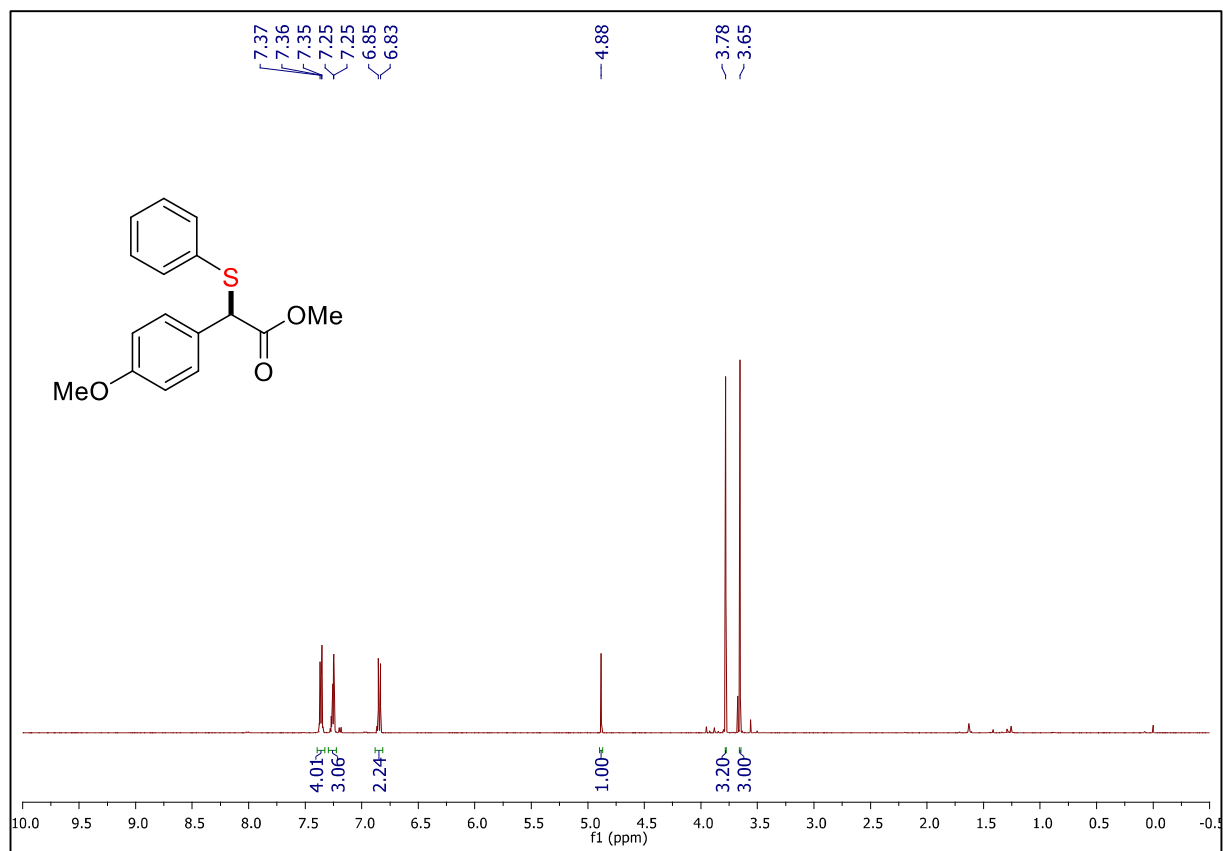
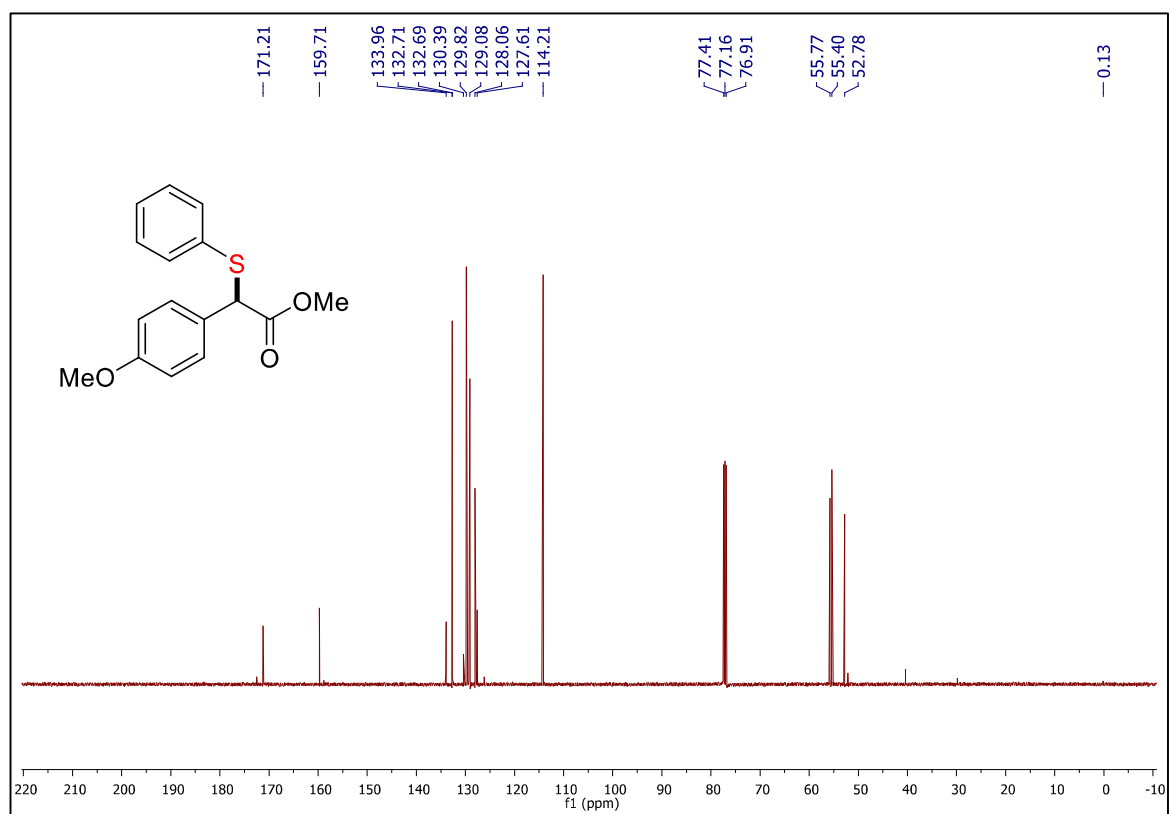


IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **83**

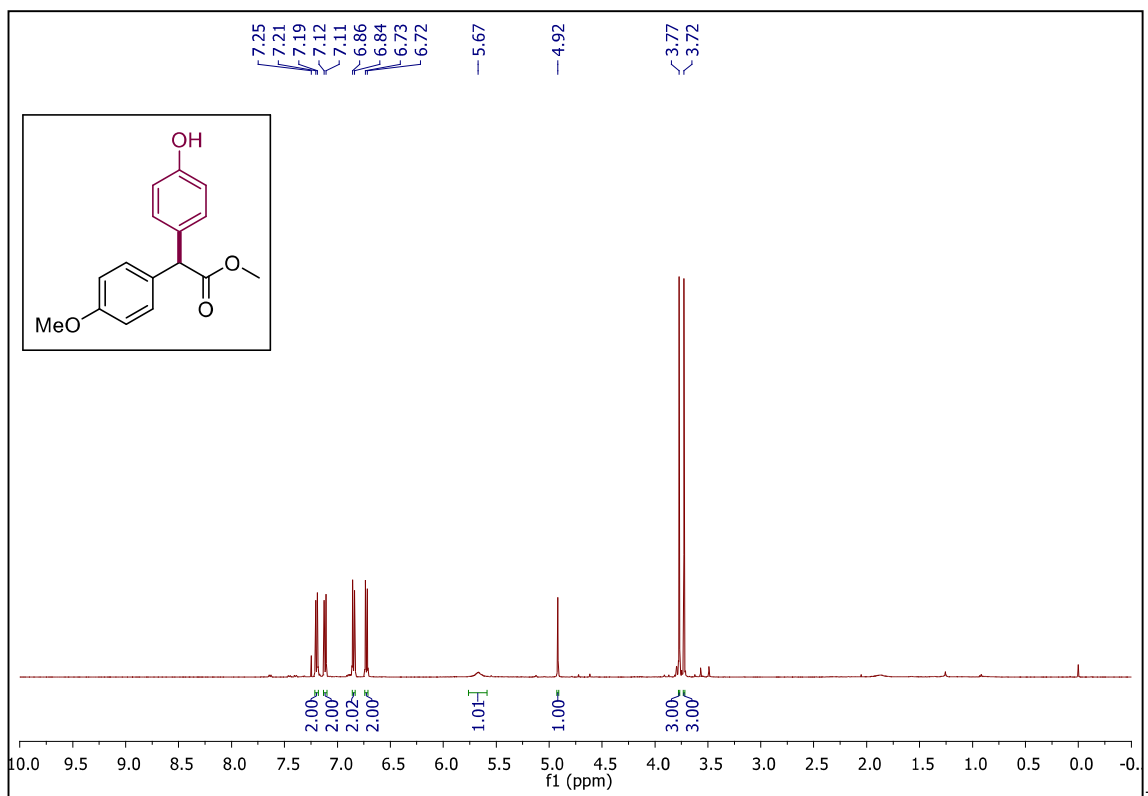


HRMS (ESI-TOF) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **83**

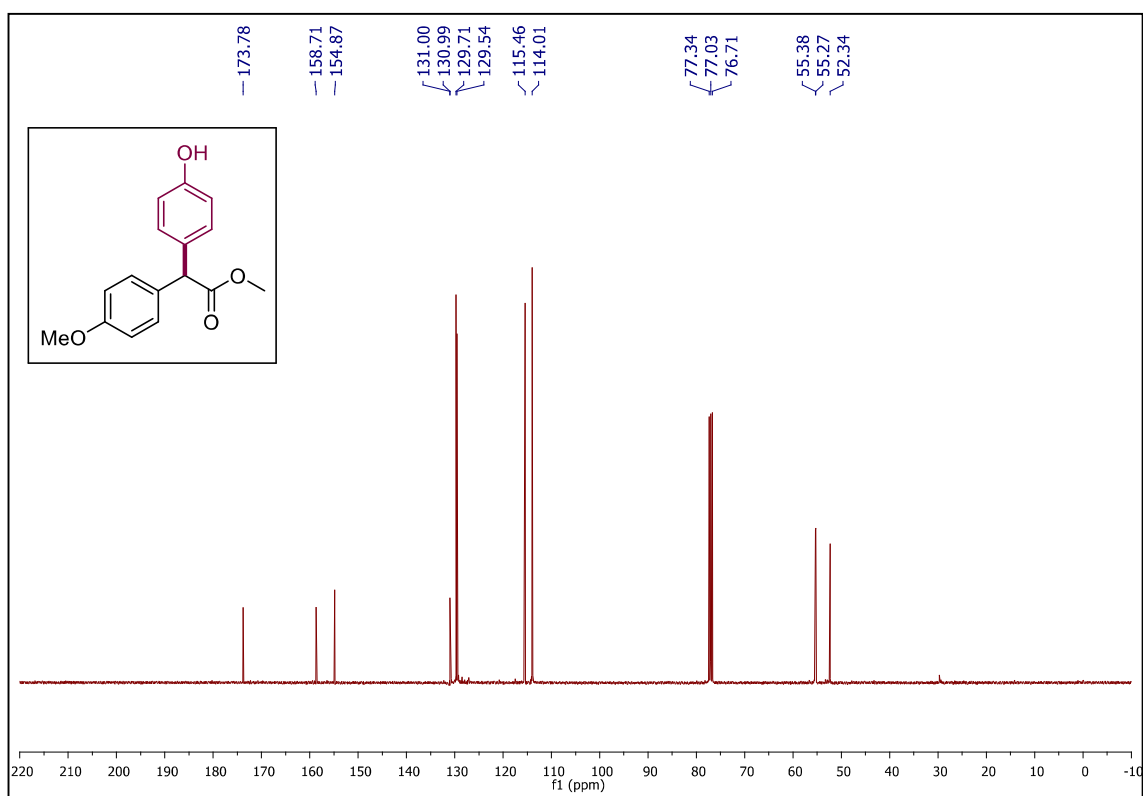


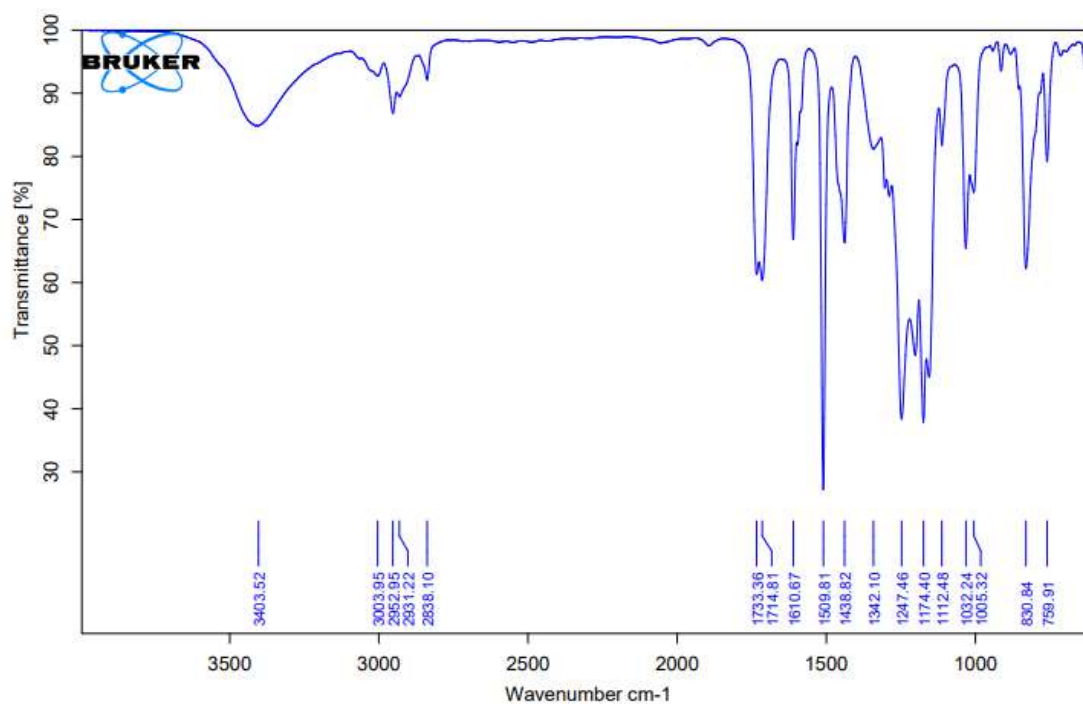
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-metoxifenil)-2-(feniltio) acetato de metila **84**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-metoxifenil)-2-(feniltio) acetato de metila **84**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **85**

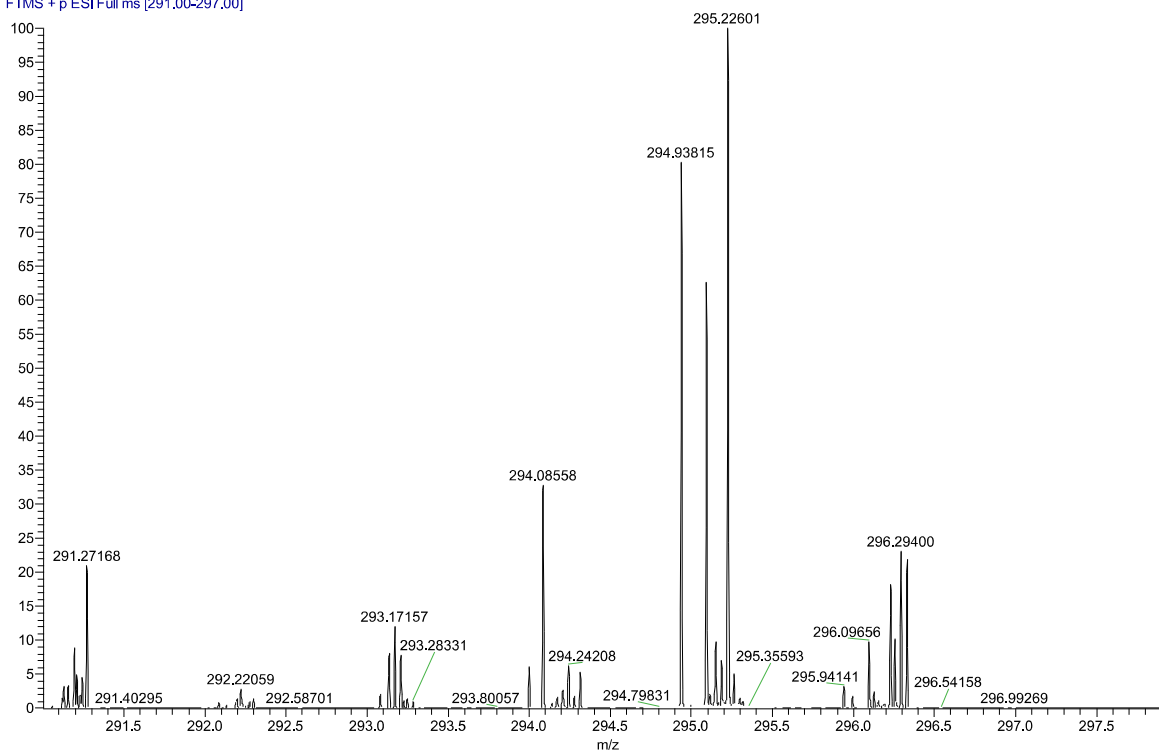


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **85**



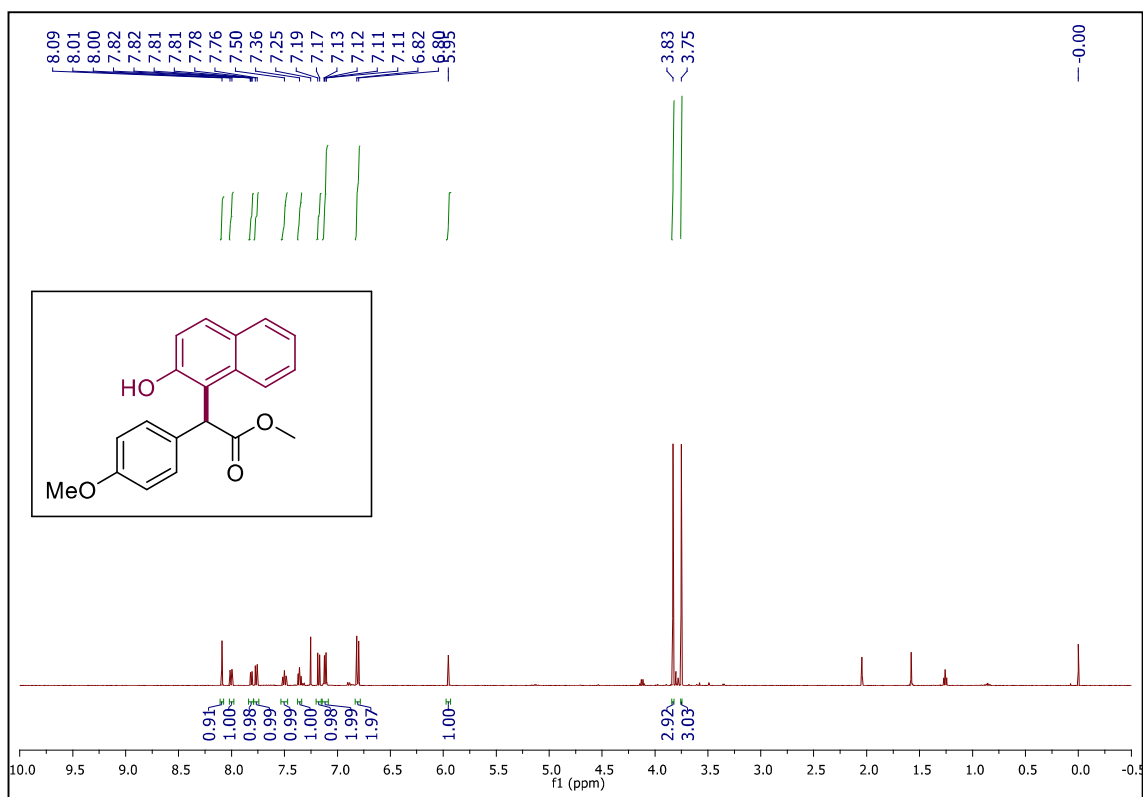
IV 2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **85**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **85**

28-11-2019 PG10rep sequen #1-48 RT: 0.01-0.74 AV: 48 NL: 1.43E4
T: FTMS + p ESI Full ms [291.00-297.00]



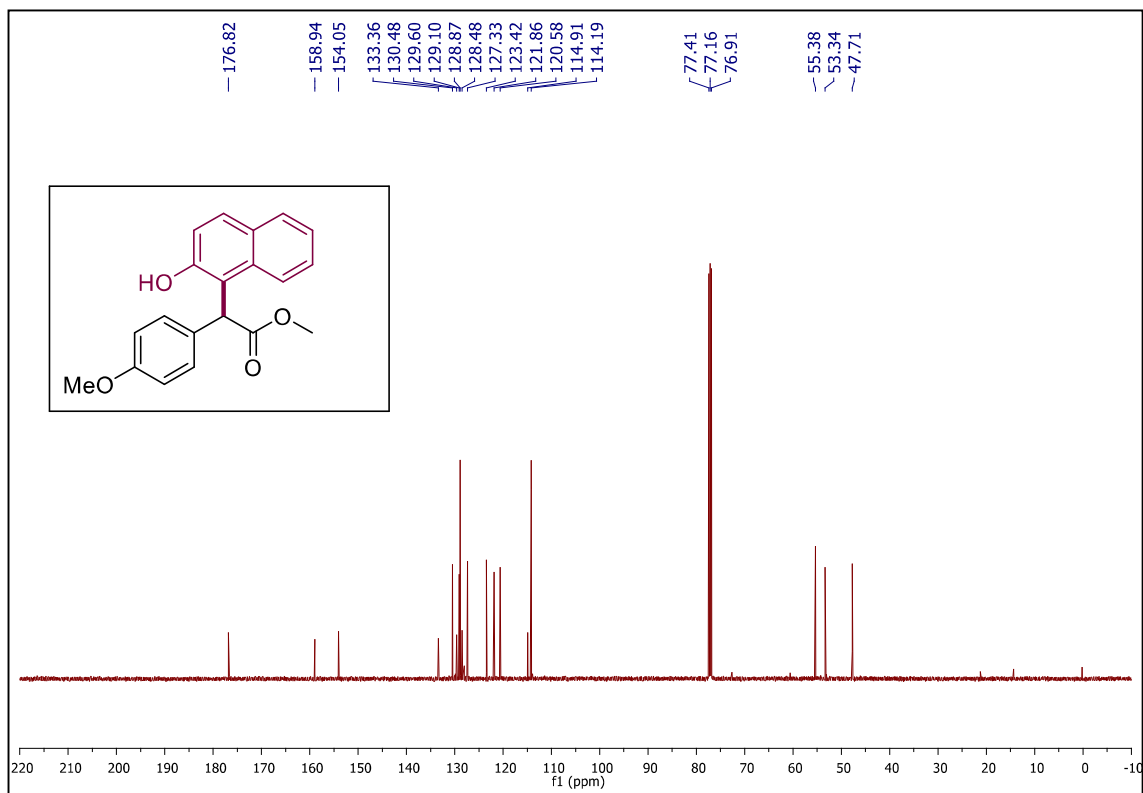
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxinaphthalen-1-il)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila

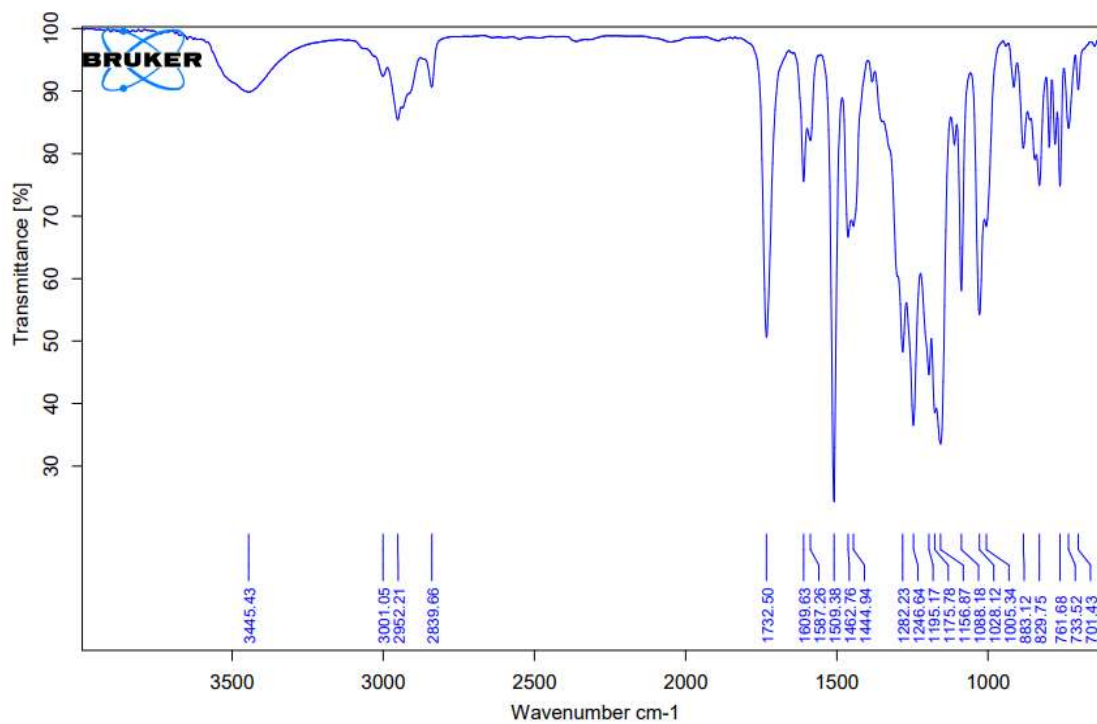
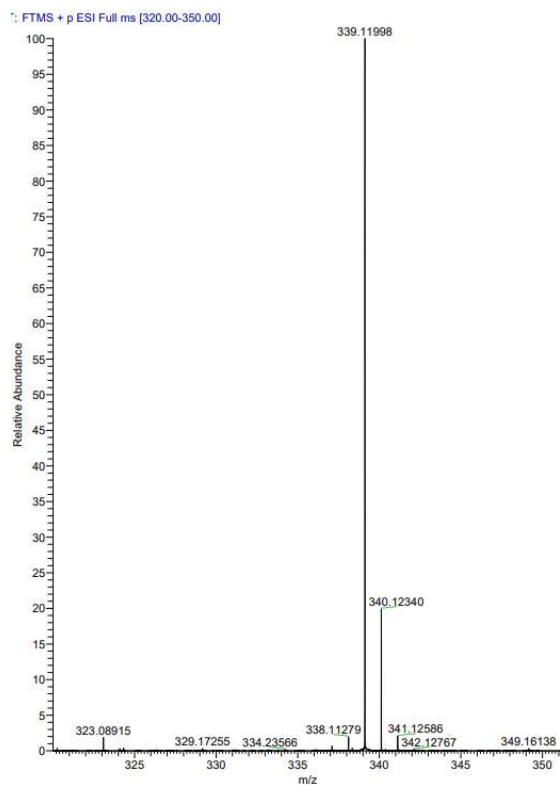
86



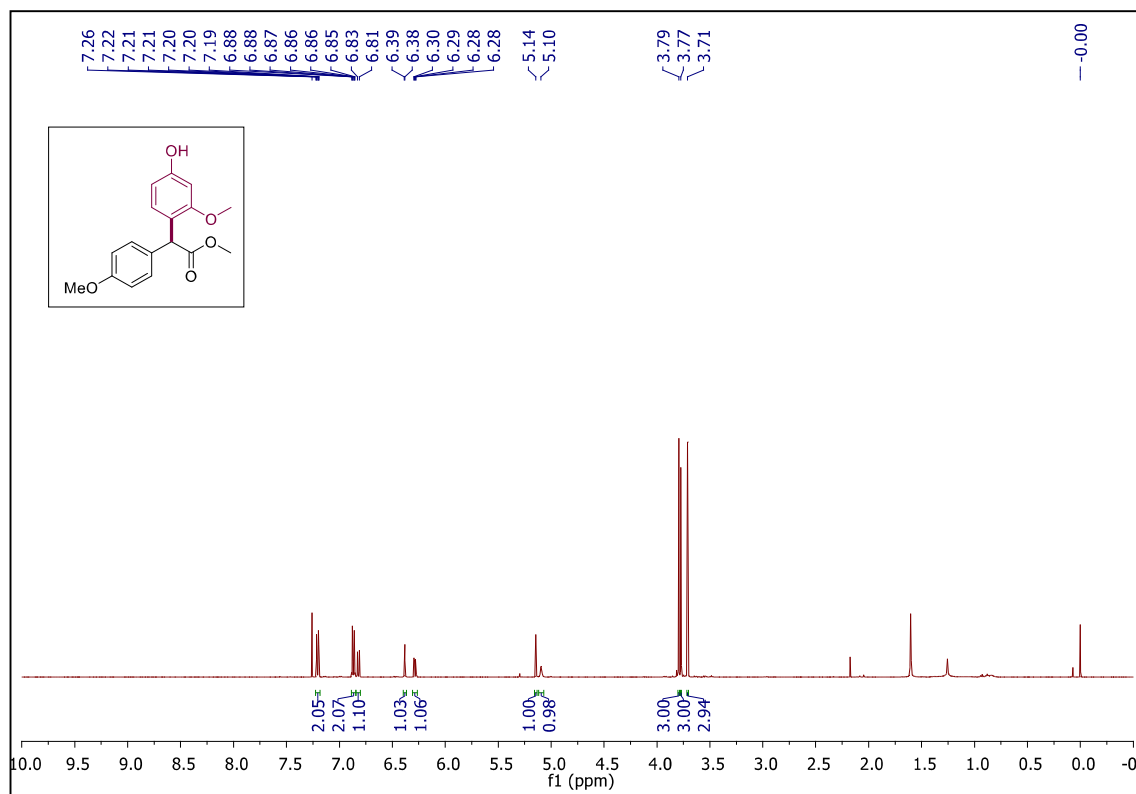
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxinaphthalen-1-il)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila

86

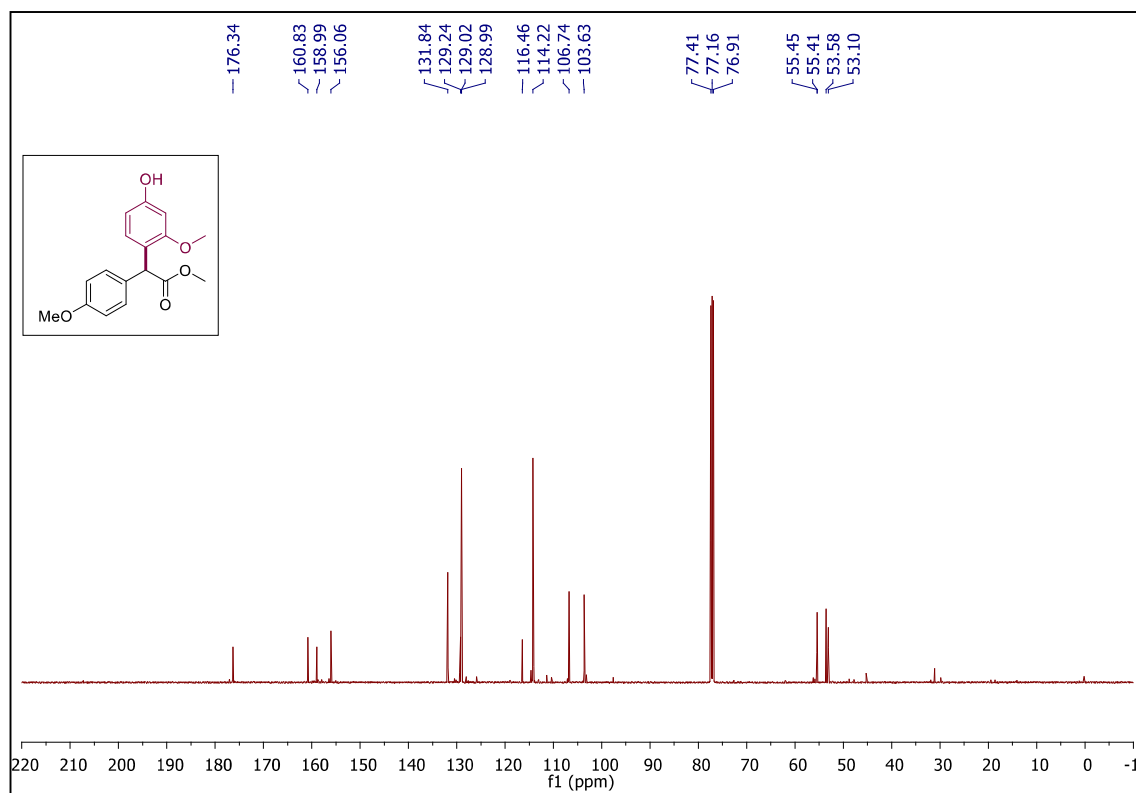


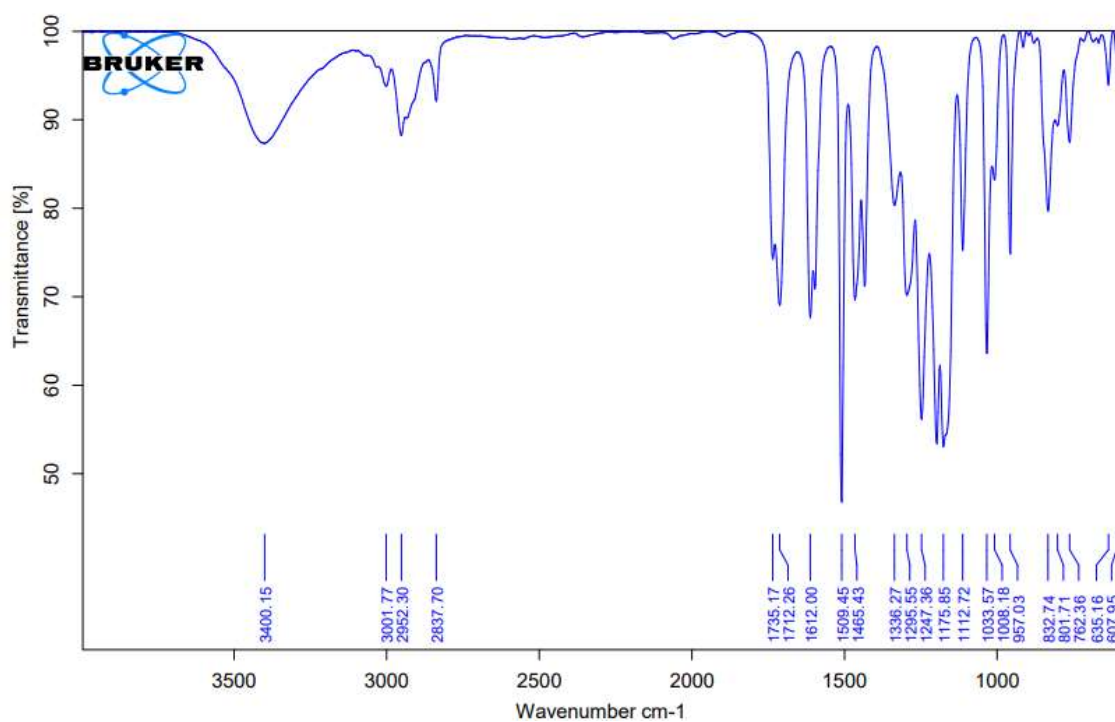
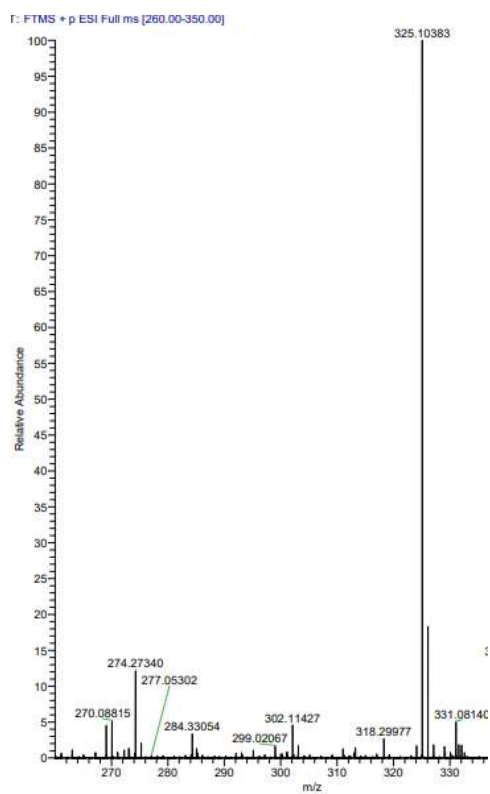
IV 2-(2-hidroxinaphthalen-1-il)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **86**HRMS 2-(2-hidroxinaphthalen-1-il)-2-(4-metóxfenil)acetato de metila **86**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-2-metóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **87**



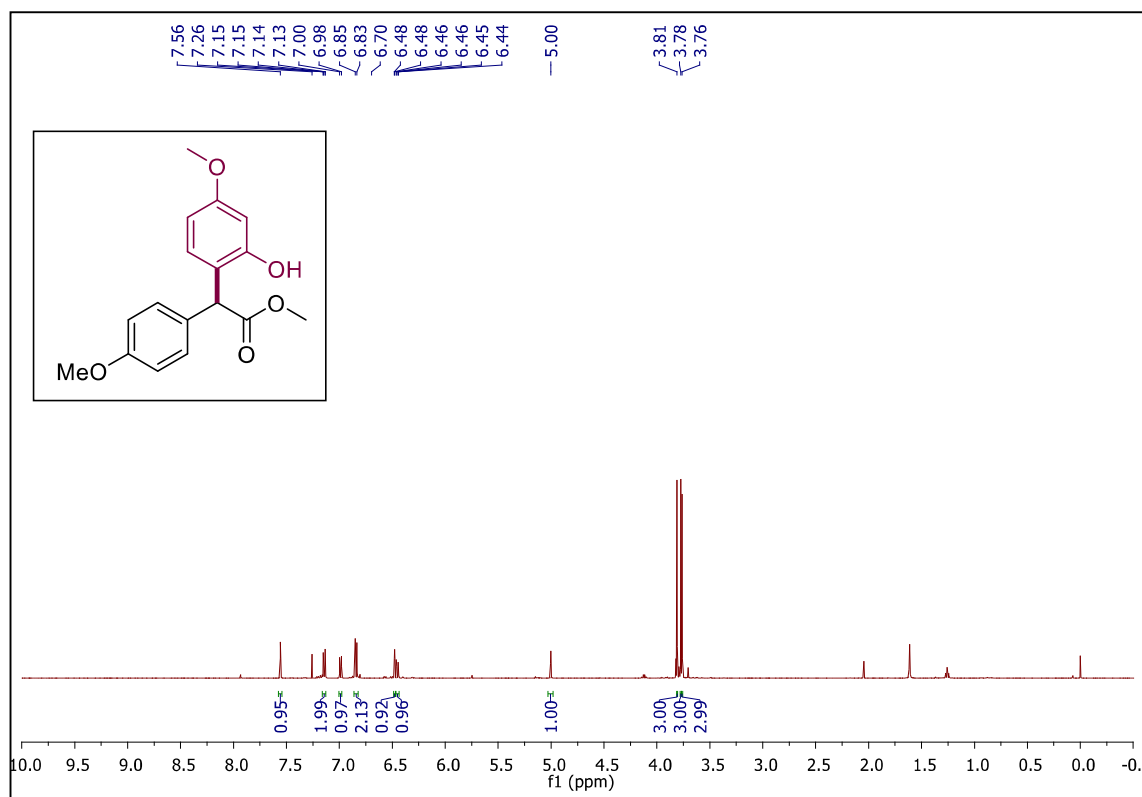
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-2-metóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **87**



IV 2-(4-hidroxi-2-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **87**HRMS 2-(4-hidroxi-2-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **87**

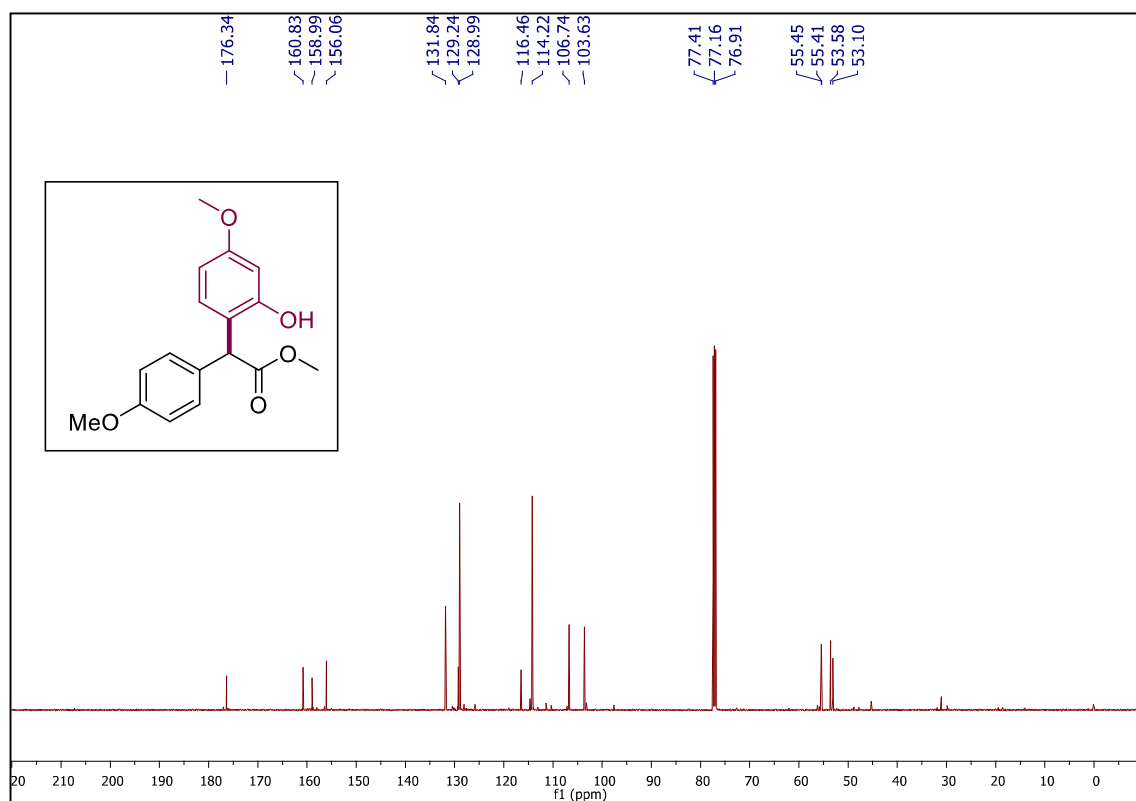
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxi-4-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila

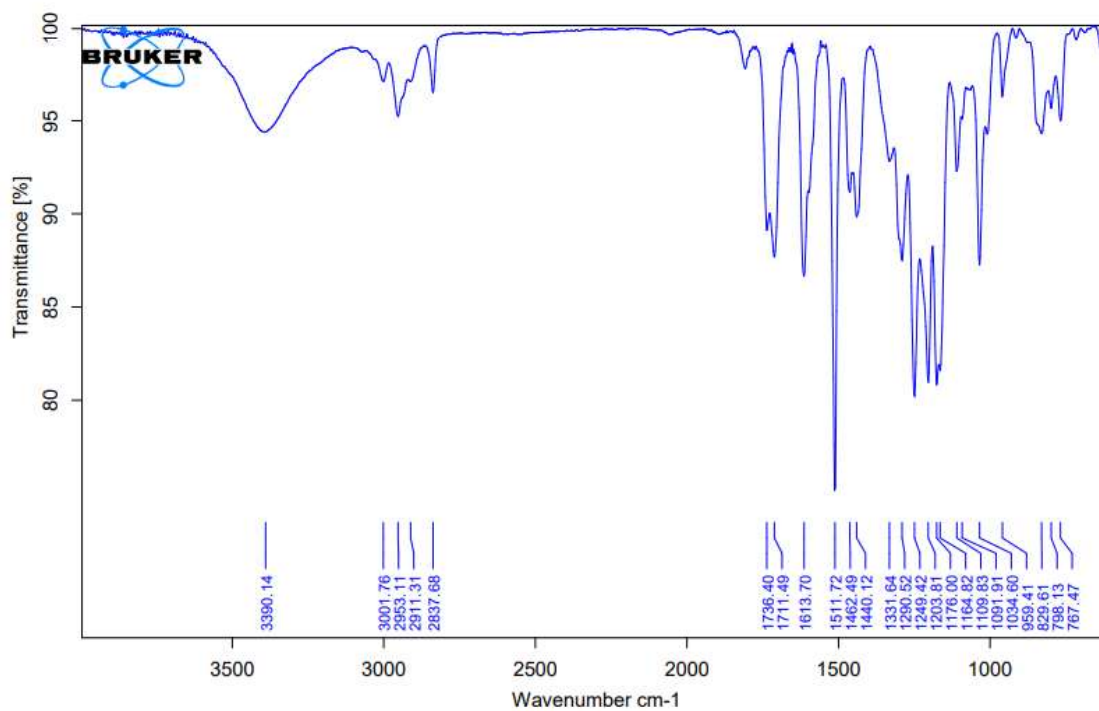
88



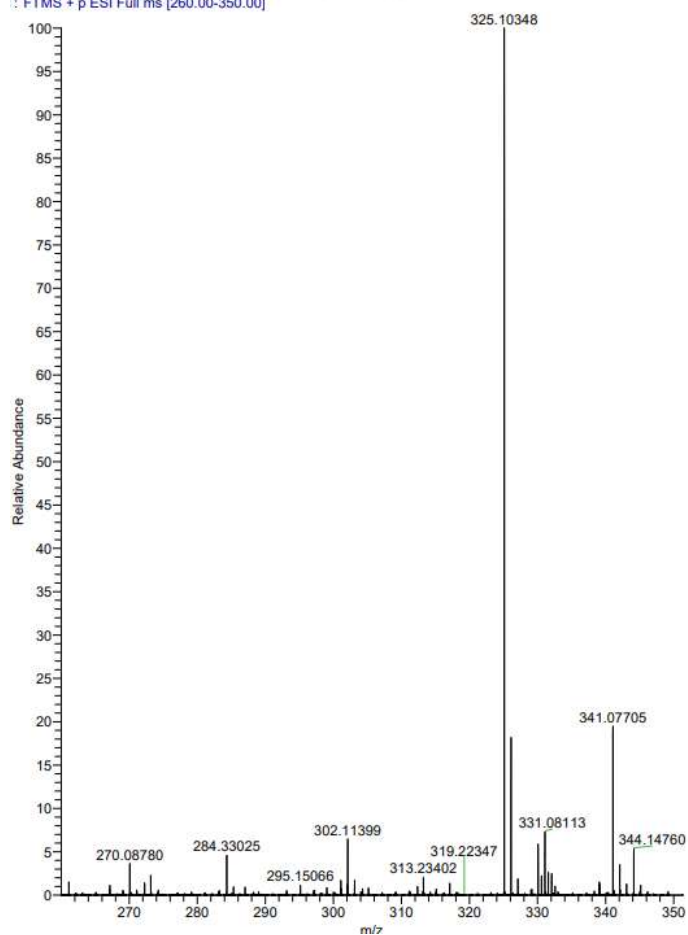
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxi-4-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila

88

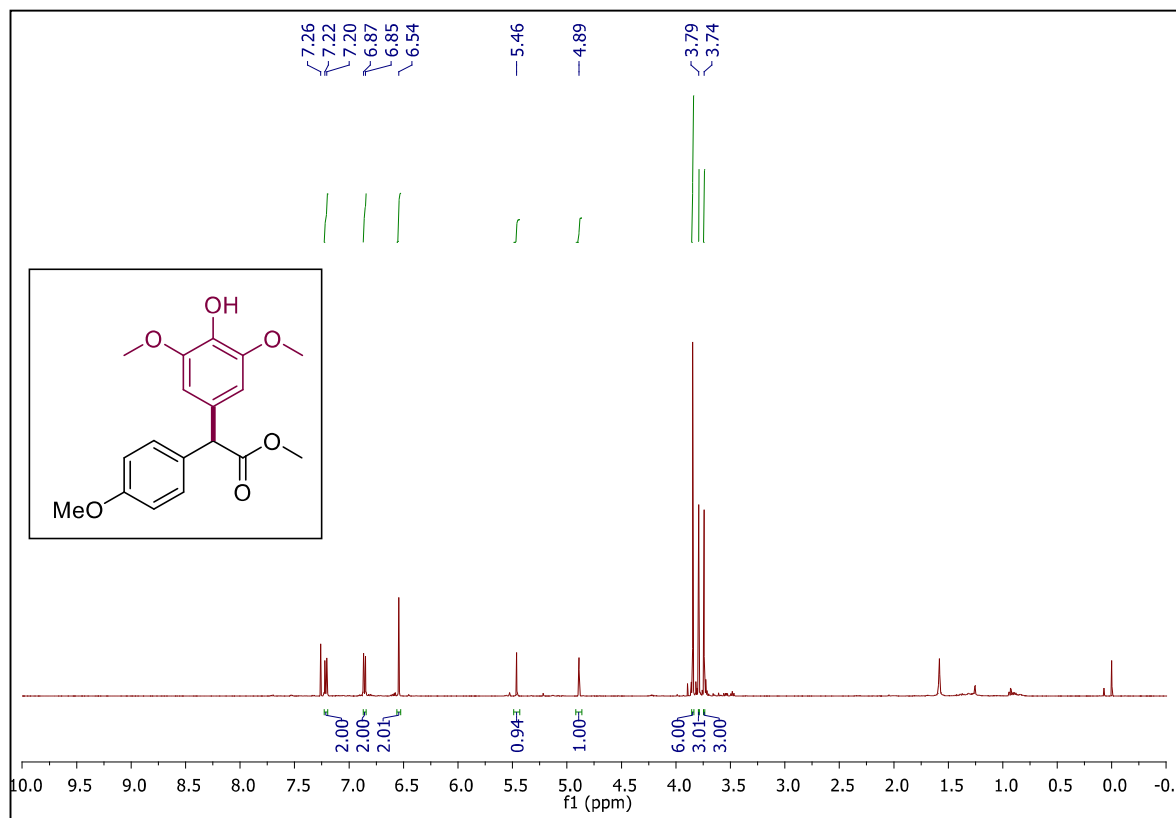


IV 2-(2-hidroxi-4-metóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **88**HRMS 2-(2-hidroxi-4-metóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **88**

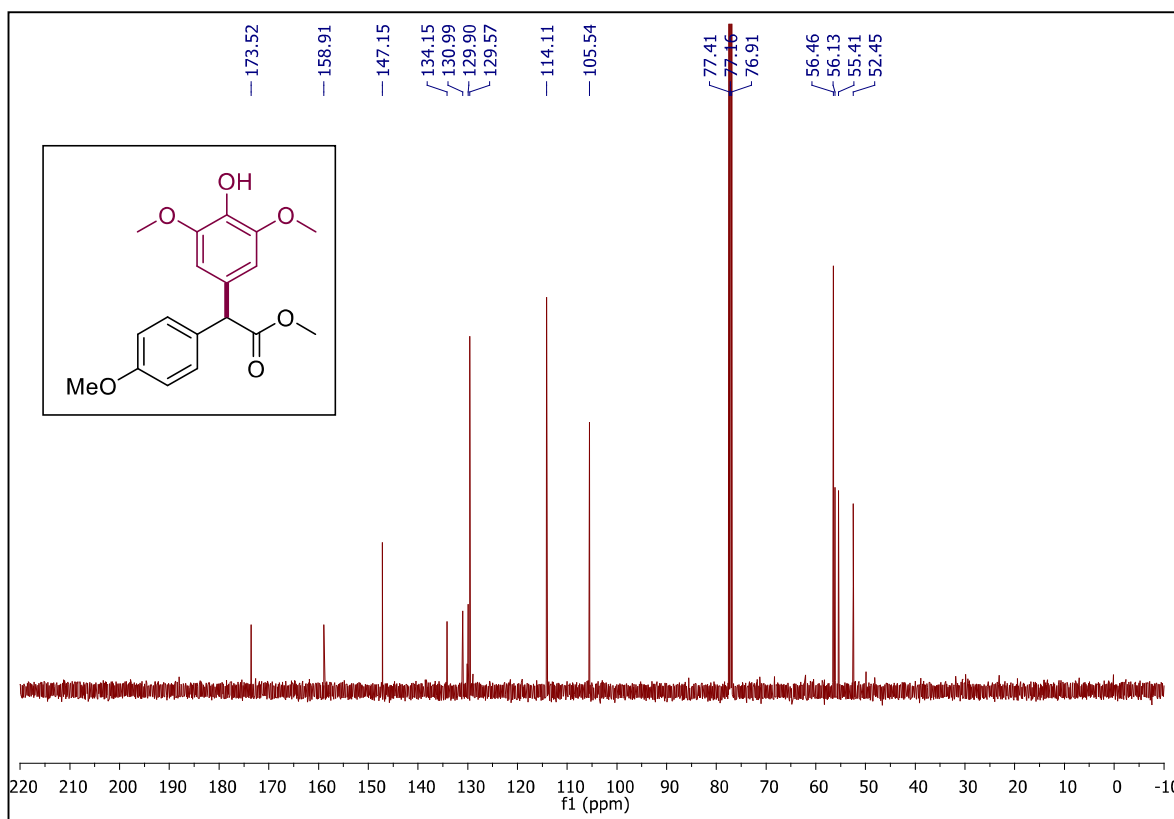
4-03-2019 PG07 P2 #1-45 RT: 0.00-0.75 AV: 45 NL: 1.65E6
FTMS + p ESI Full ms [260.00-350.00]

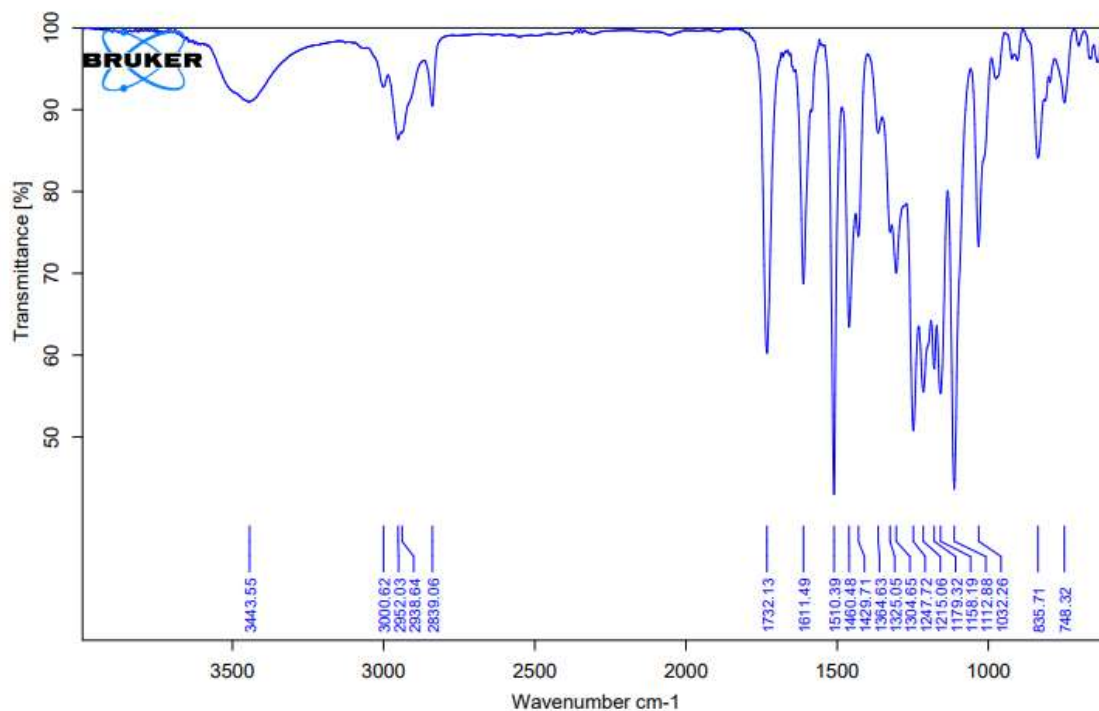


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **89**

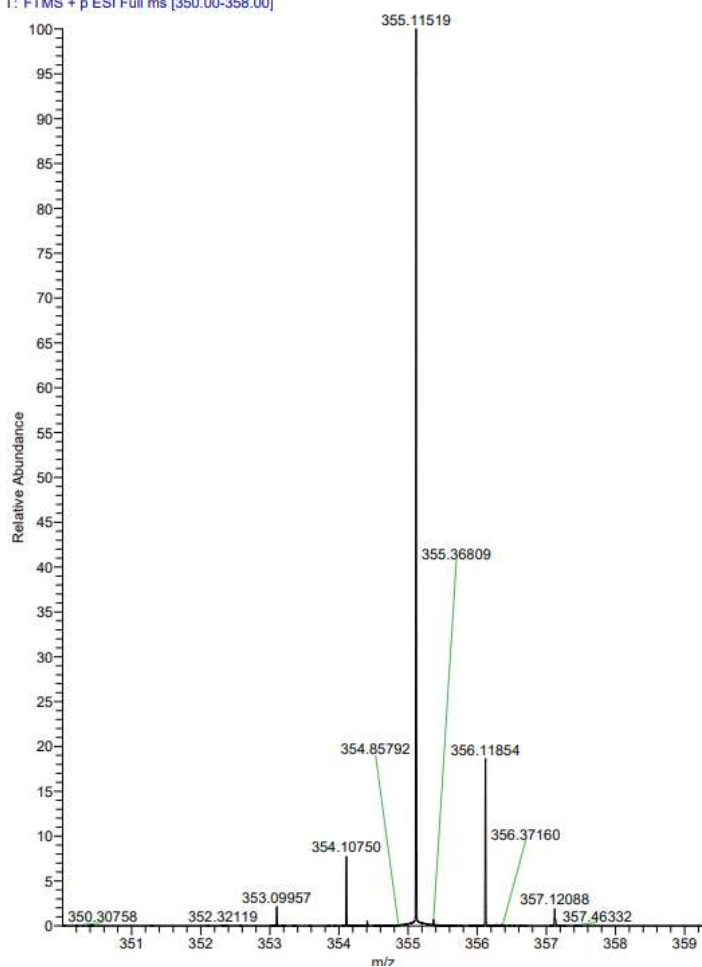


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **89**

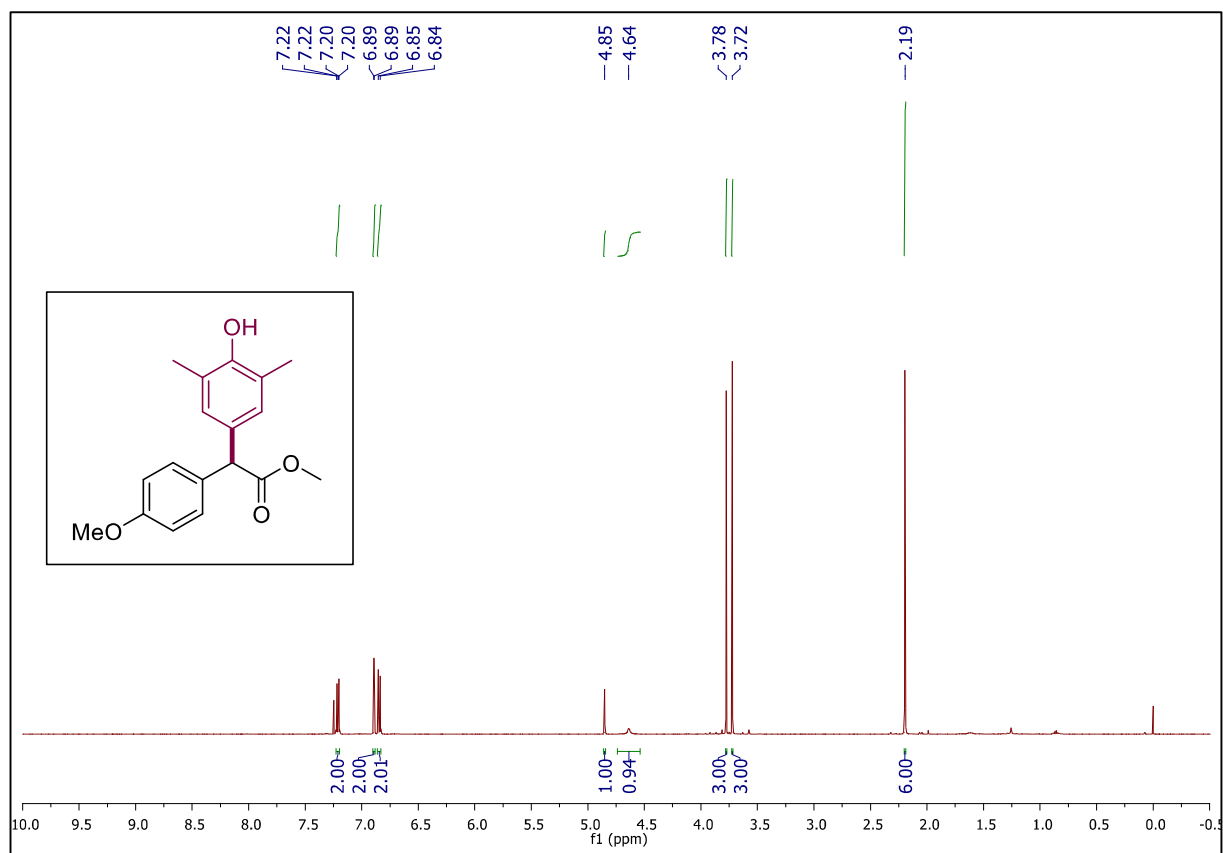


IV 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **89**HRMS 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de metila **89**

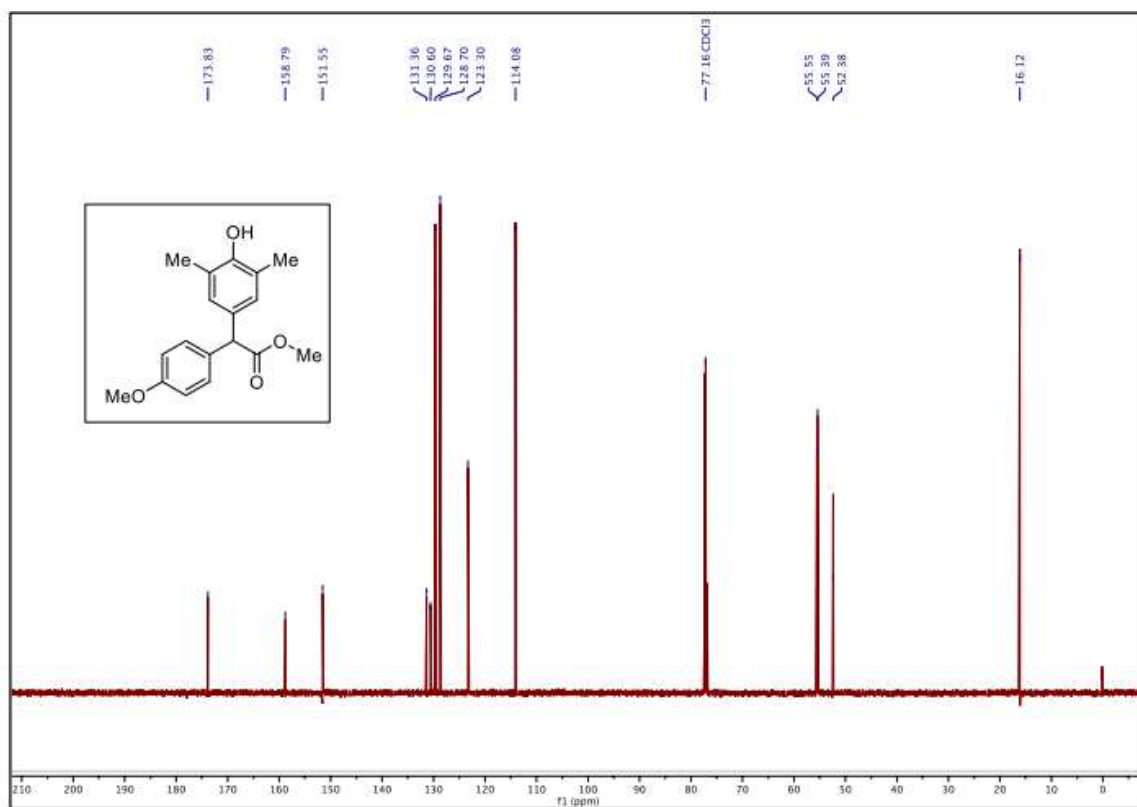
T: FTMS + p ESI Full ms [350.00-358.00]

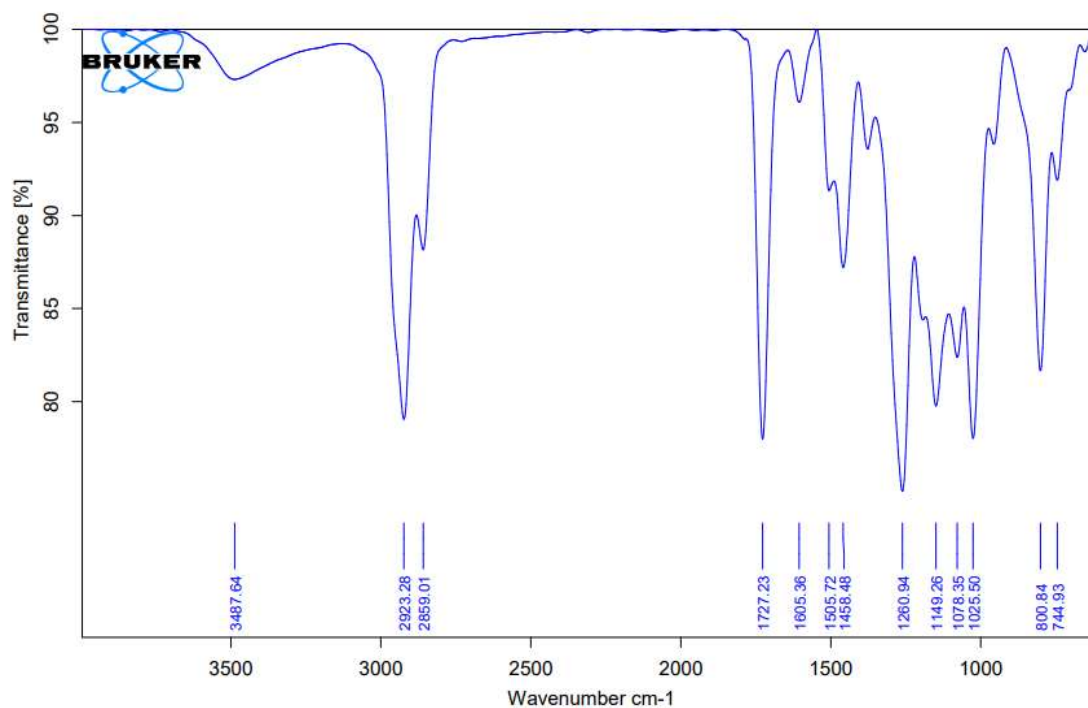


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila
90

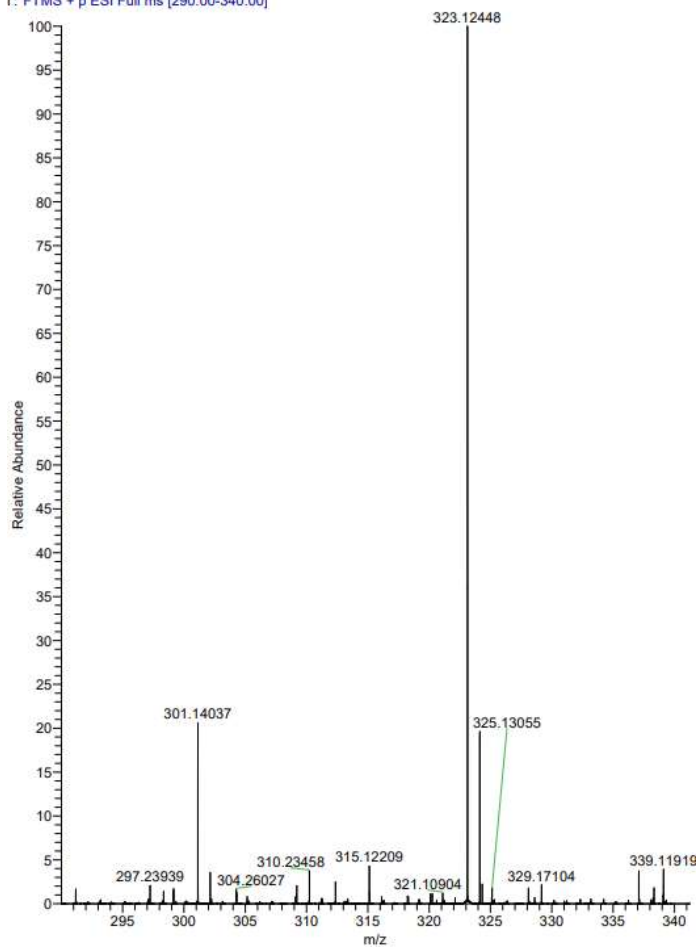


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila
90

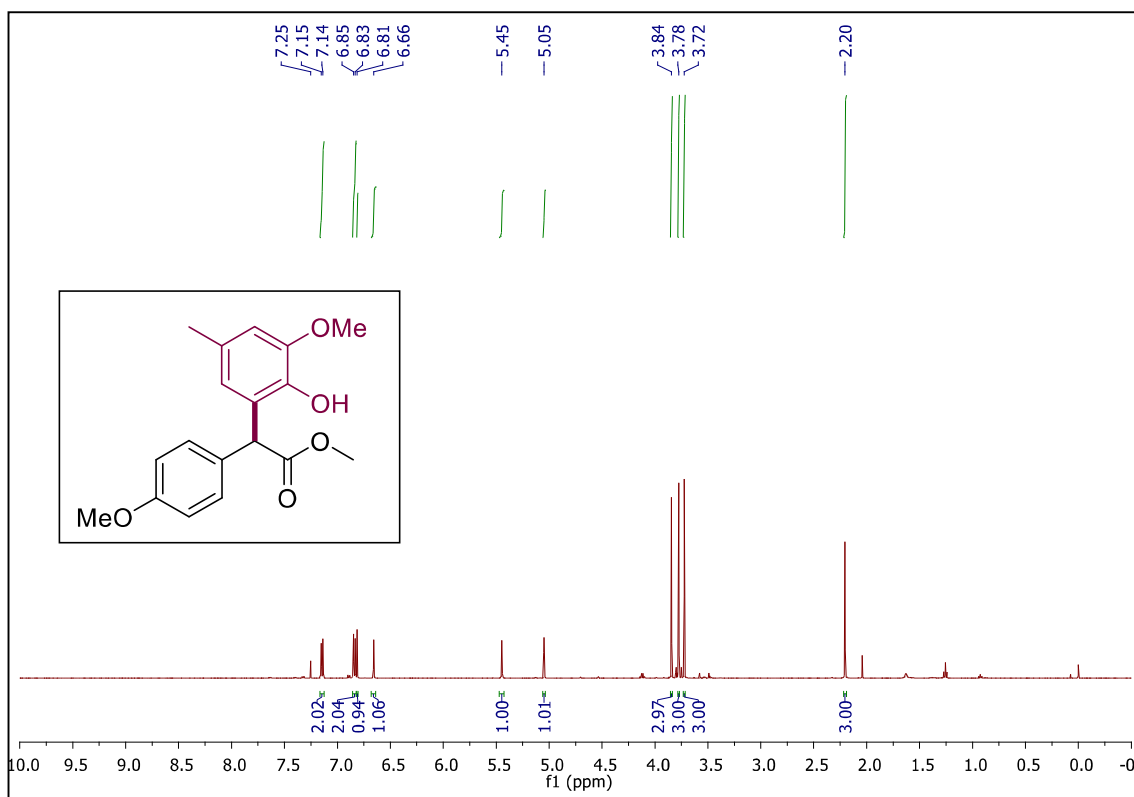


IV 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **90**HRMS 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **90**

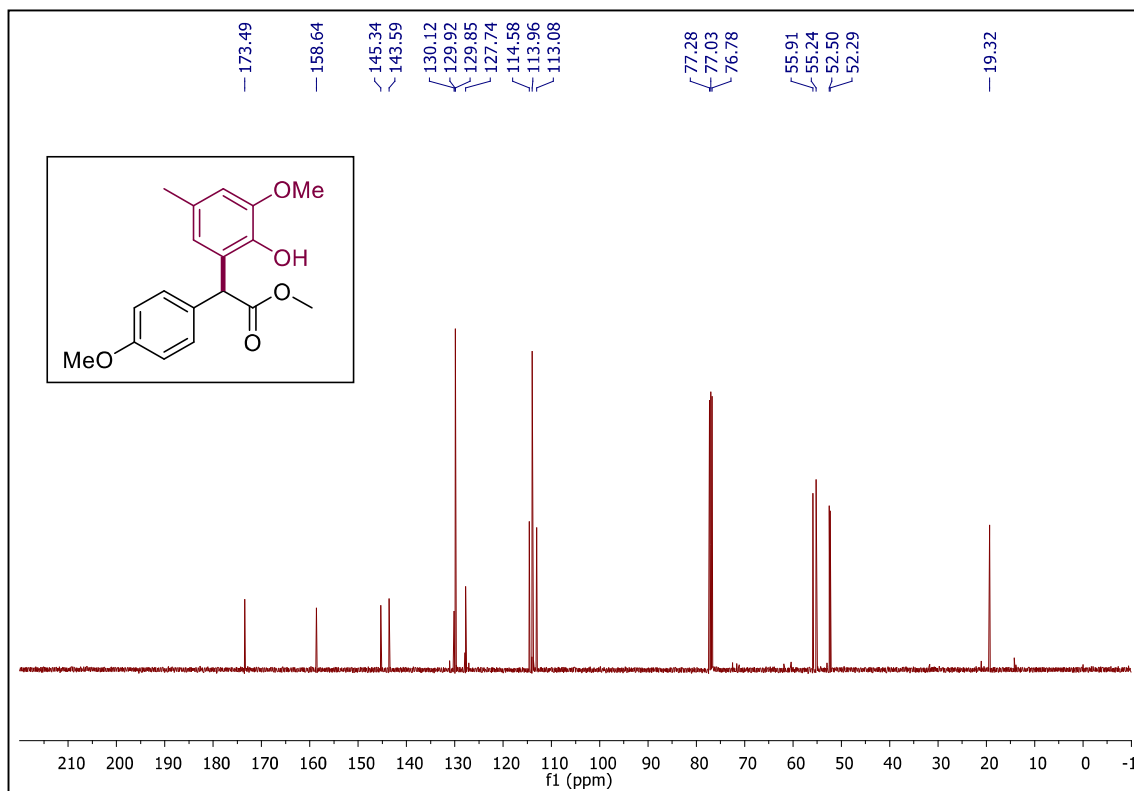
06-05-2019 RAFA 149 #1-48 RT: 0.00-0.74 AV: 48 NL: 1.94E5
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-340.00]



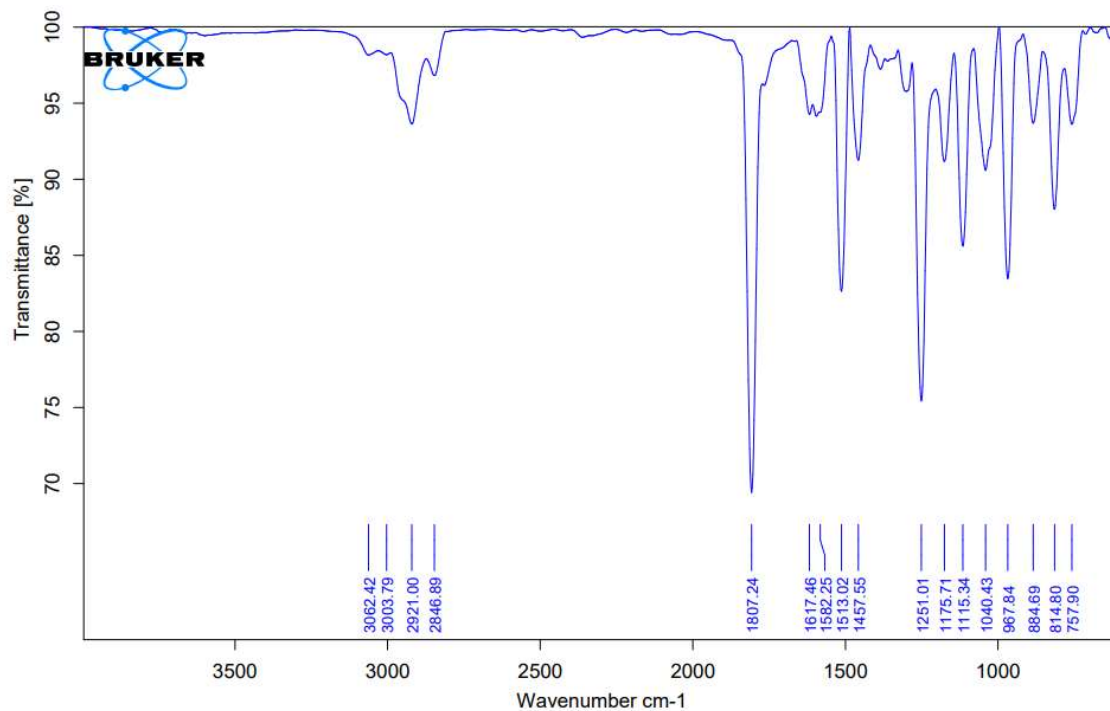
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(6-hidroxi-2-metoxi-3-metilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **91**



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(6-hidroxi-2-metoxi-3-metilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **91**



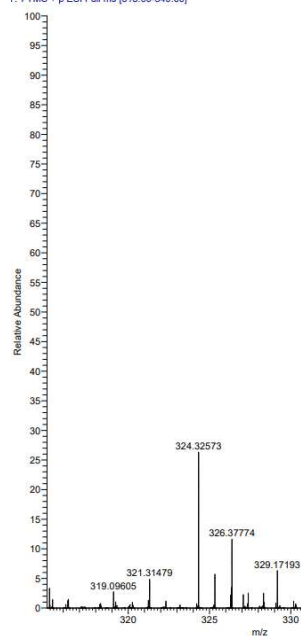
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-(6-hidroxi-2-metoksi-3-metilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila **91**



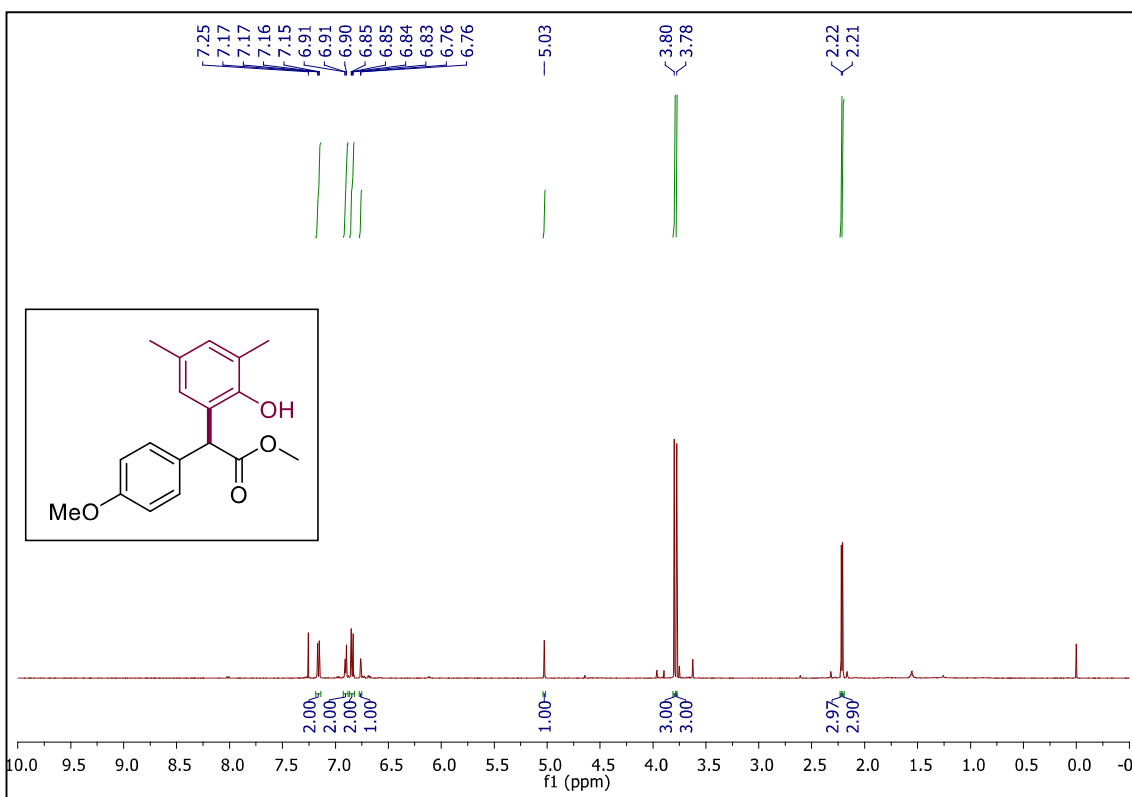
HRMS (ESI-TOF) 2-(6-hidroxi-2-metoksi-3-metilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato de metila

91

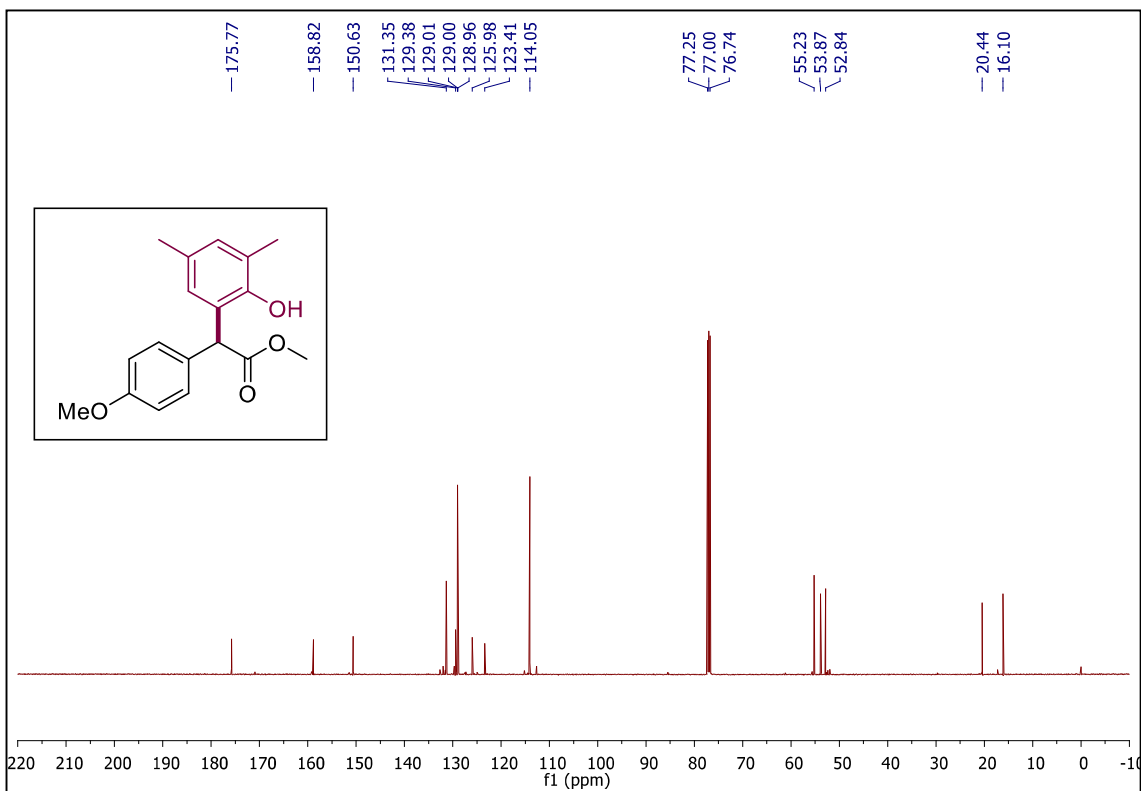
16-05-2019 RAFA 46_190506145432 #1-48 RT: 0.01-0.75 AV: 48
1: FTMS + p ESI Full ms [315.00-340.00]

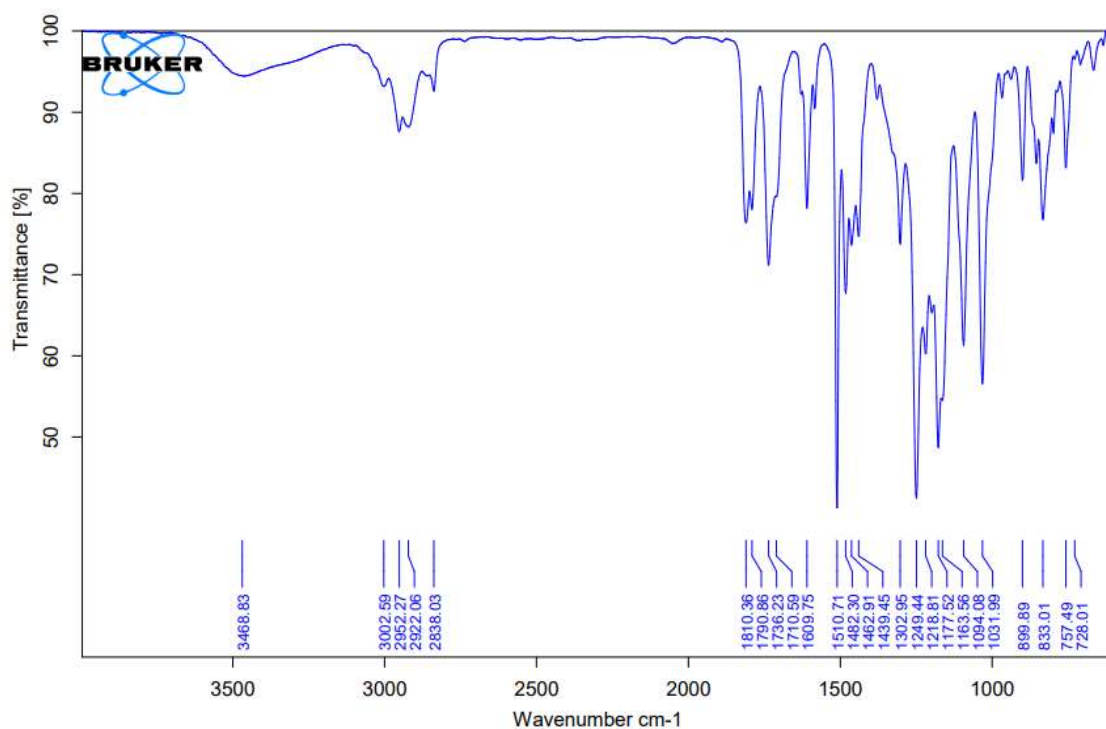
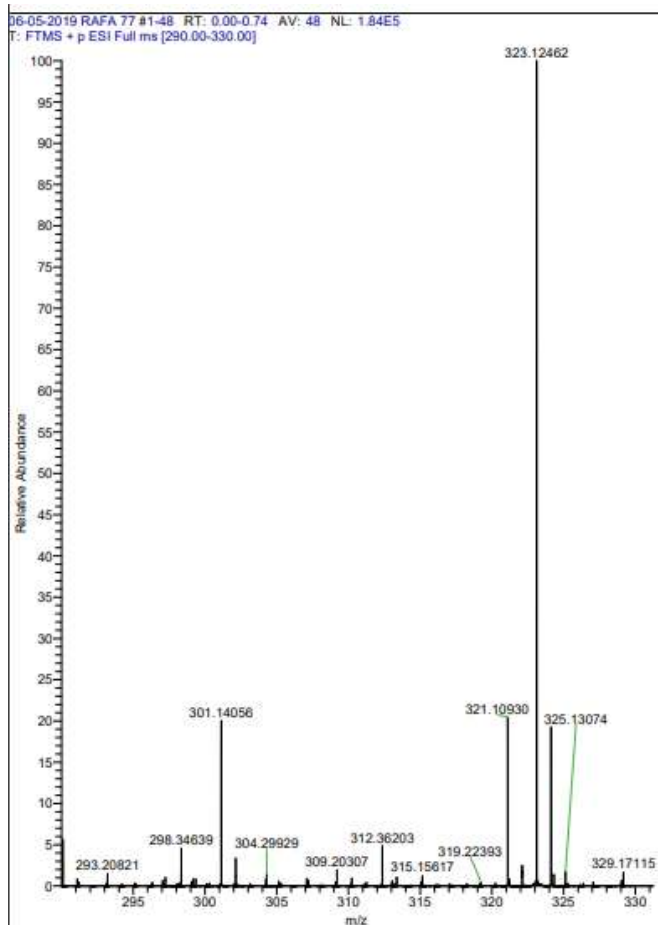


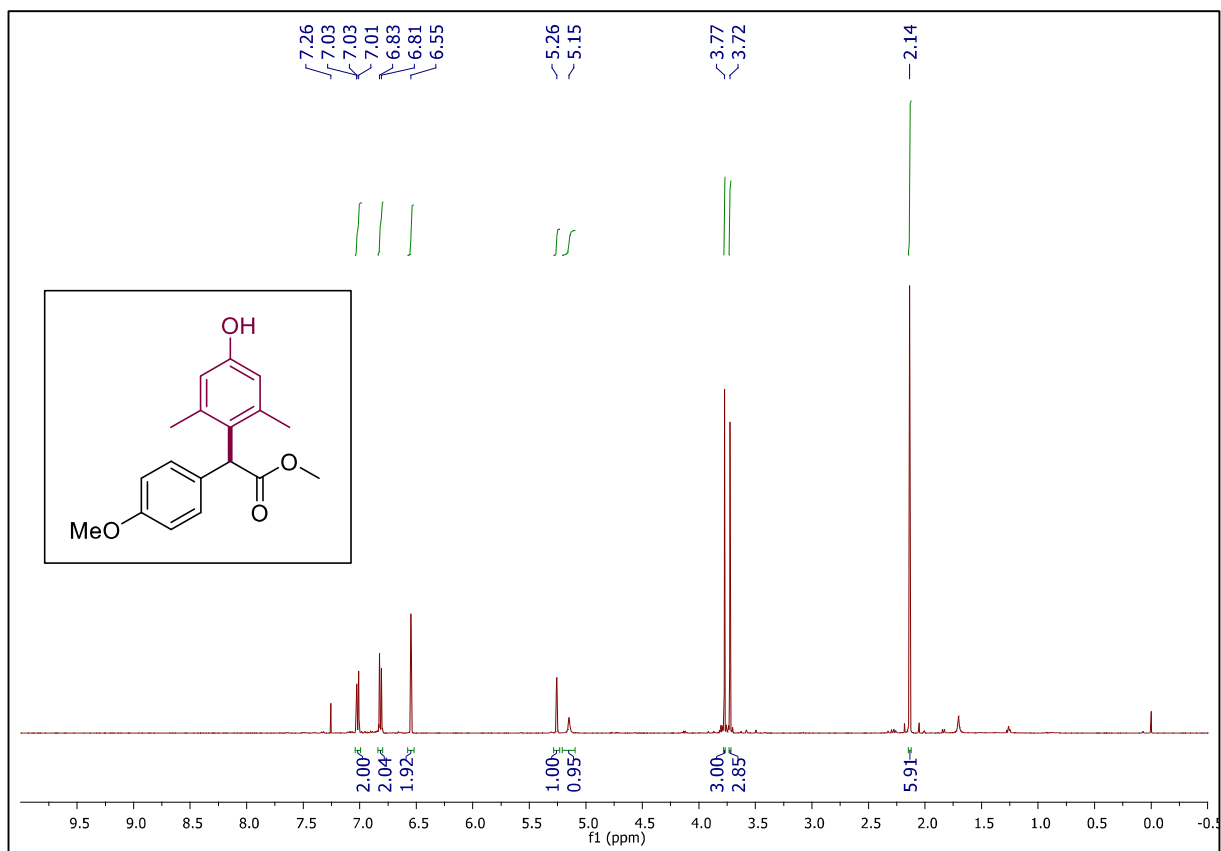
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2- (2-hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **92**



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2- (2-hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **92**

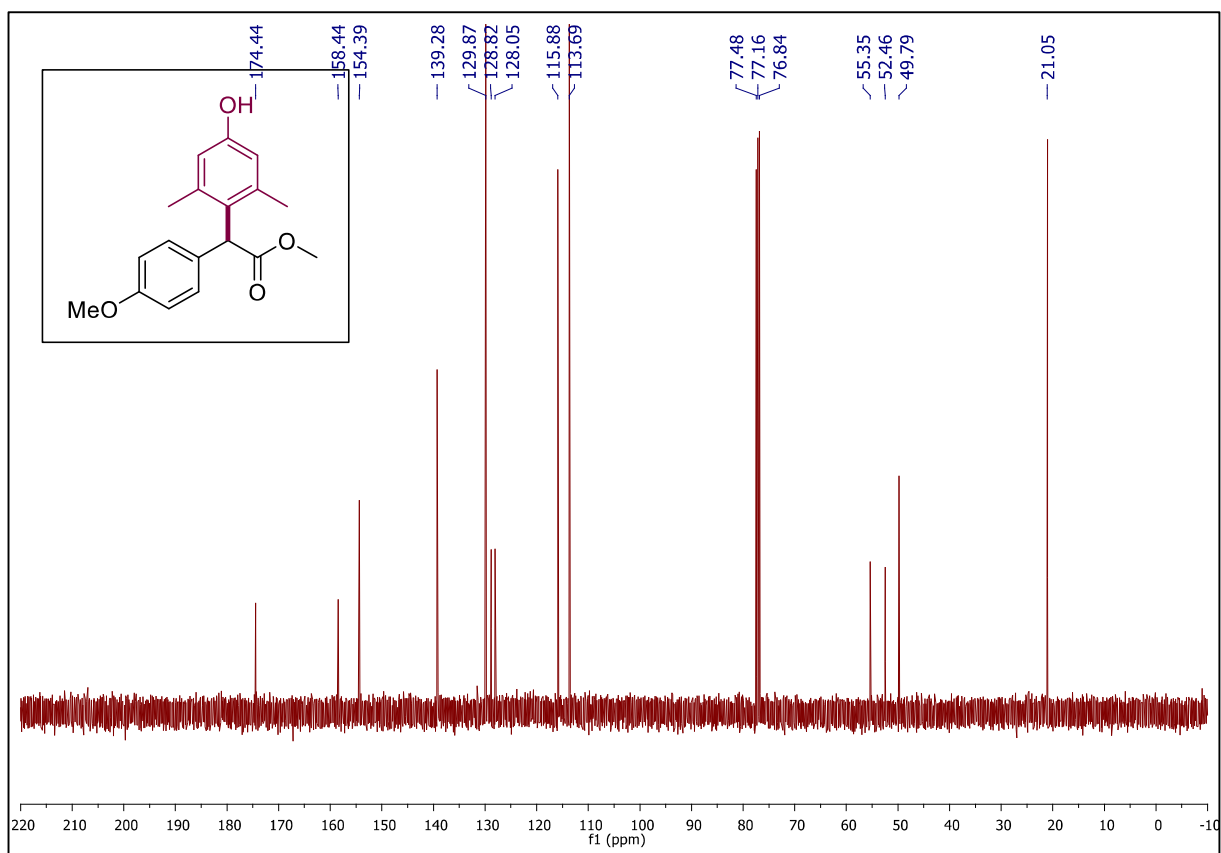


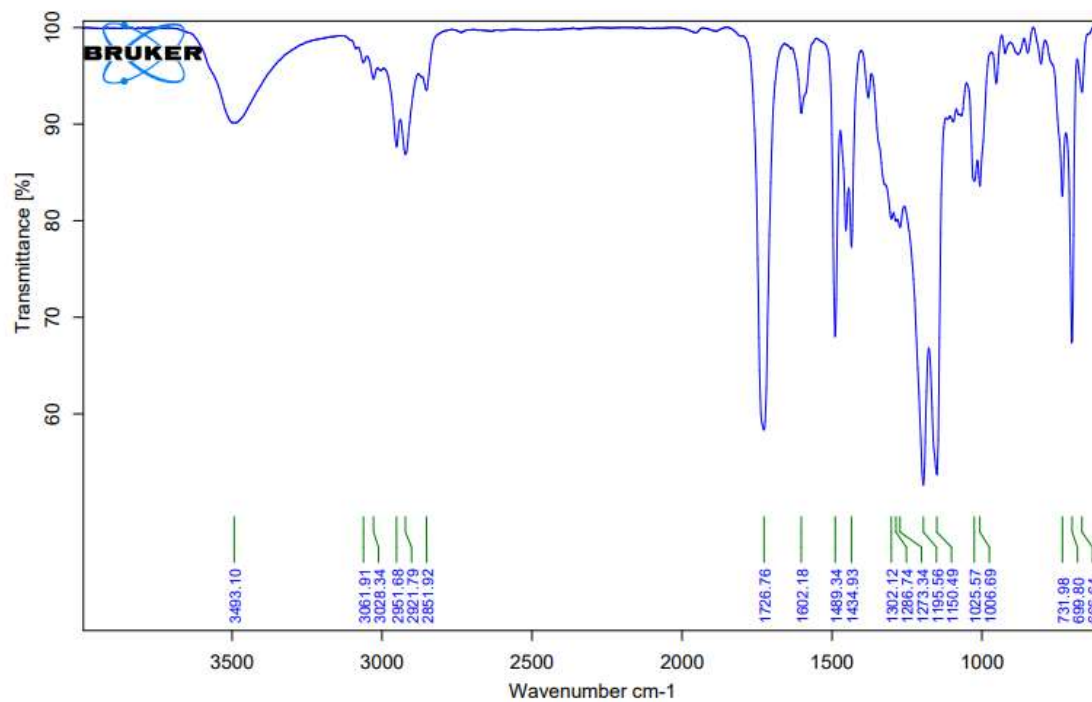
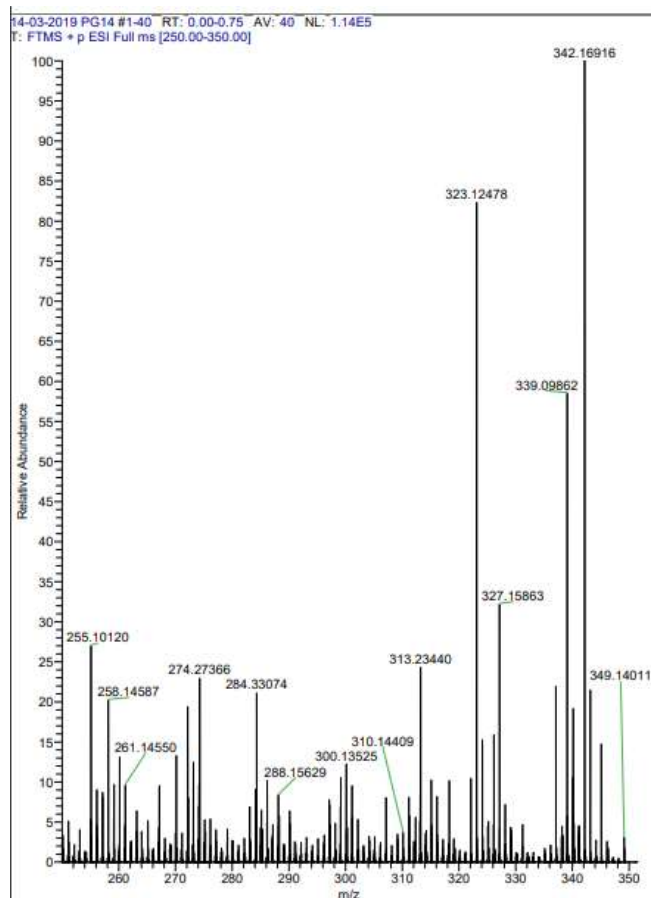
IV 2- (2-hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **92**HRMS 2- (2-hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **92**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **93**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila

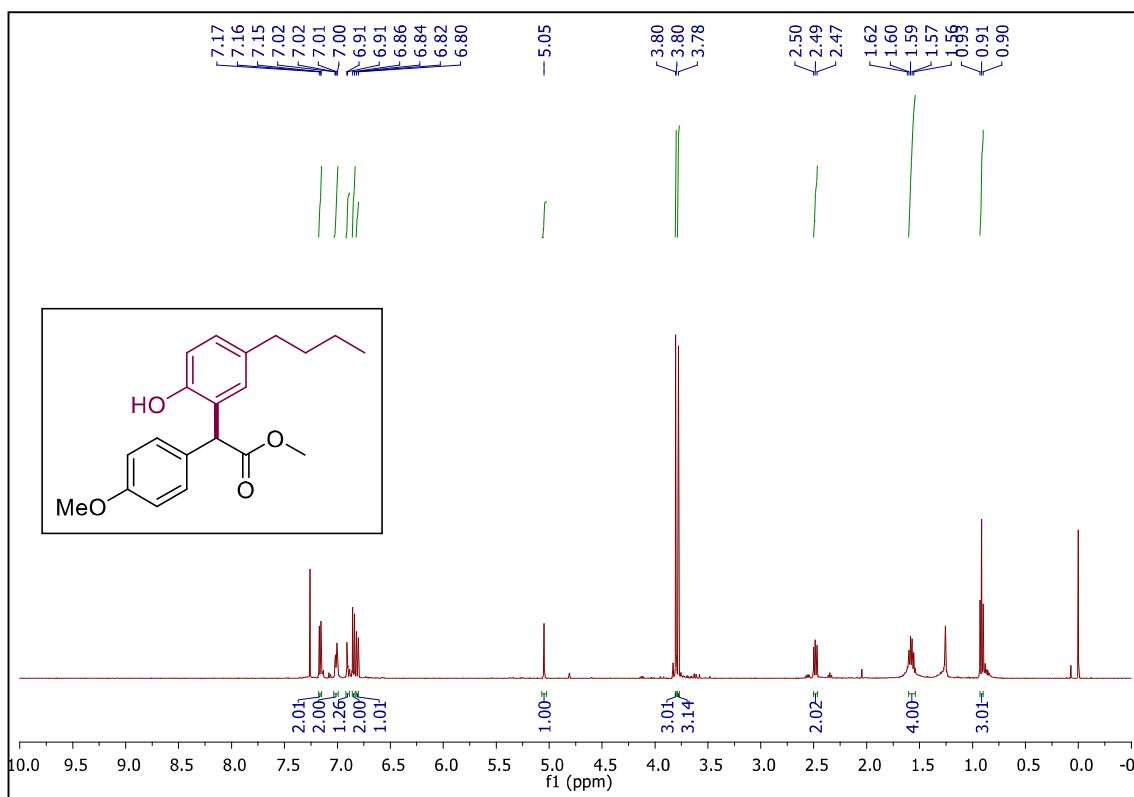
93



IV 2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **93**HRMS 2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **93**

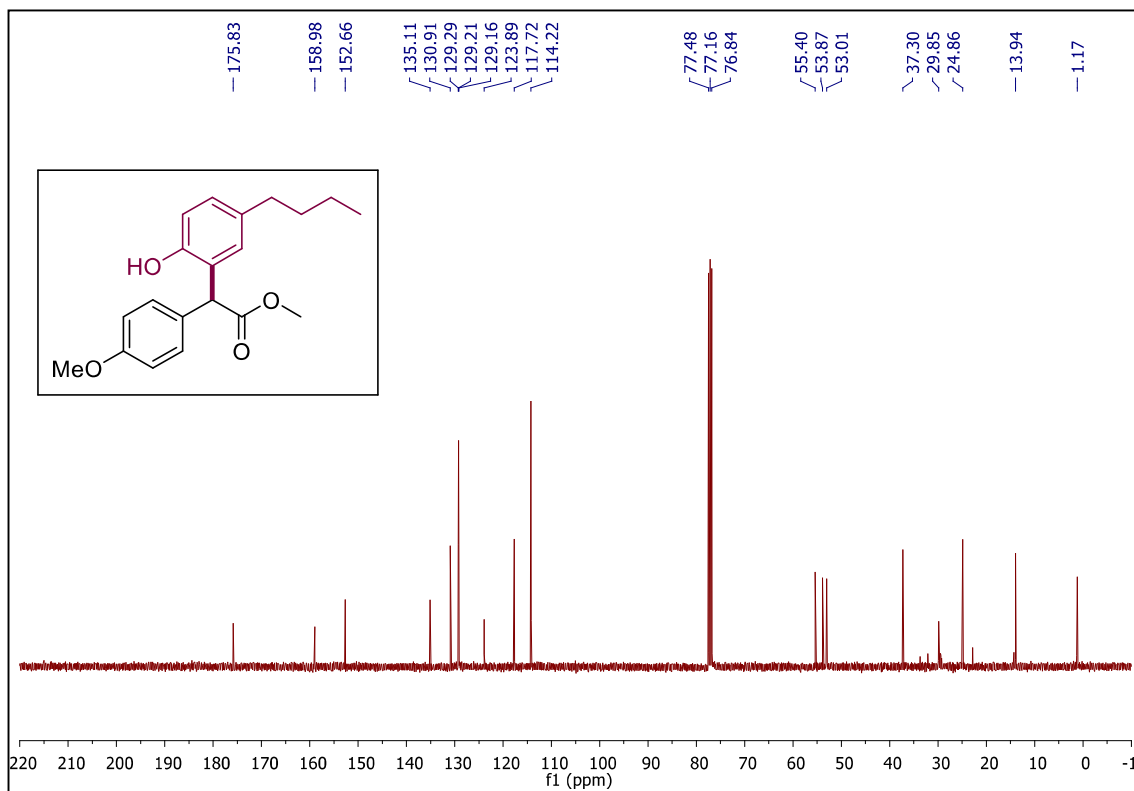
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2- (5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila

94

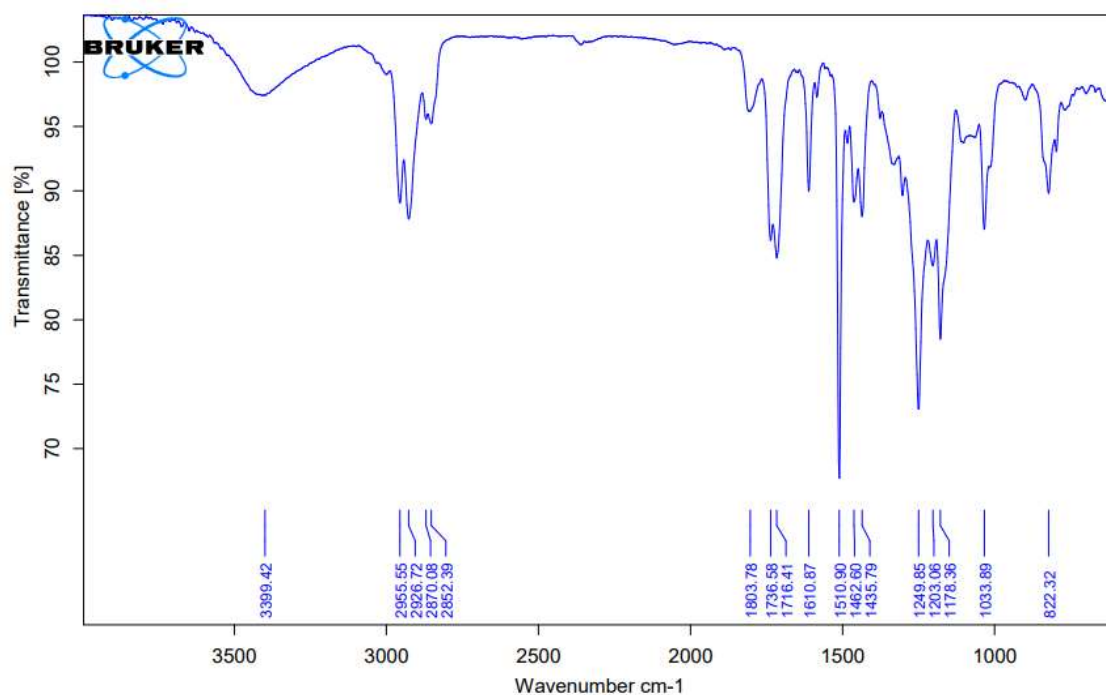


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2- (5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila

94

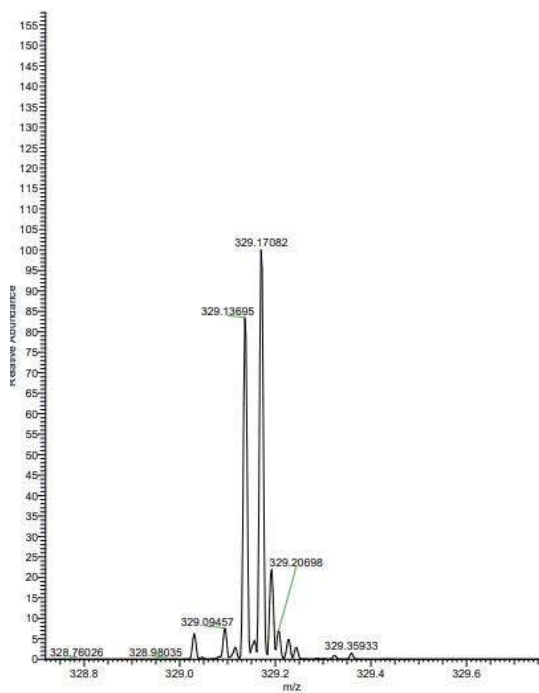


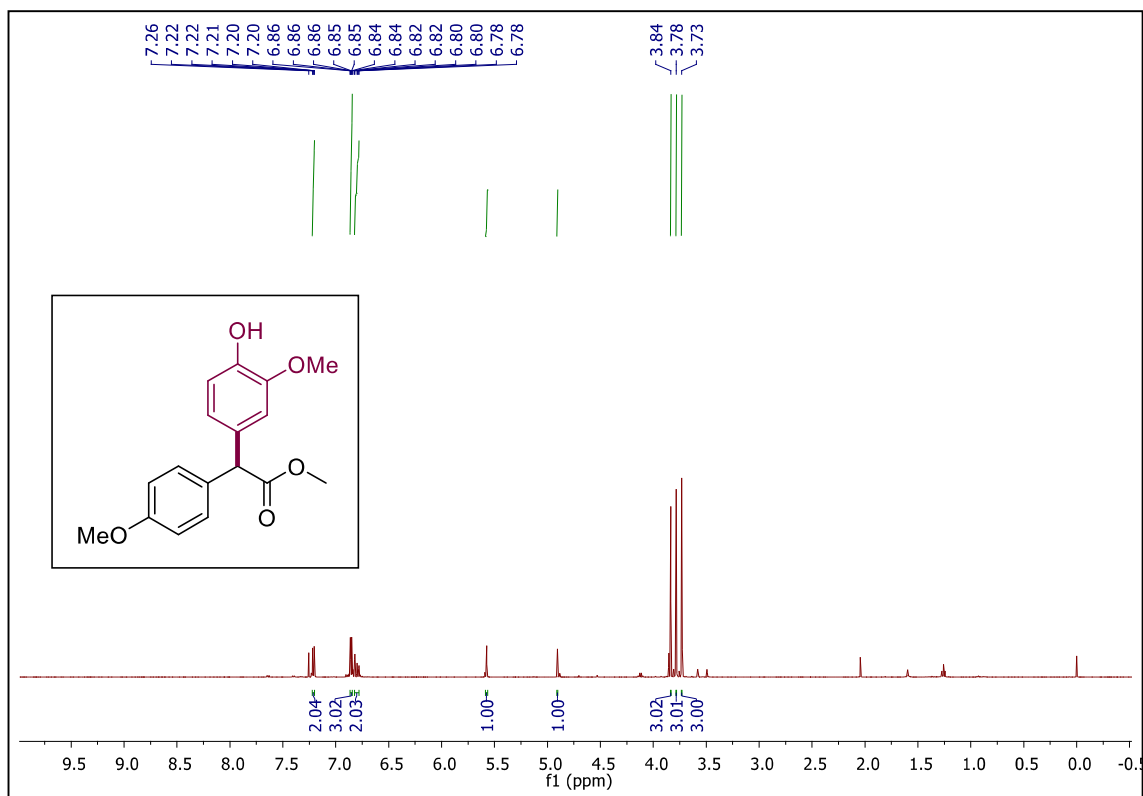
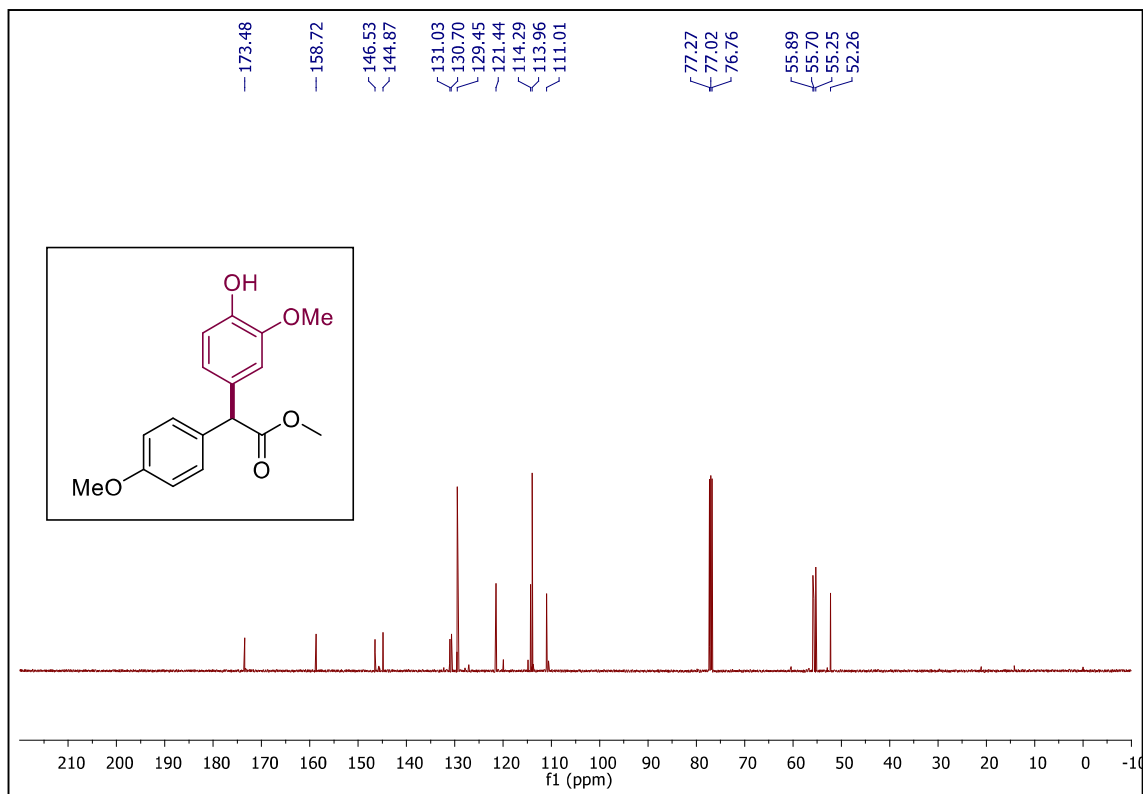
IV 2- (5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **94**



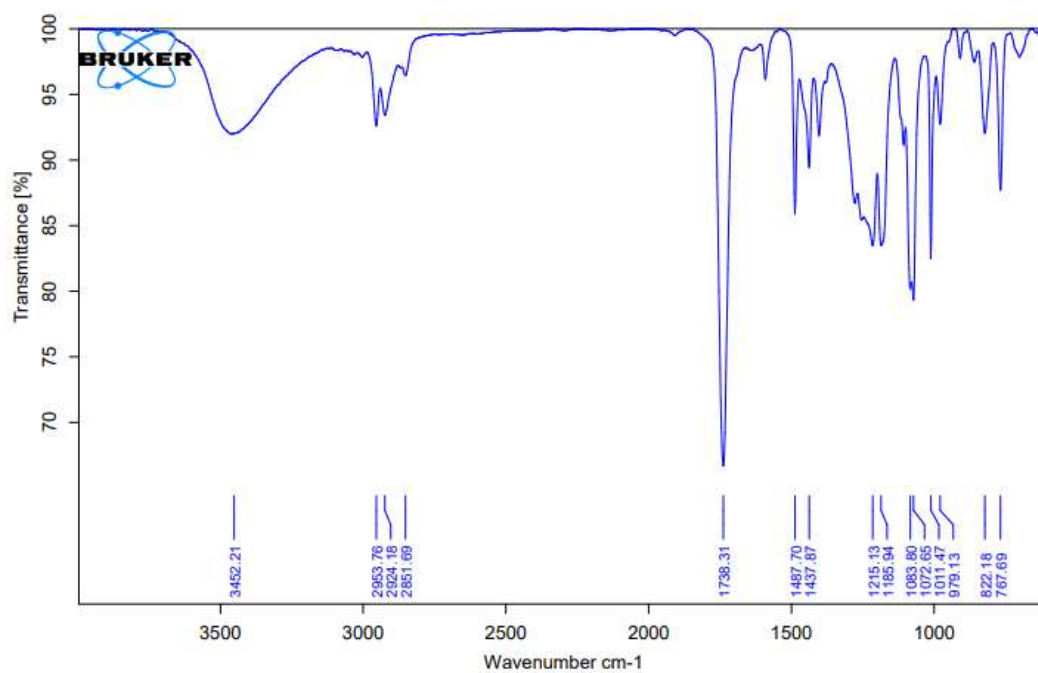
HRMS 2- (5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (4-metoxifenil) acetato de metila **94**

1-05-2019 RAFA 45 INT RED #1-50 RT: 0.01-0.75 AV: 50 NL: 5.83E3
FTMS + p ESI Full ms [325.00-330.00]



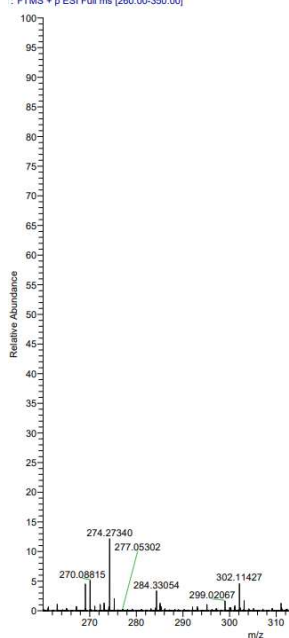
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **95**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **95**

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **95**



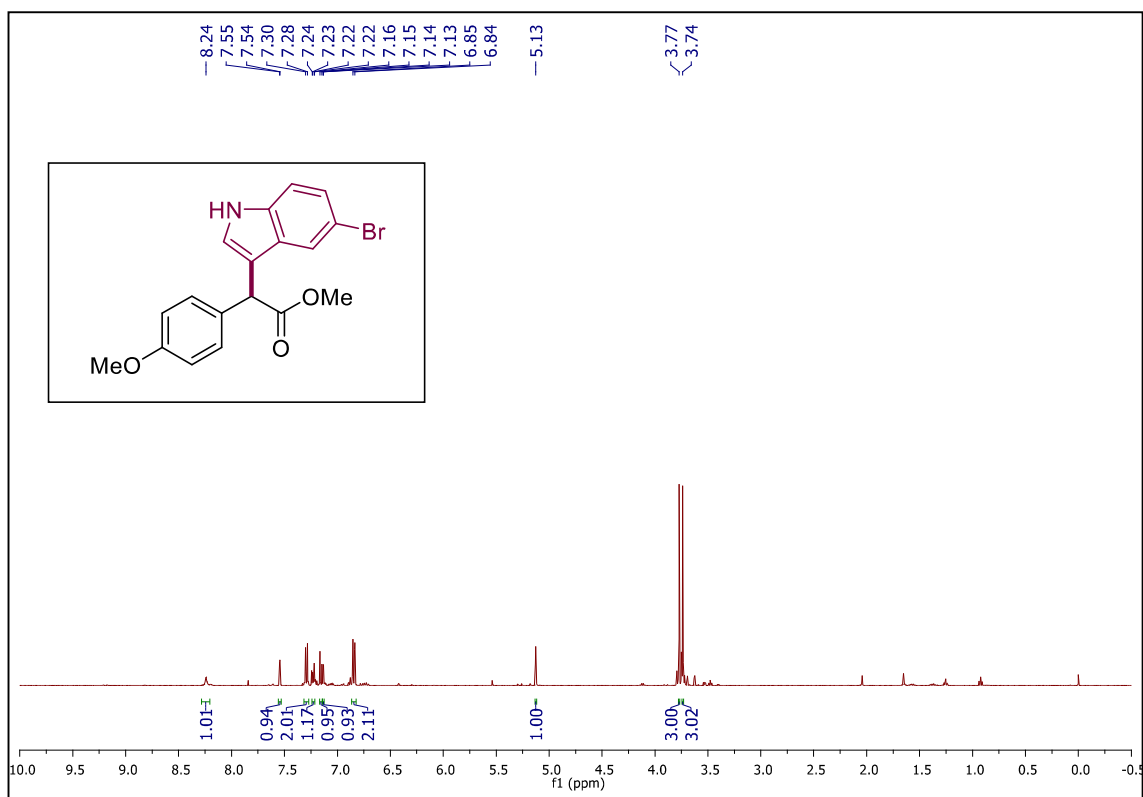
HRMS (ESI-TOF) 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **95**

4.03.2019 PG07 R1 #1-46 RT: 0.01-0.74 AV: 46 NL: 2.34E6
.: FTMS + p ESI Full ms [260.00-350.00]



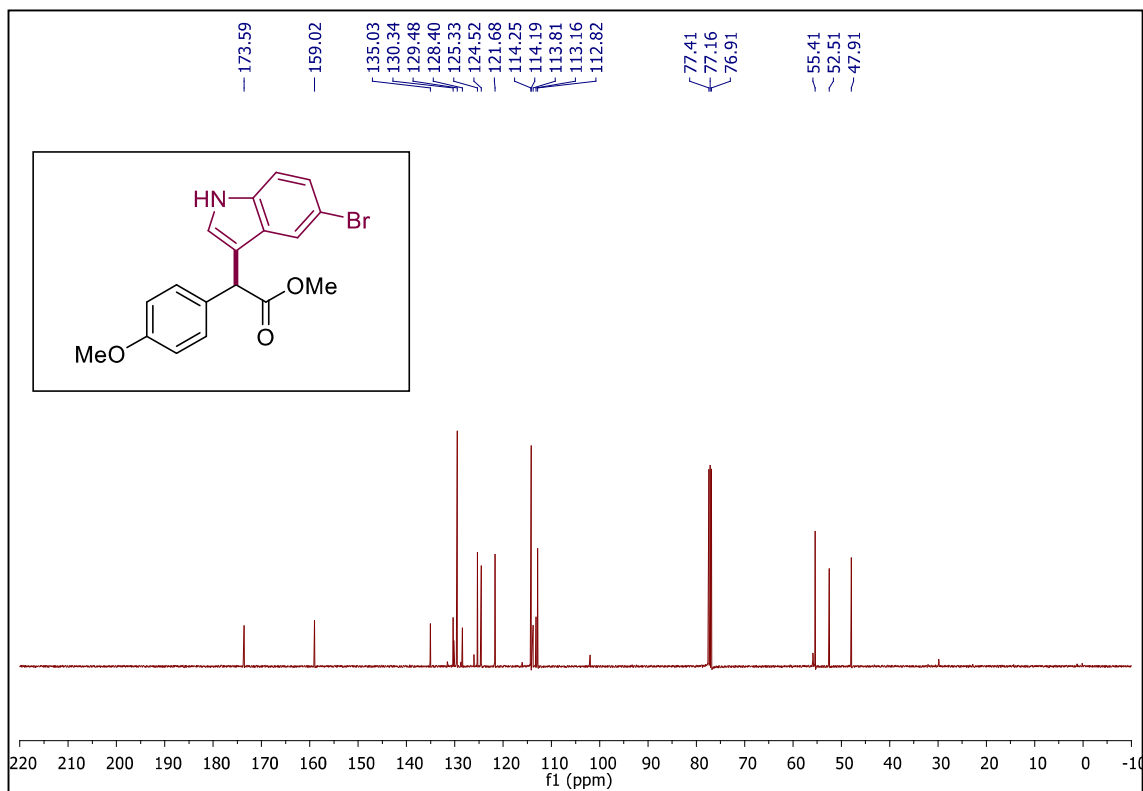
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila

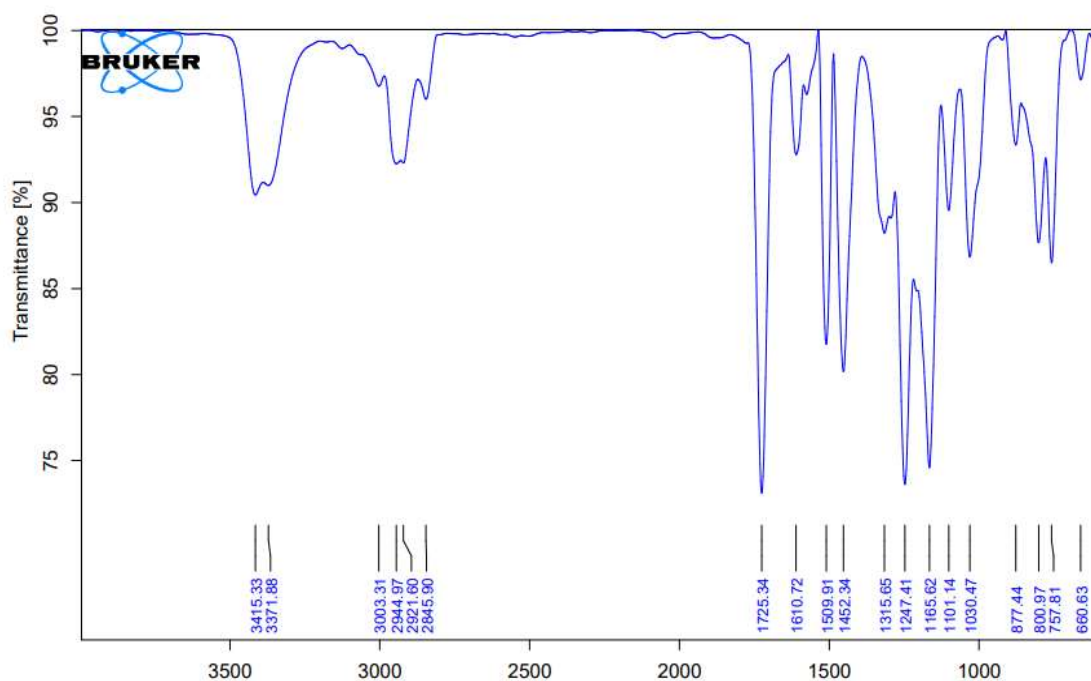
96



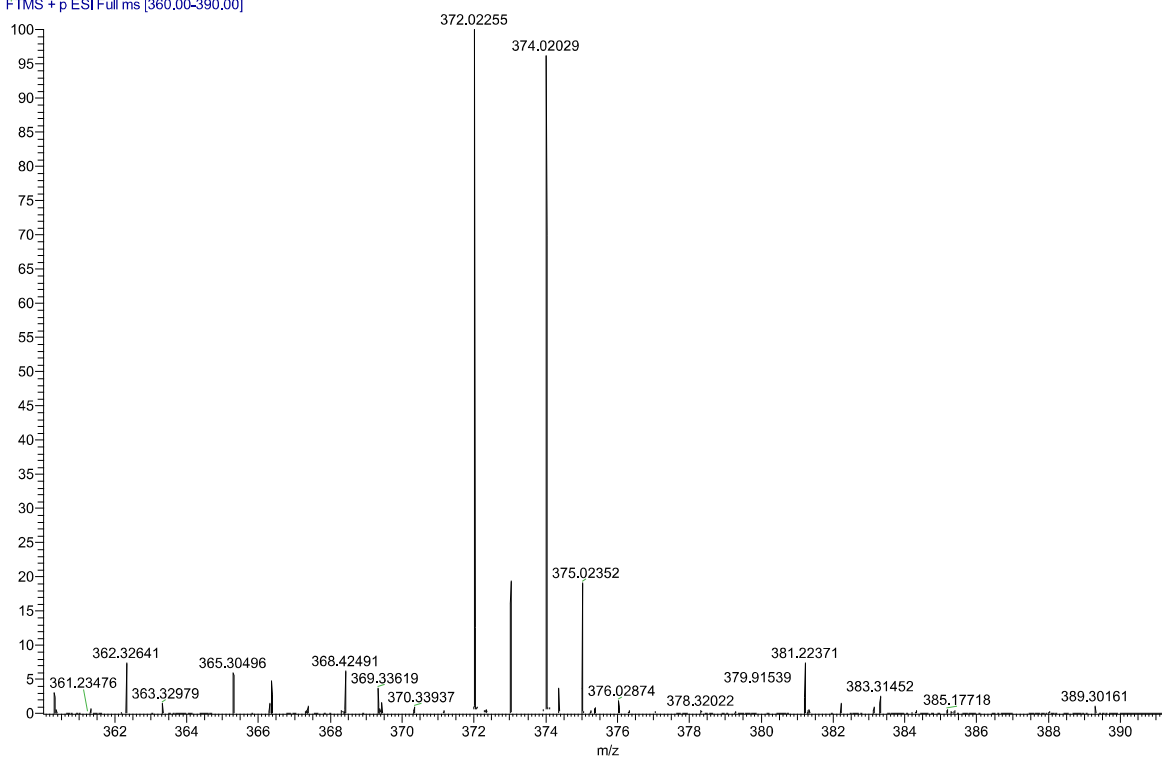
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila

96

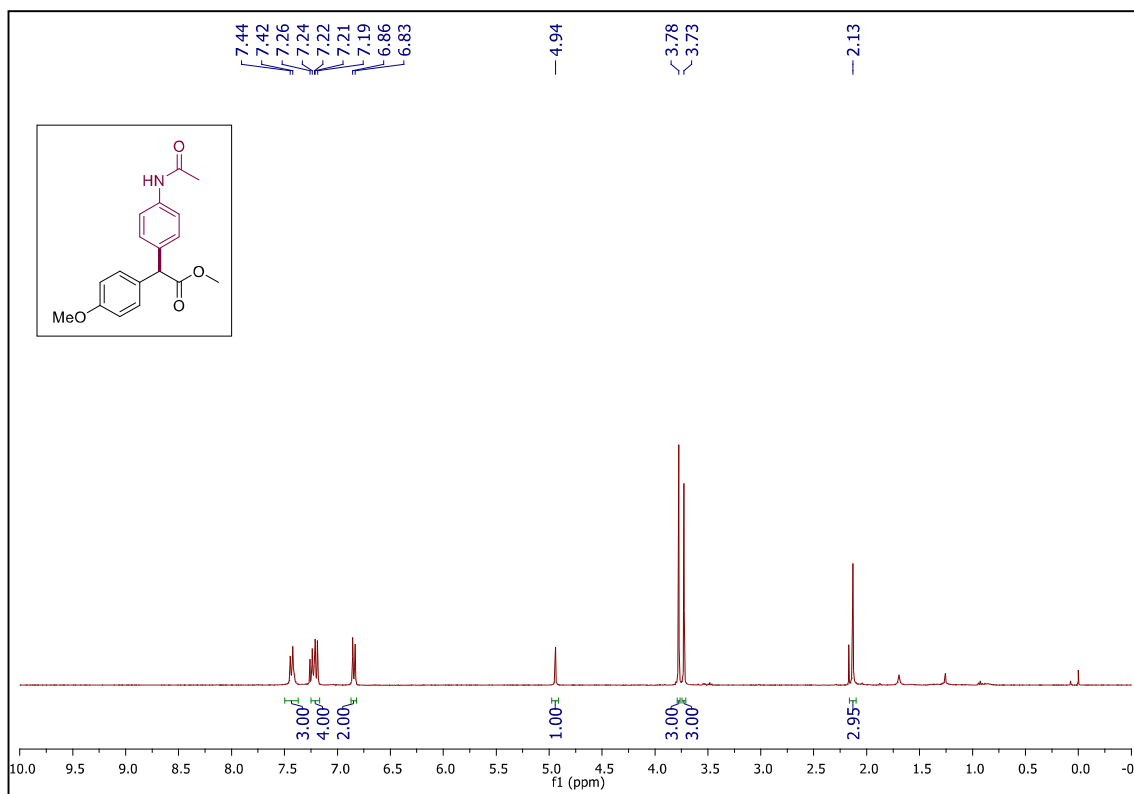


IV 2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **96**HRMS (ESI-Orbitrap) 2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxifenil) acetato de metila **96**

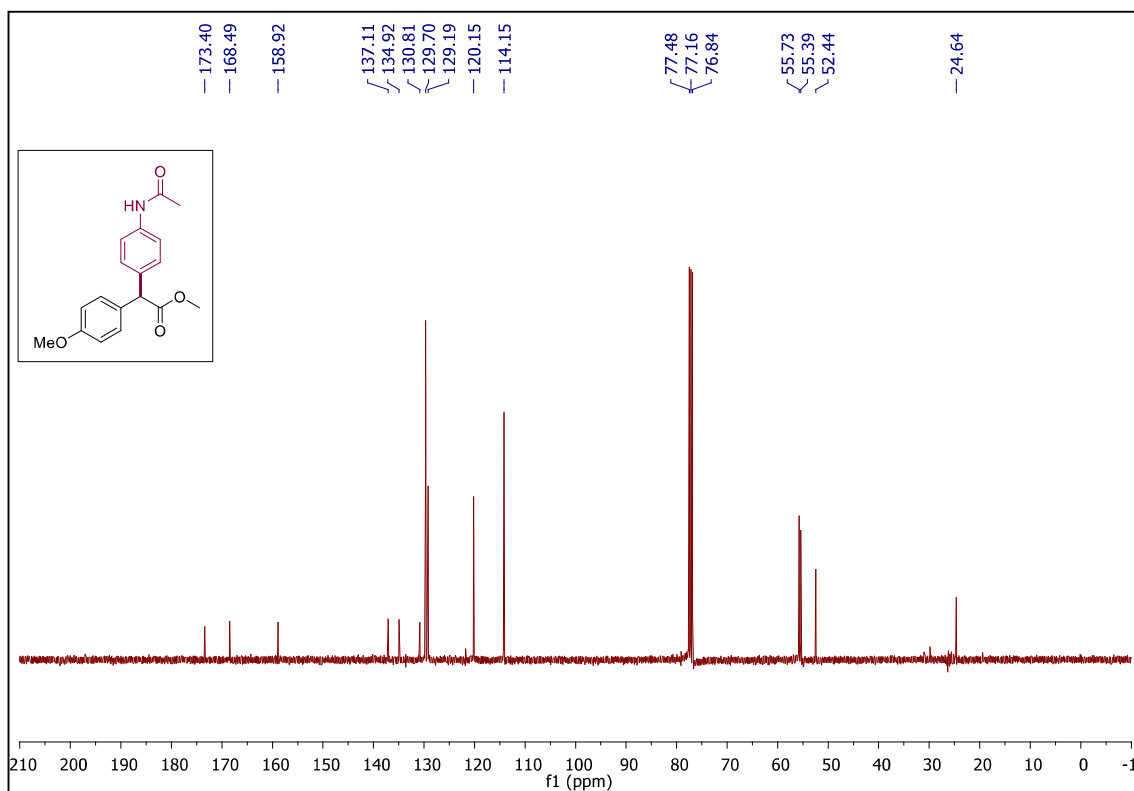
28-11-2019 NAc-Fenil #1-59 RT: 0,00-0,76 AV: 59 NL: 3,64E5
T: FTMS + p ESI Full ms [360,00-390,00]



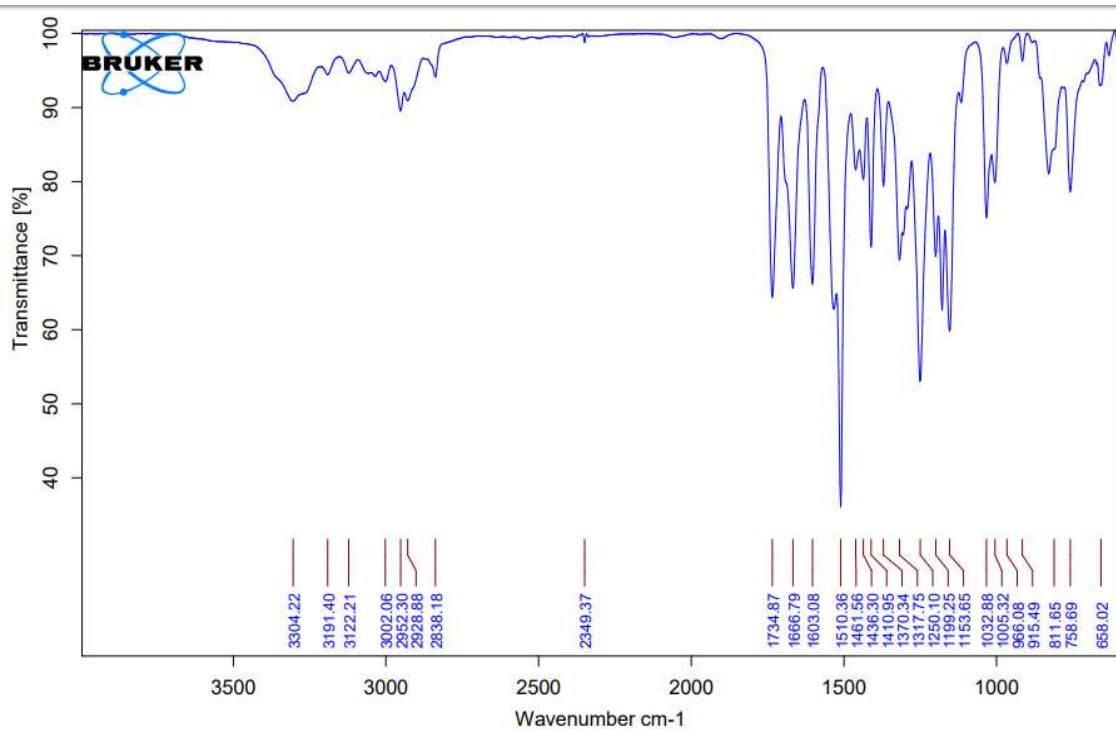
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-acetamidofenil)-2-(4-metóxfenil) acetato de metila **97**



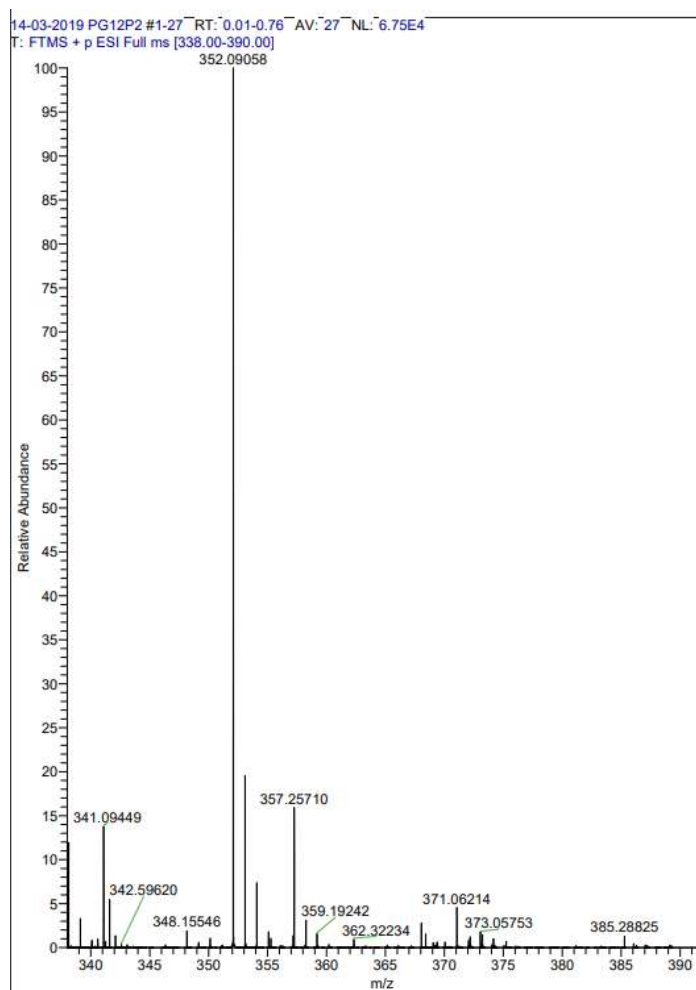
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-acetamidofenil)-2-(4-metóxfenil) acetato de metila **97**



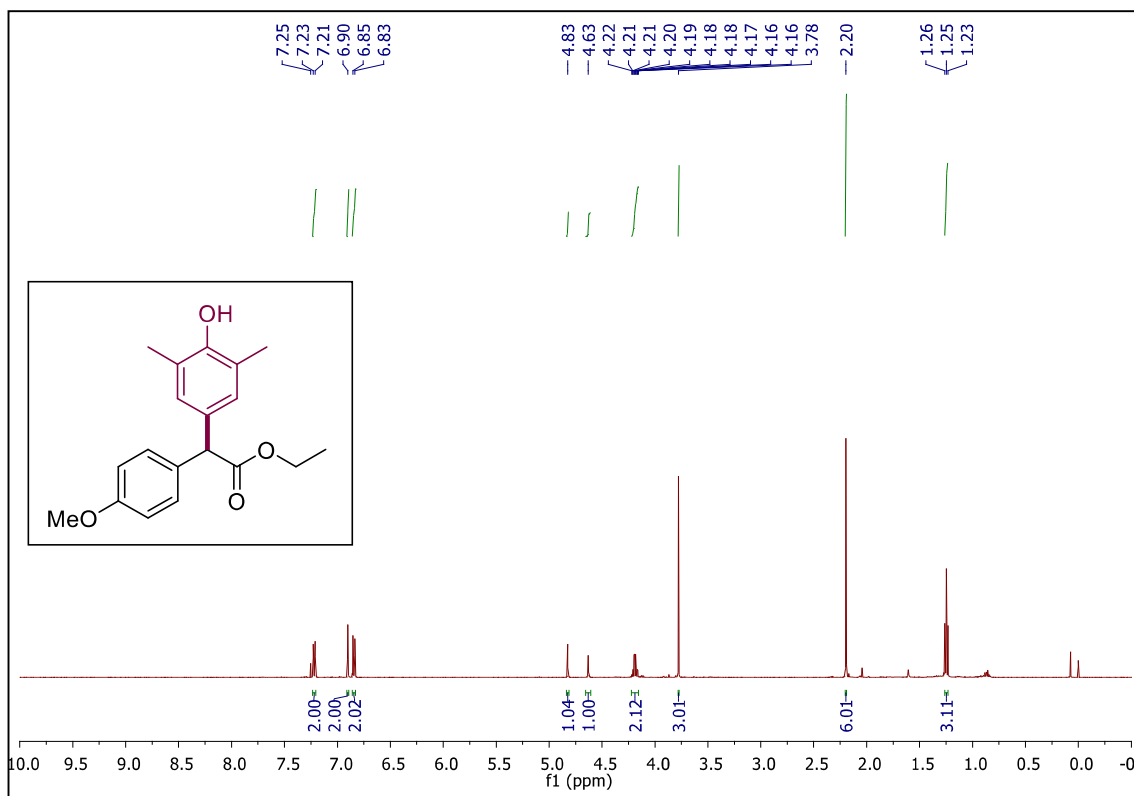
IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(4-acetamidofenil)-2-(4-metóxiifenil) acetato de metila **97**



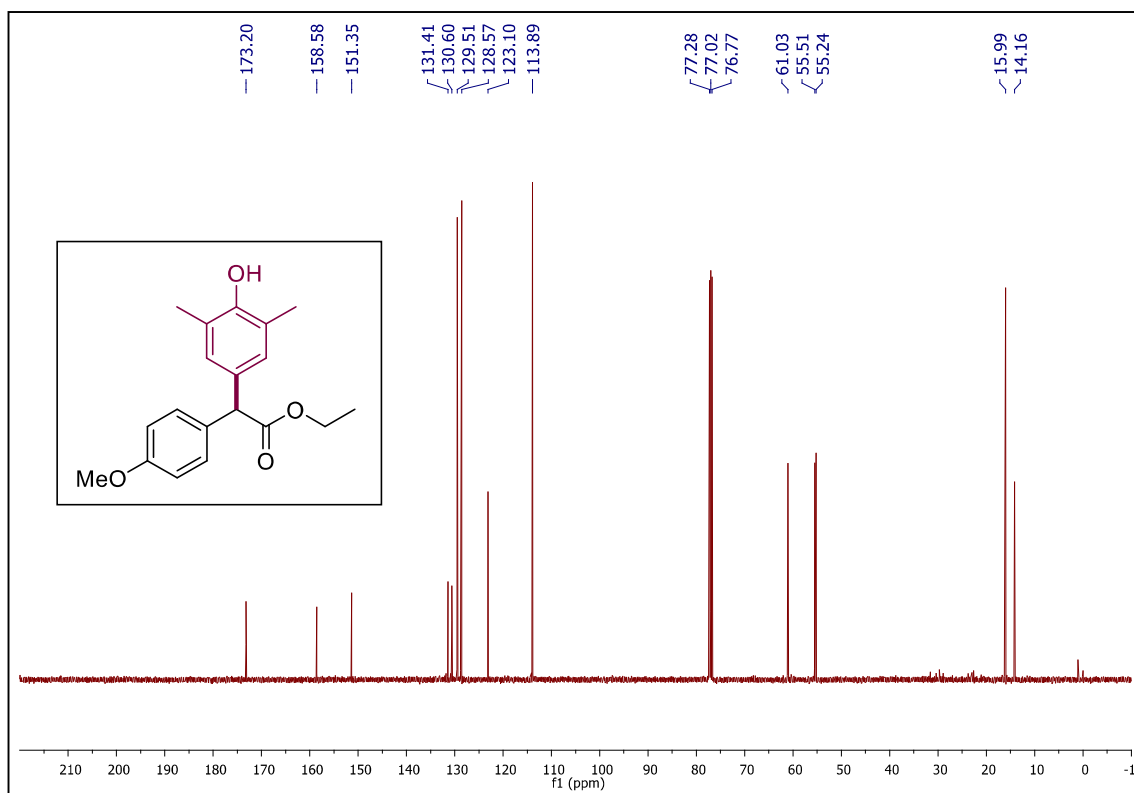
HRMS (ESI-TOF) 2-(4-acetamidofenil)-2-(4-metóxiifenil) acetato de metila **97**

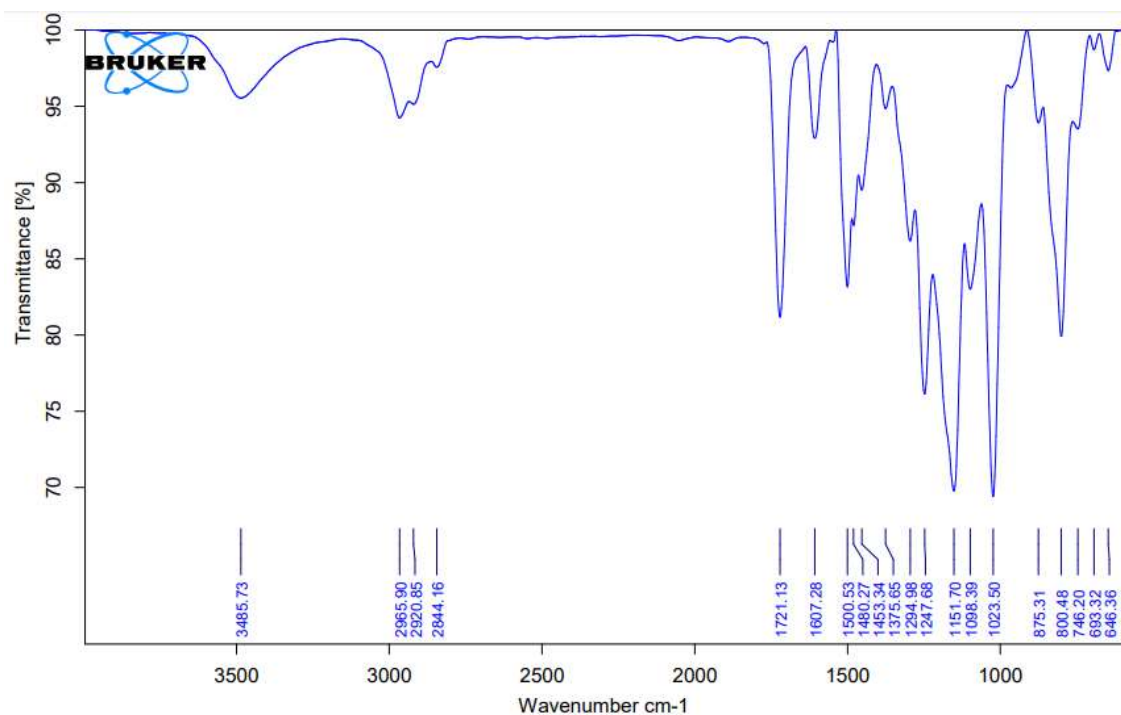
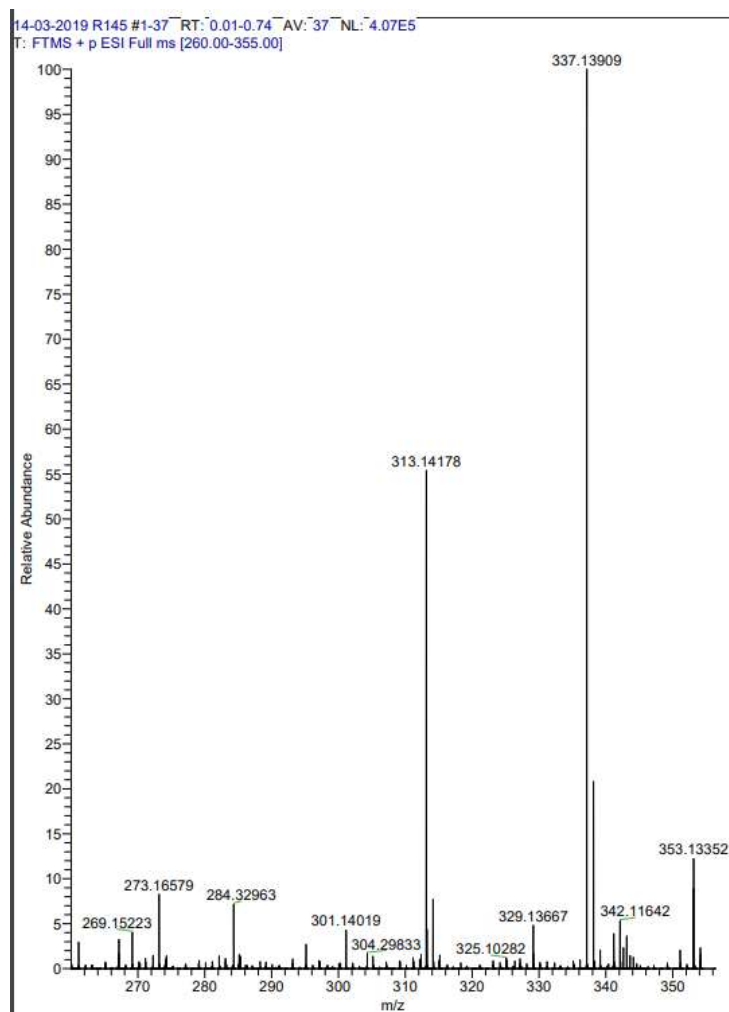


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **109**

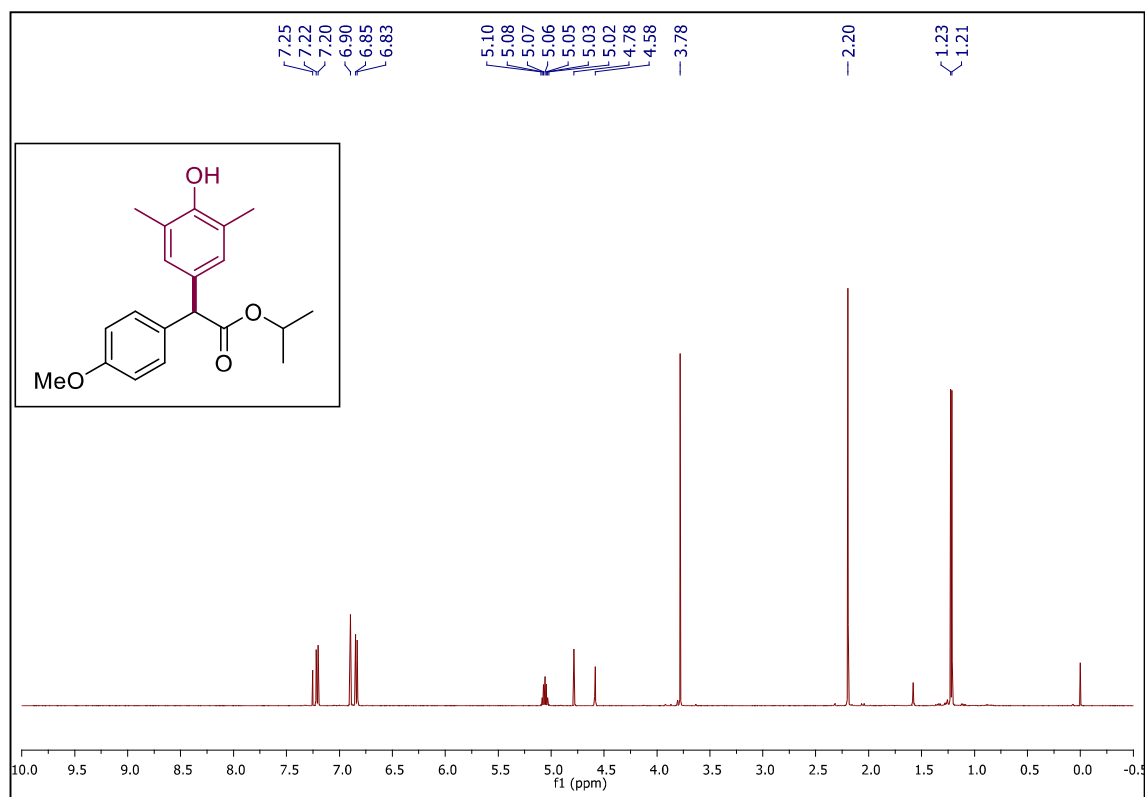


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **109**

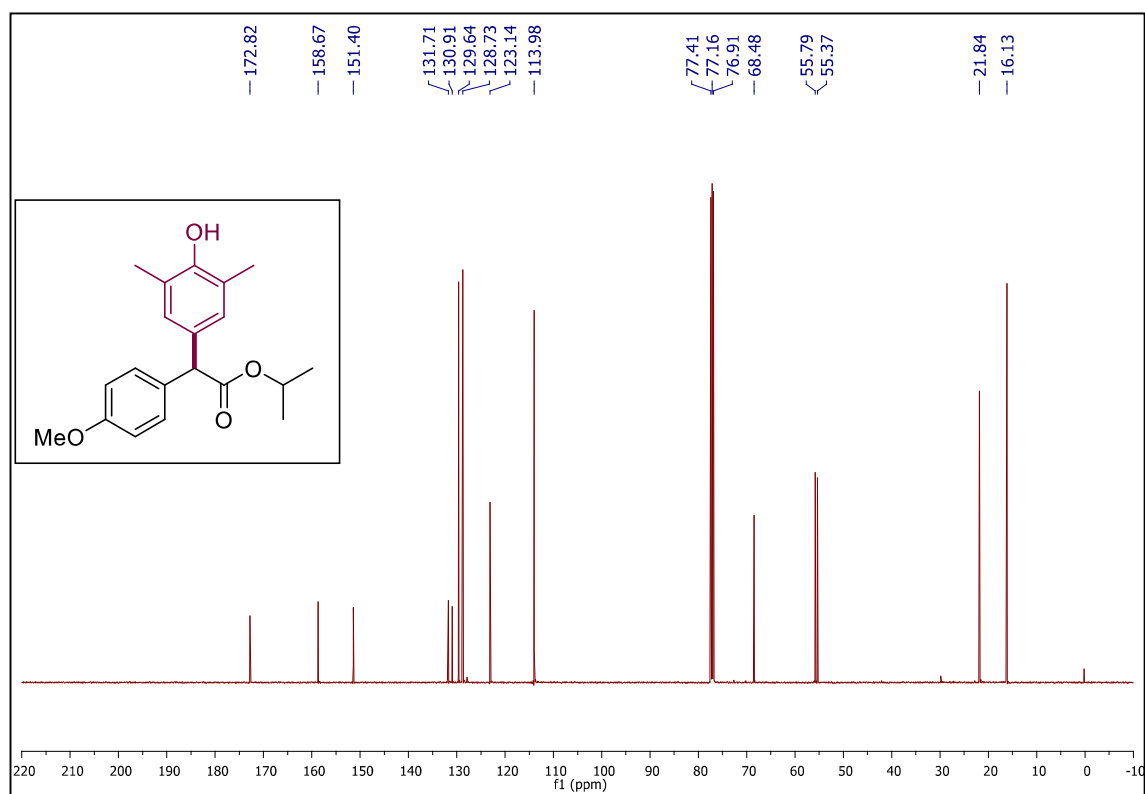


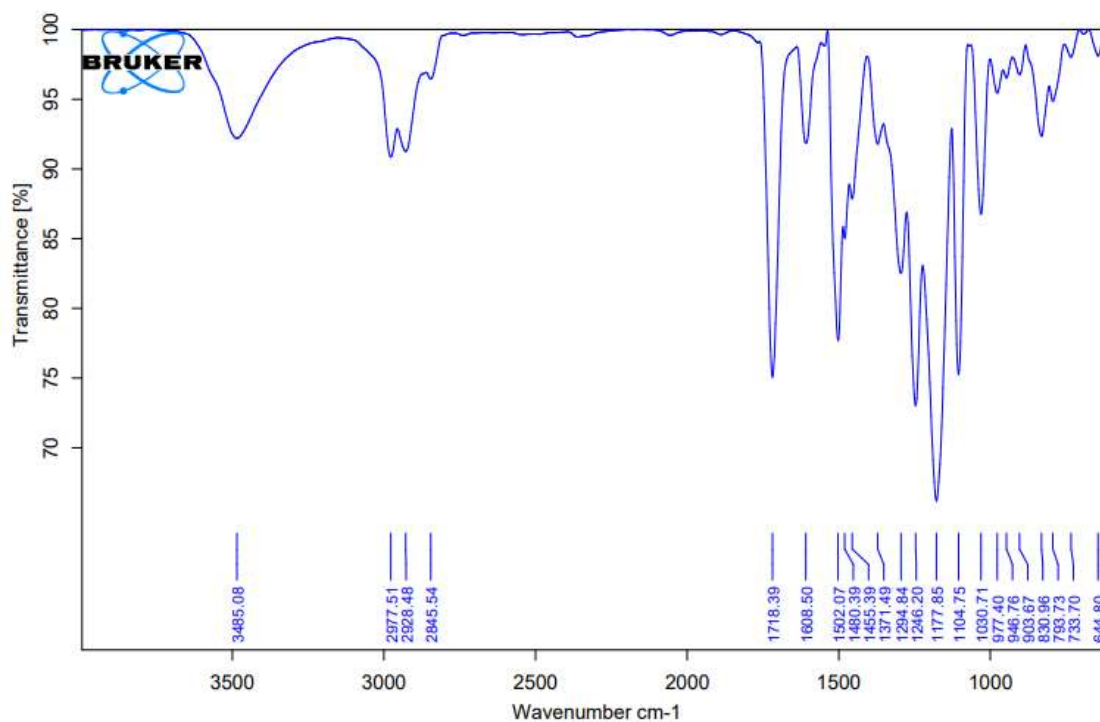
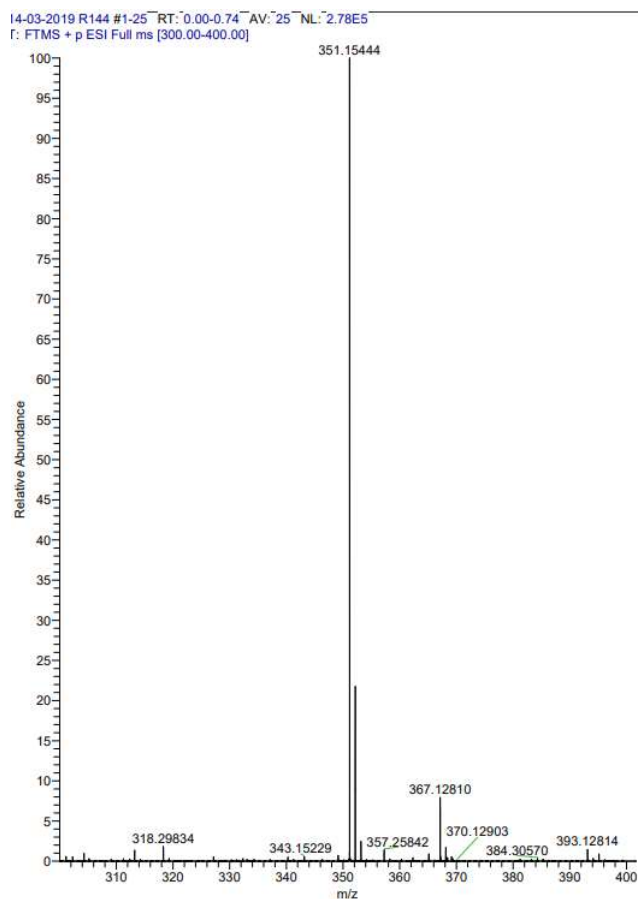
IV 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **109**HRMS (ESI-TOF) 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metila **109**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de isopropila **110**

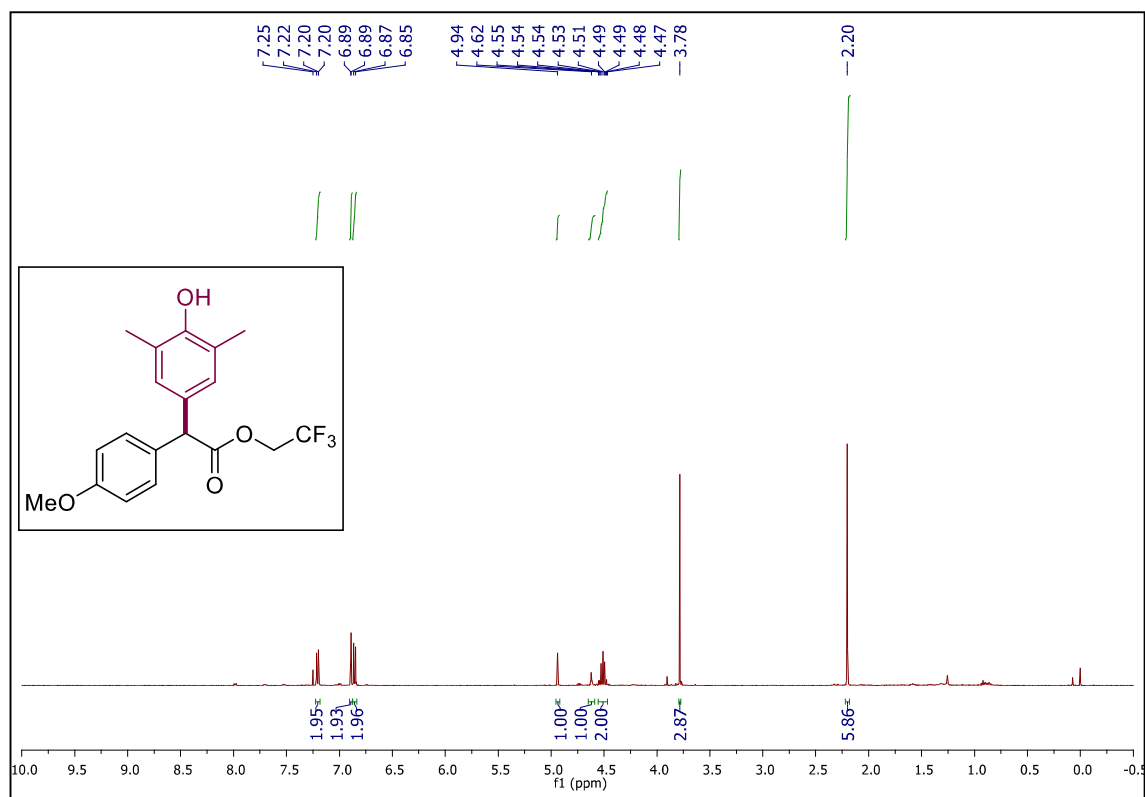


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato de isopropila **110**

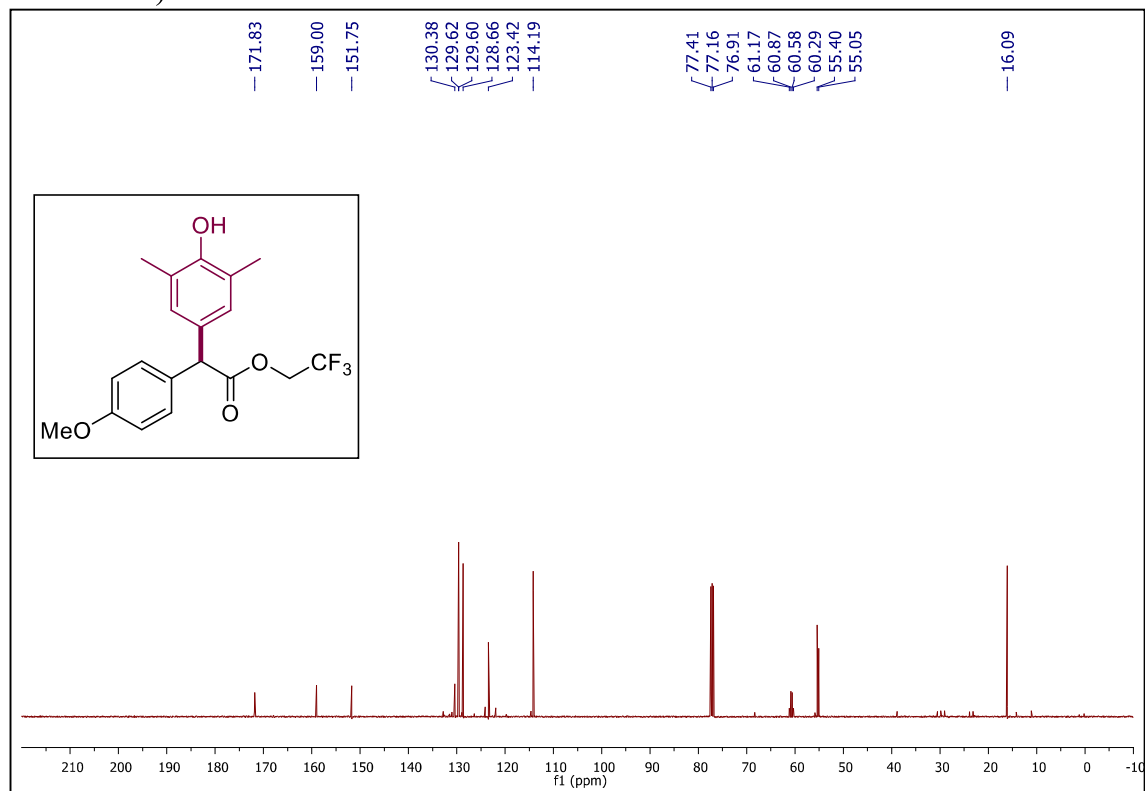


IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acetato de isopropila **110**HRMS (ESI-TOF) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acetato de isopropila **110**

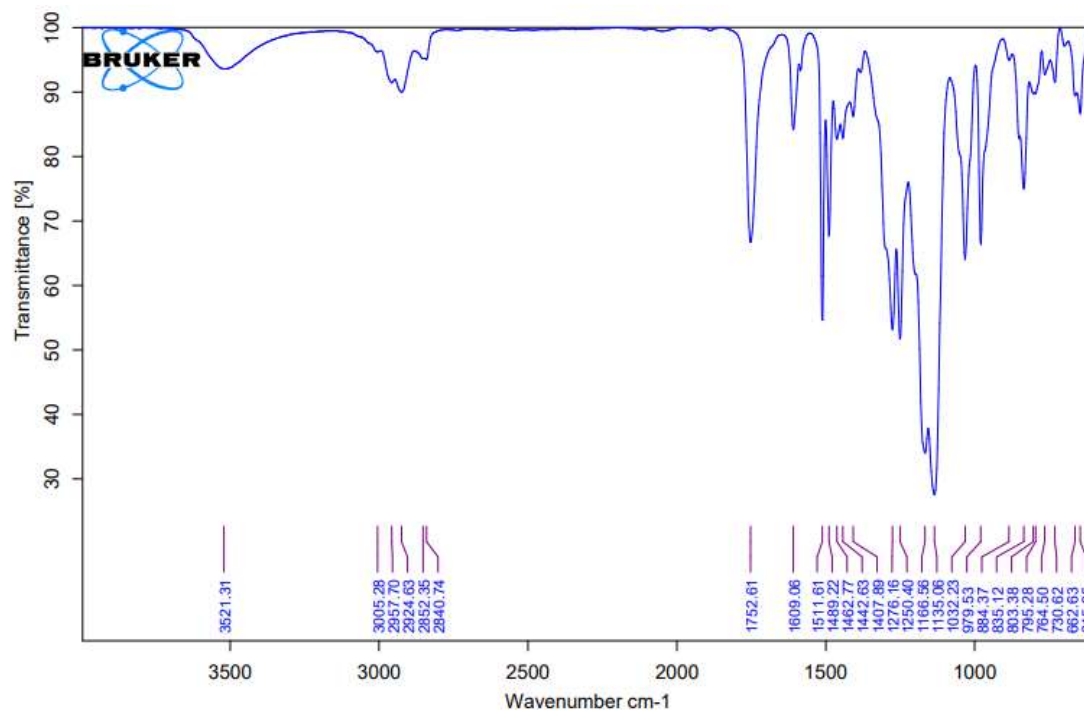
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoretil 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato **111**



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoretil 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxiifenil)acetato **111**



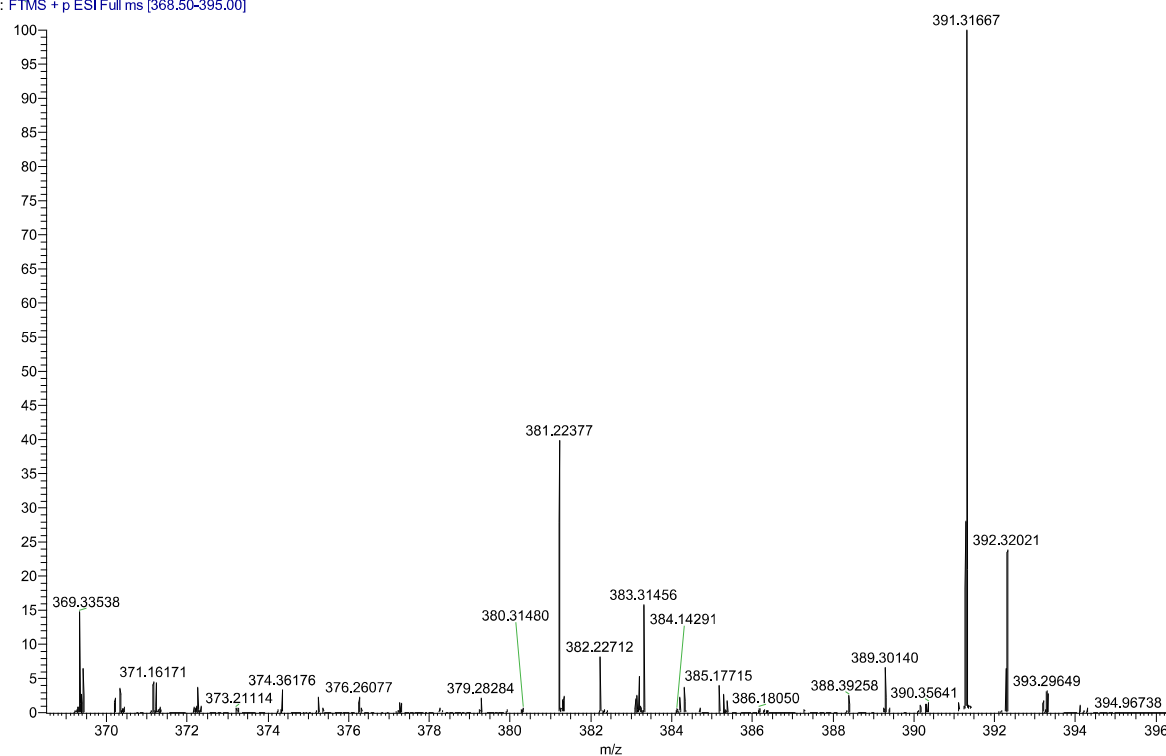
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2,2,2-trifluoretil 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato **111**



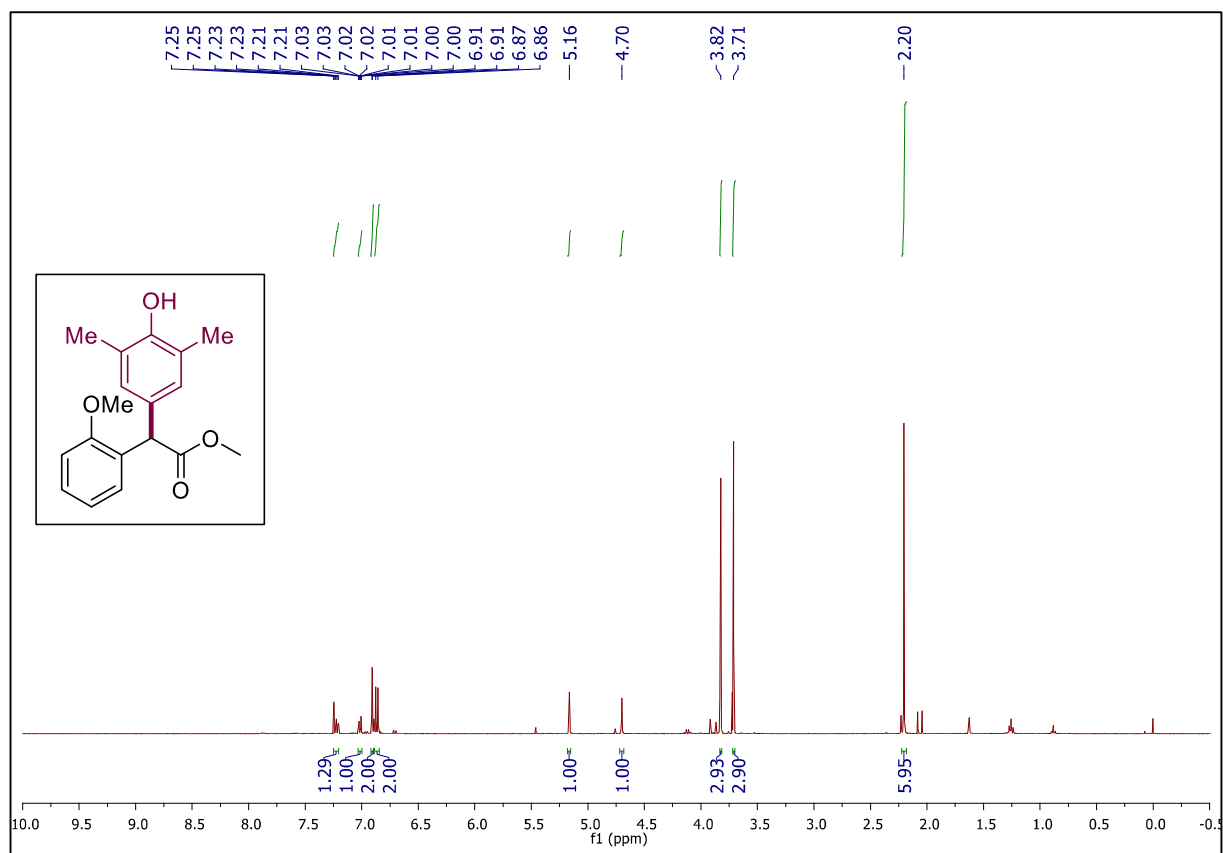
HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoretil 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(4-metóxi-fenil)acetato

111

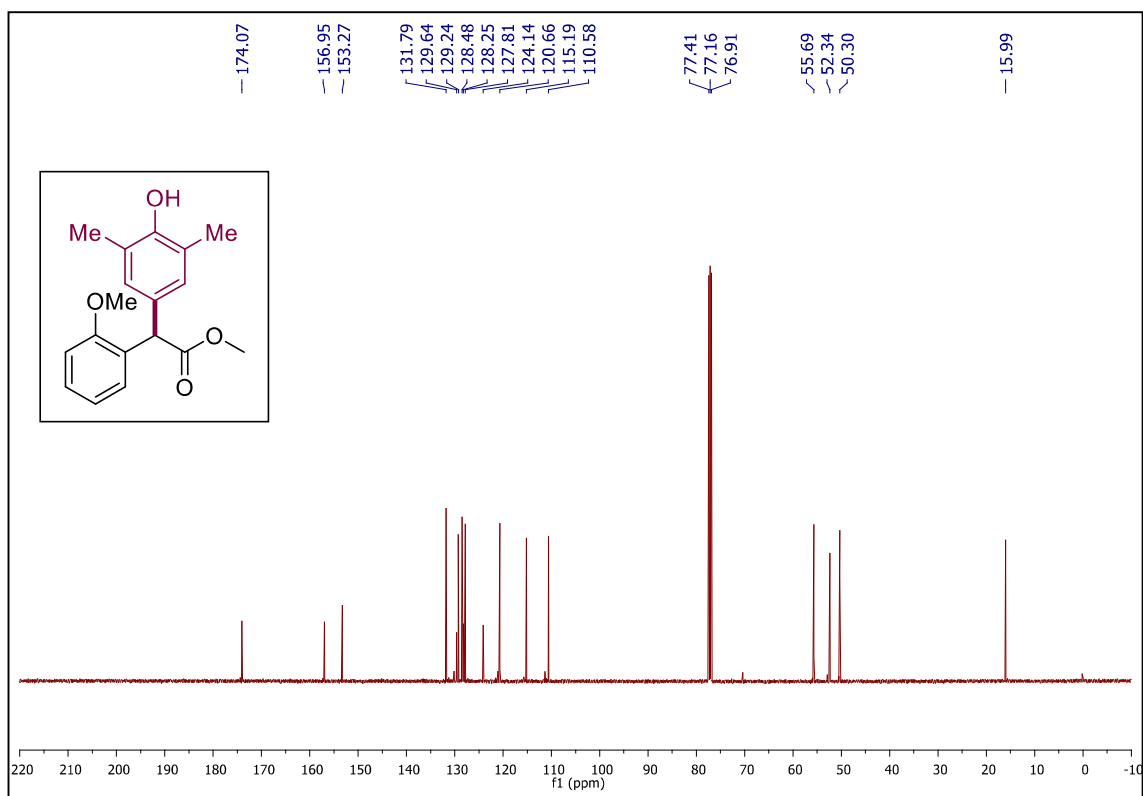
28-11-2019 CF3-DiMetil #1-49 RT: 0.01-0.74 AV: 49 NL: 1.28E5
T: FTMS + p ESI Full ms [368.50-395.00]



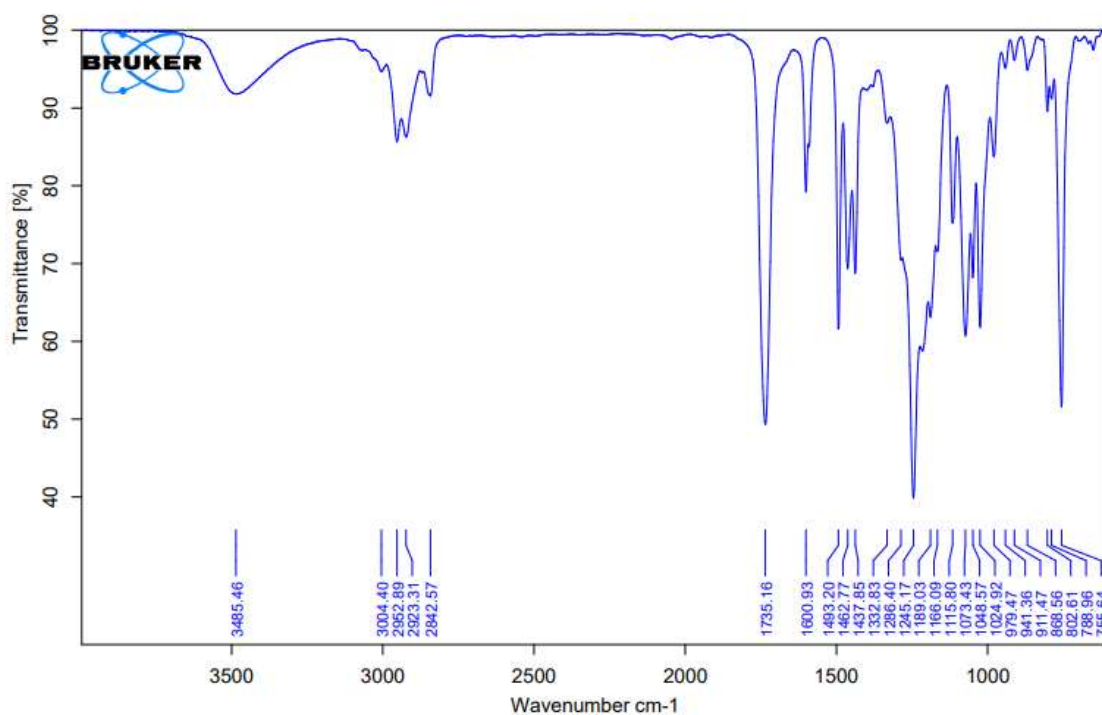
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila
112



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila
112

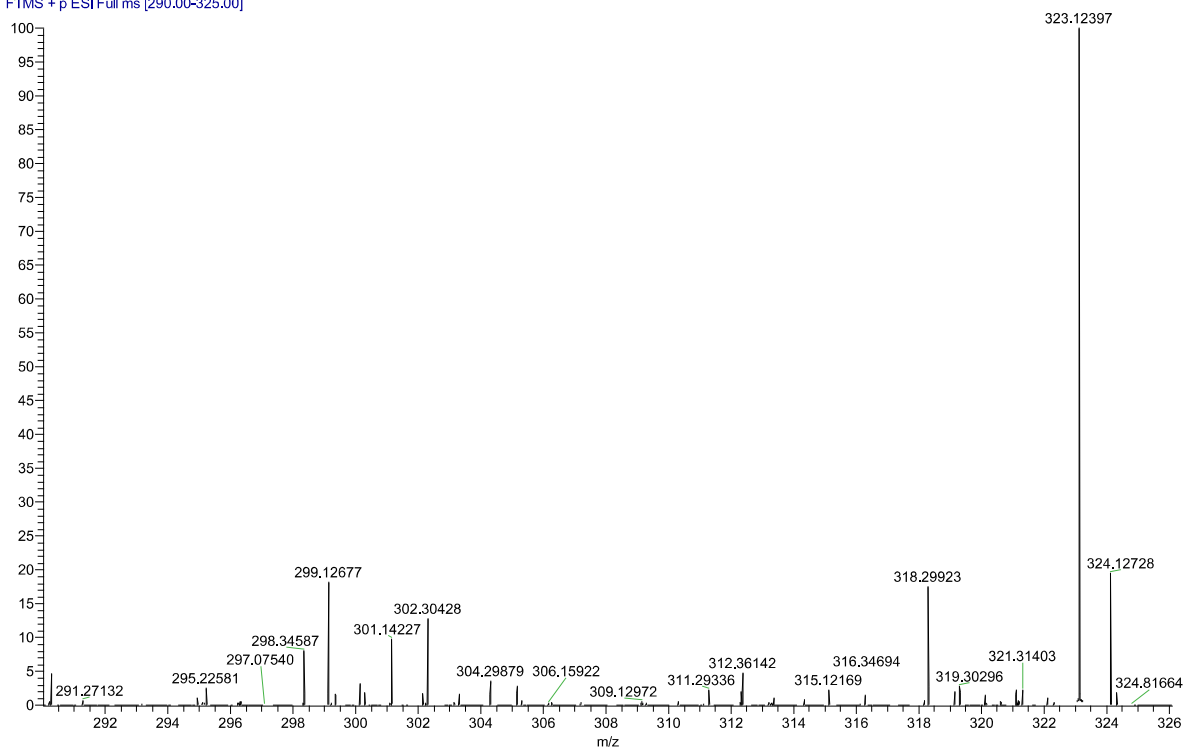


IV 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **112**

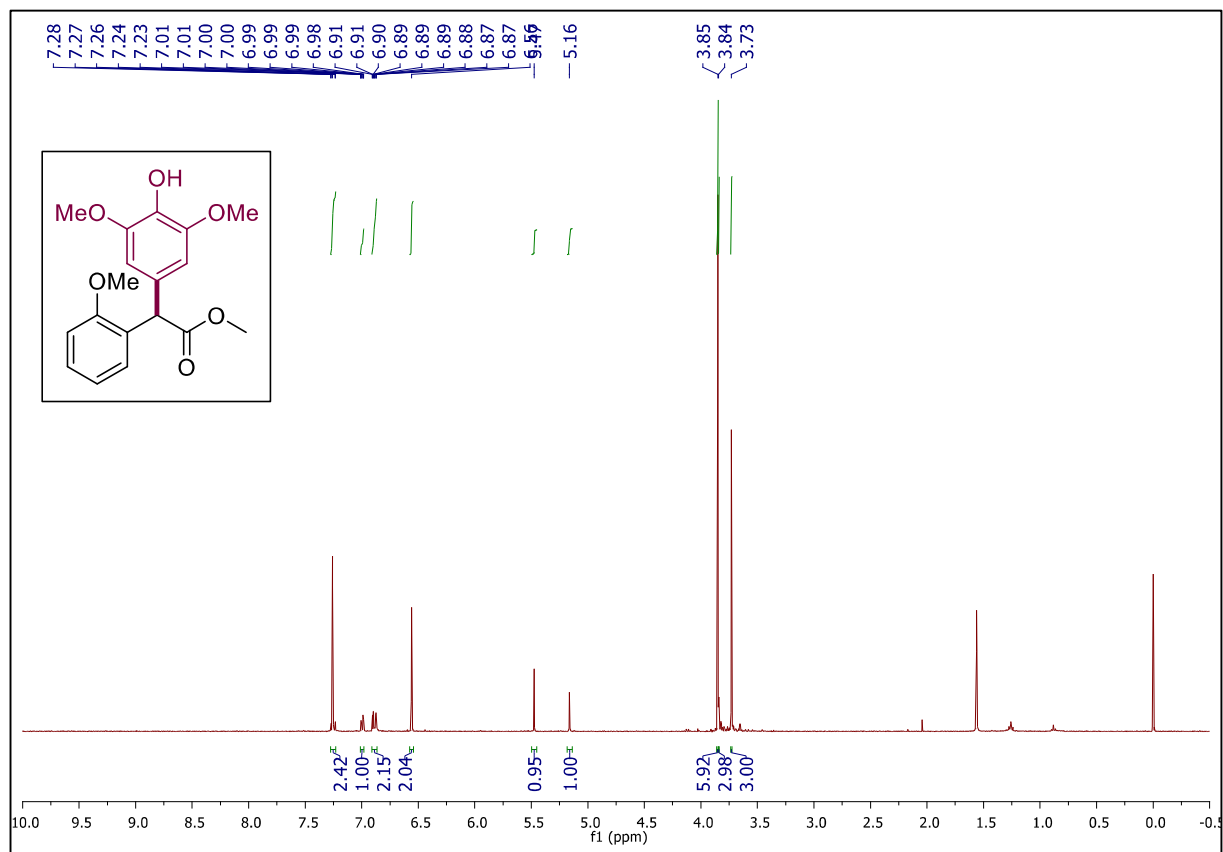


HRMS (ESI-TOF) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **112**

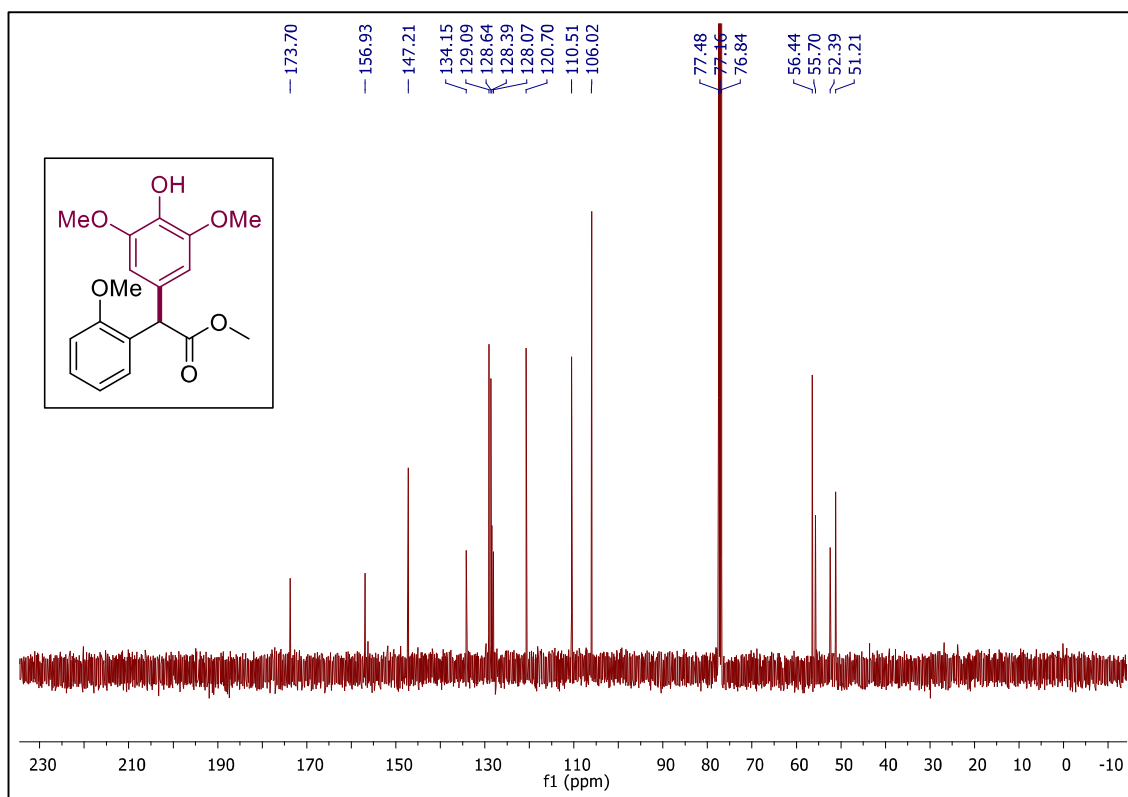
28-11-2019 R55 #1-48 RT: 0.01-0.75 AV: 48 NL: 2.25E5
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-325.00]



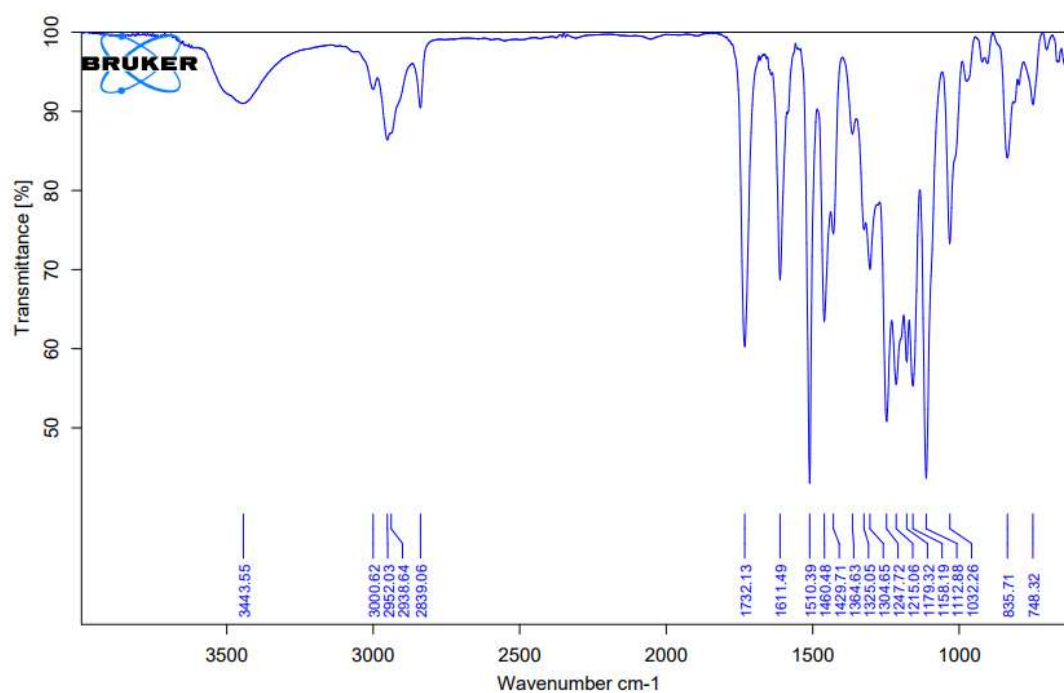
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **113**



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **113**

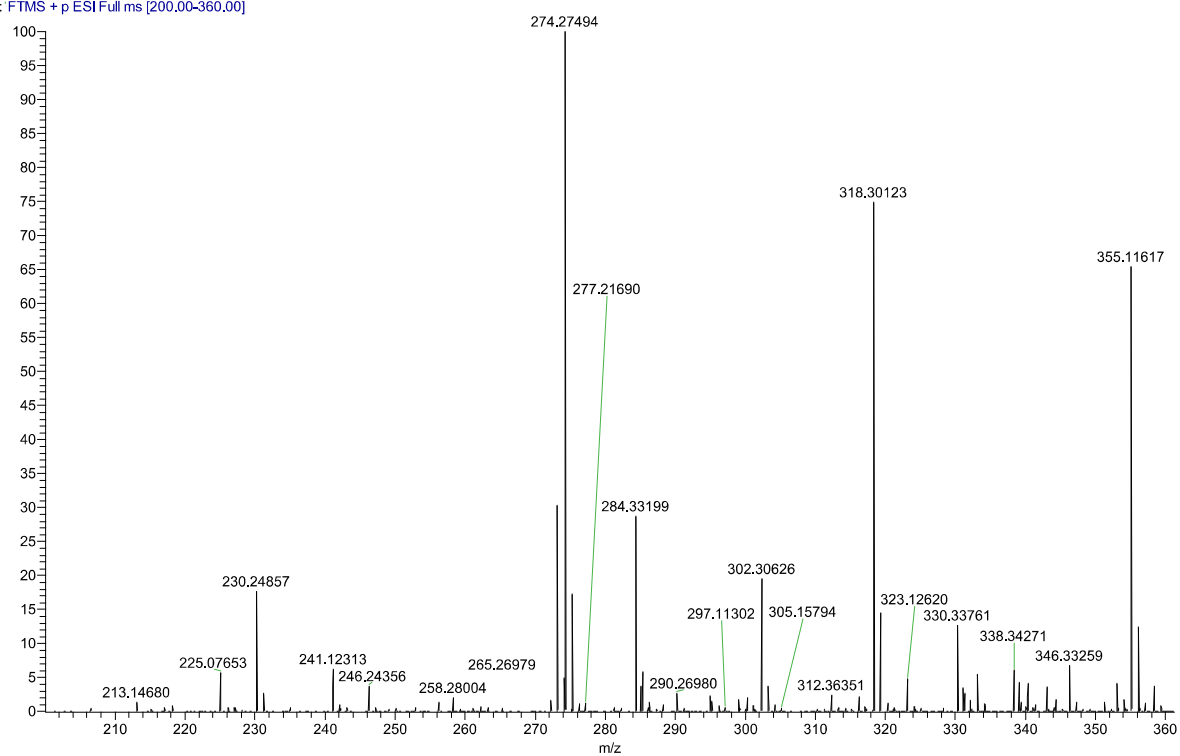


IV 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **113**

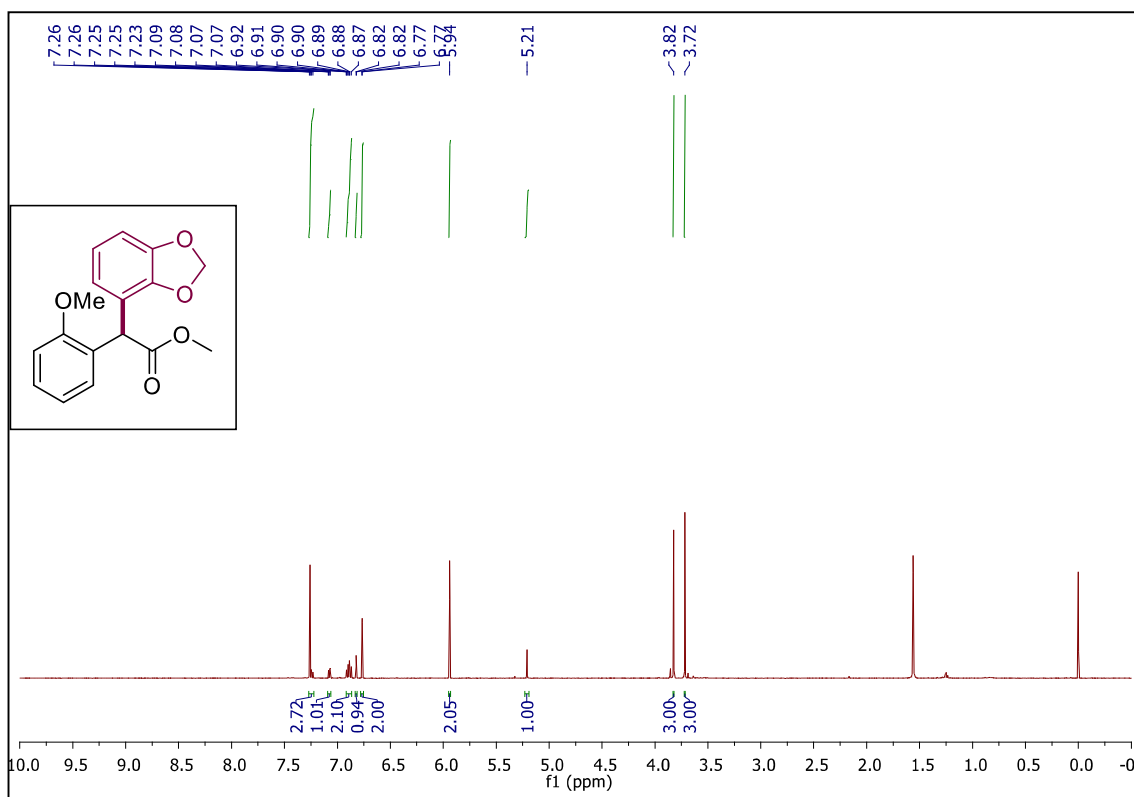


HRMS 2-(4-hidroxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila 113

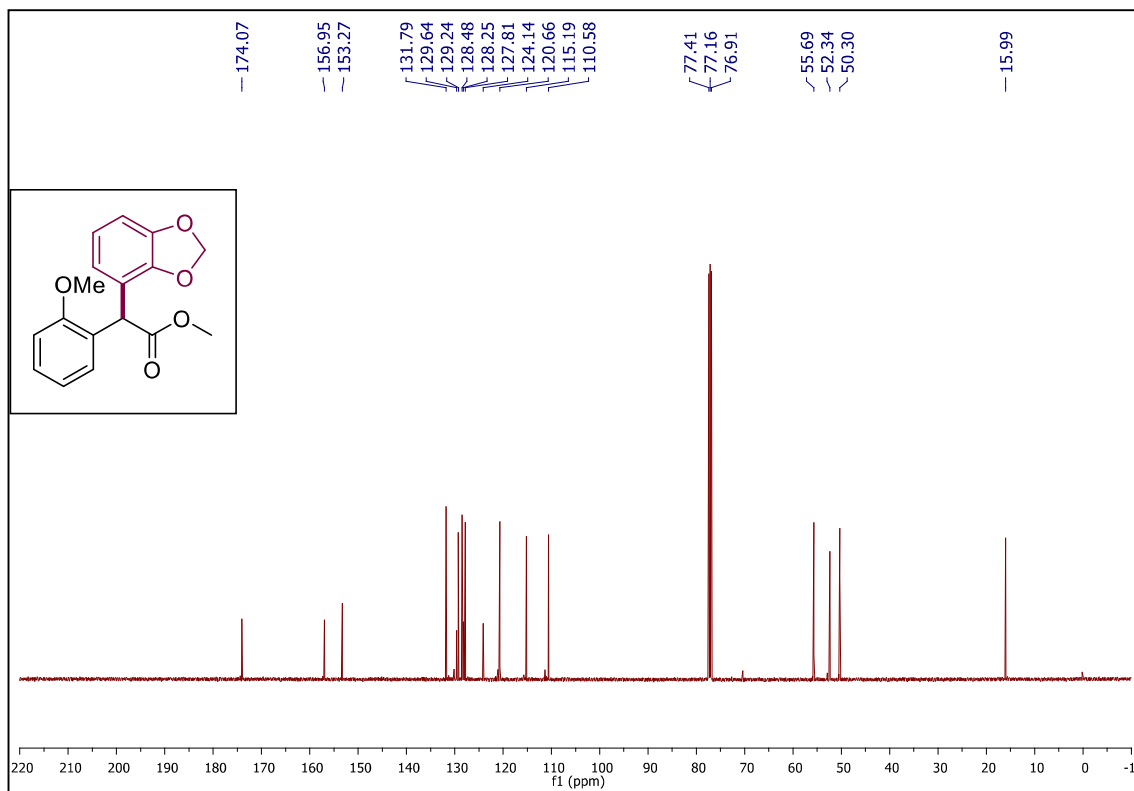
28-11-2019 R181 #1-76 RT: 0.00-0.75 AV: 76 NL: 7.32E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-360.00]



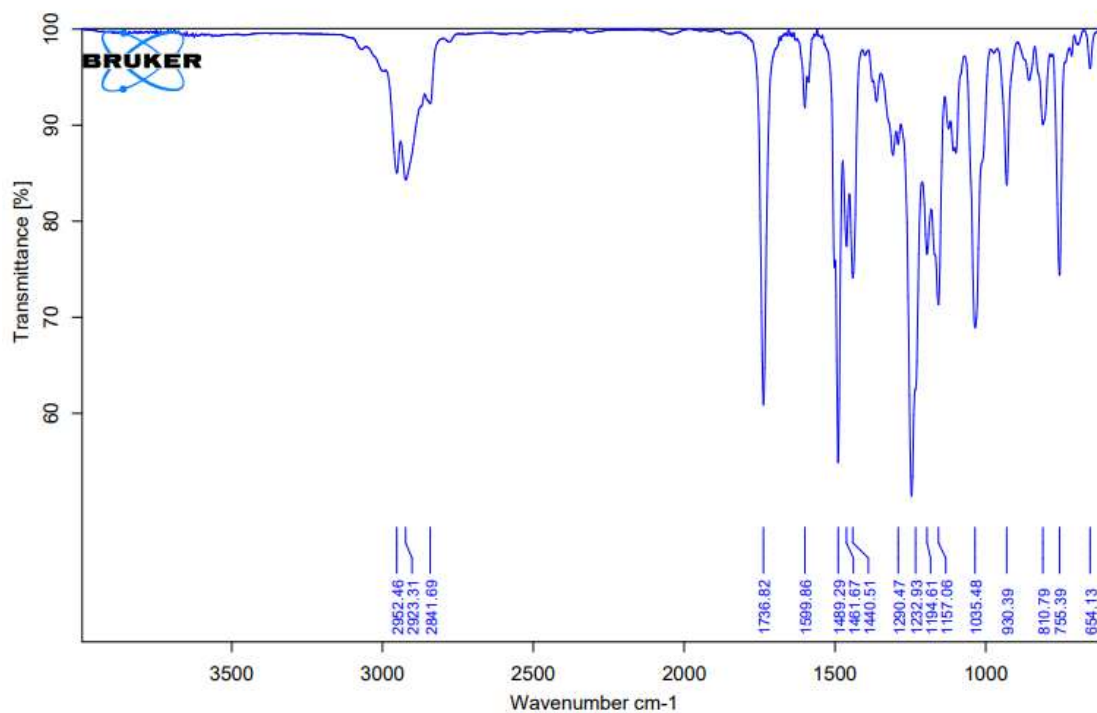
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila
114



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila
114

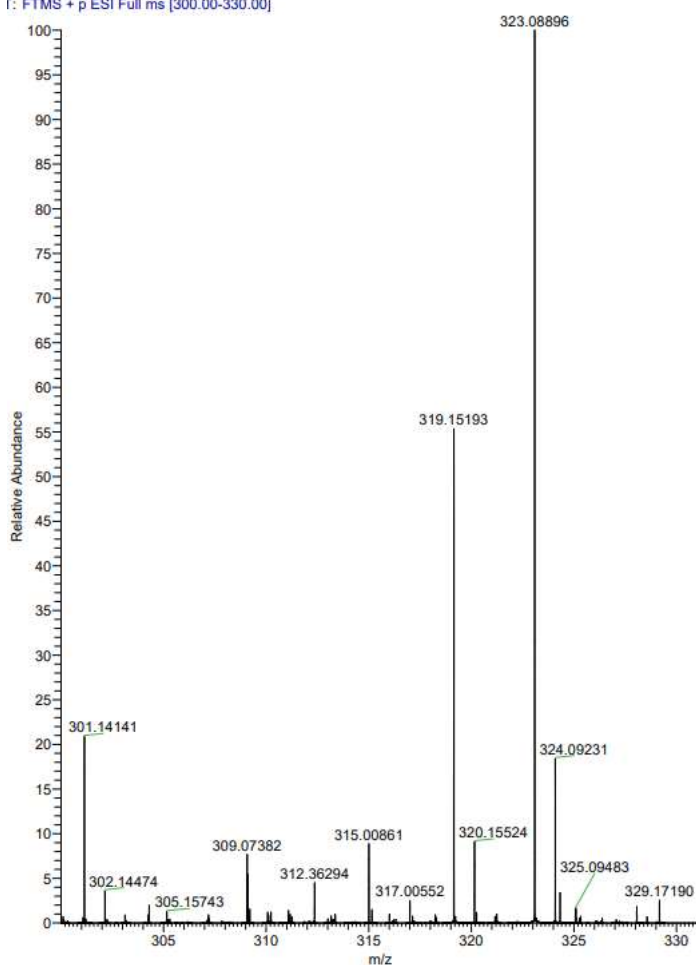


IV ν_{\max} (cm⁻¹) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila **114**

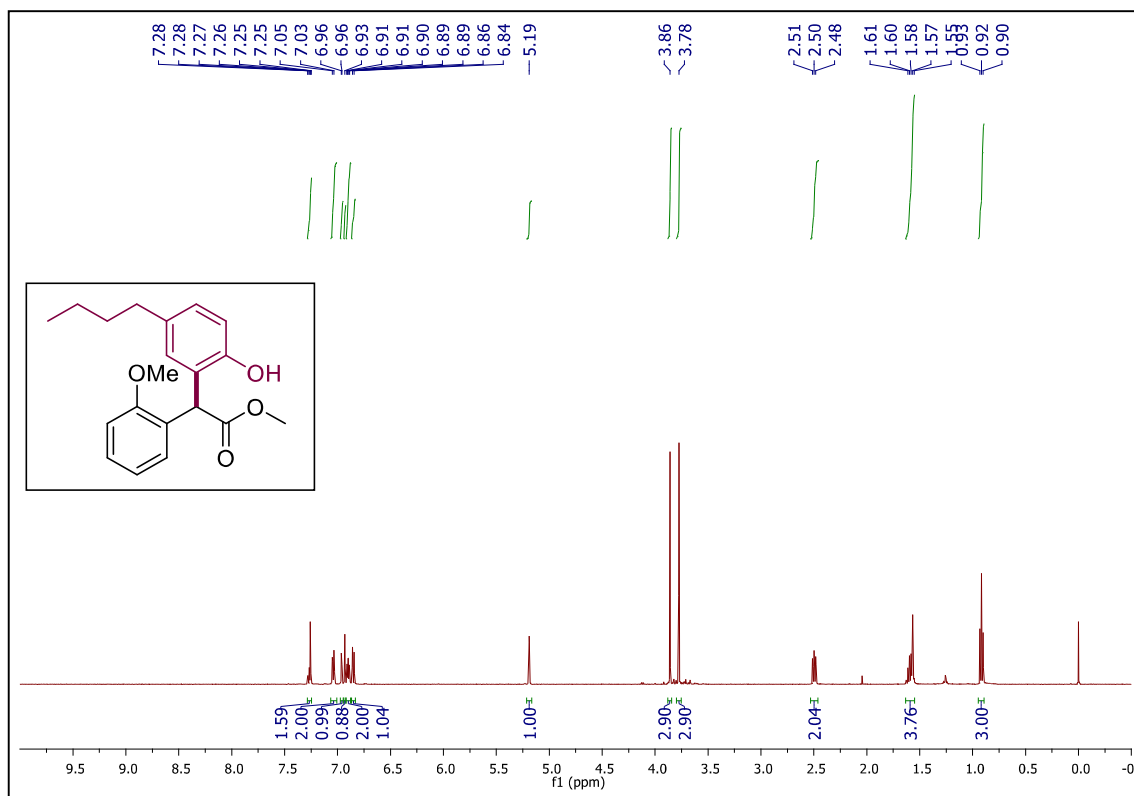


HRMS 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila **114**

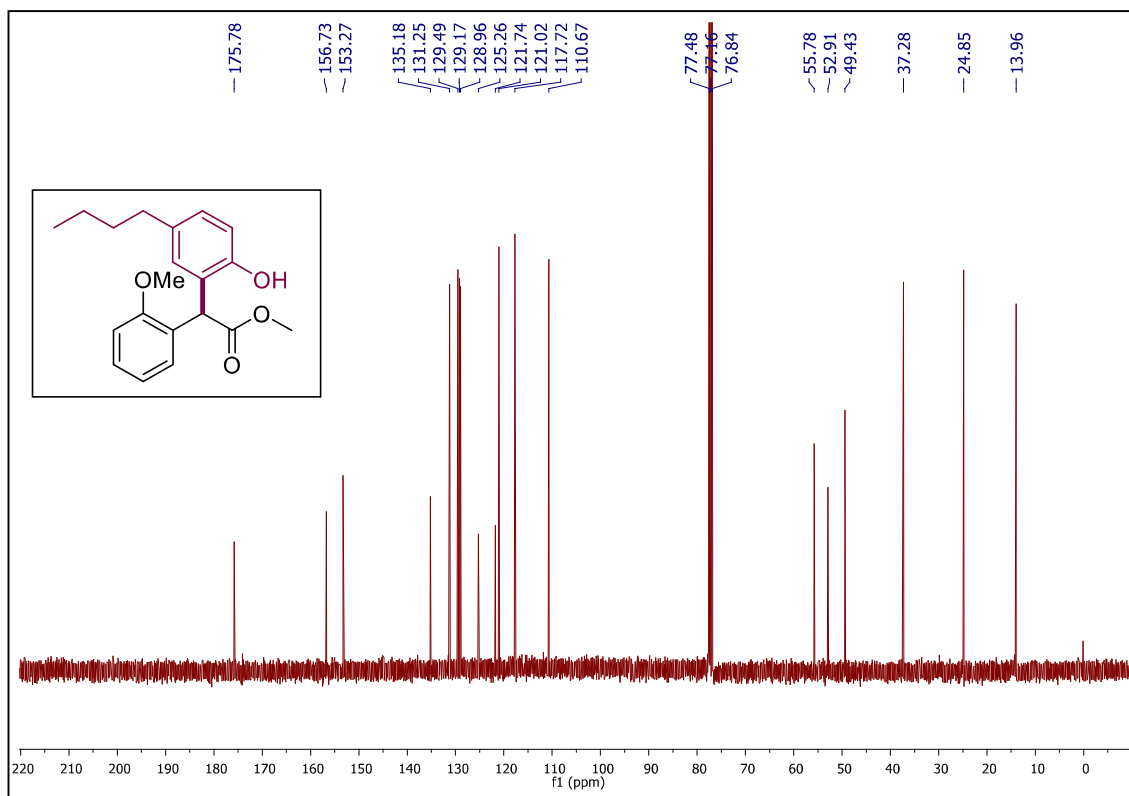
17-05-2019 RAFA 223 #1-56 RT: 0.01-0.74 AV: 56 NL: 2.74E5
 F: FTMS + p ESI Full ms [300.00-330.00]

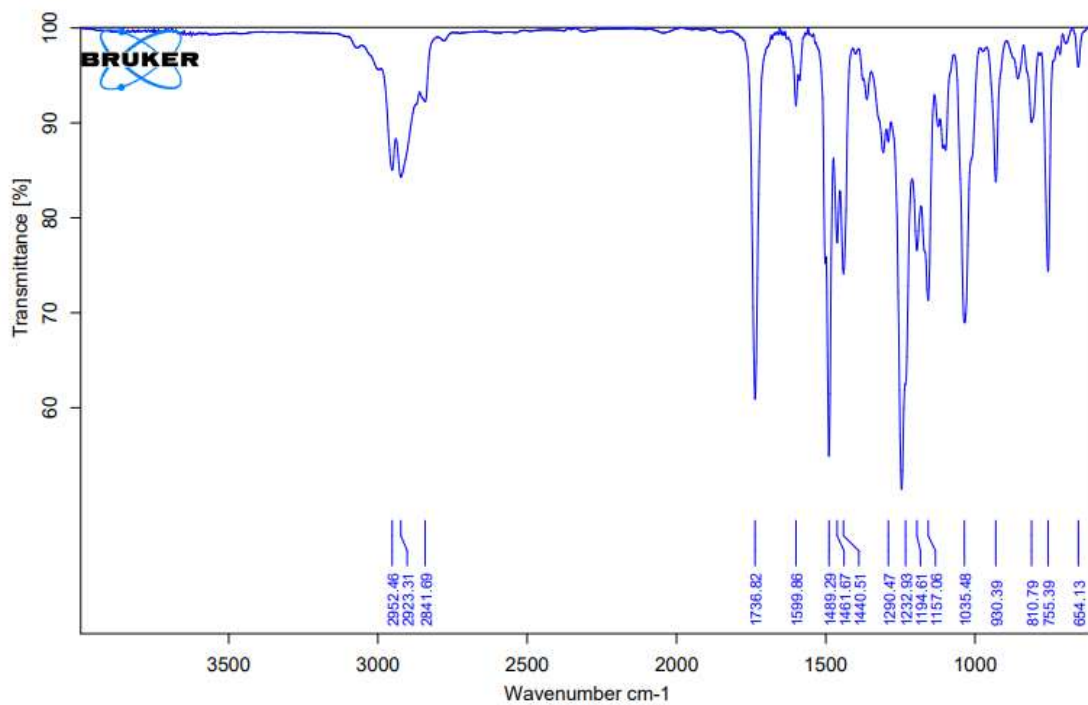
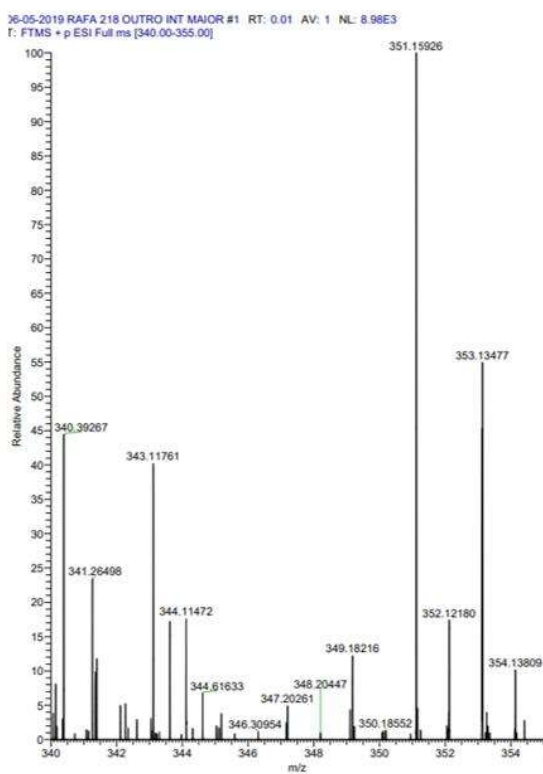


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de metila **115**

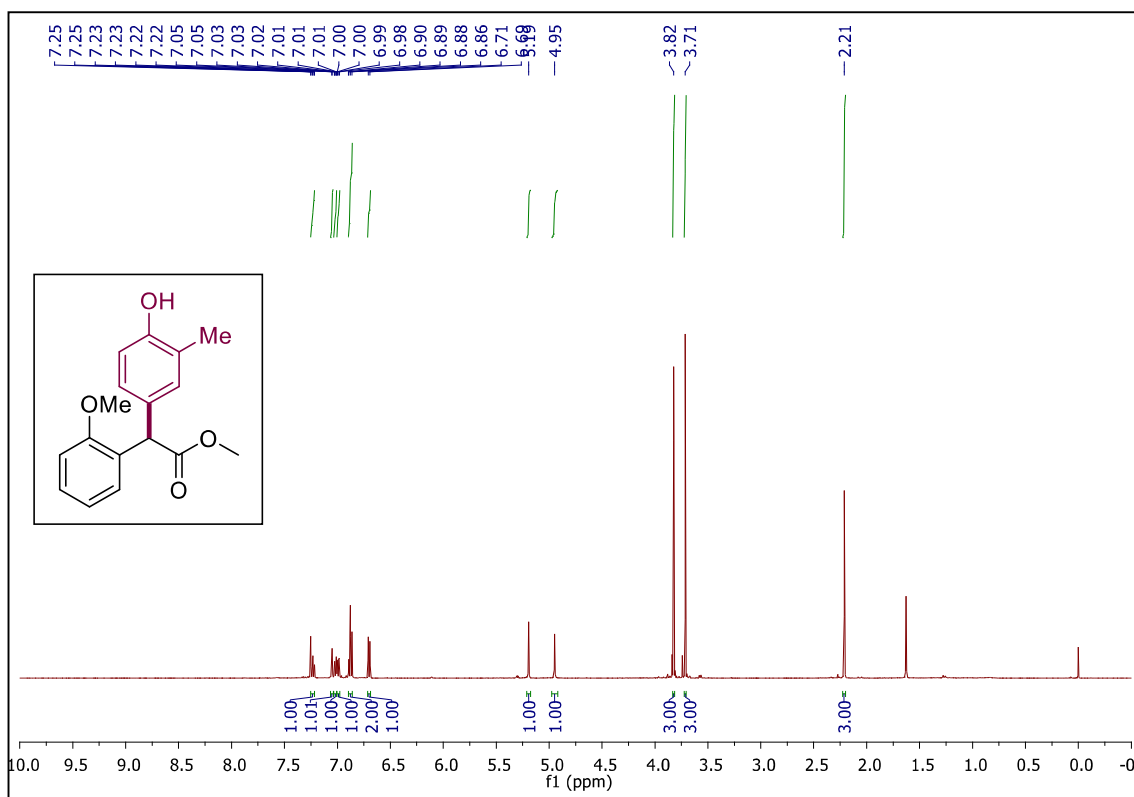


RMN ^{13}C 2-(5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de metila **115**

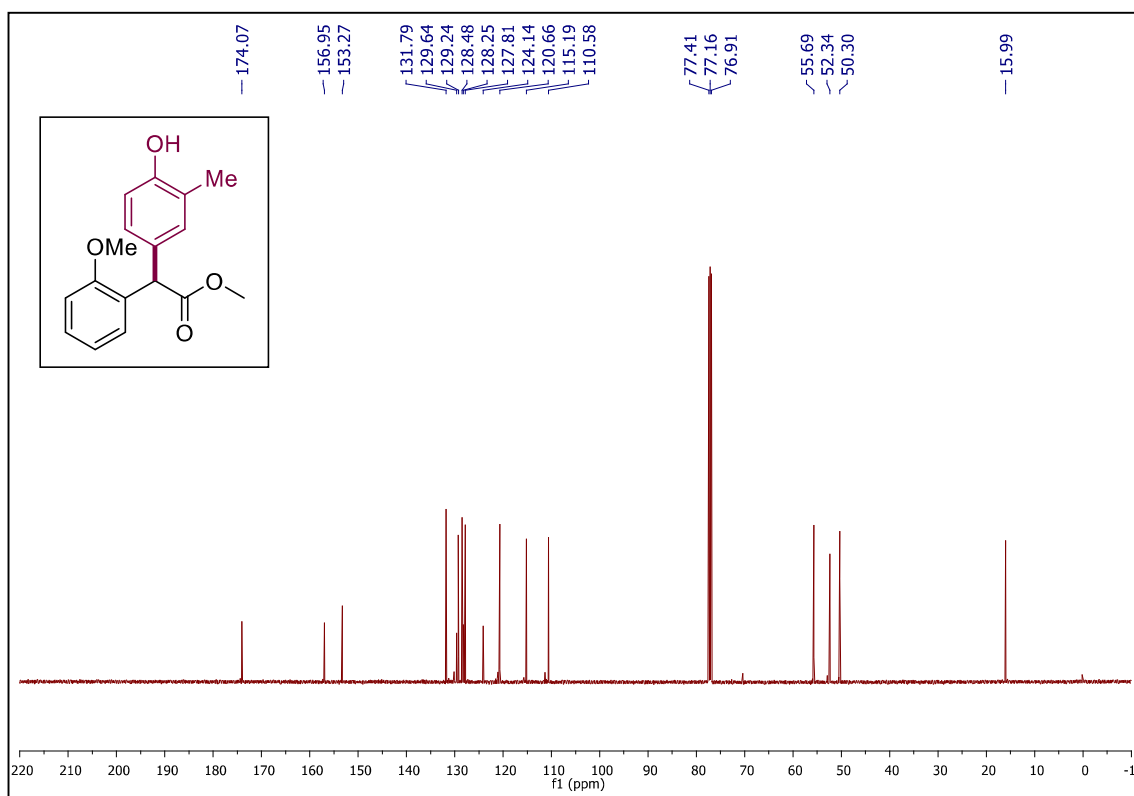


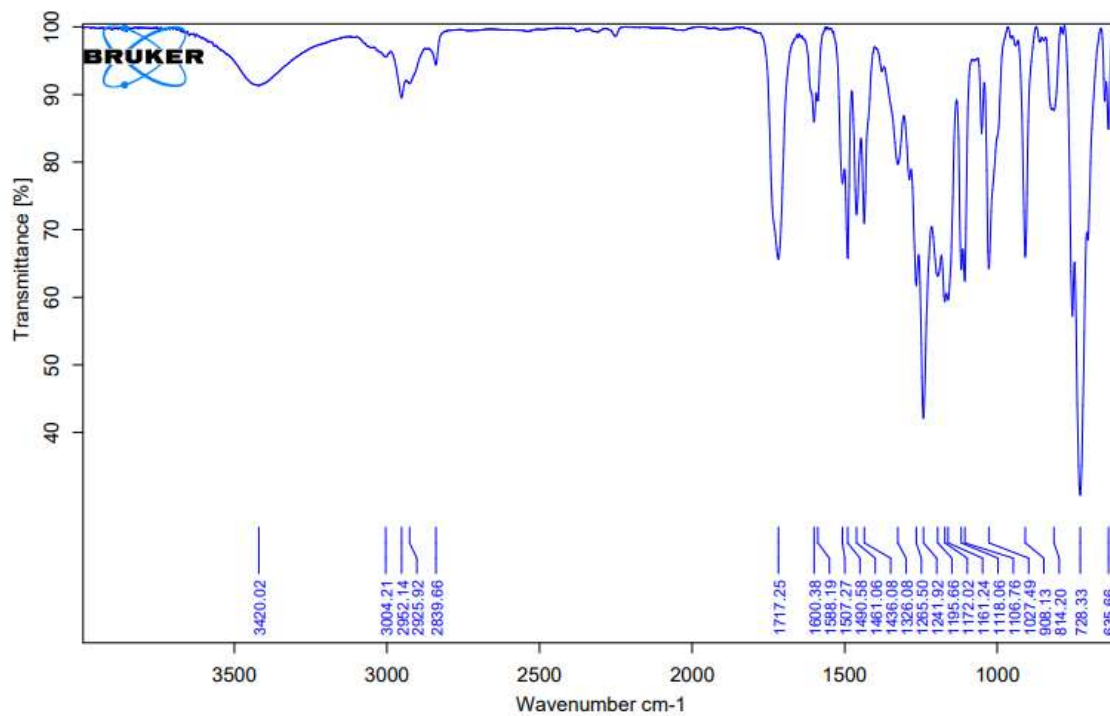
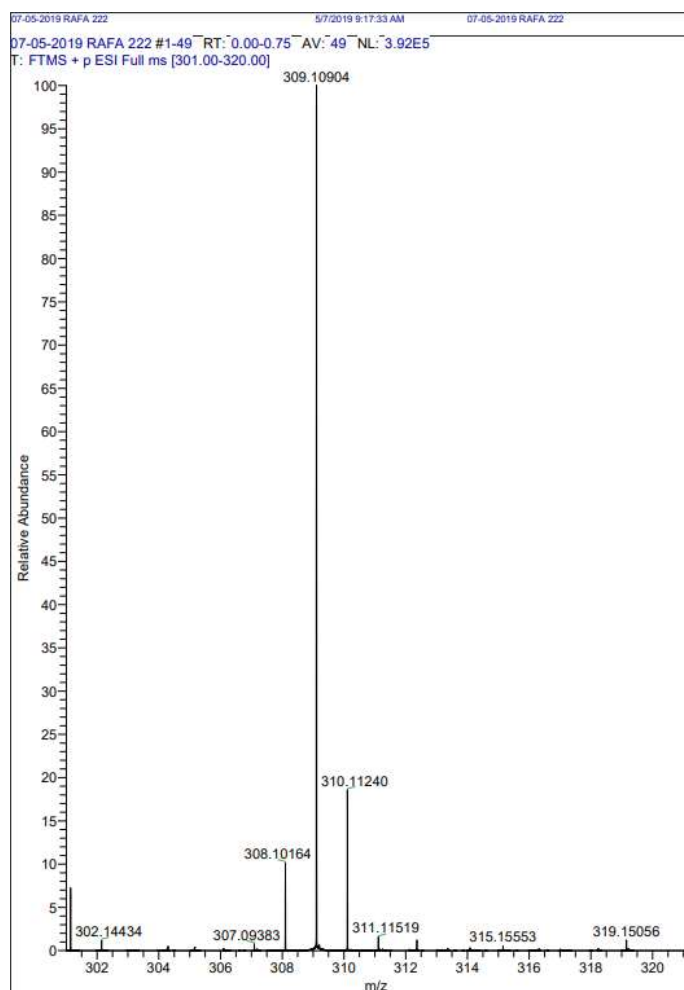
IV 2-(5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de metila **115**HRMS 2-(5-Butil-2-hidroxifenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de metila **115**

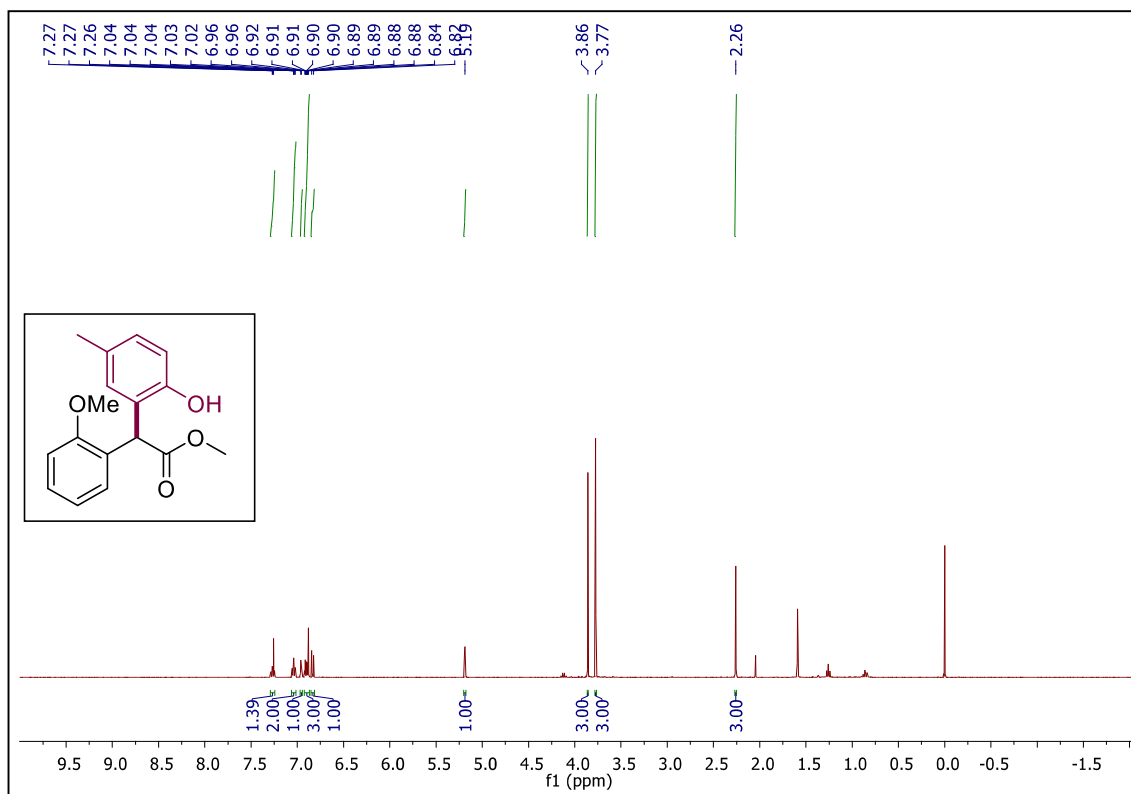
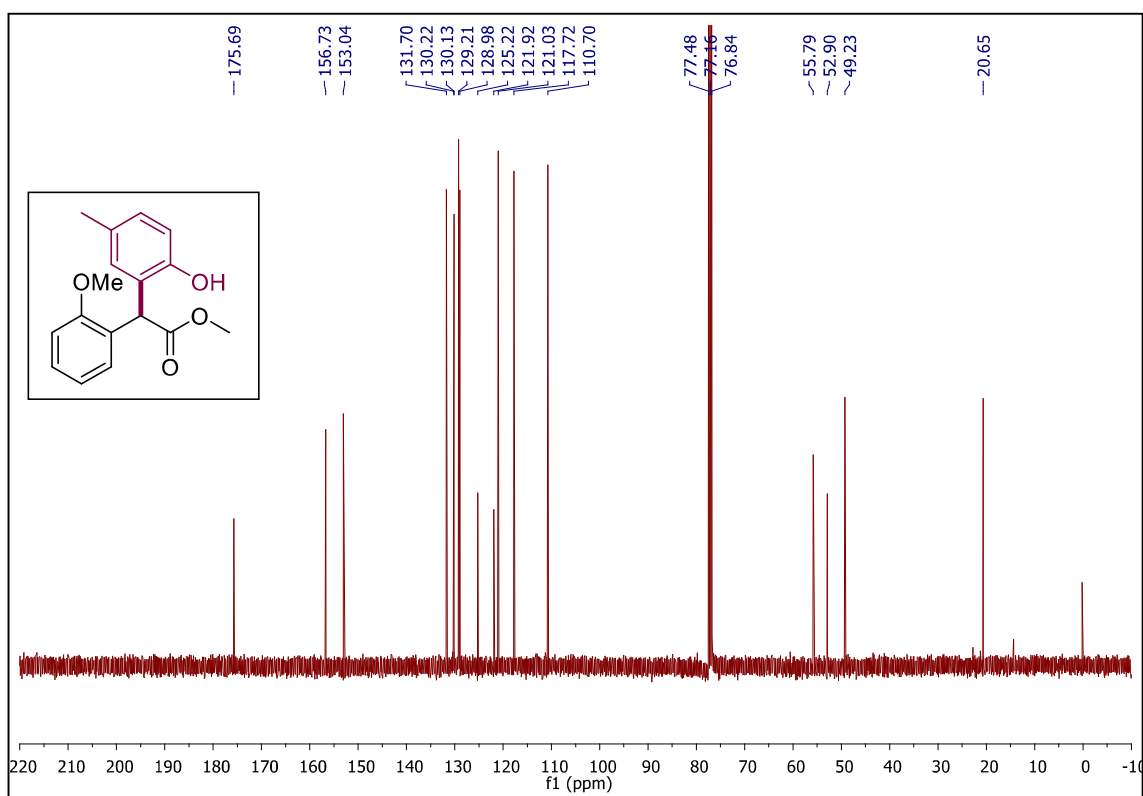
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **116**



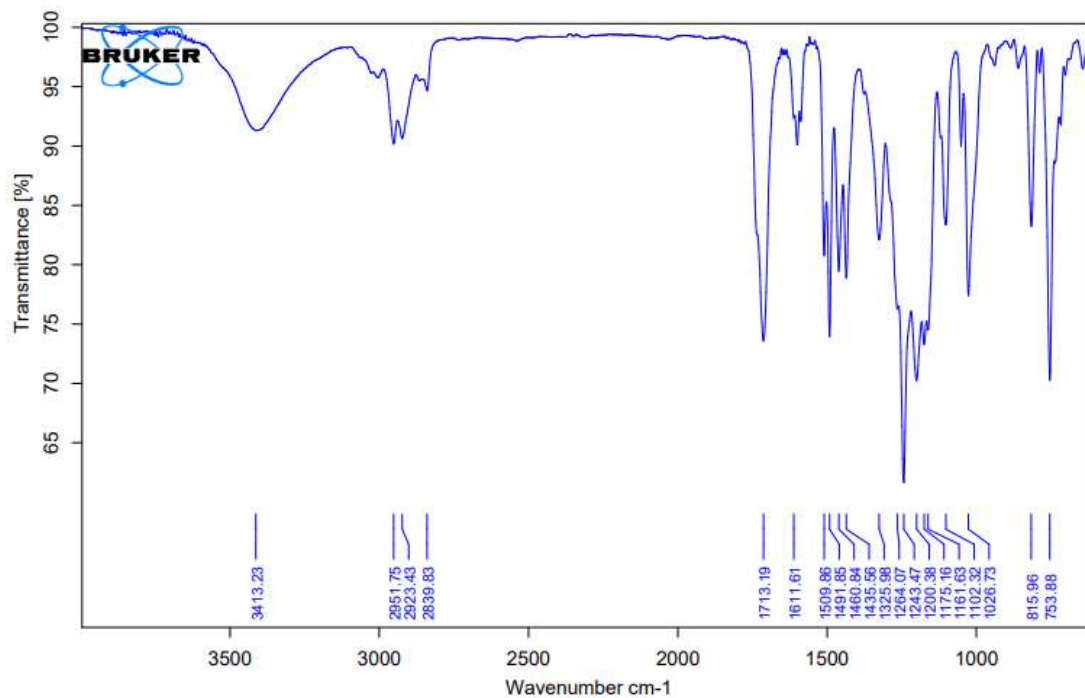
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **116**



IV 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila **116**HRMS 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(2-metóxfenil)acetato de metila **116**

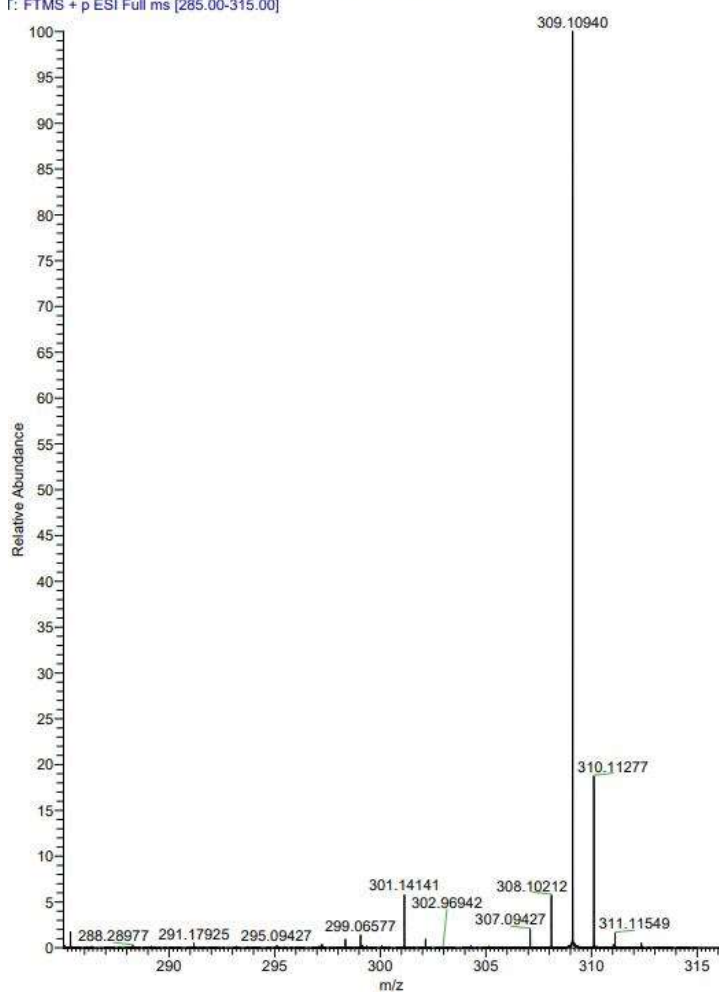
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **117**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **117**

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **117**

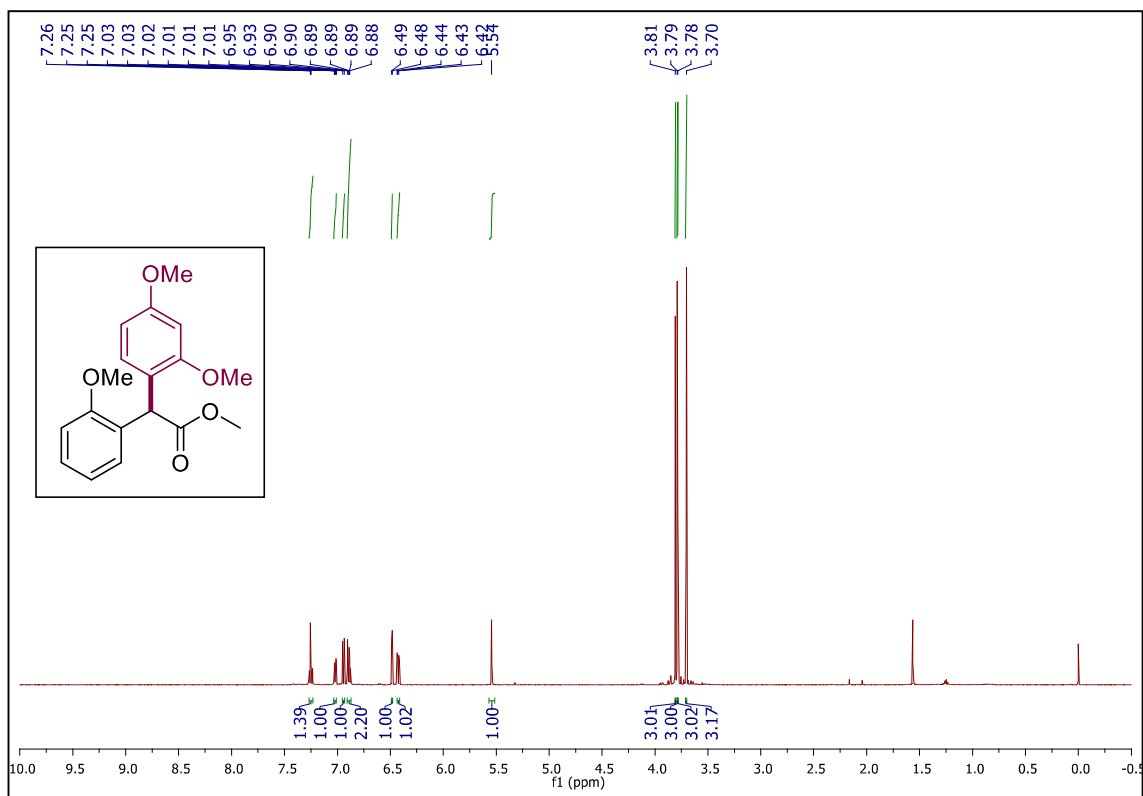


HRMS (ESI-TOF) 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2-(2-metóxi-fenil)acetato de metila **117**

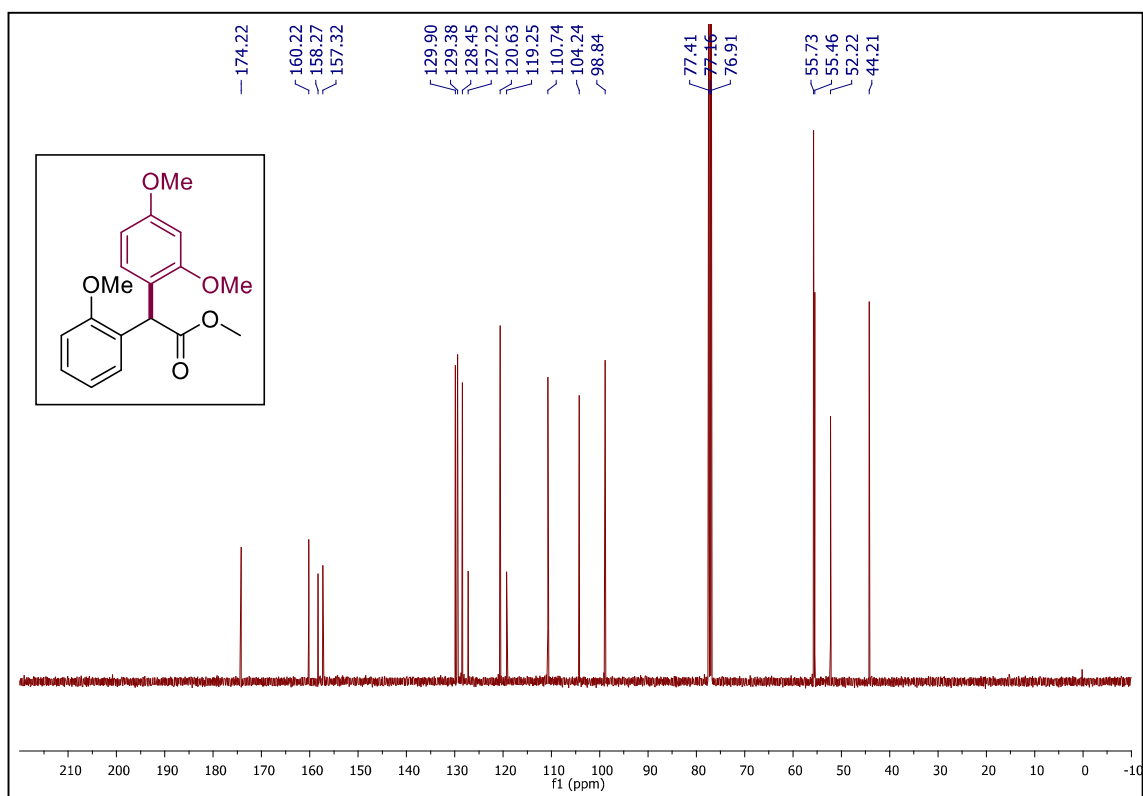
17-05-2019 RAFA 235 #1-51 RT: 0.00-0.75 AV: 51 NL: 5.06E5
 I: FTMS + p ESI Full ms [265.00-315.00]



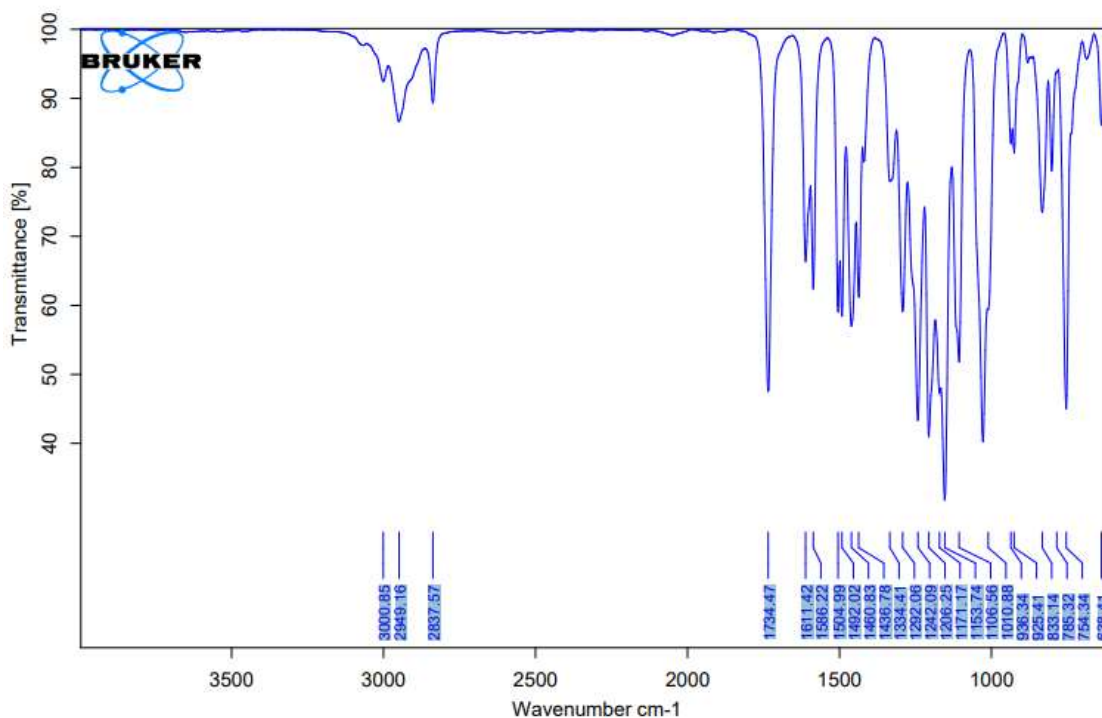
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **118**



RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(2,4-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **118**

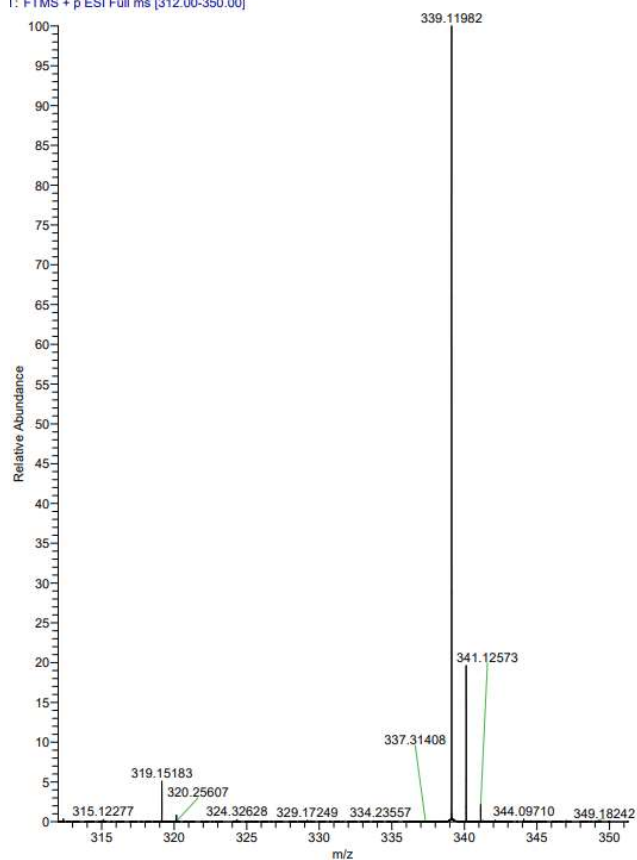


IV 2-(2,4-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **118**

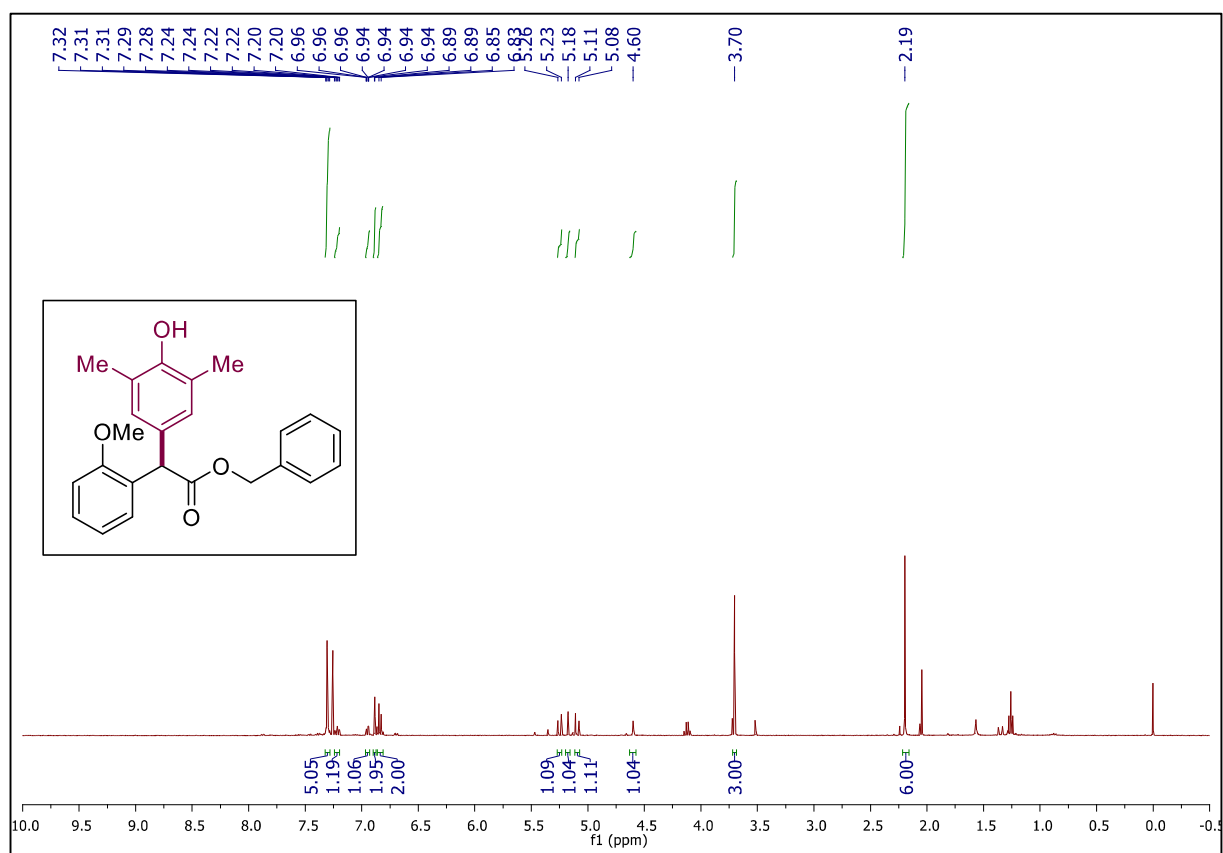


HRMS 2-(2,4-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxiifenil)acetato de metila **118**

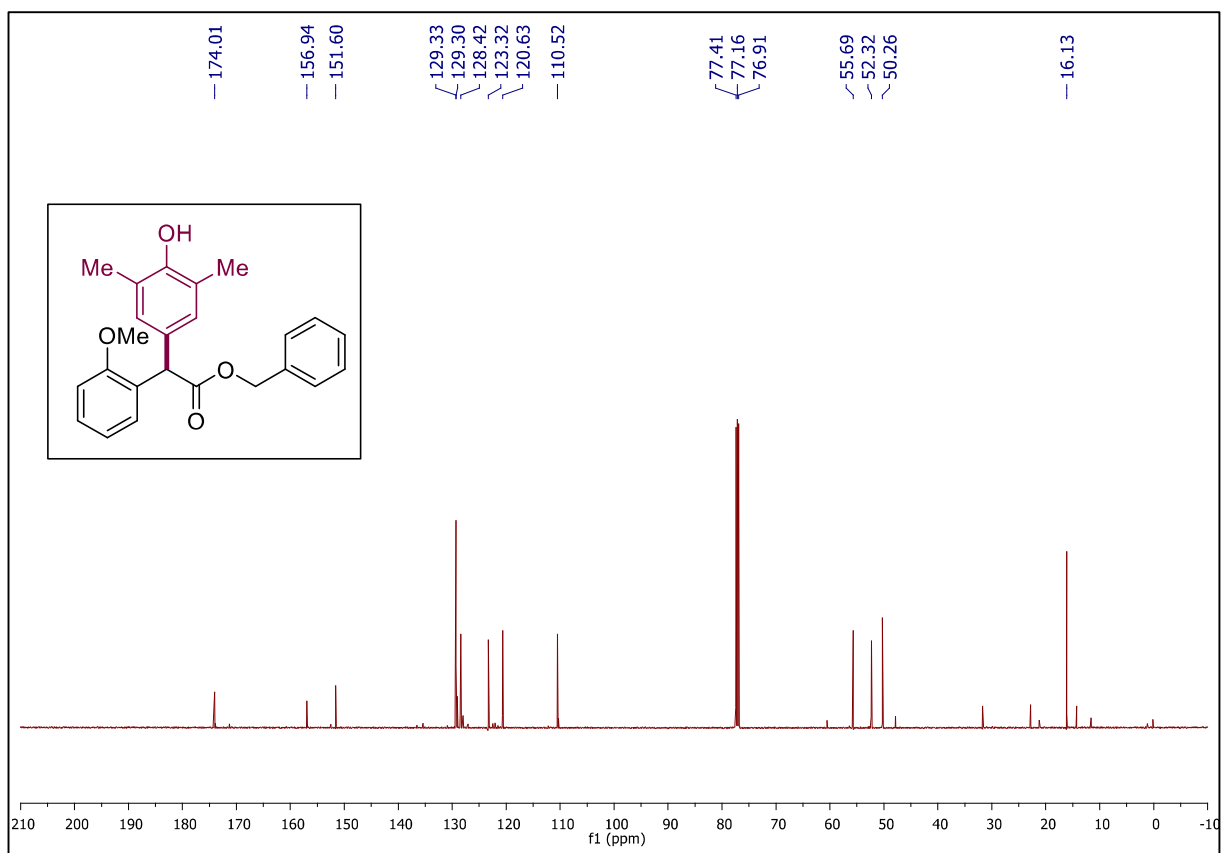
17-05-2019 RAFA 215 #1-64 RT: 0.00-0.75 AV: 64 NL: 1.40E6
 I: FTMS + p ESI Full ms [312.00-350.00]



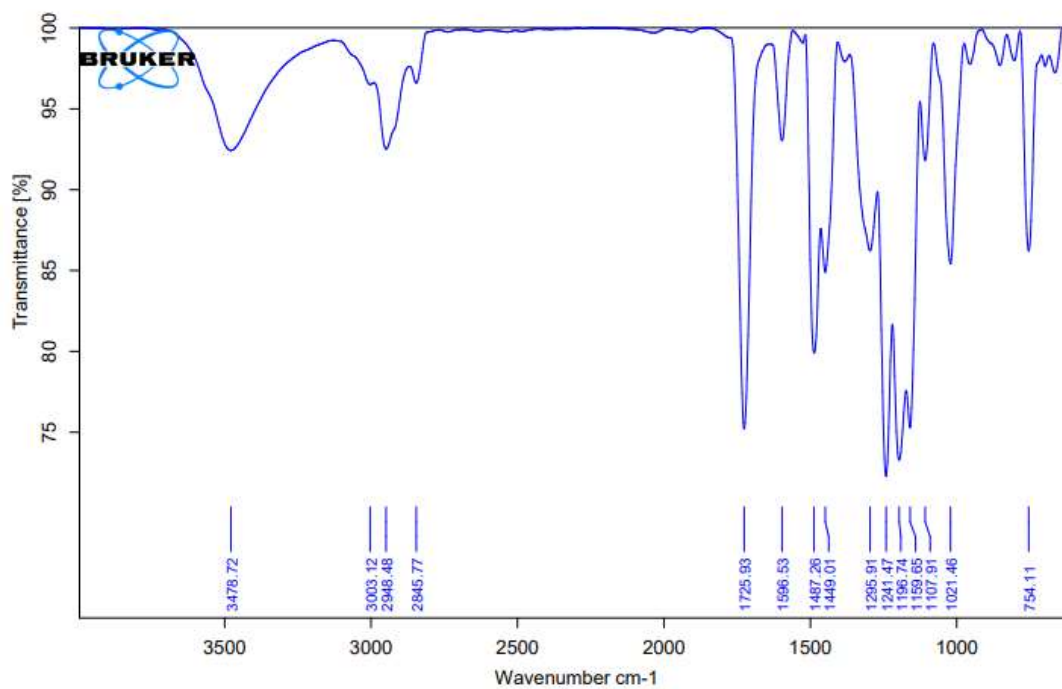
RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) 2- (4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **119**



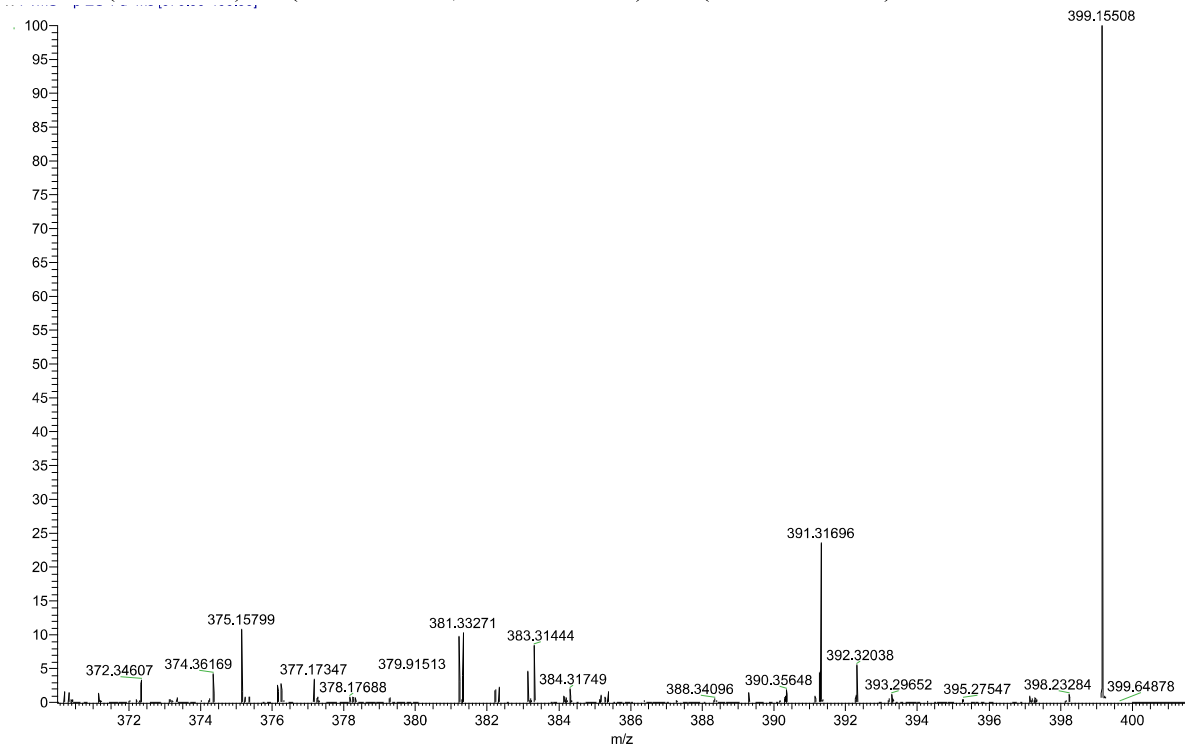
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-metoxifenil) acetato de benzila **119**



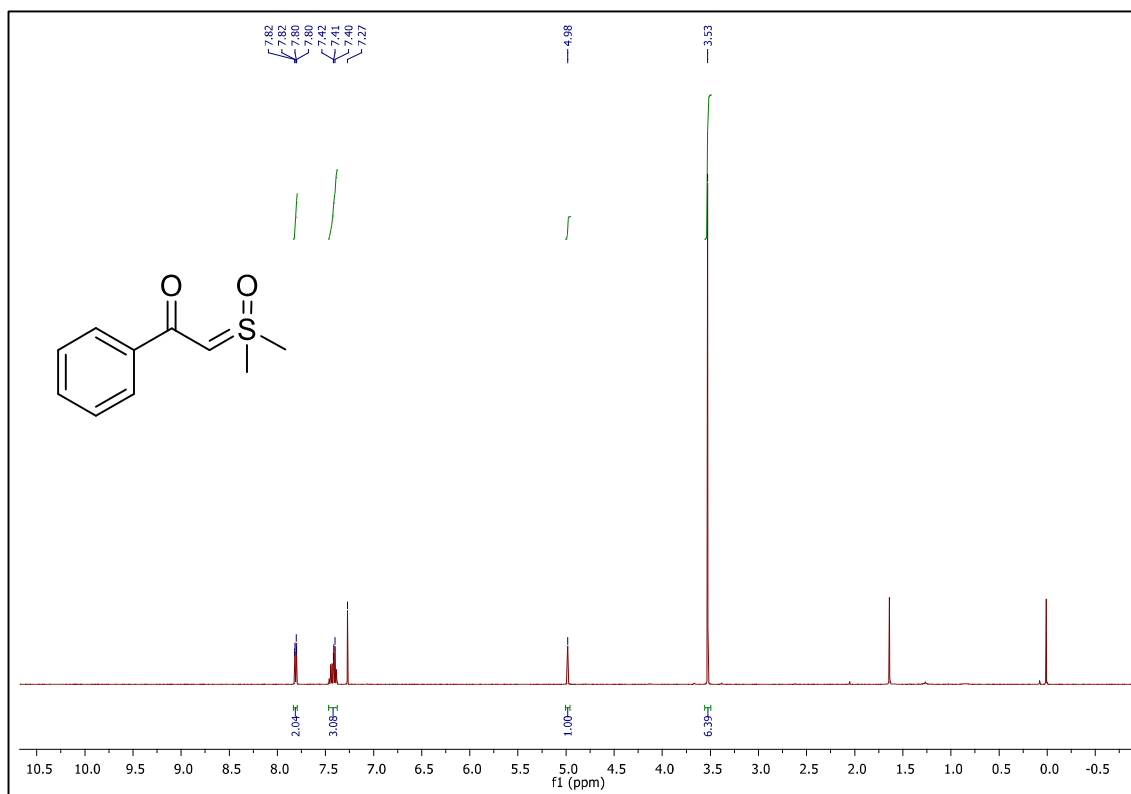
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2- (4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **119**

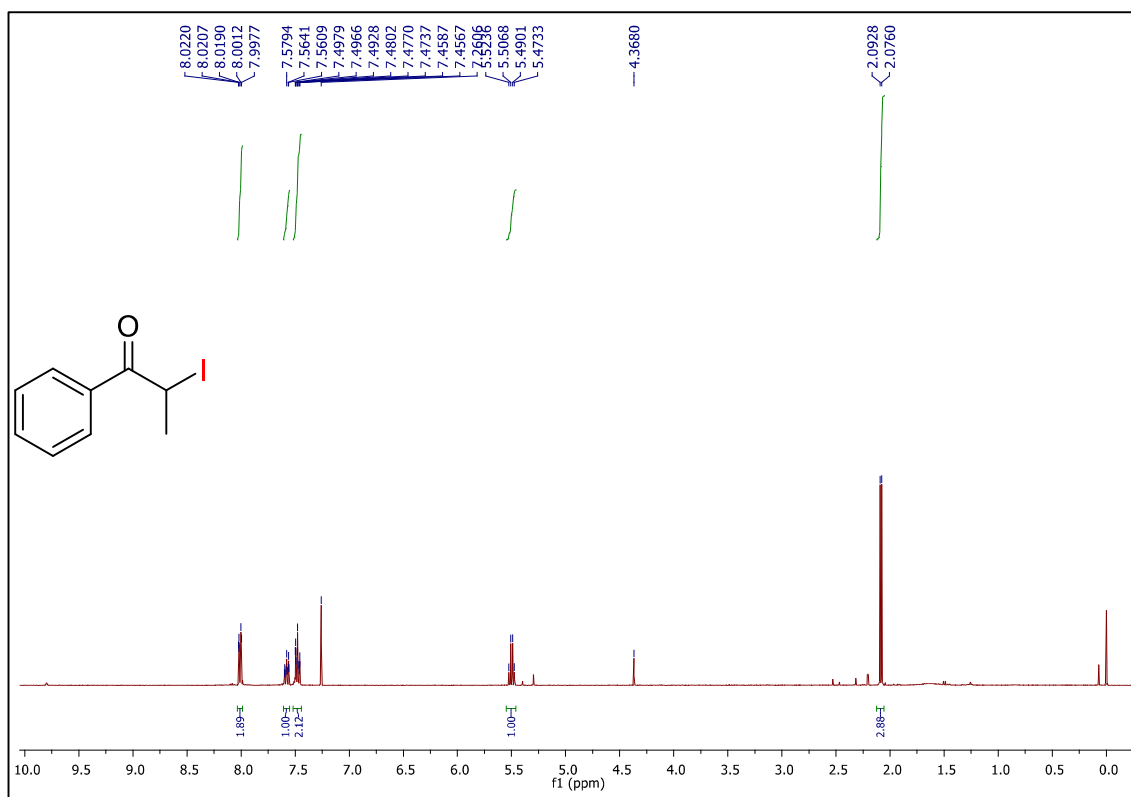


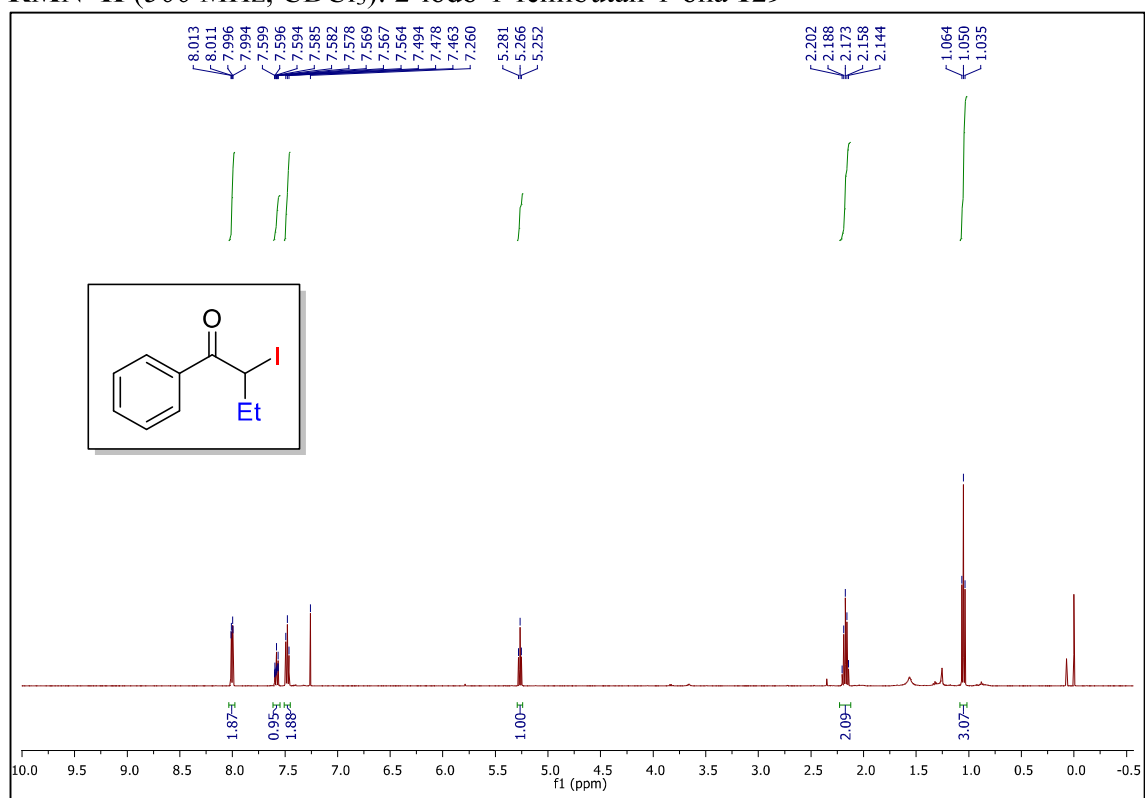
HRMS (ESI-TOF) 2- (4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil) -2- (2-metoxifenil) acetato de benzila **119**

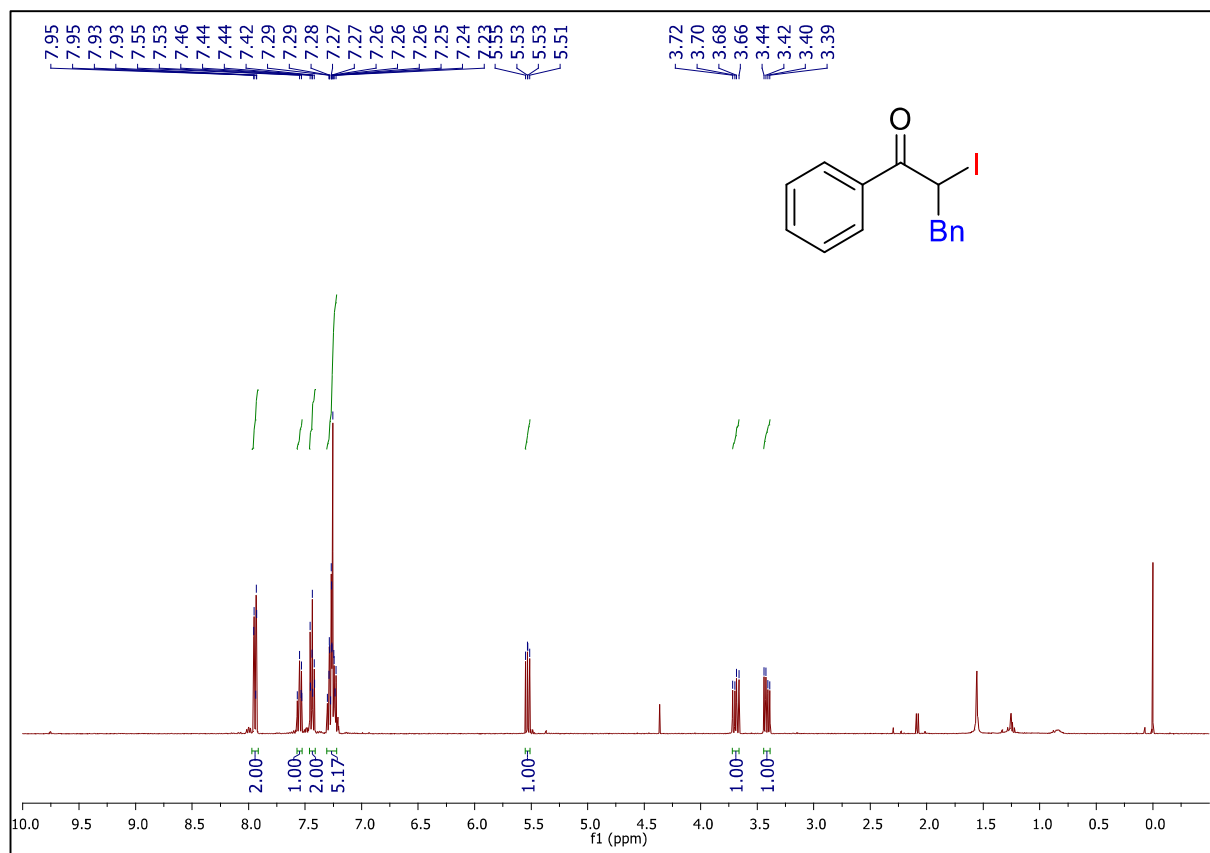


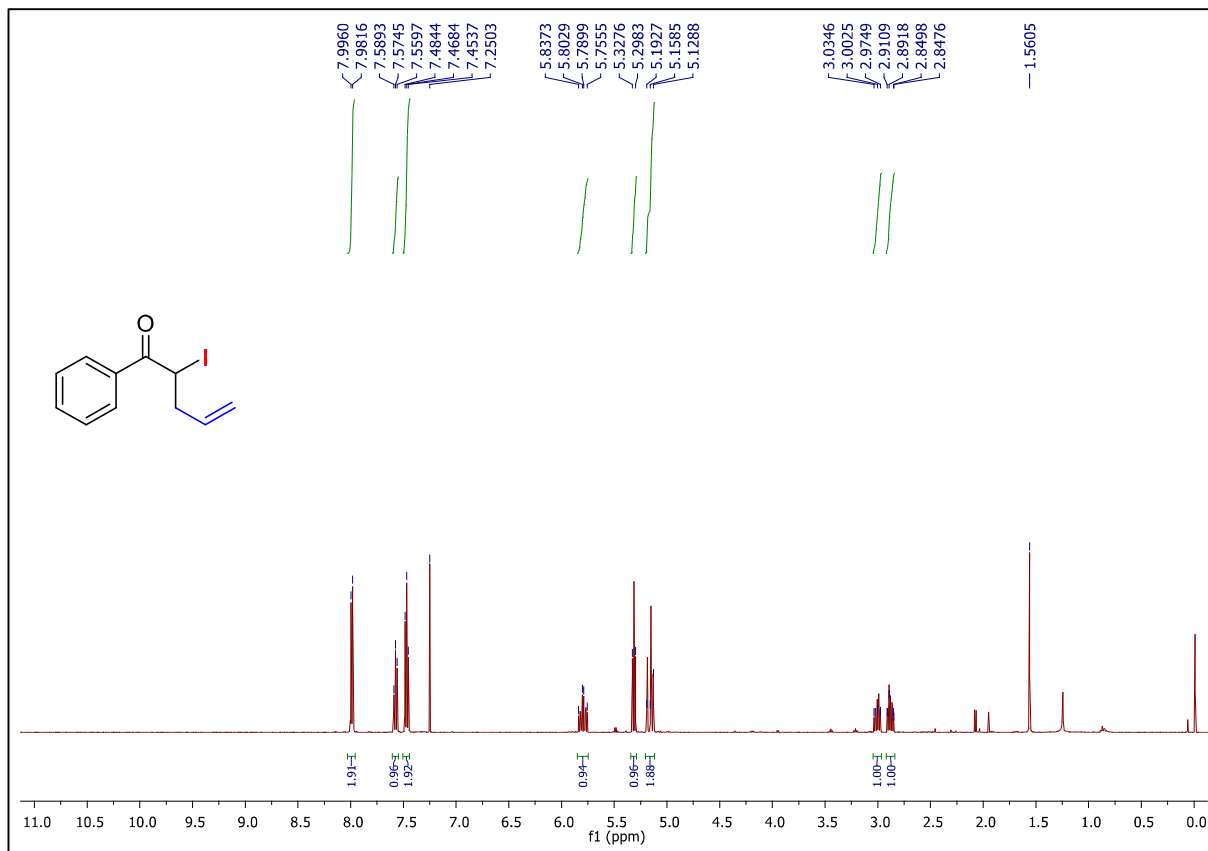
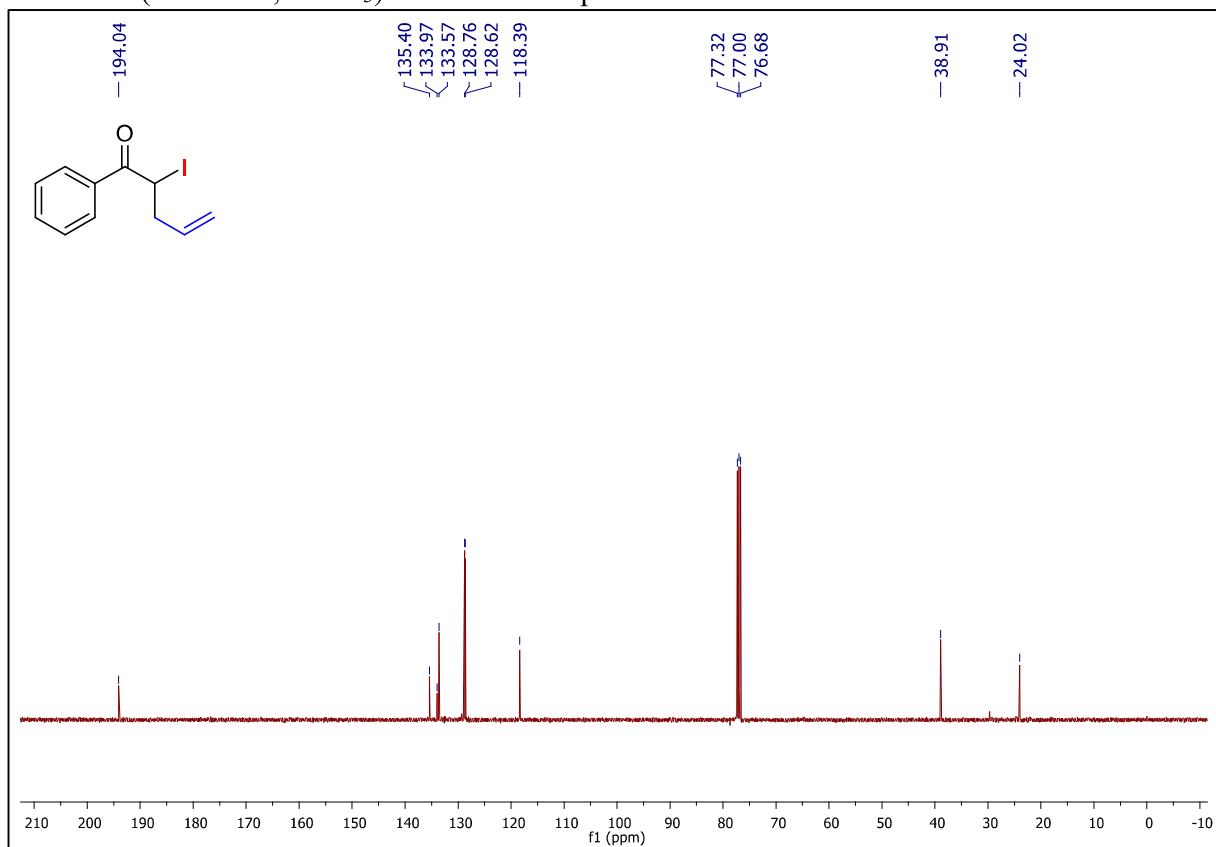
Espectros Capítulo 4: α,α -ALQUILAÇÃO-HALOGENAÇÃO E DI-HALOGENAÇÃO DE ILÍDEOS SULFOXÔNIOS, UMA PREPARAÇÃO DIRETA DE CETONAS GEMINAIS DIFUNCIONALIZADA

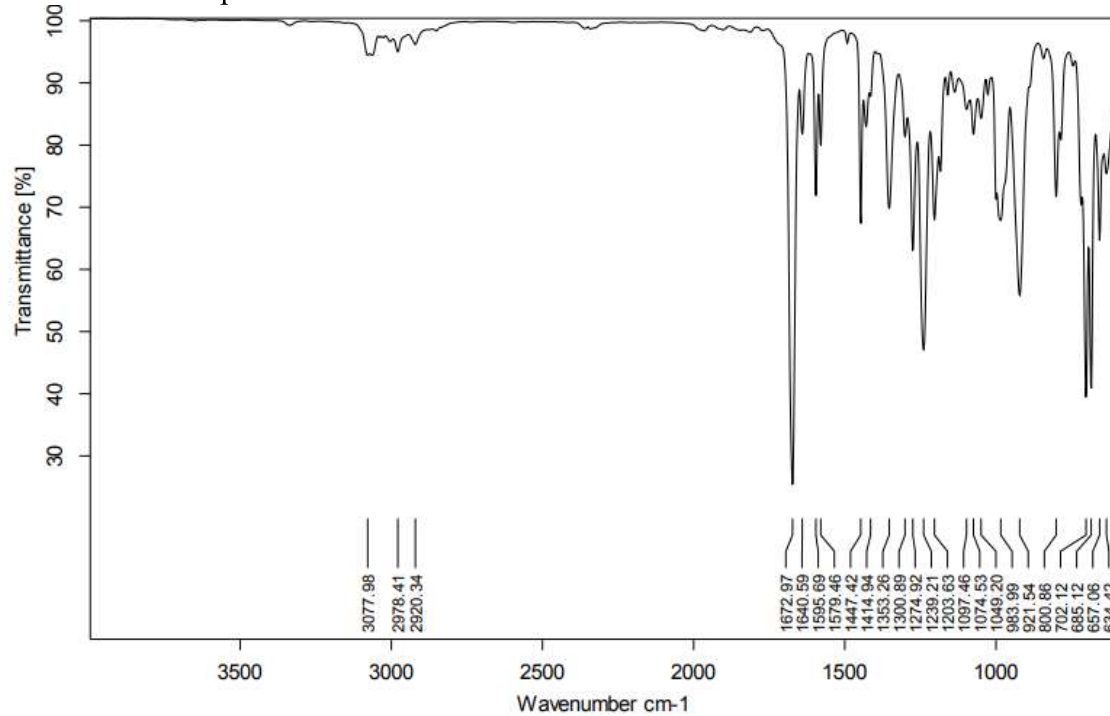
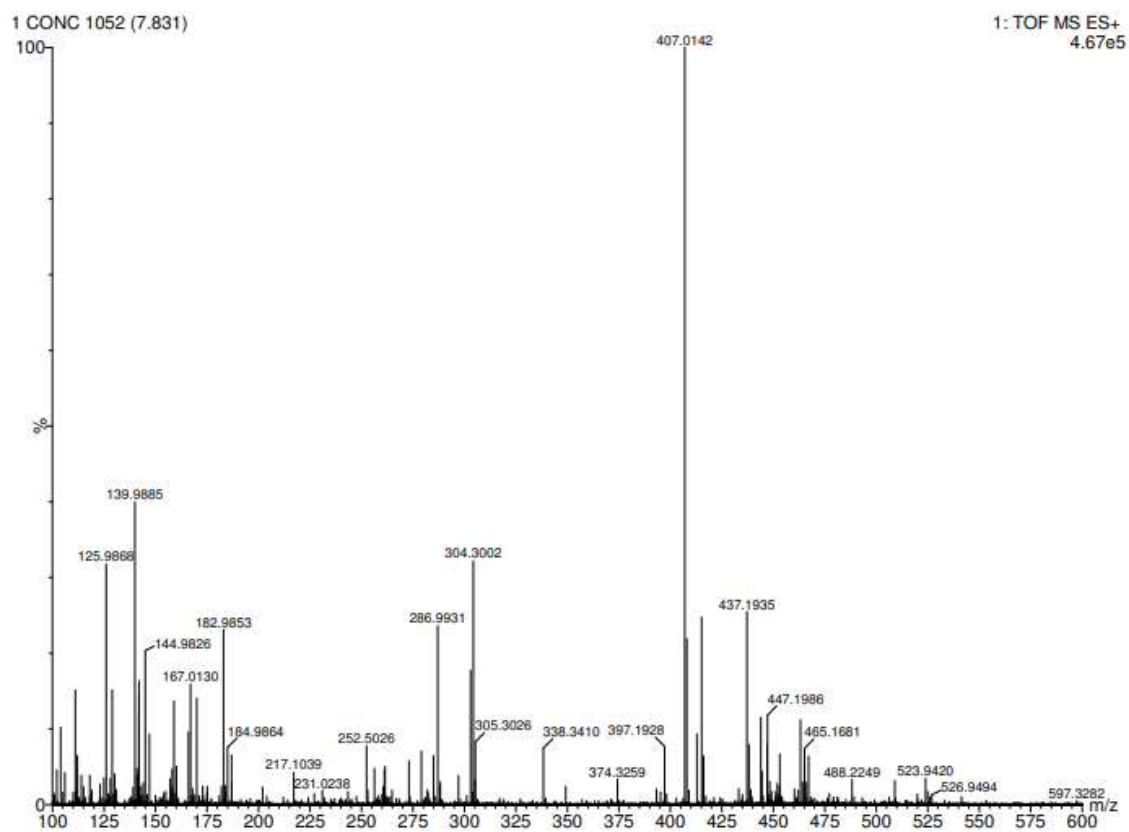
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-feniletan-1-ona **127**

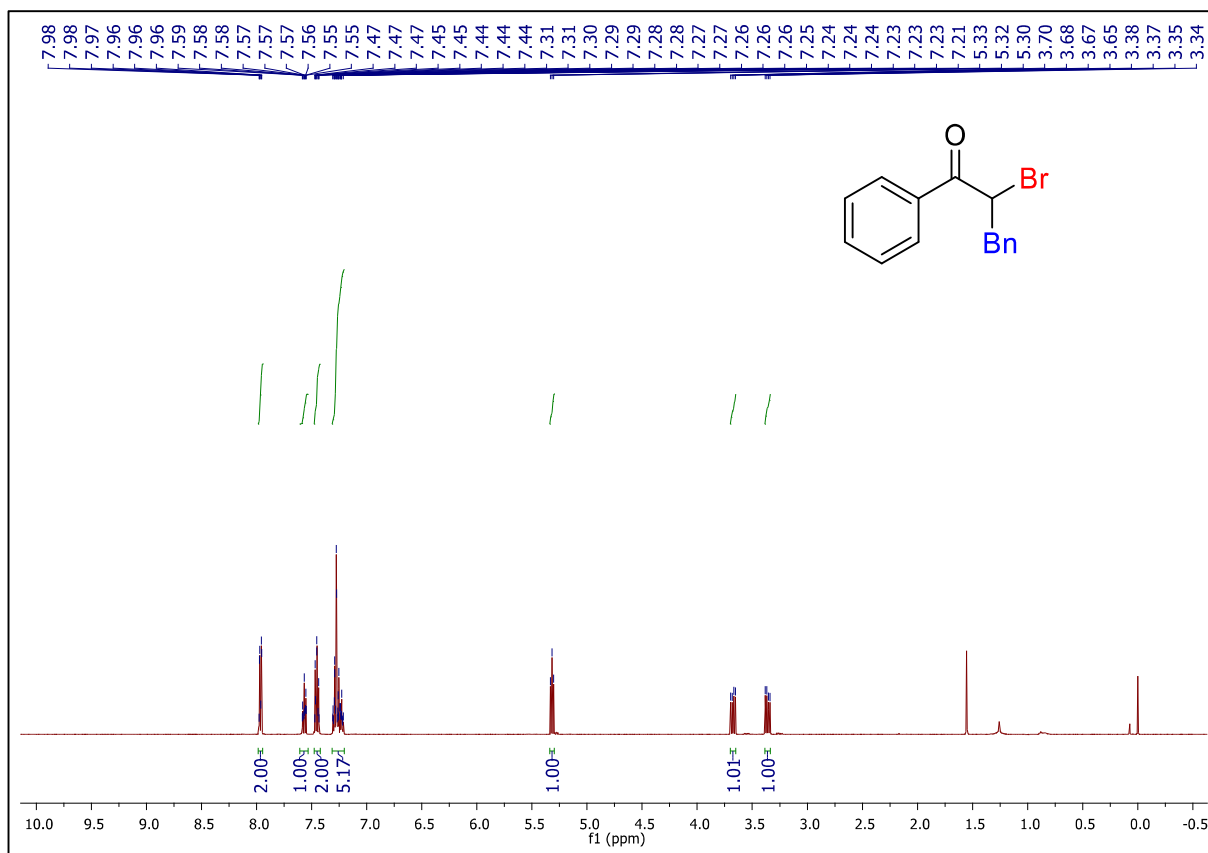
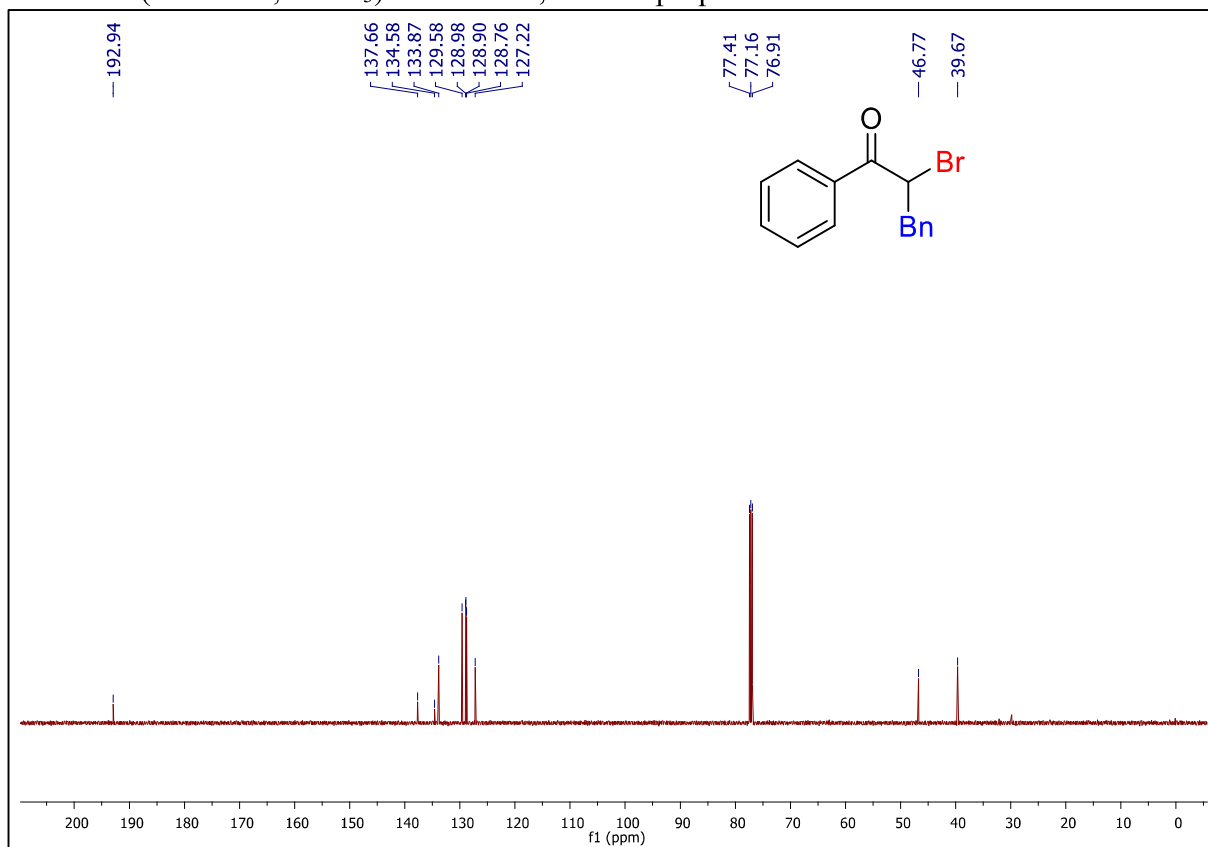
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-iodo-1-phenylpropan-1-ona **128**

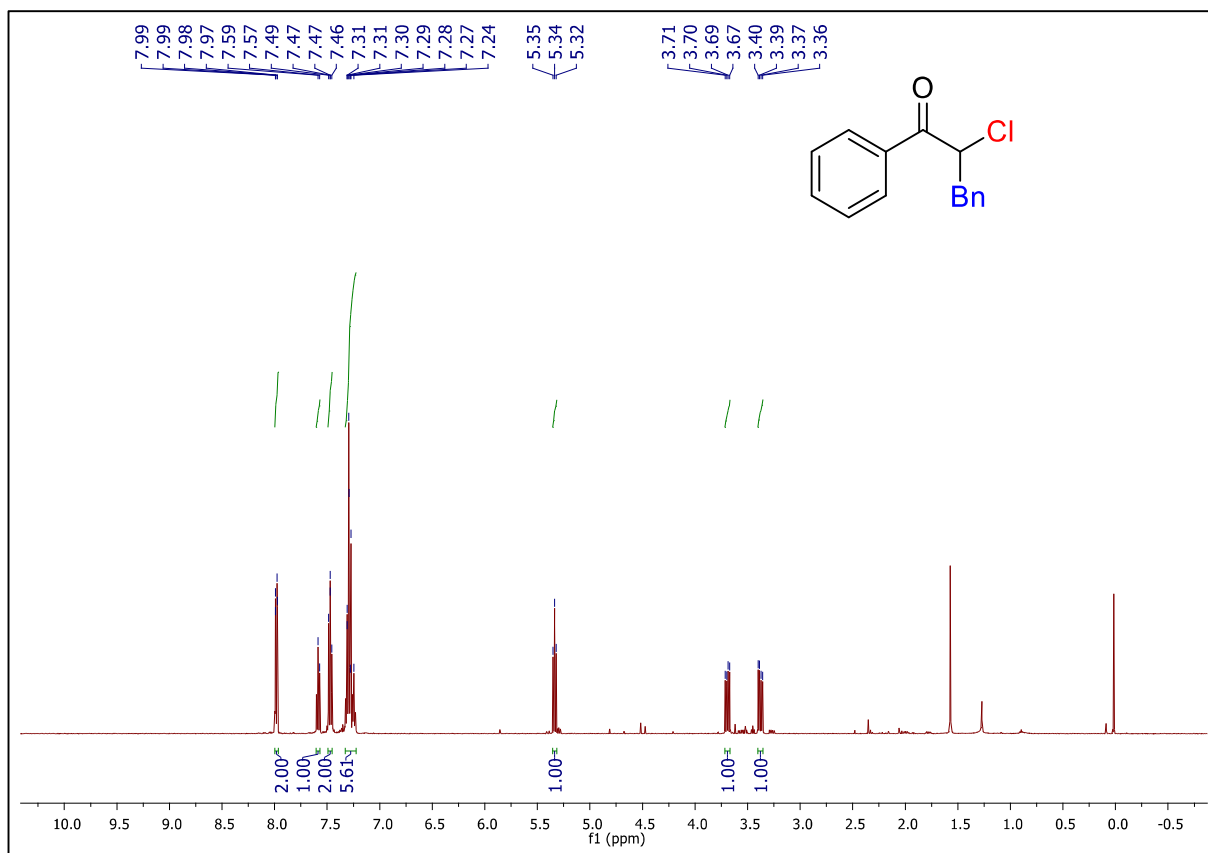
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-fenilbutan-1-ona **129**

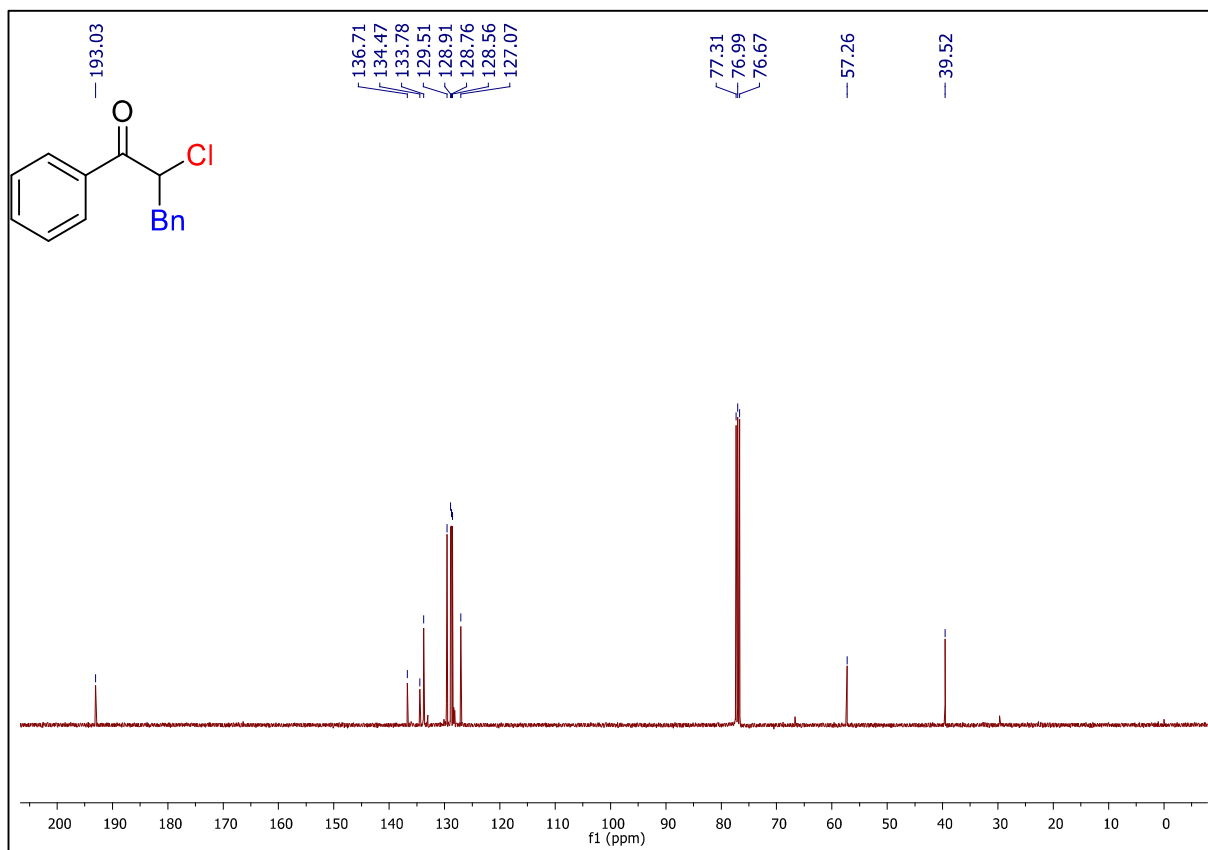
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1,3-difenilpropan-1-ona **130**

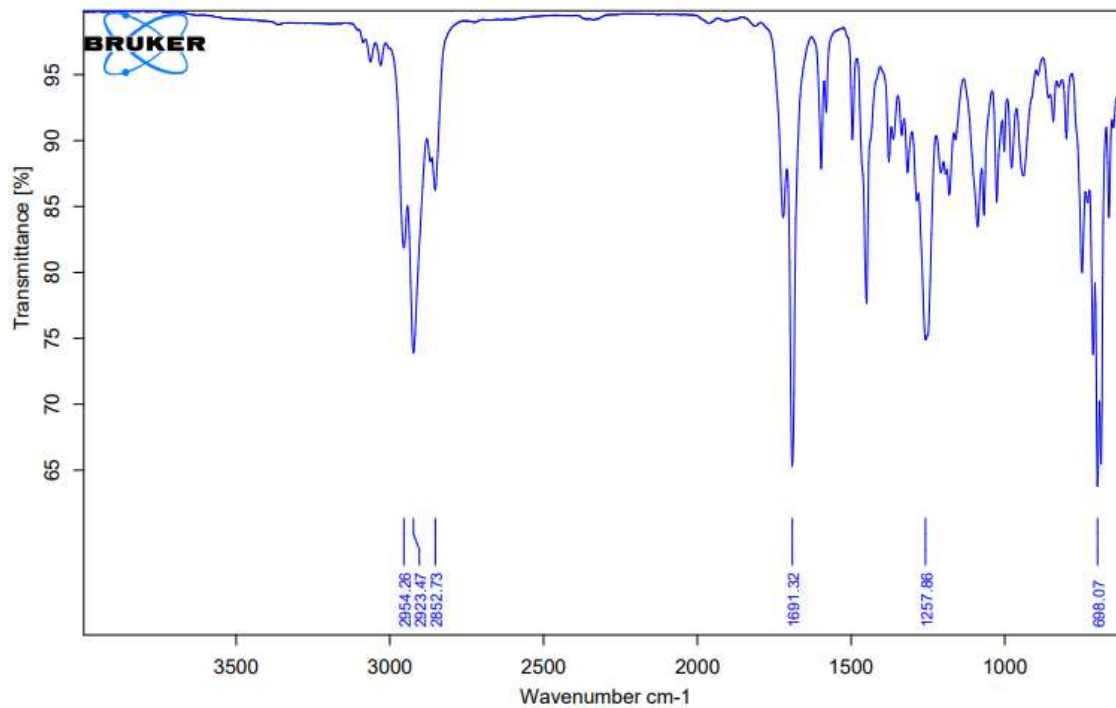
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-phenilpent-4-en-1-ona **134**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-phenilpent-4-en-1-ona **134**

IV 2-iodo-1-fenilpent-4-en-1-ona **134**HRMS 2-iodo-1-fenilpent-4-en-1-ona **134**

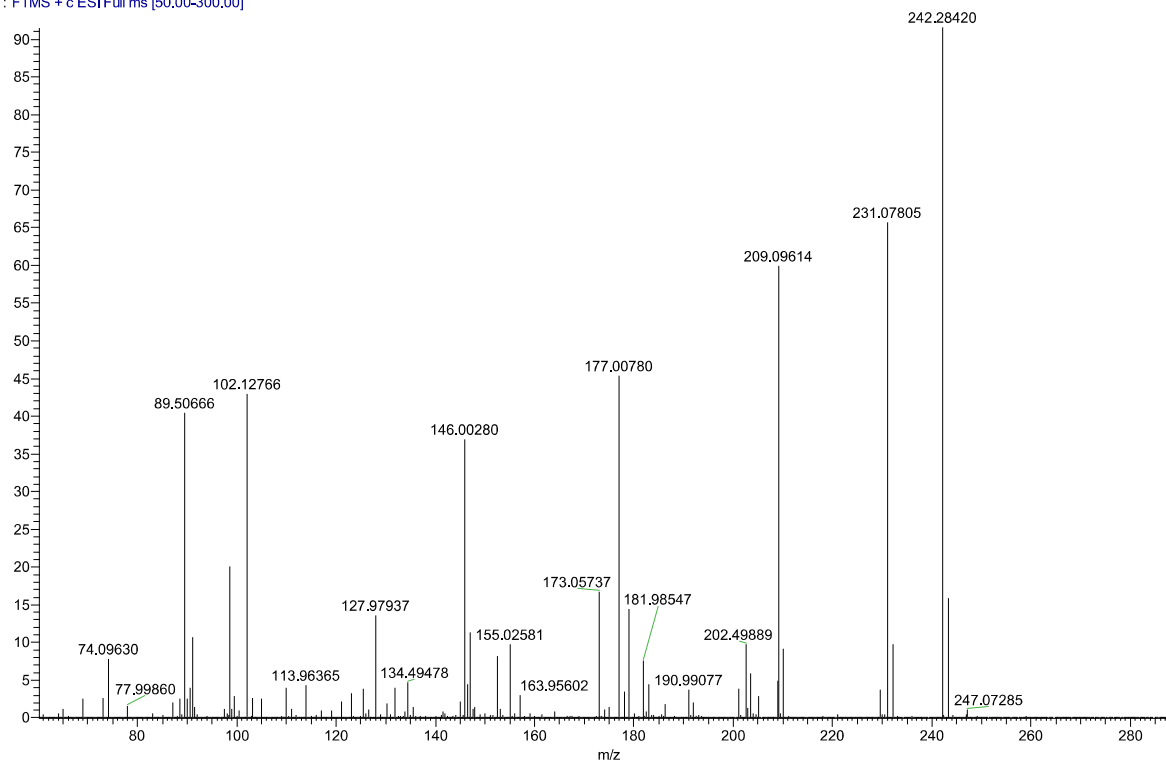
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-bromo-1,3-difenilpropan-1-ona **136**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-bromo-1,3-difenilpropan-1-ona **136**

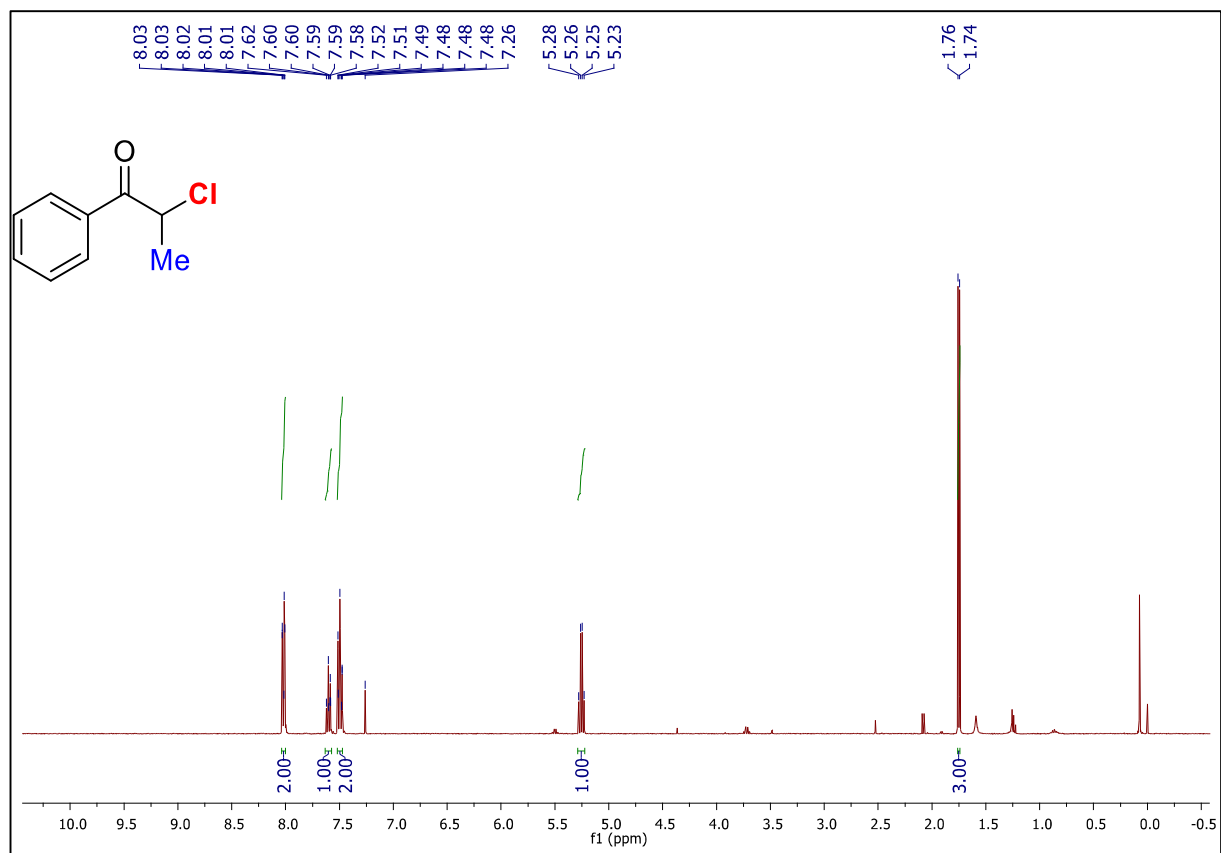
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-cloro-1,3-difenilpropan-1-ona **137**

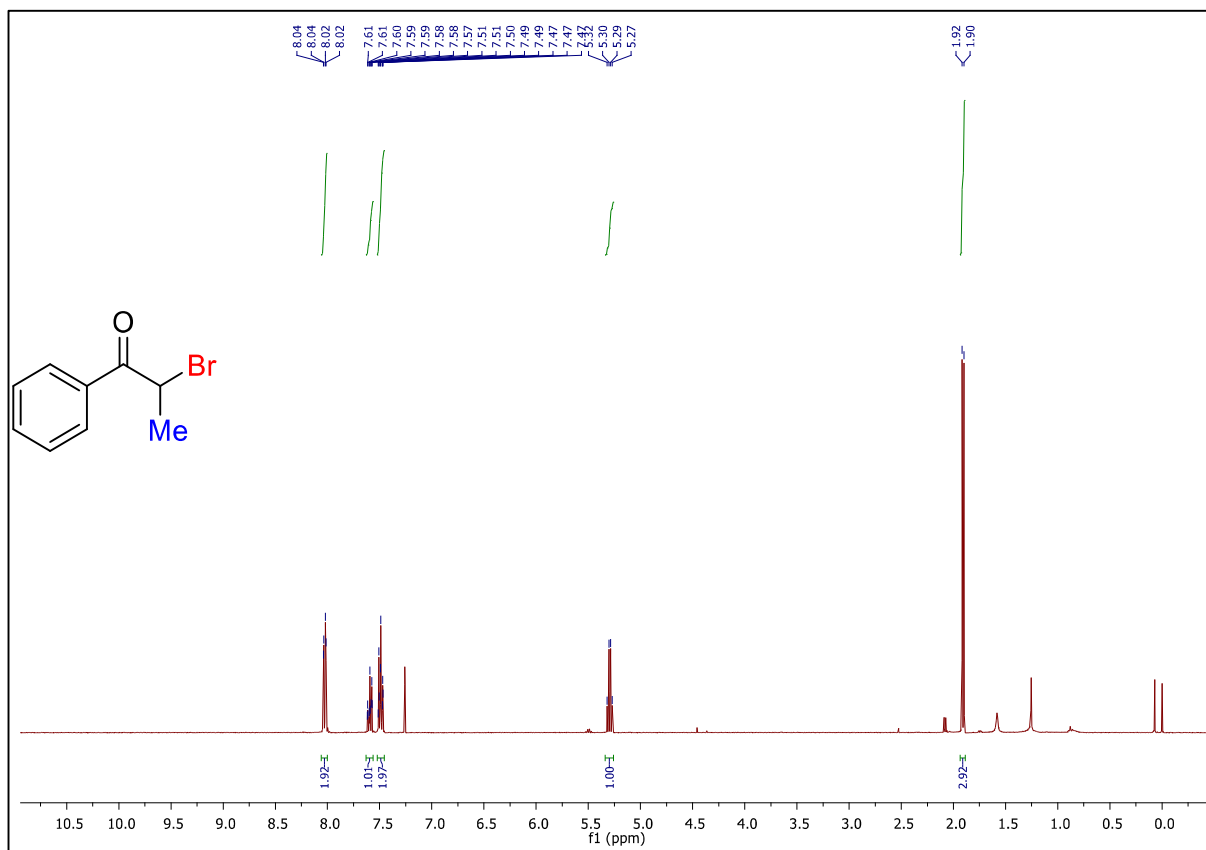
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-cloro-1,3-difenilpropan-1-ona **137**

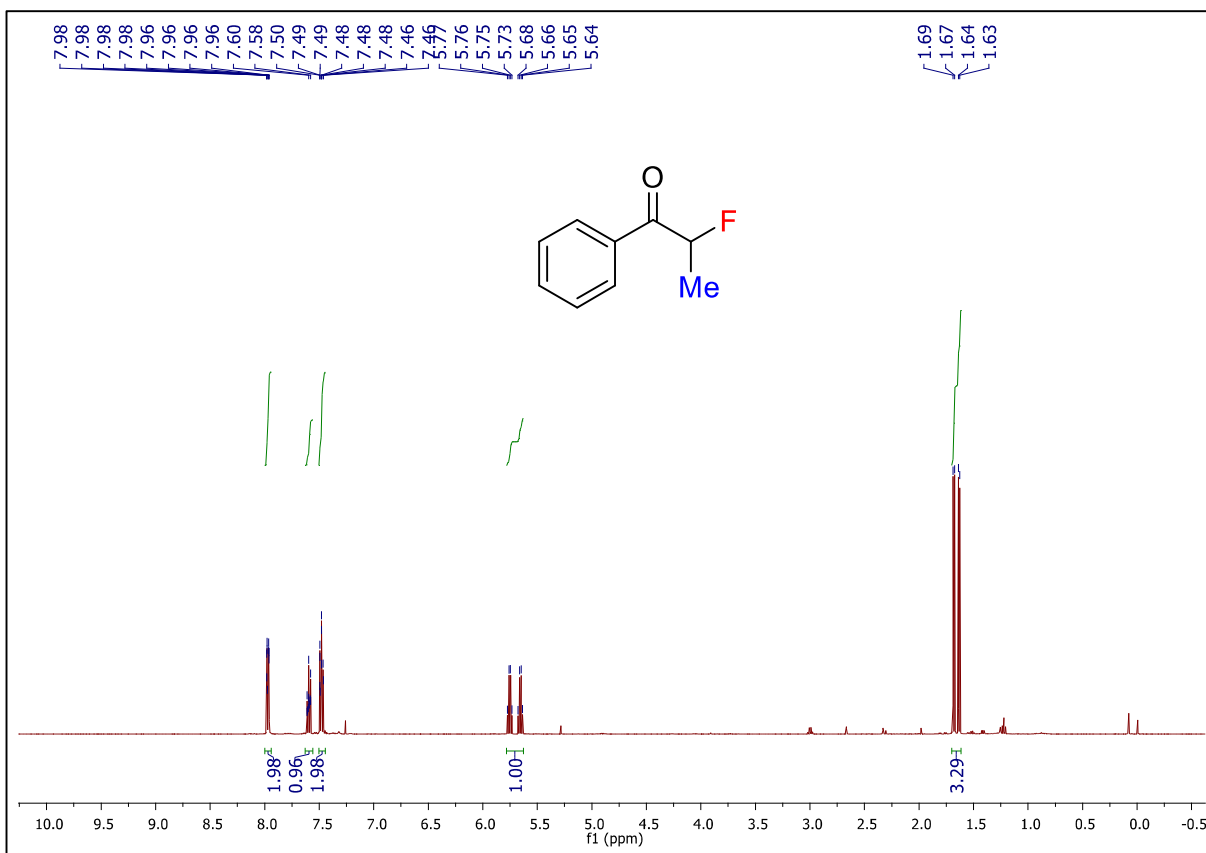
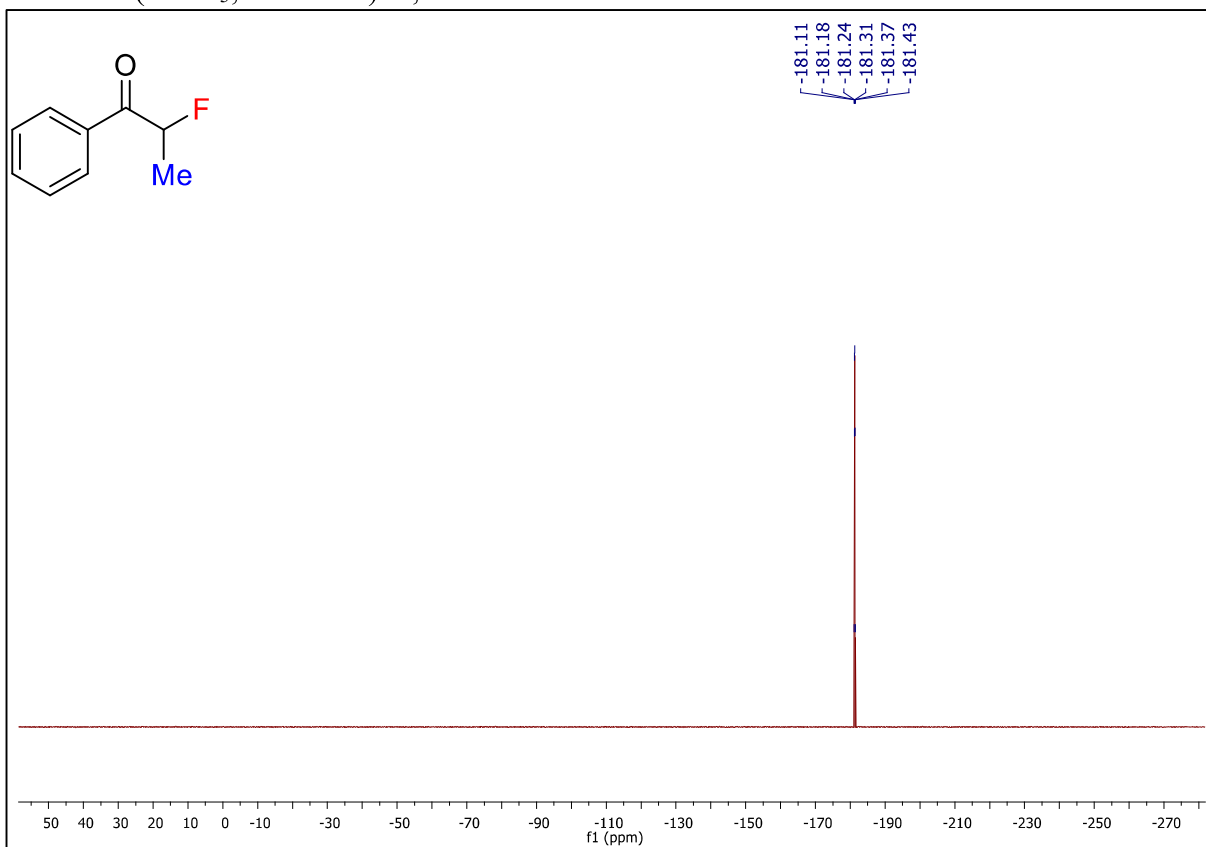
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-cloro-1,3-difenilpropan-1-ona **137**HRMS (ESI-Orbitrap) 2-cloro-1,3-difenilpropan-1-ona **137**

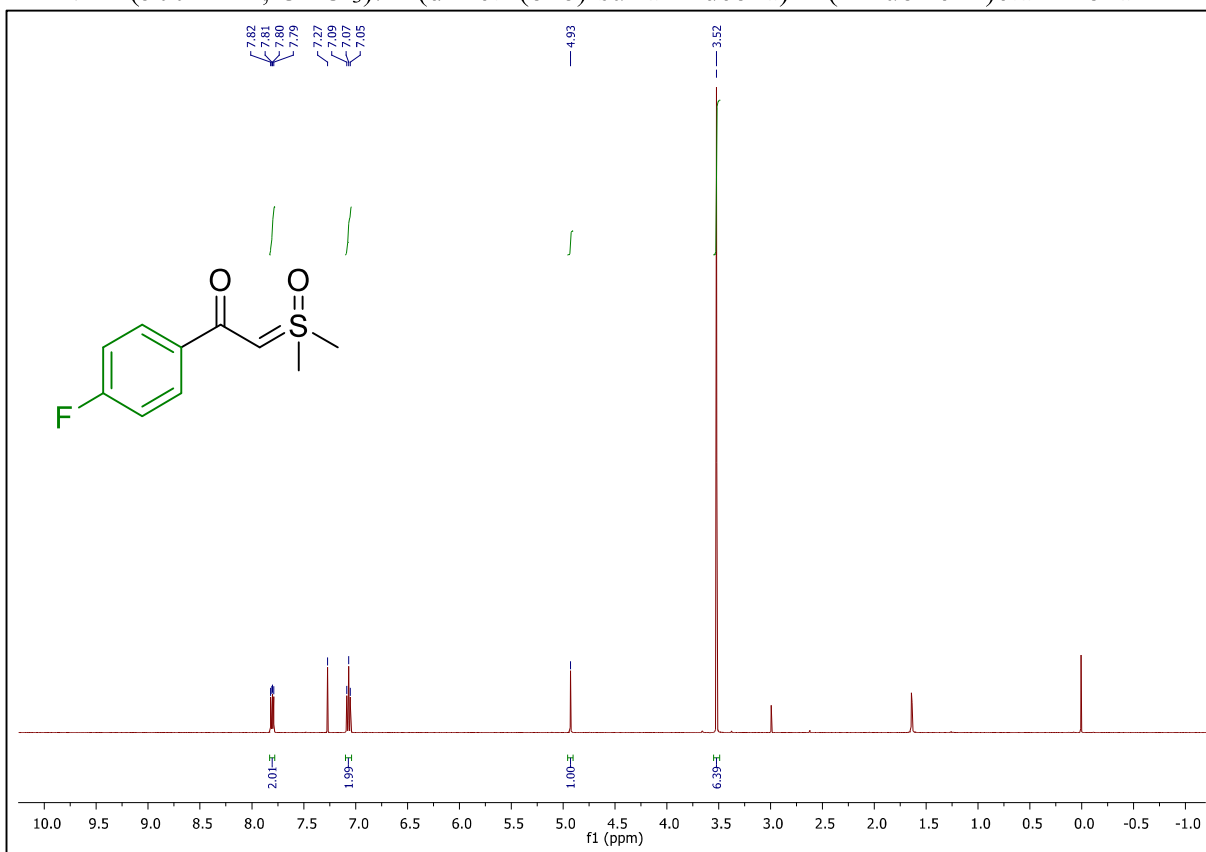
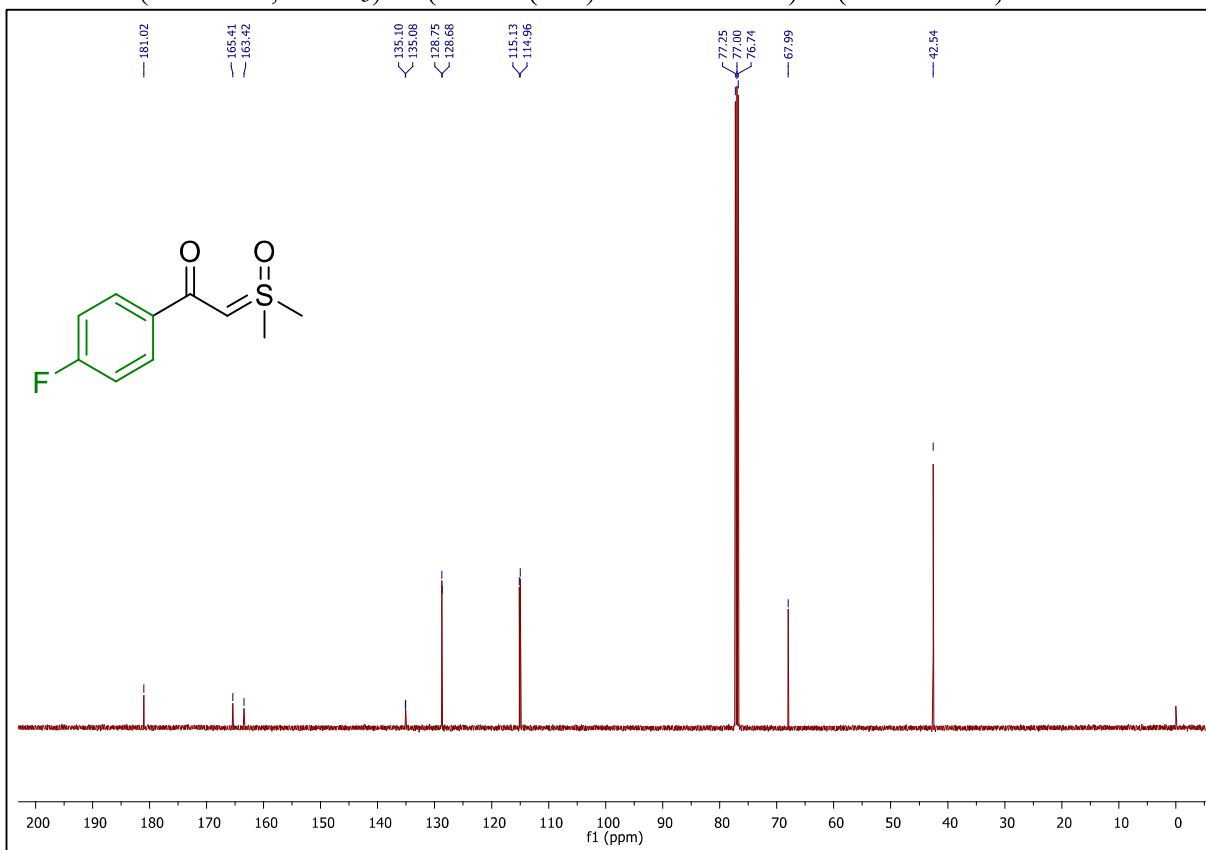
21-06-2017 amostra4 #1-26 RT: 0.02-0.69 AV: 26 NL: 5.73E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-300.00]

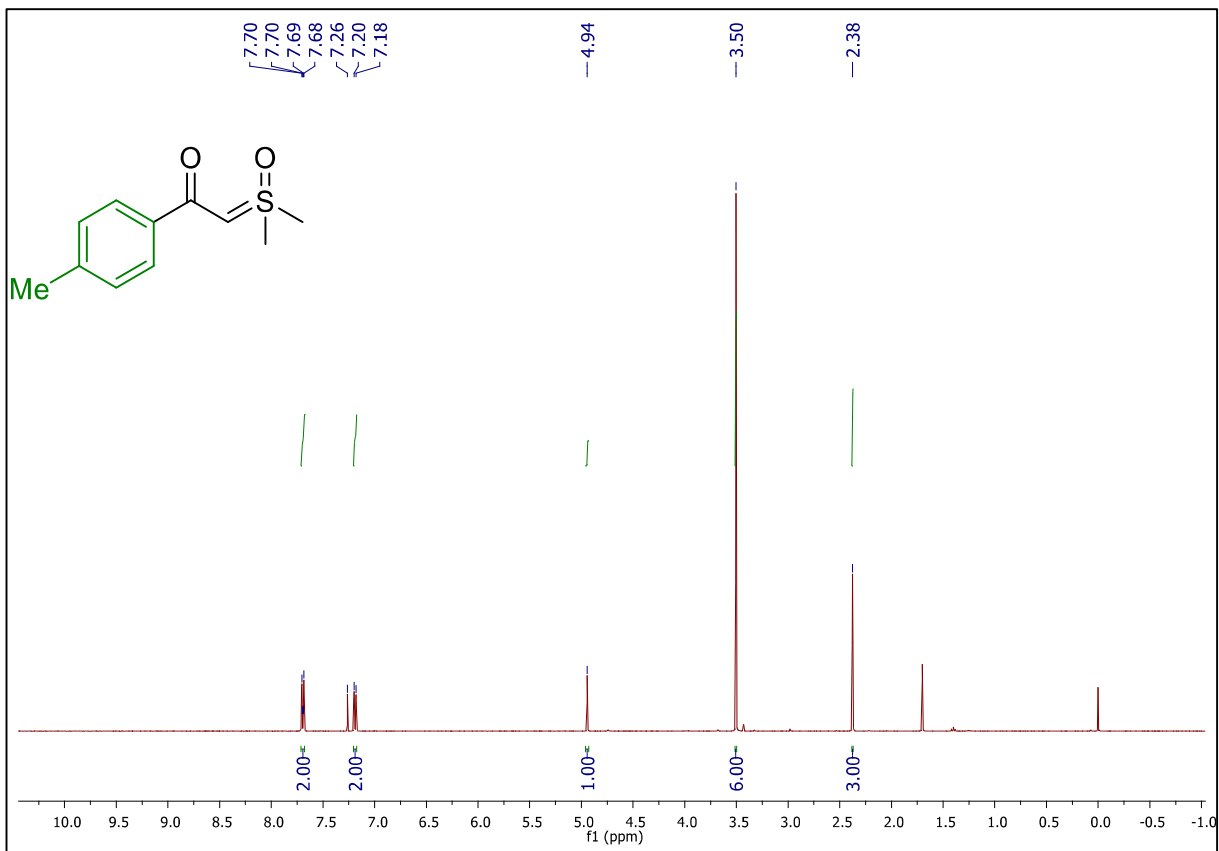
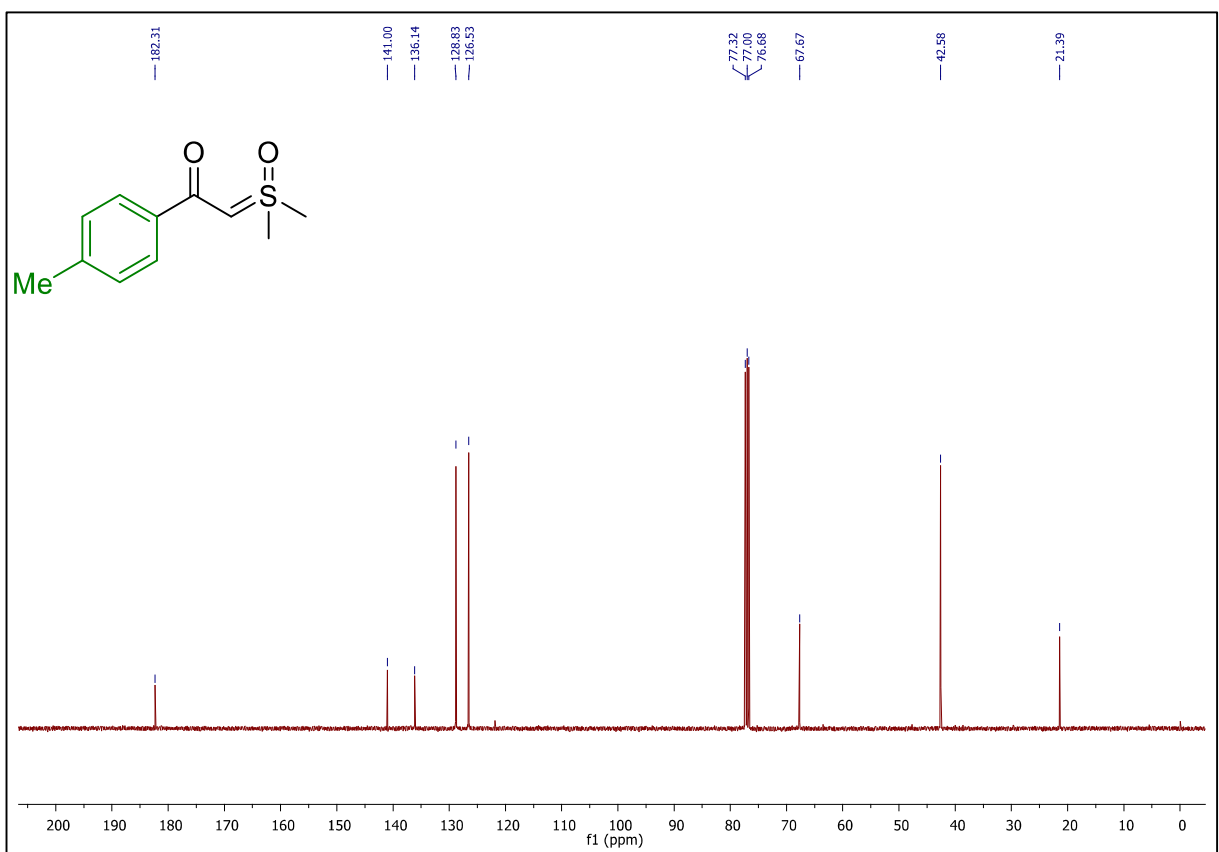


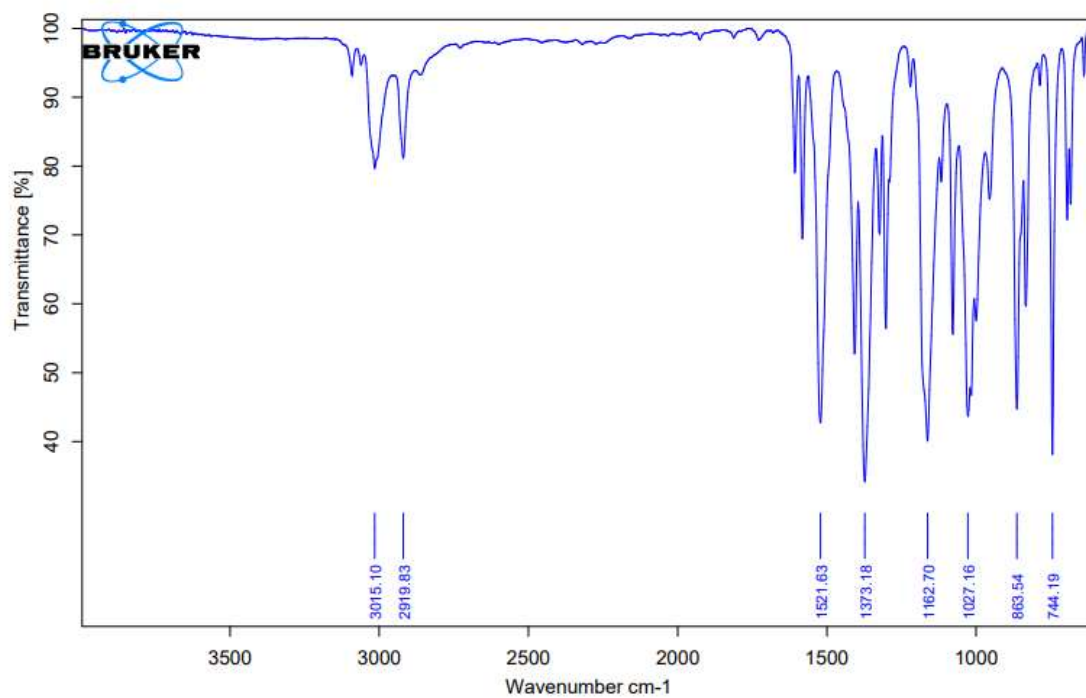
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-cloro-1-fenilpropan-1-ona **139**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-bromo-1-phenylpropan-1-ona **141**

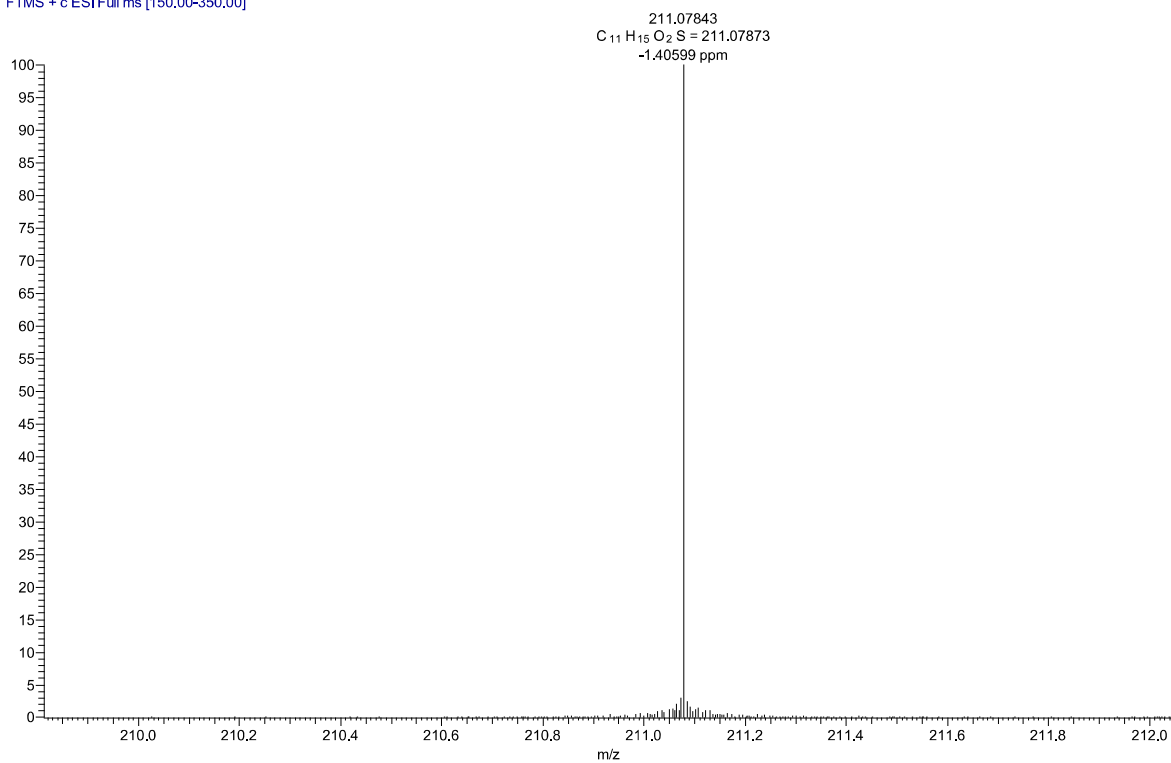
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2,2-difluor-1-feniletan-1-ona **141**RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz): 2,2-difluor-1-feniletan-1-ona **11**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **142**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **142**

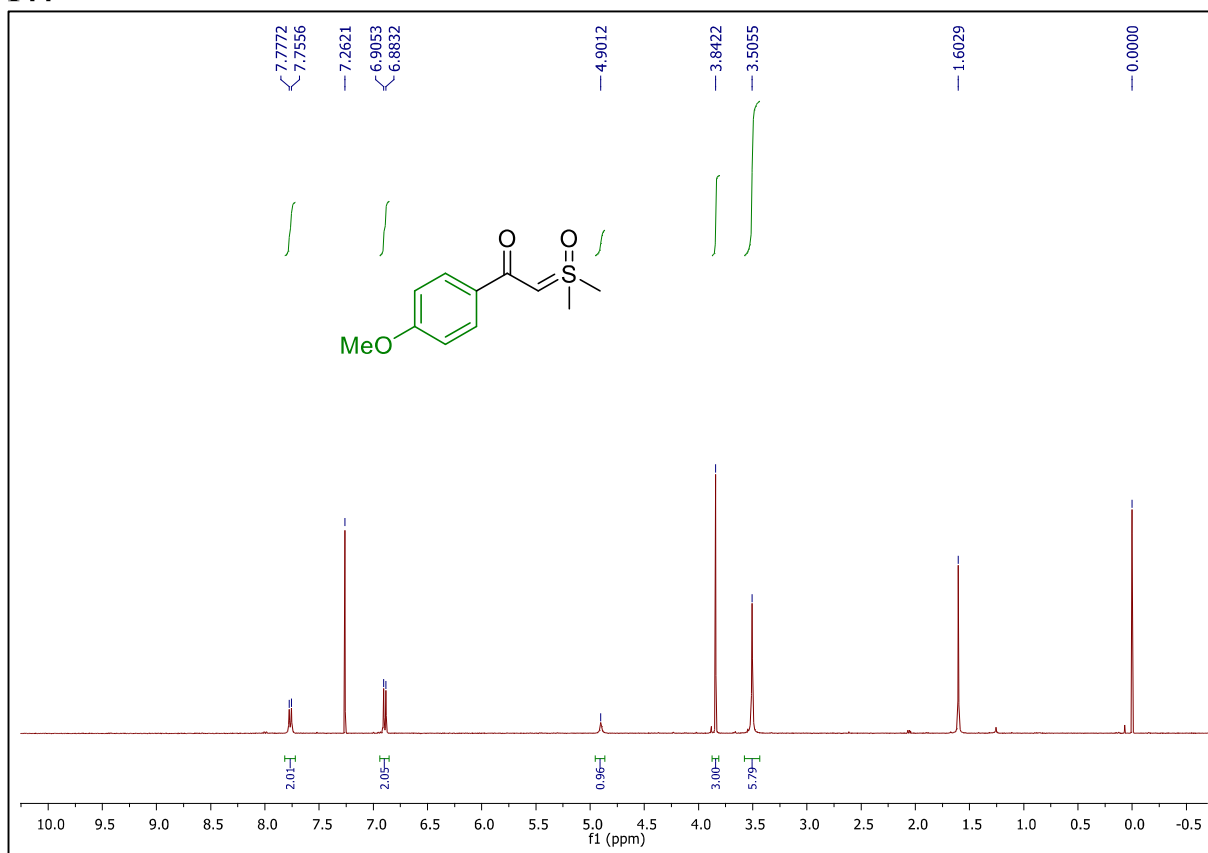
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **143**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(*p*-toluil)etan-1-ona **143**

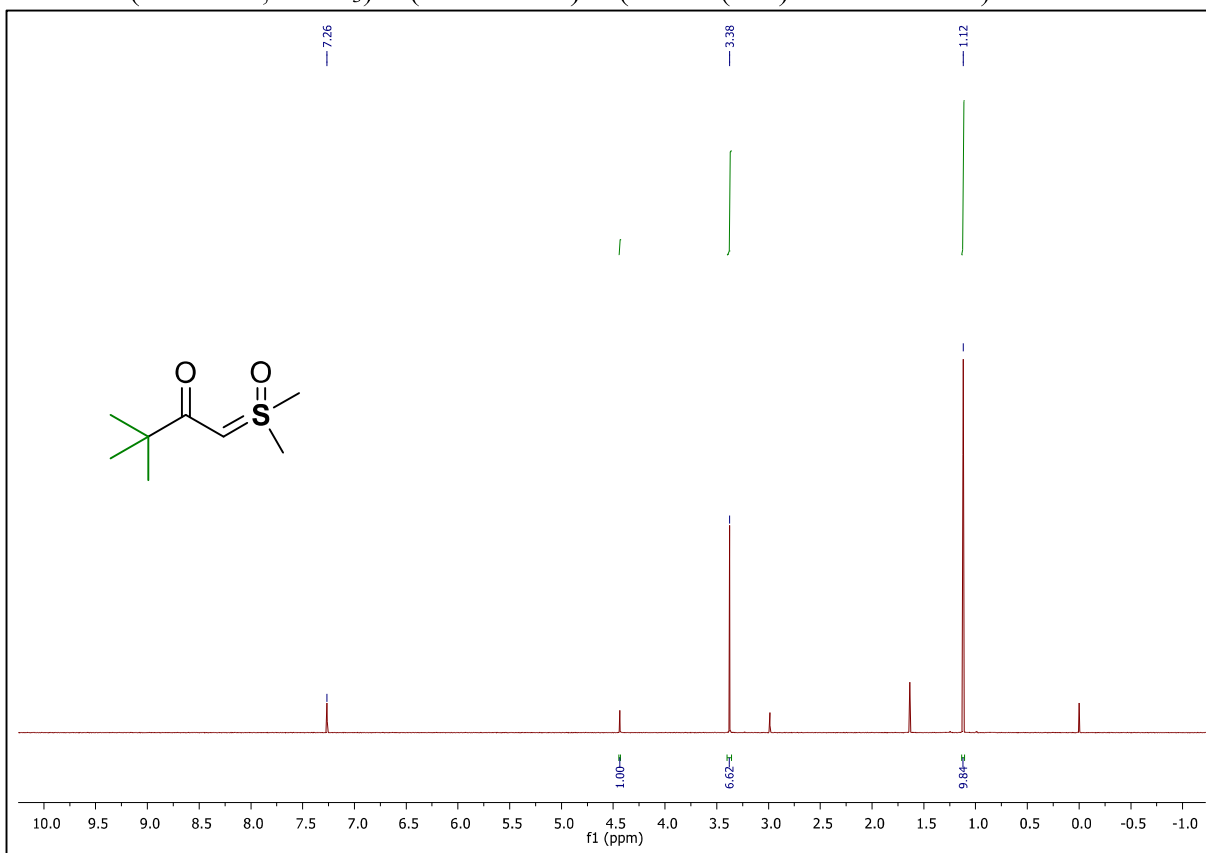
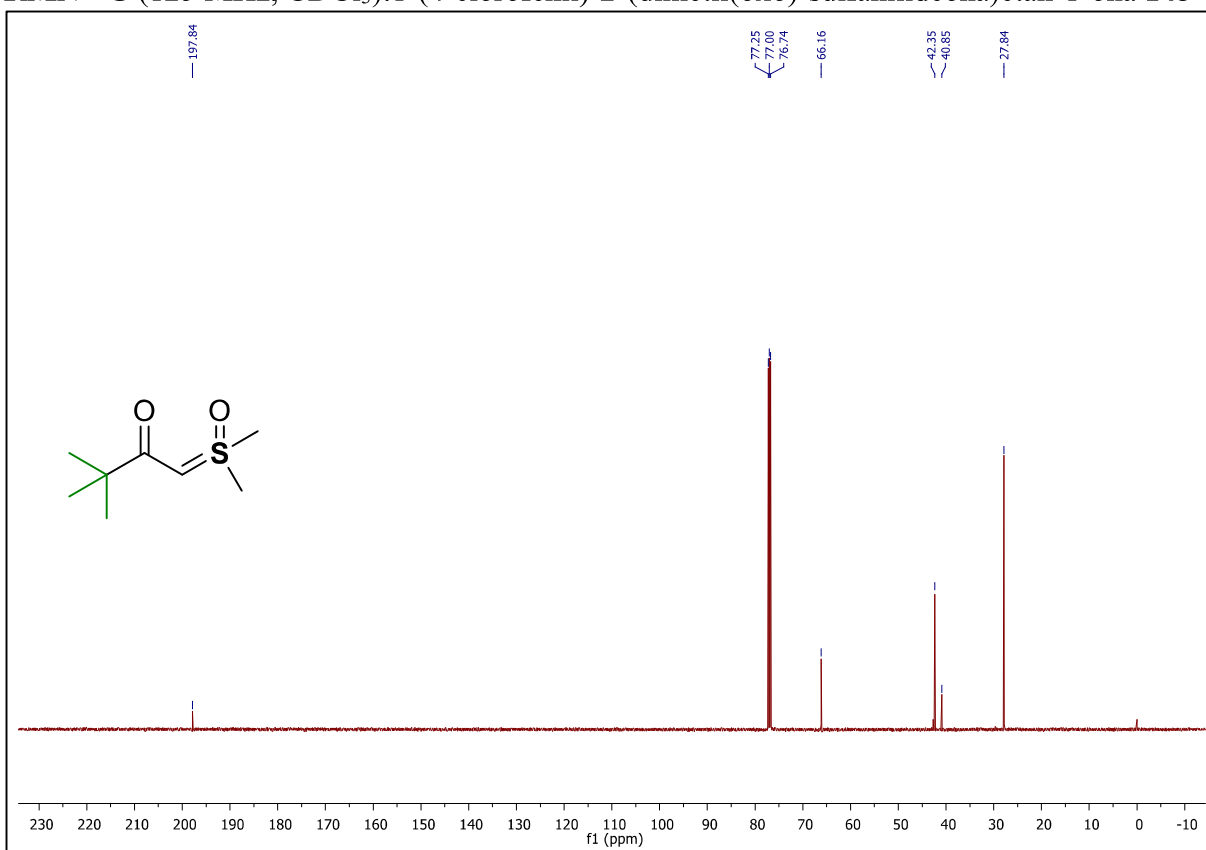
IV 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(*p*-toluile)etan-1-ona 143**HRMS 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-1-(*p*-toluile)etan-1-ona 143**

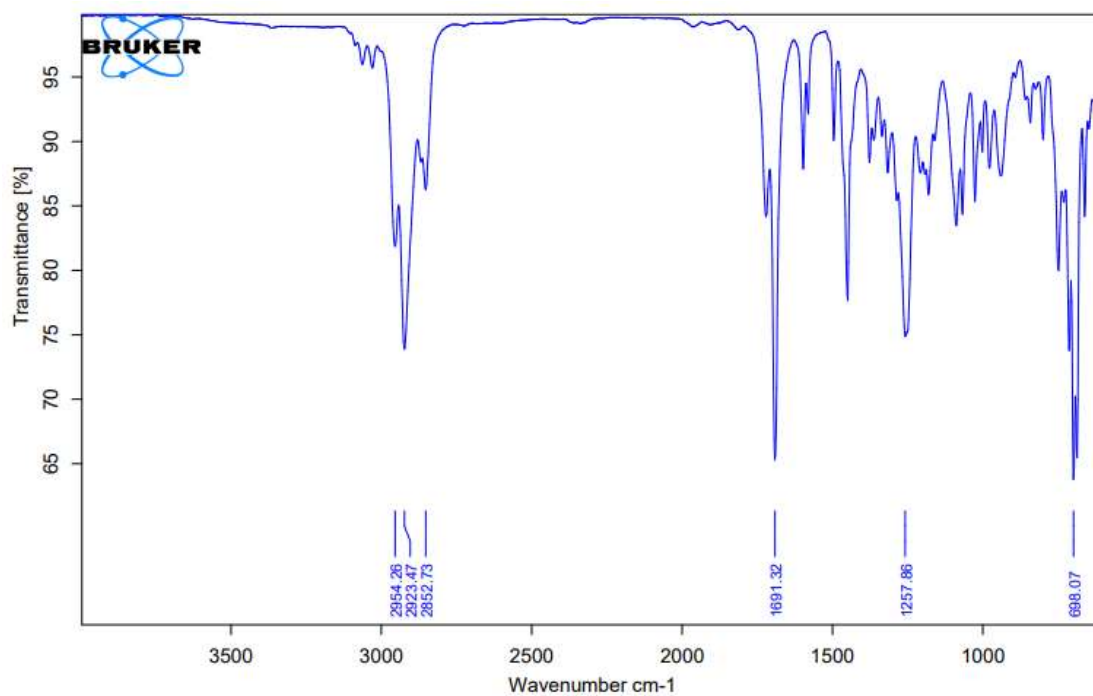
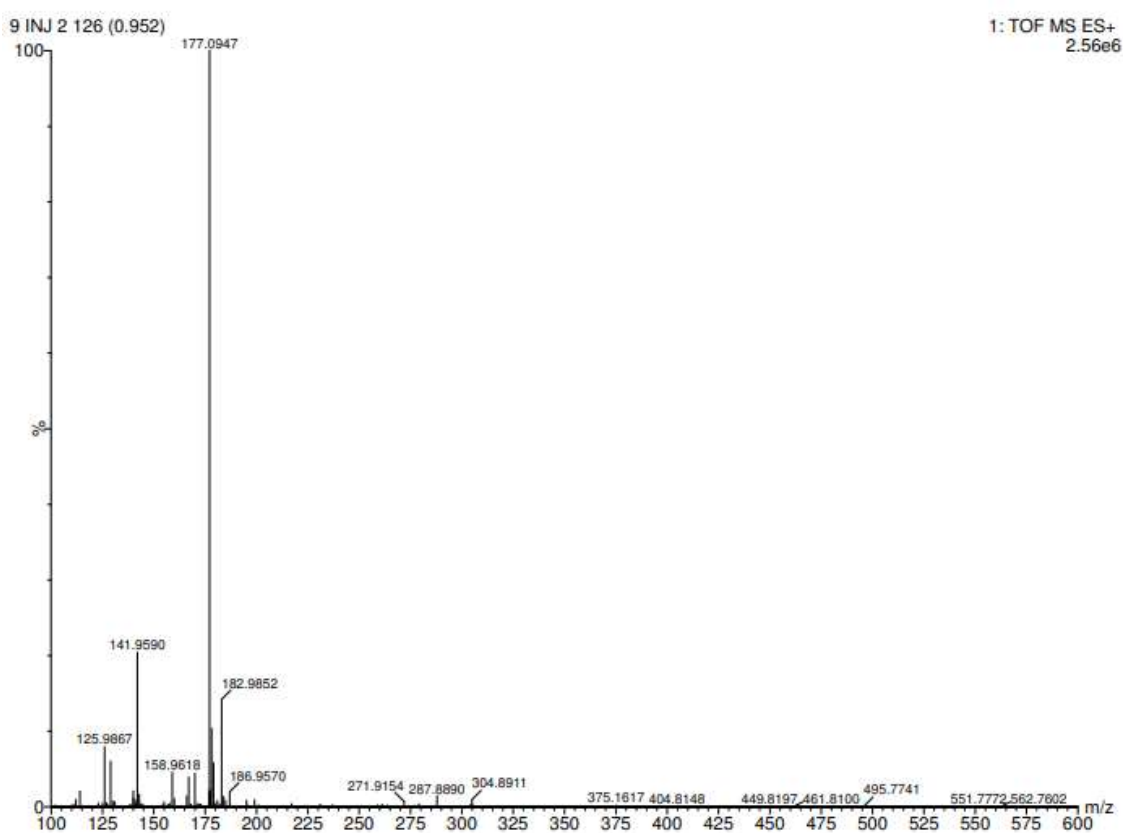
Gallo 2 (+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.60E7
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]



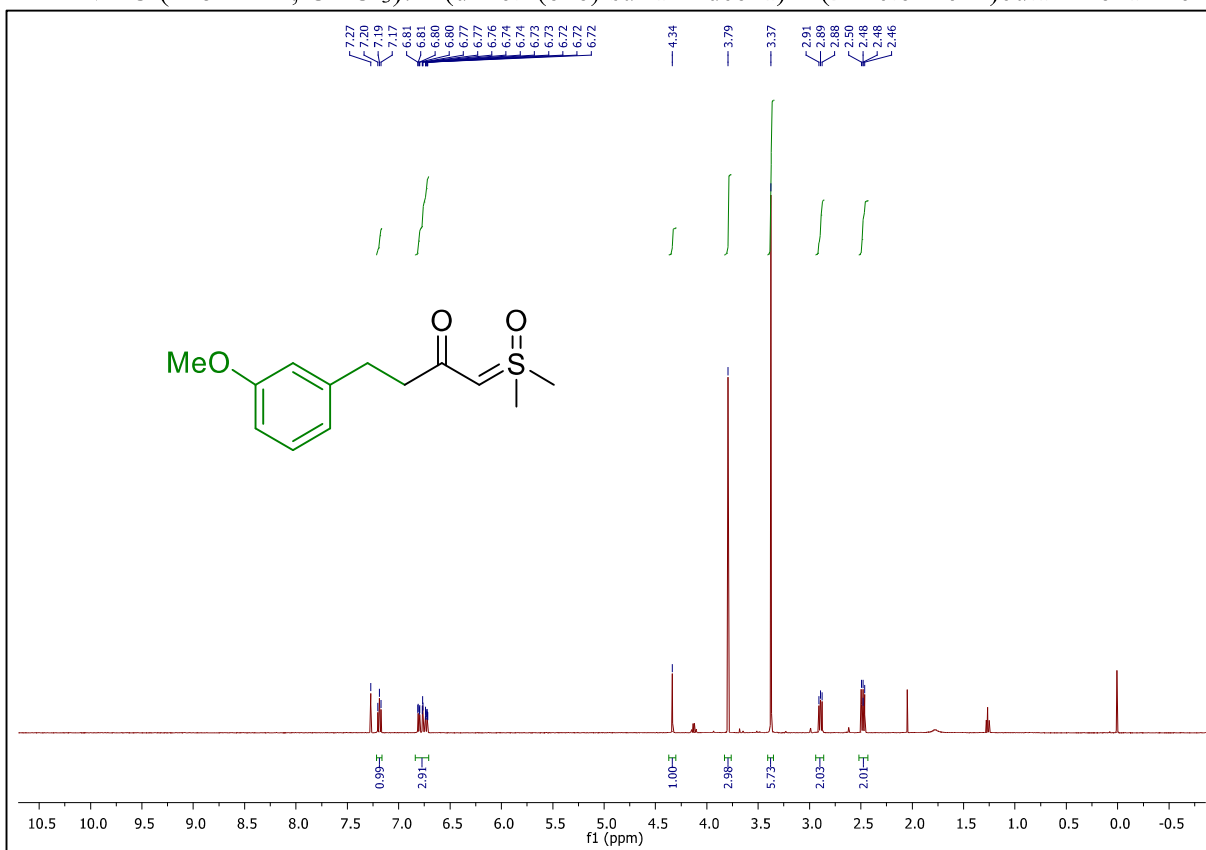
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)-1-(4-metóxi)etan-1-ona
144



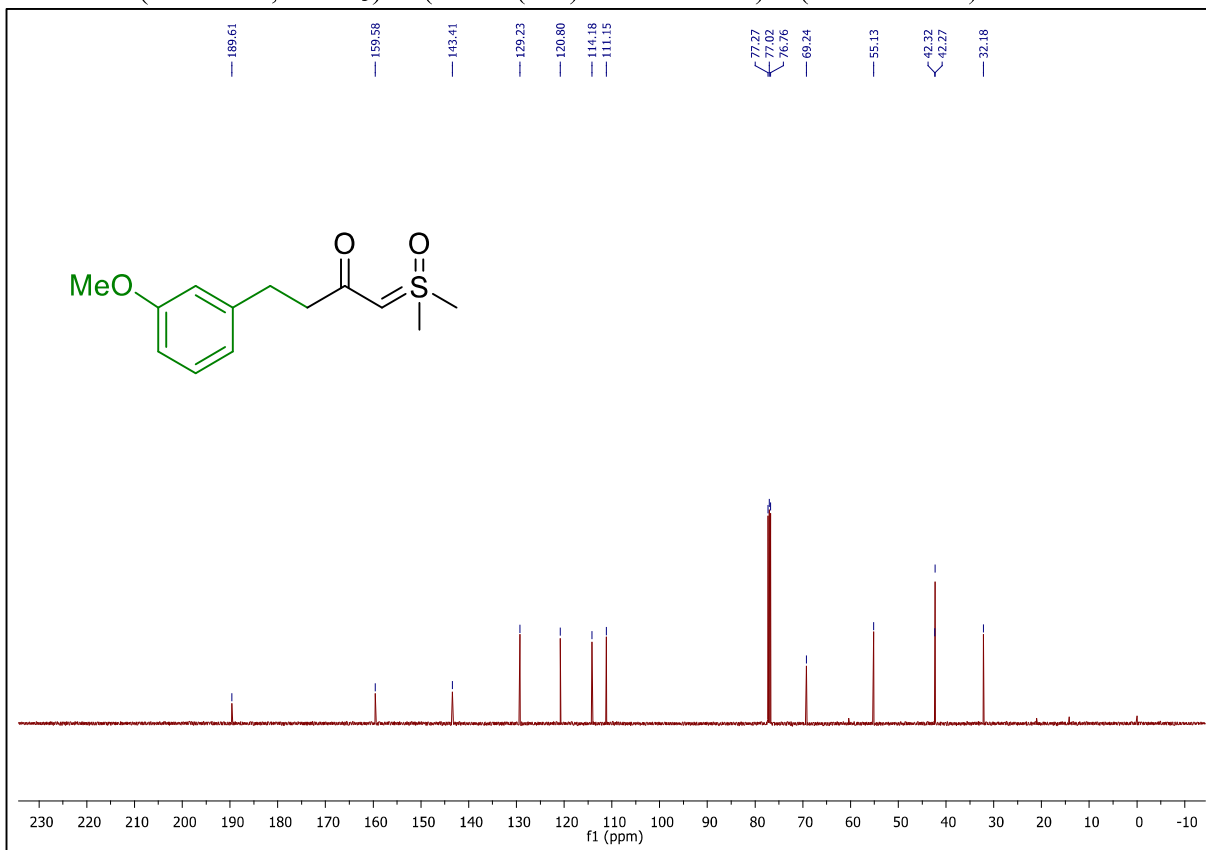
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3):1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)etan-1-ona **145**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)etan-1-ona **145**

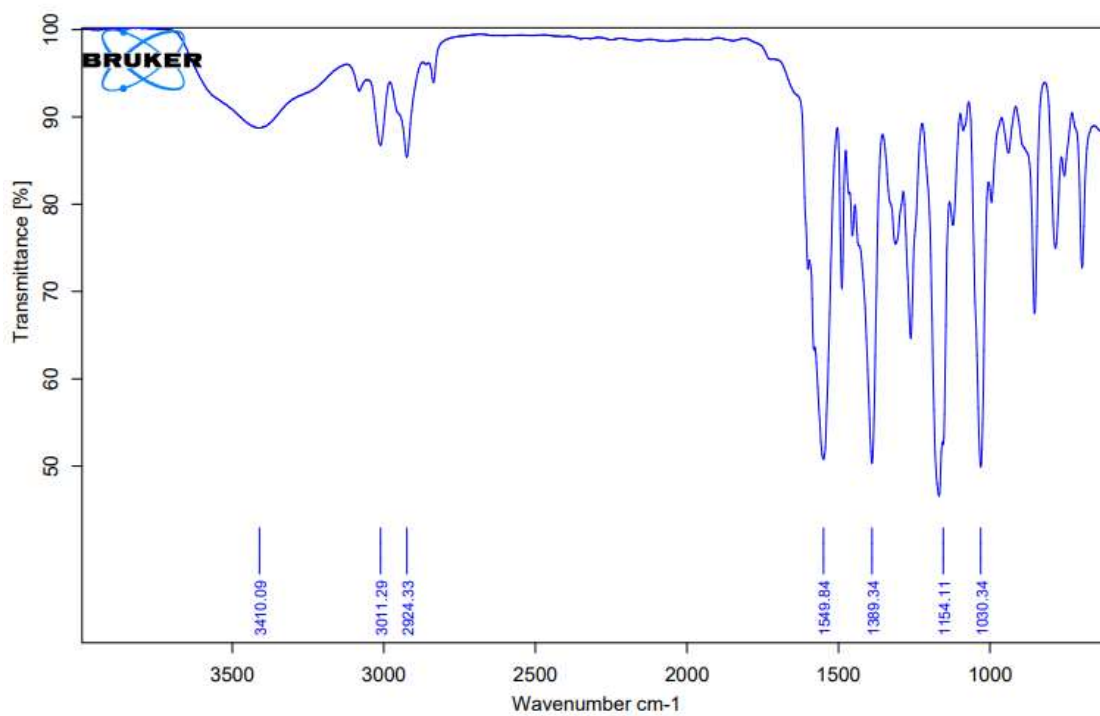
IV 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)etan-1-ona **145**HRMS (ESI-TOF) 1-(4-clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)etan-1-ona **145**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **146**

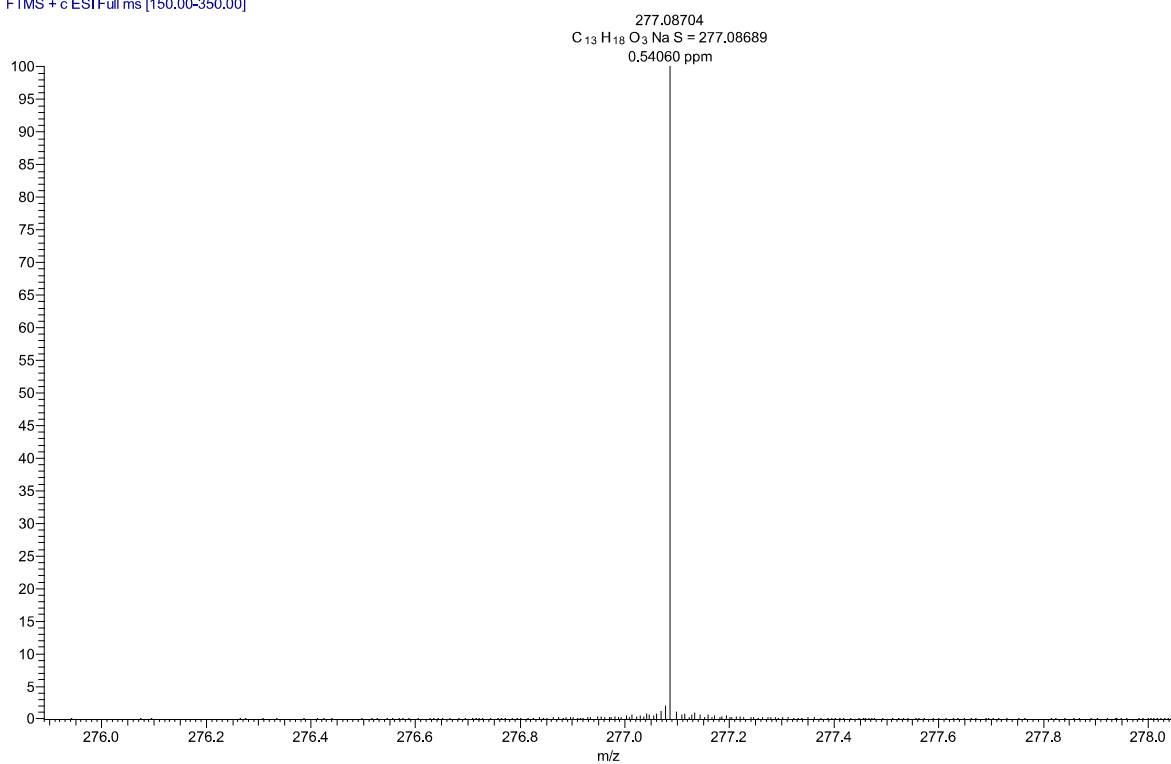


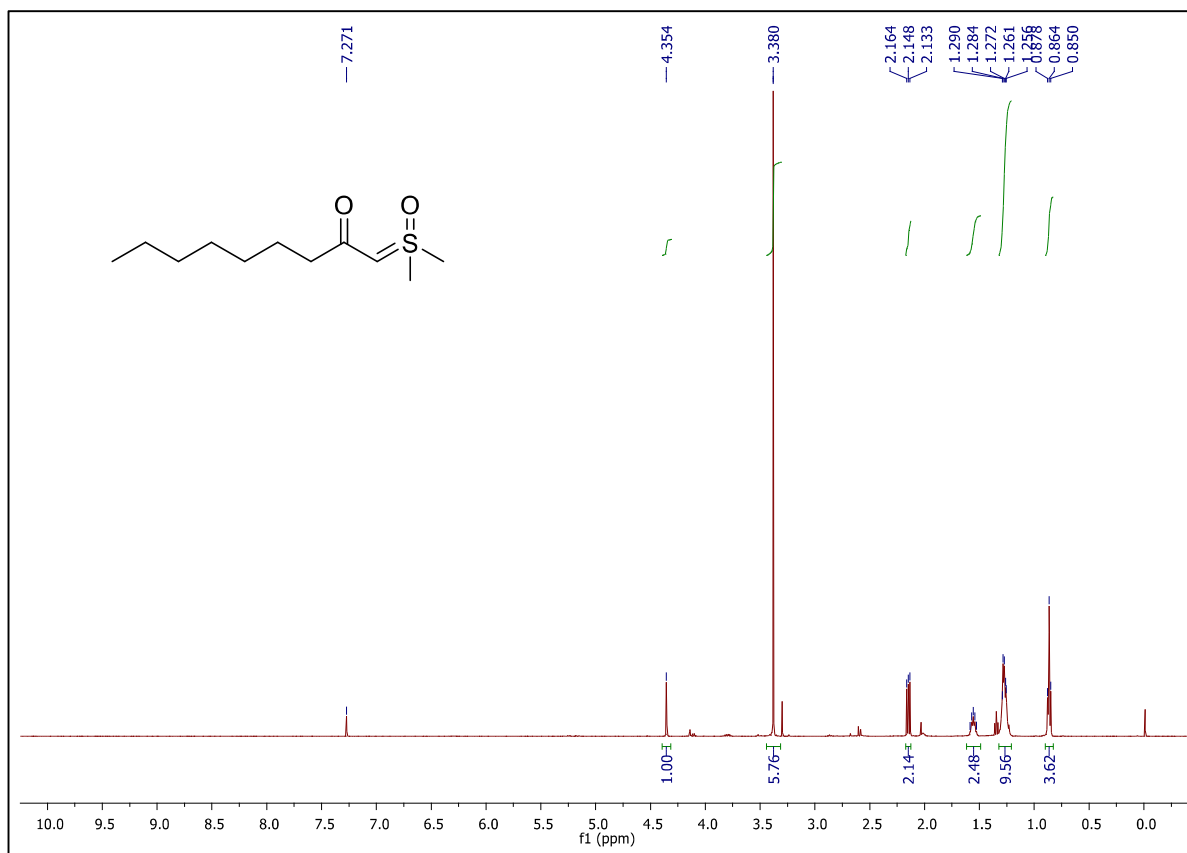
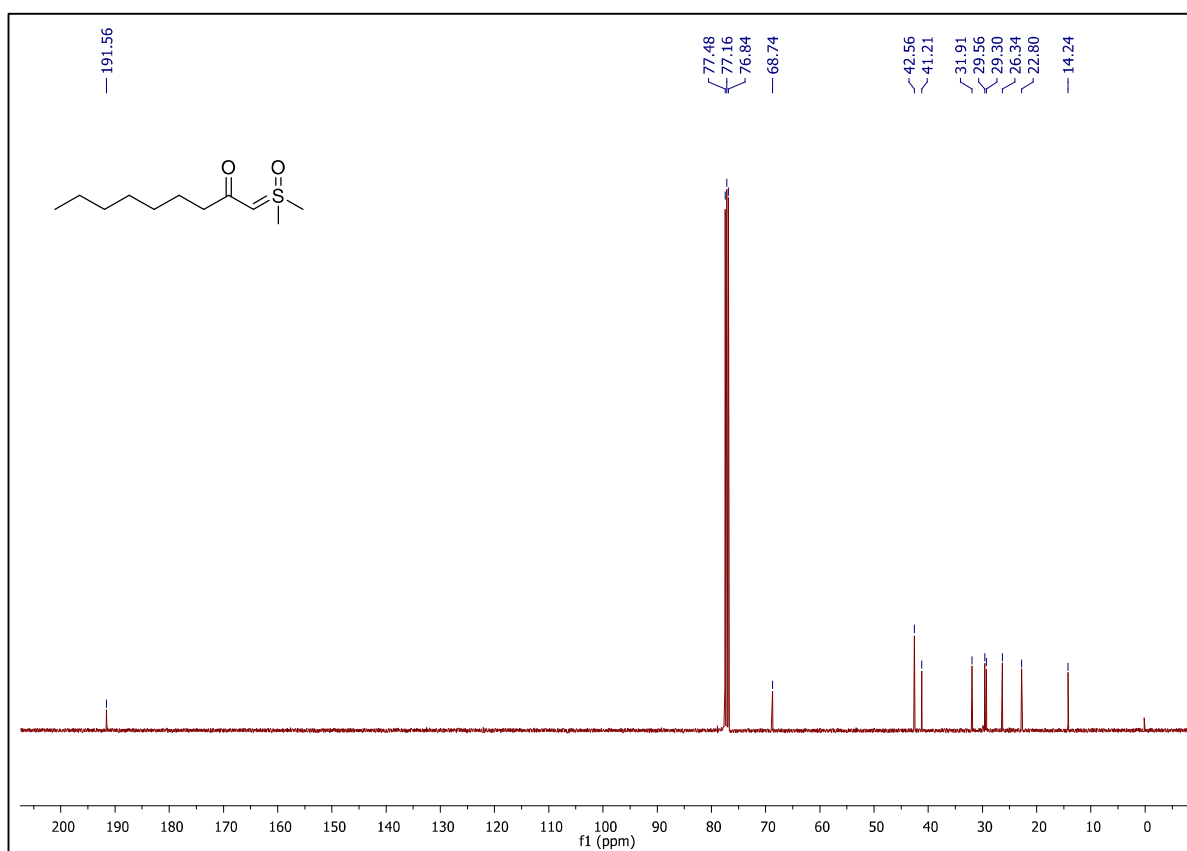
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **146**

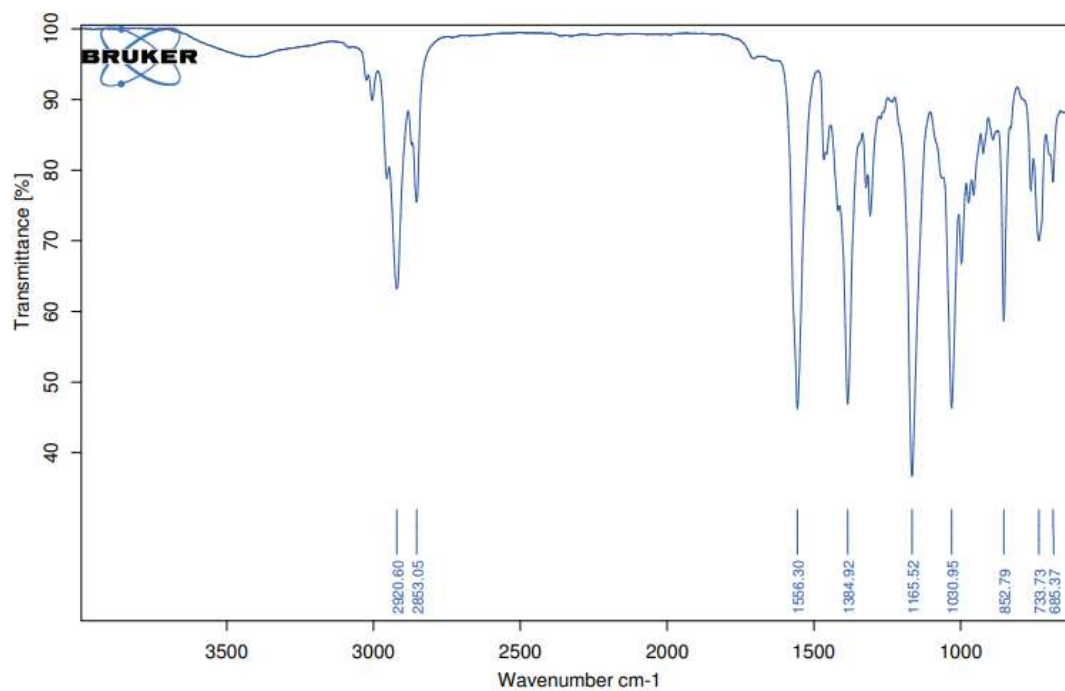
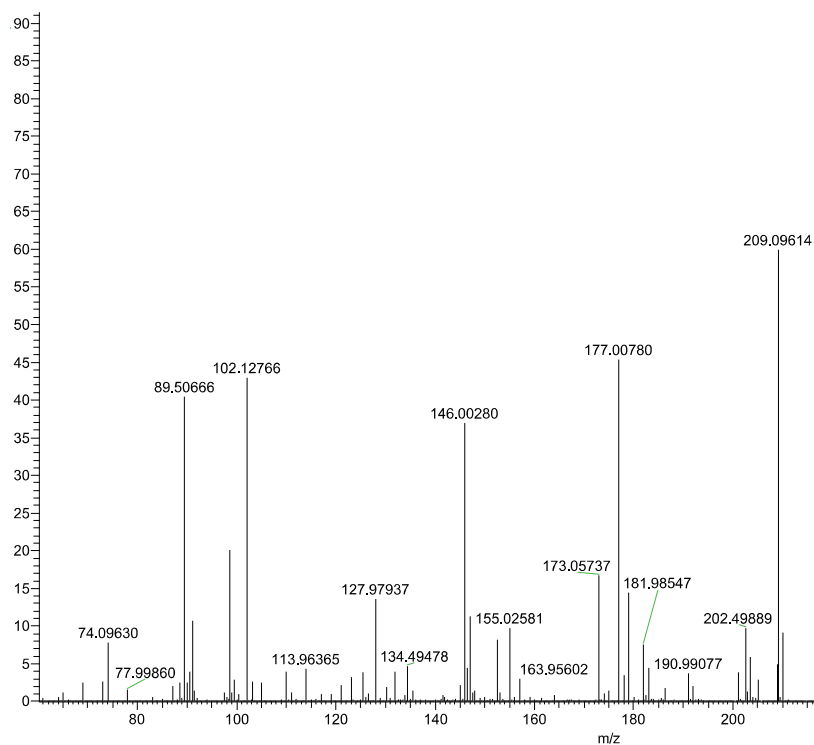


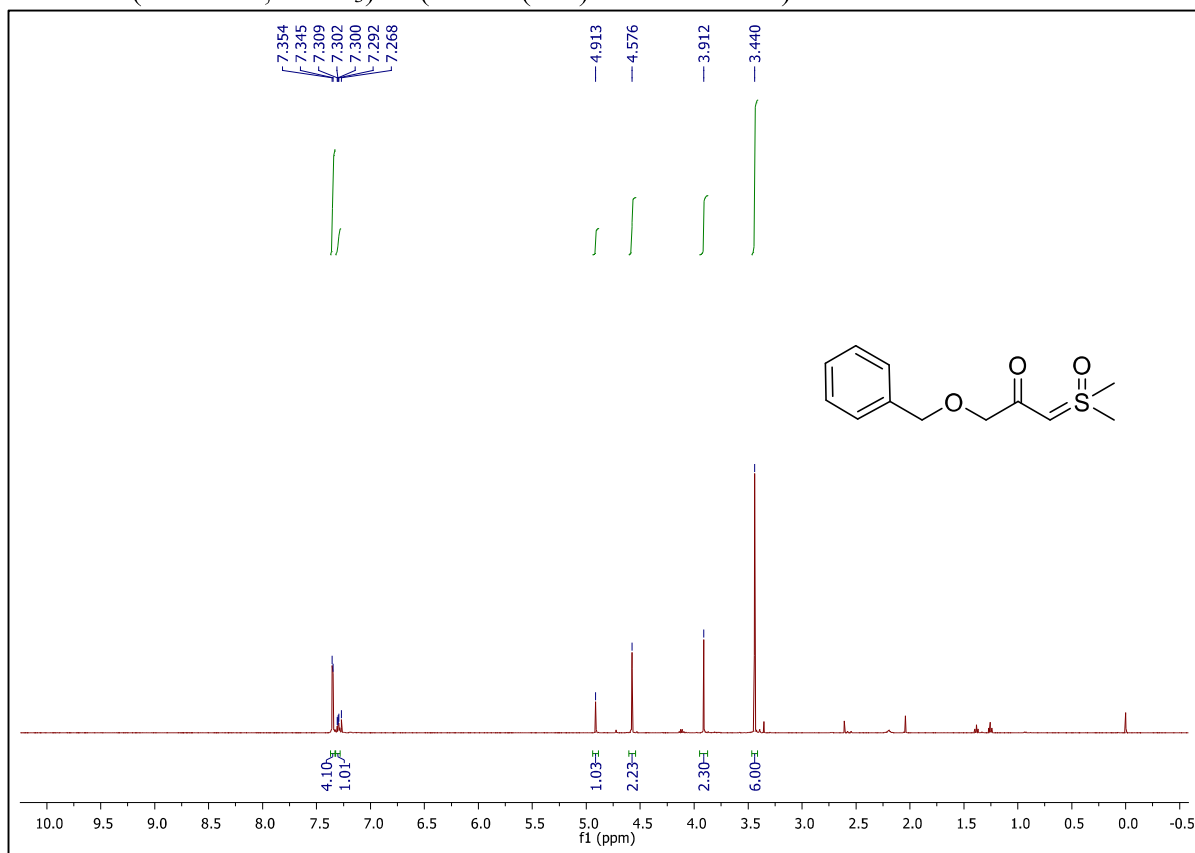
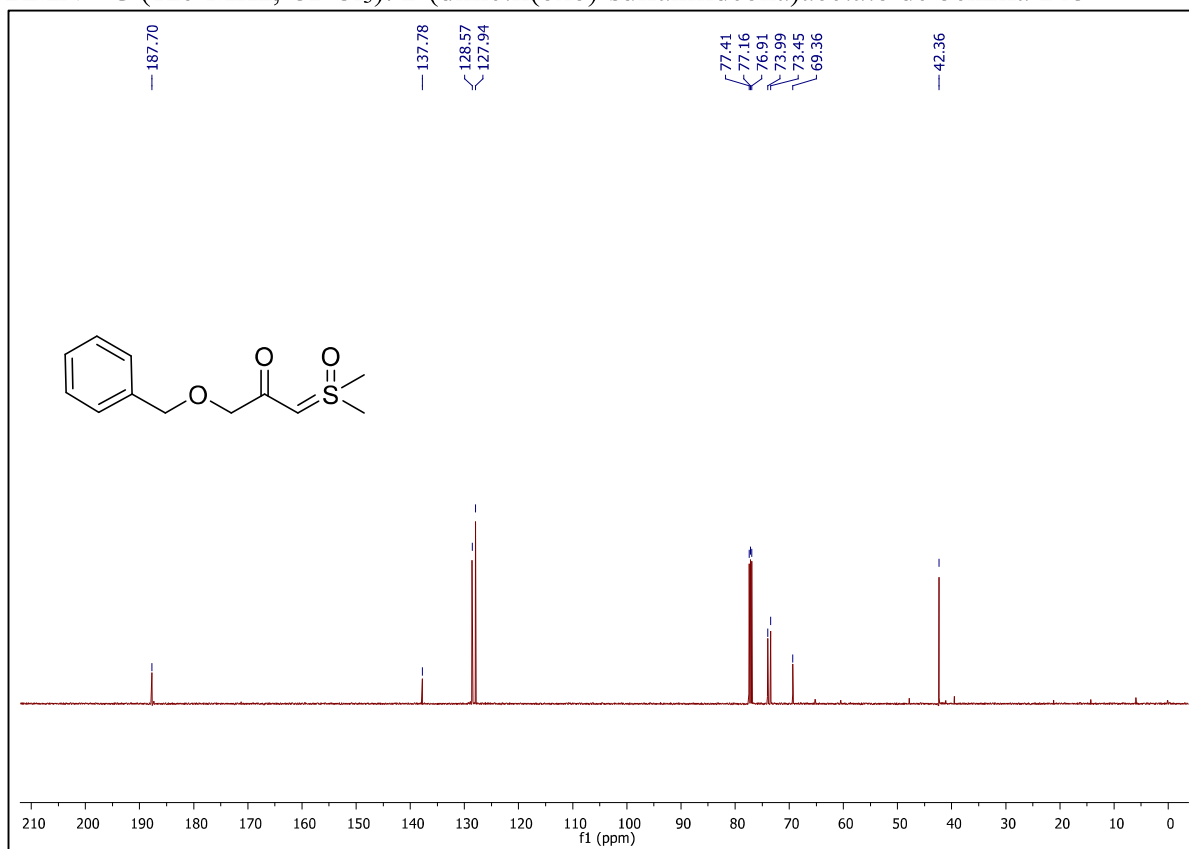
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona 146**HRMS 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona 146**

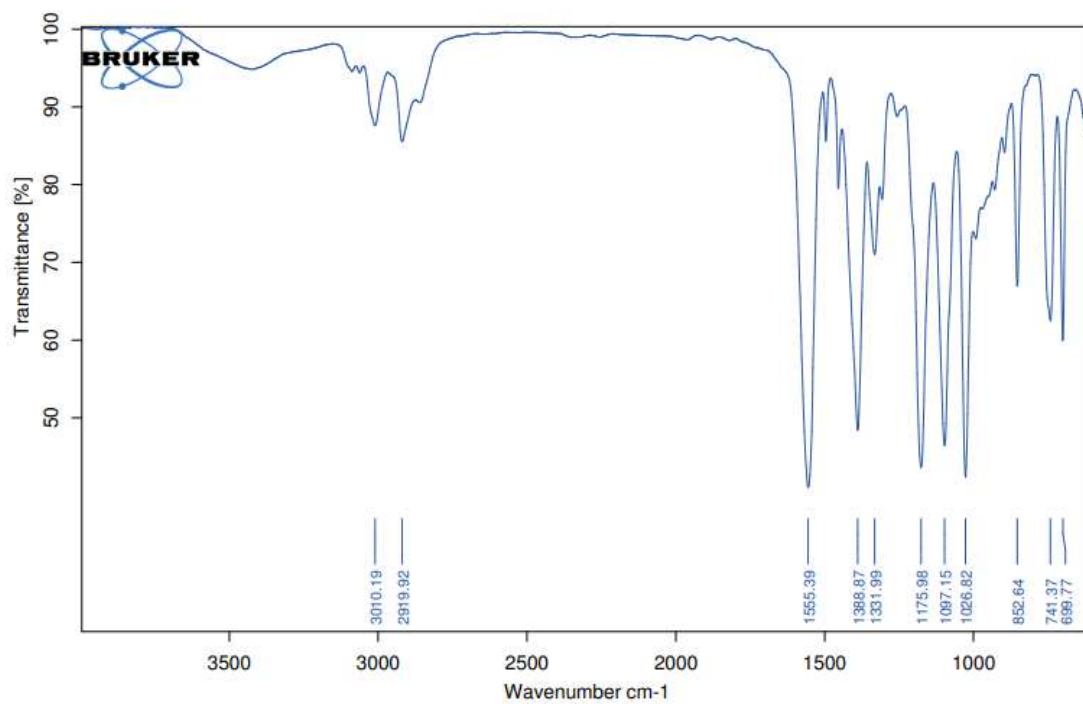
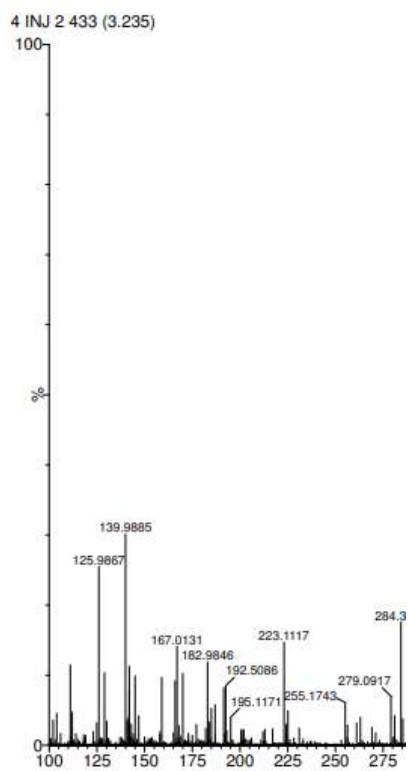
Gallo 1 (+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.01E7
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

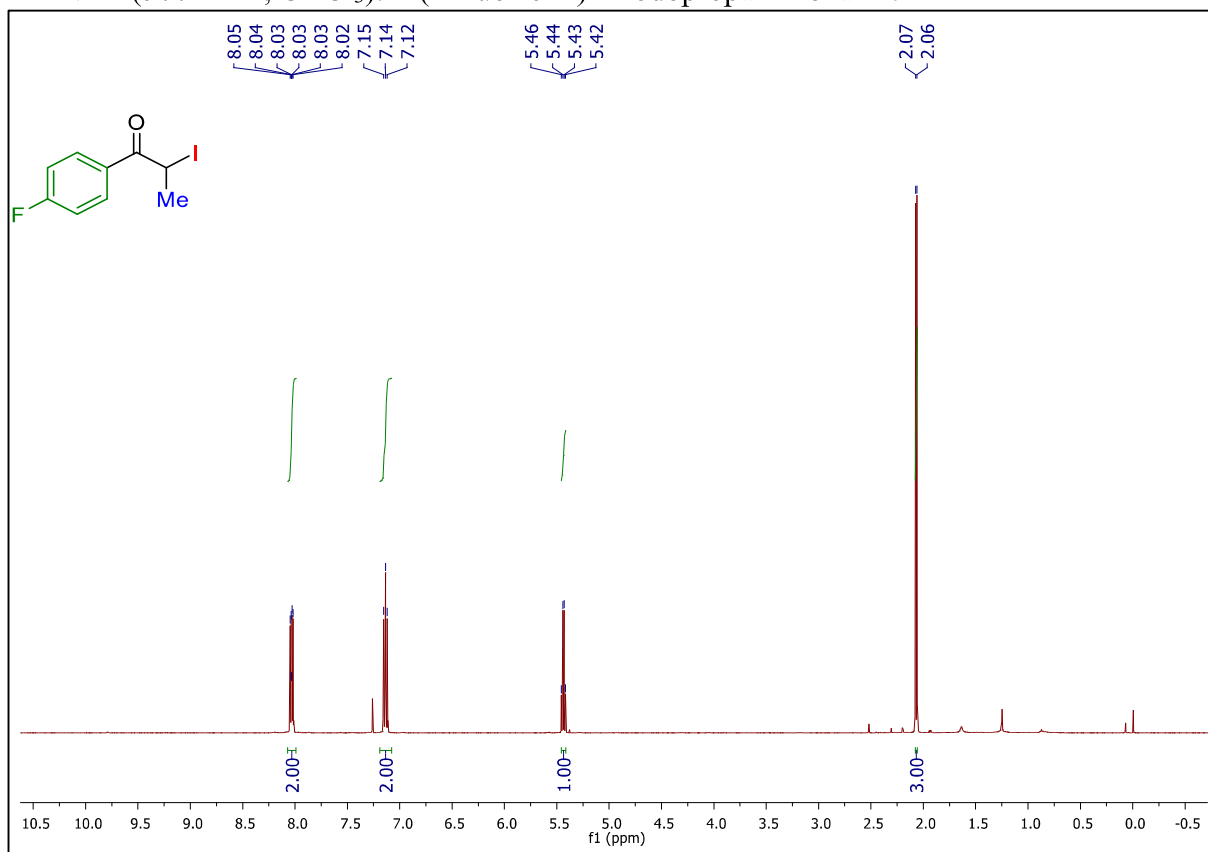
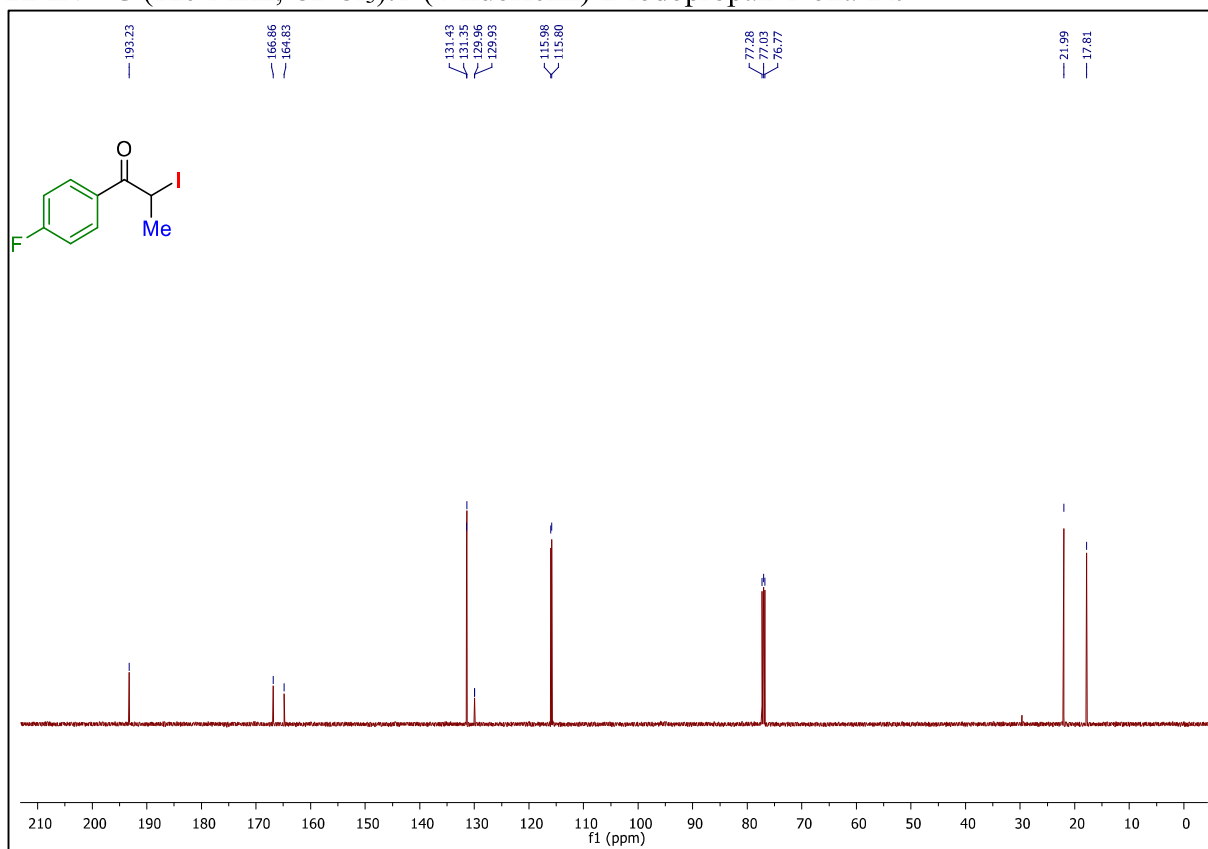


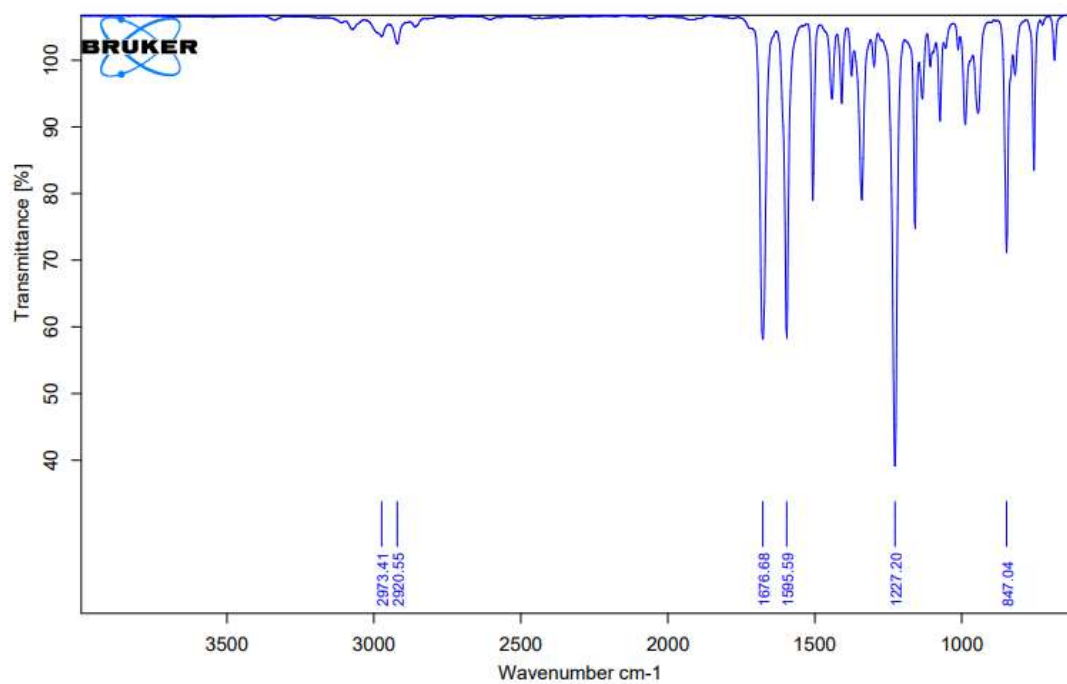
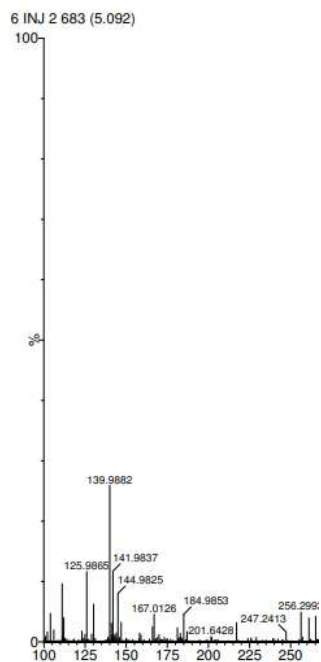
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)nonan-2-ona **147**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)nonan-2-ona **147**

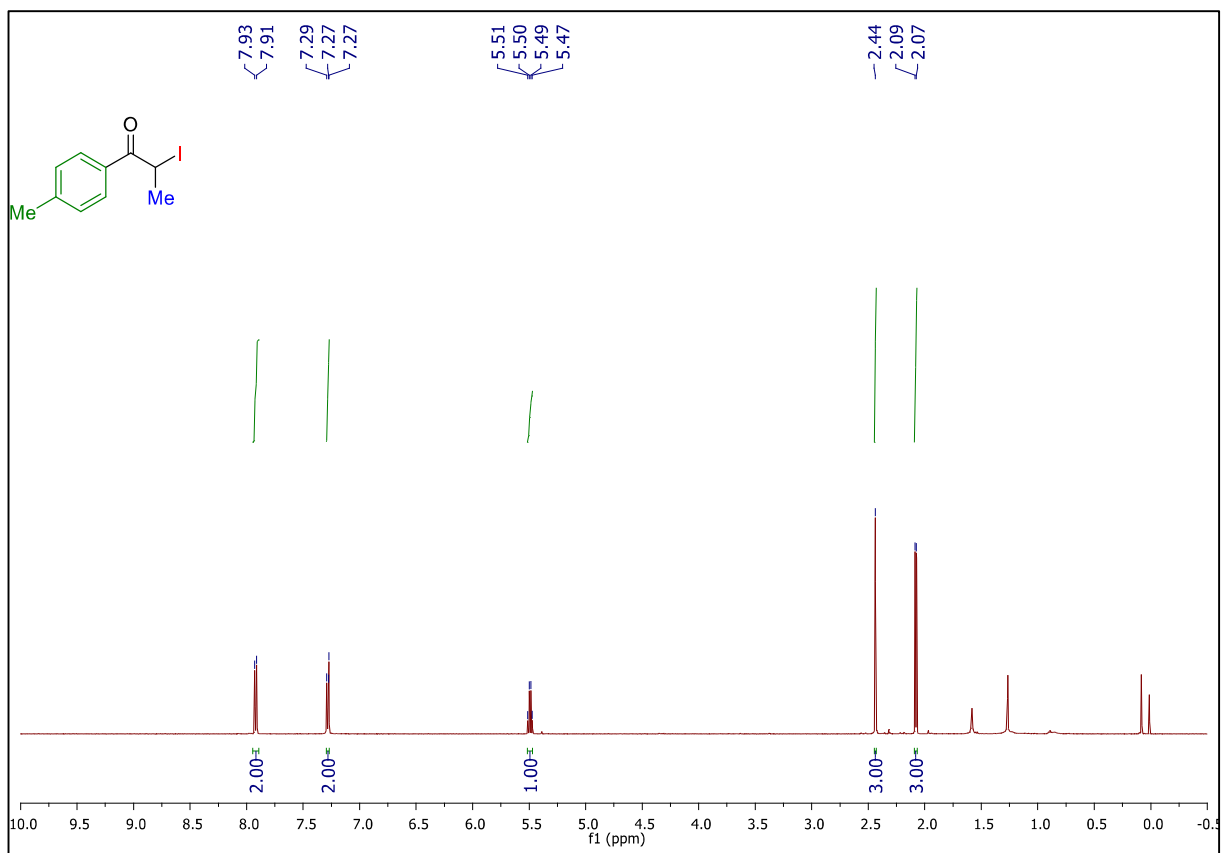
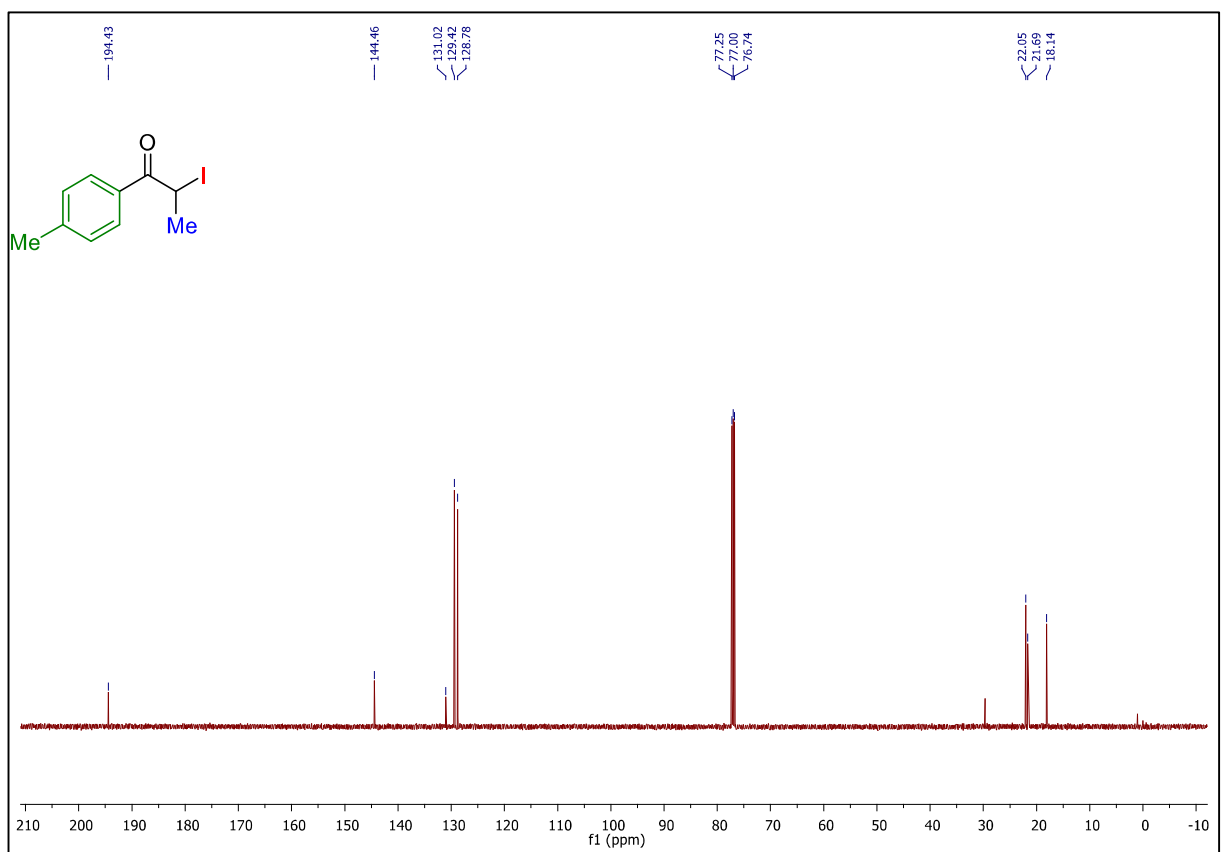
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)nonan-2-ona 147**HRMS: 1-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)nonan-2-ona 147**

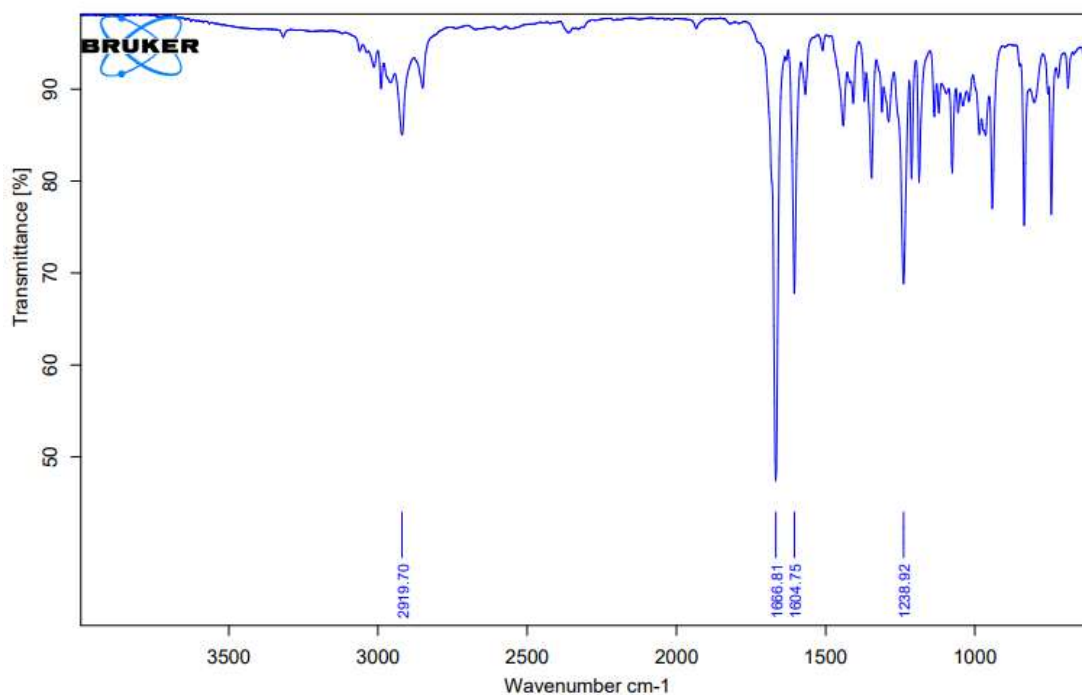
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)acetato de benzila 148**RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilideona)acetato de benzila 148**

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)acetato de benzila **148****HRMS (ESI-Orbitrap)** 2-(dimetil(oxo)-sulfanilídeona)acetato de benzila **148**

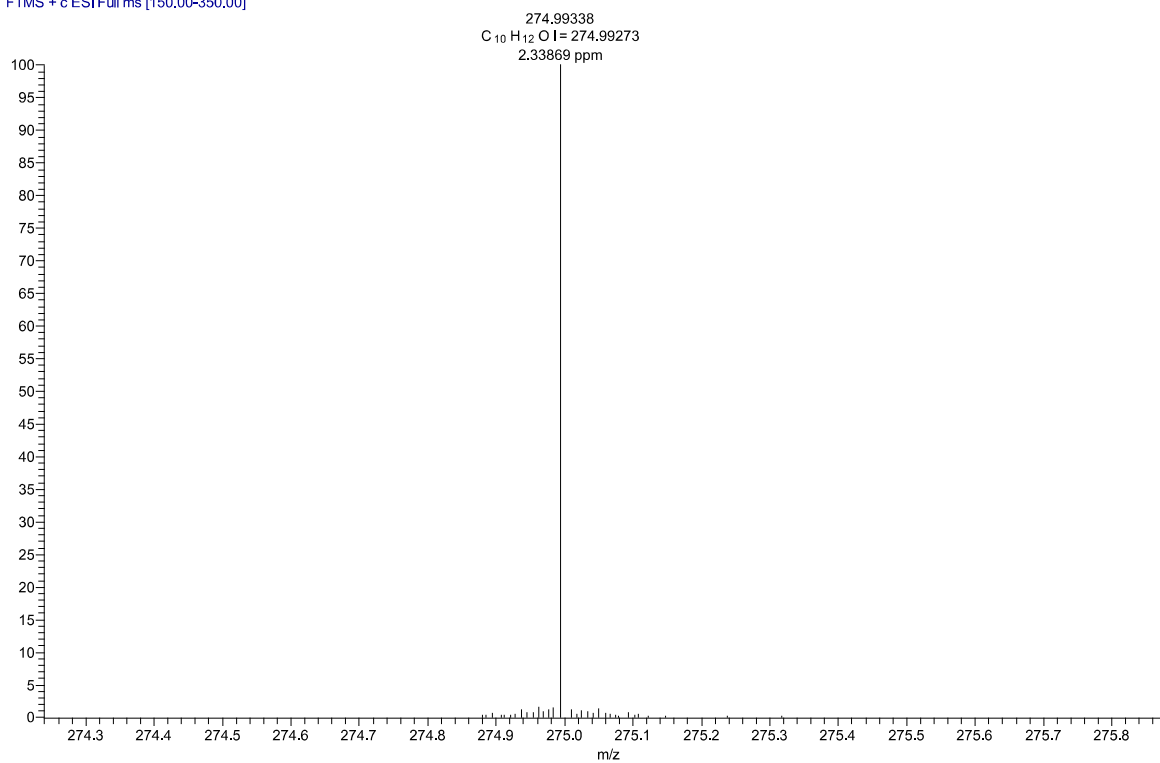
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-(4-fluorfenil)-2-iodopropan-1-ona **149**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(4-fluorfenil)-2-iodopropan-1-ona **149**

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 1-(4-fluorfenil)-2-iodopropan-1-ona **149**HRMS (ESI-TOF) 1-(4-fluorfenil)-2-iodopropan-1-ona **149**

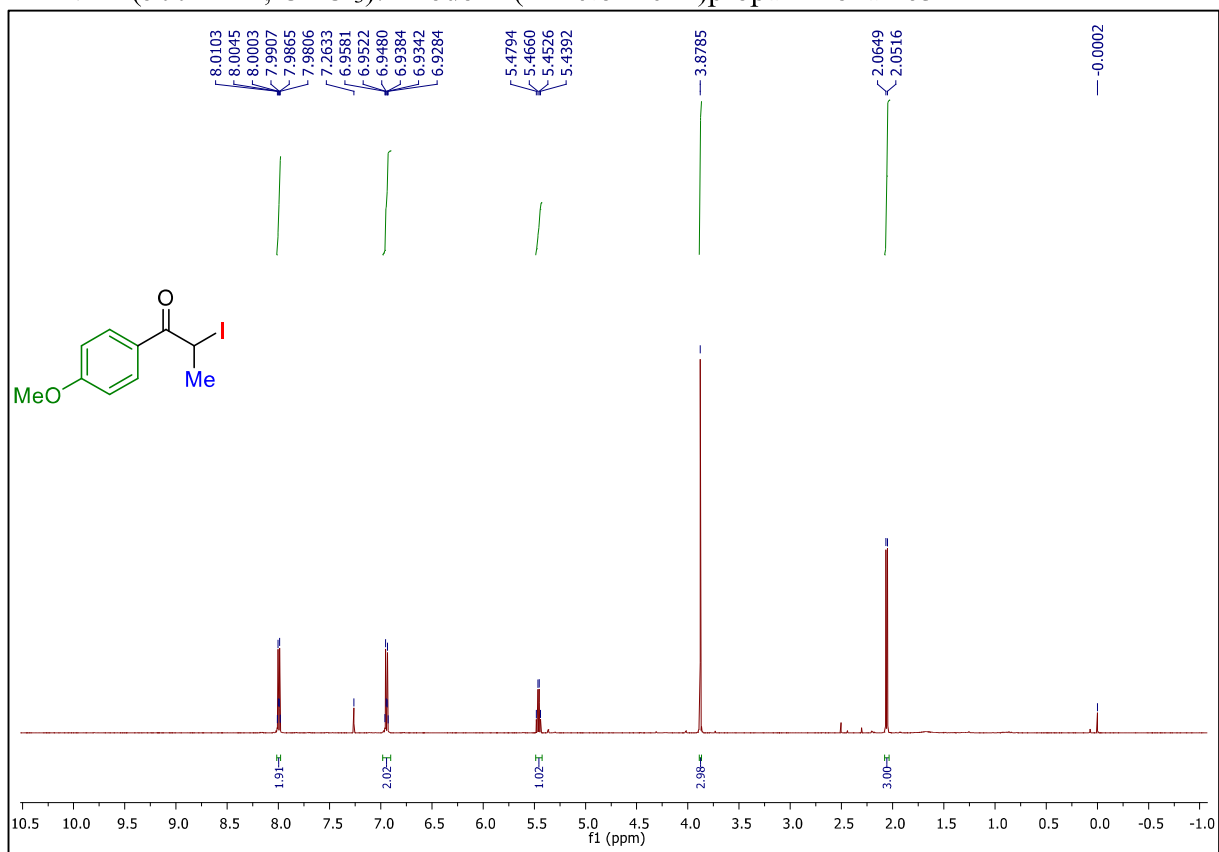
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-(*p*-toluyl)propan-1-ona **150**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-(*p*-toluyl)propan-1-ona **150**

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-iodo-1-(*p*-toluyl)propan-1-ona 150**HRMS (ESI-TOF) 2-iodo-1-(*p*-toluyl)propan-1-ona 150**

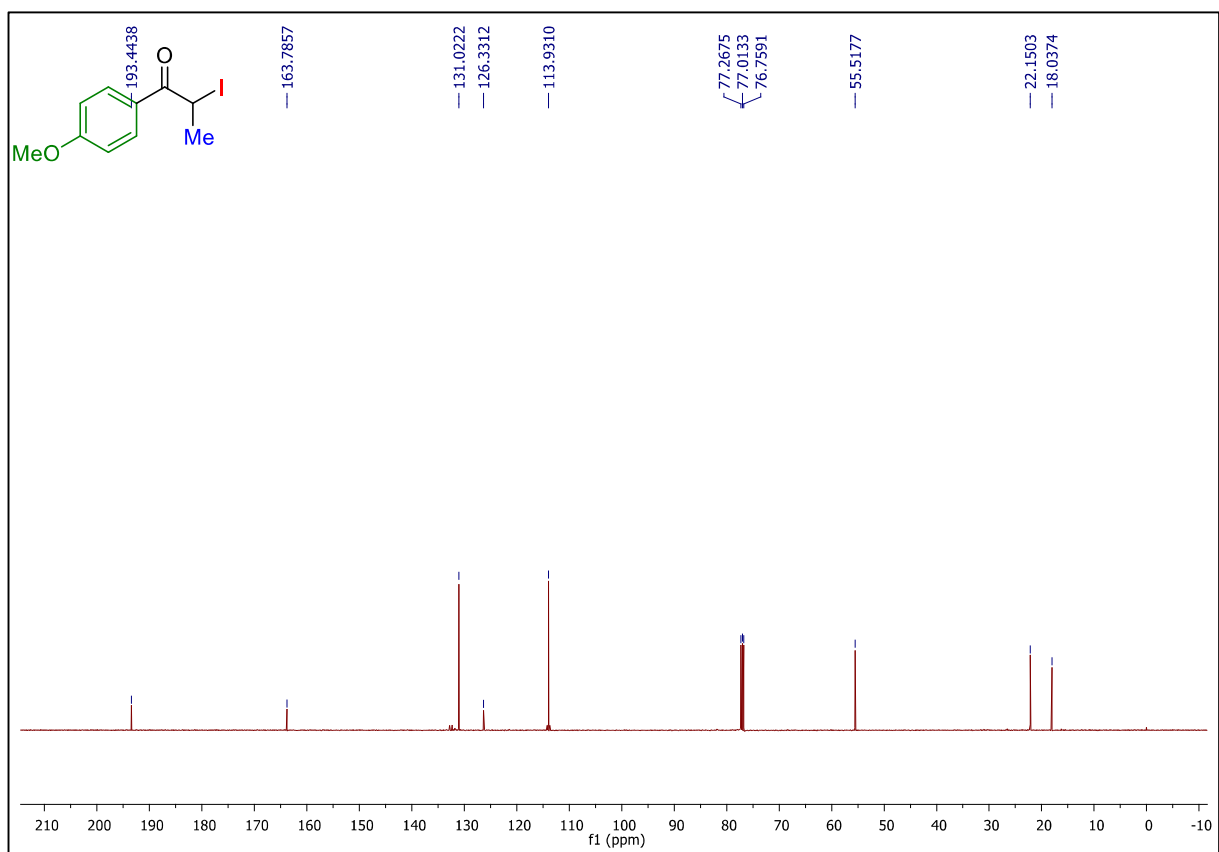
Gallo 3 (+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.49E6
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]



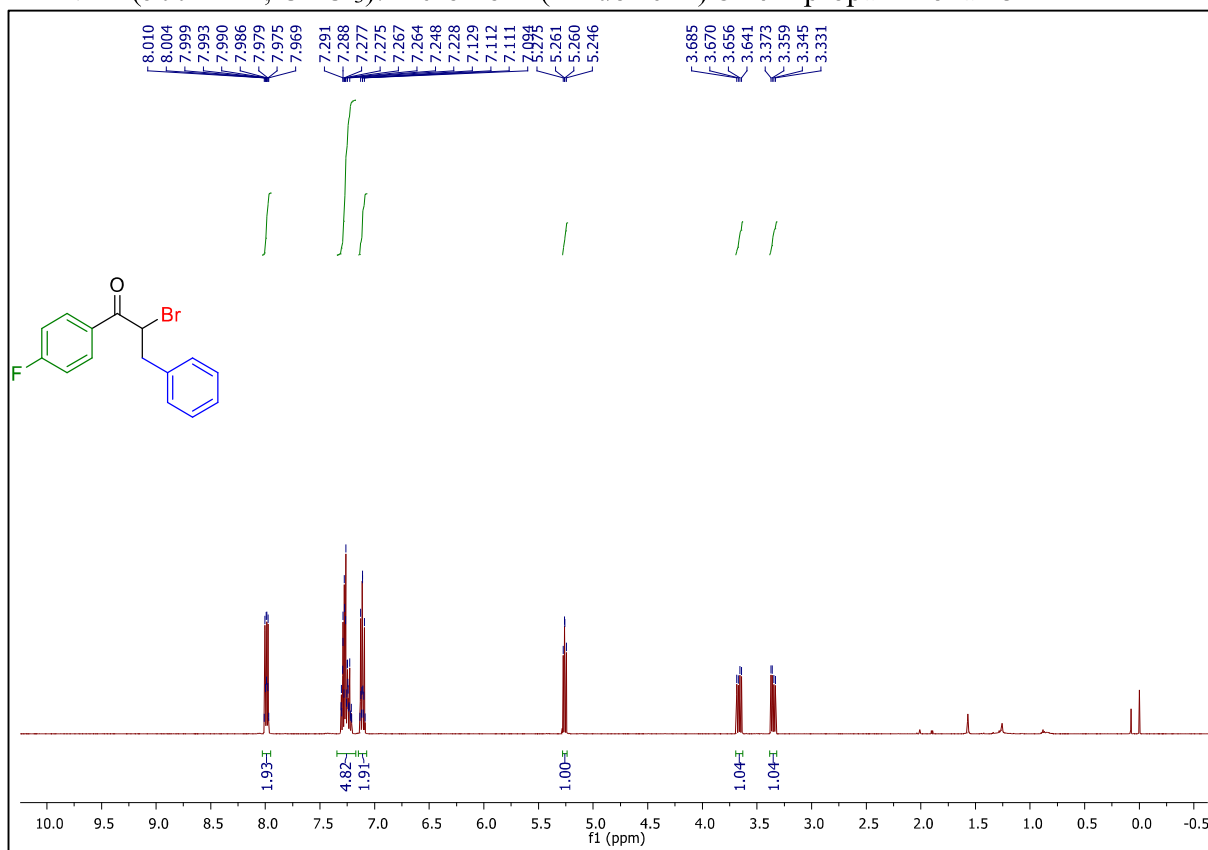
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-(4-metóxiifenil)propan-1-ona **163**



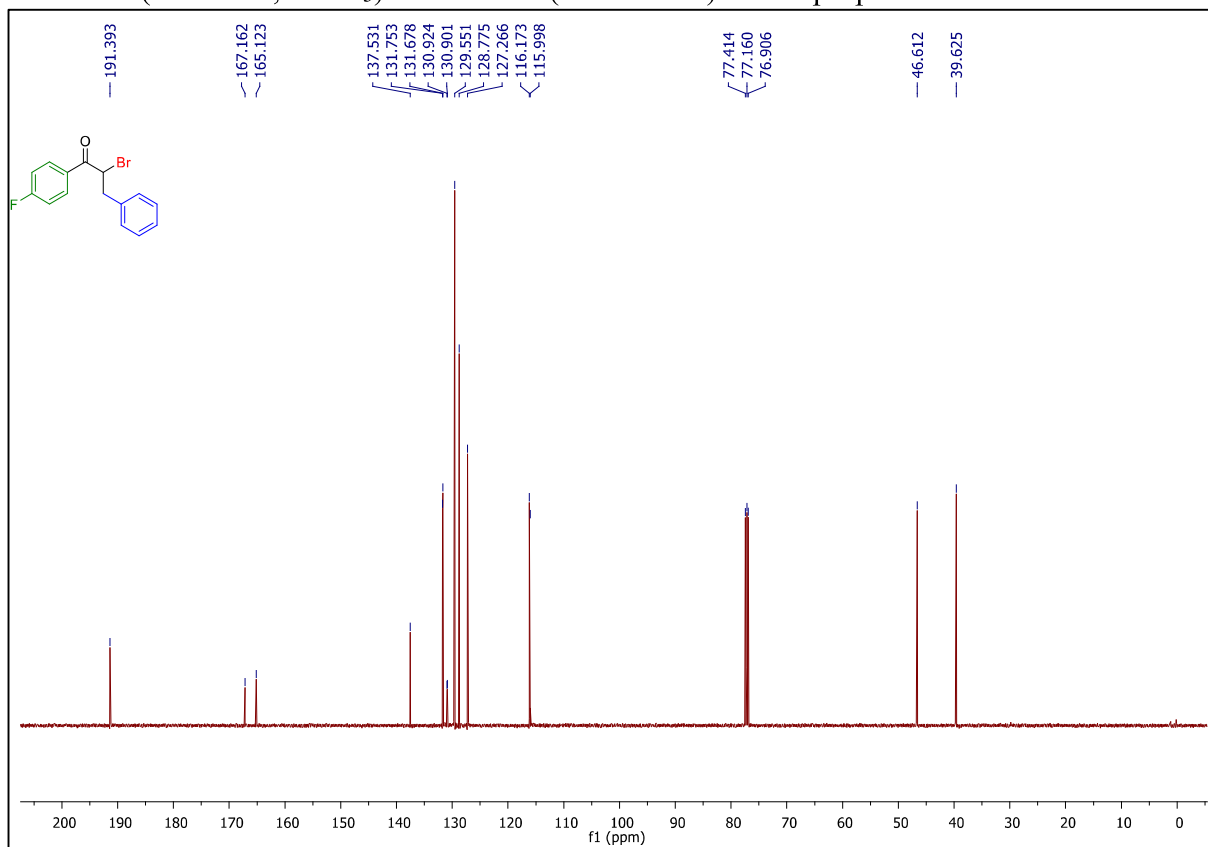
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-iodo-1-(4-metóxiifenil)propan-1-ona **163**

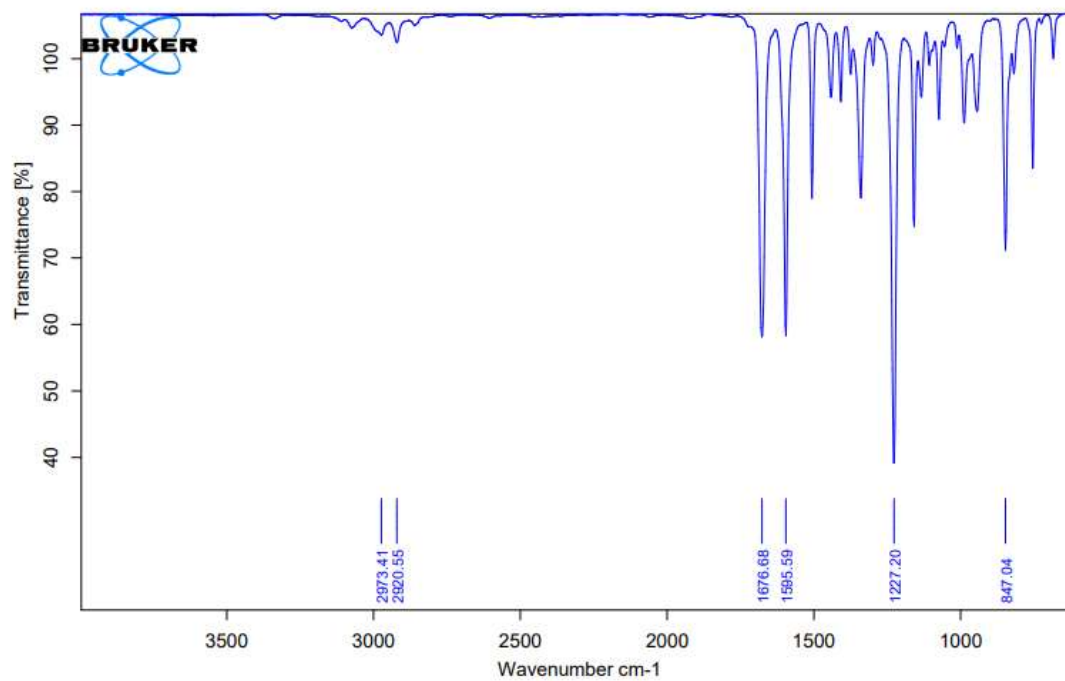


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-bromo-1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropan-1-ona **151**

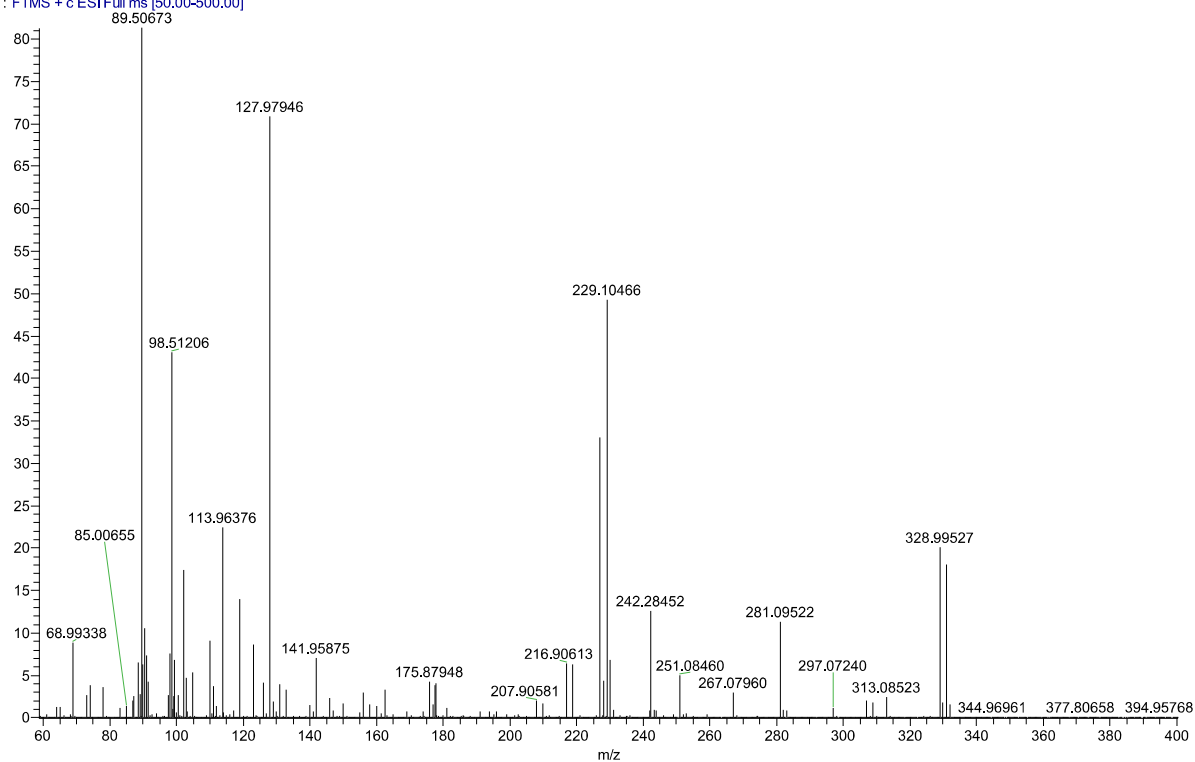


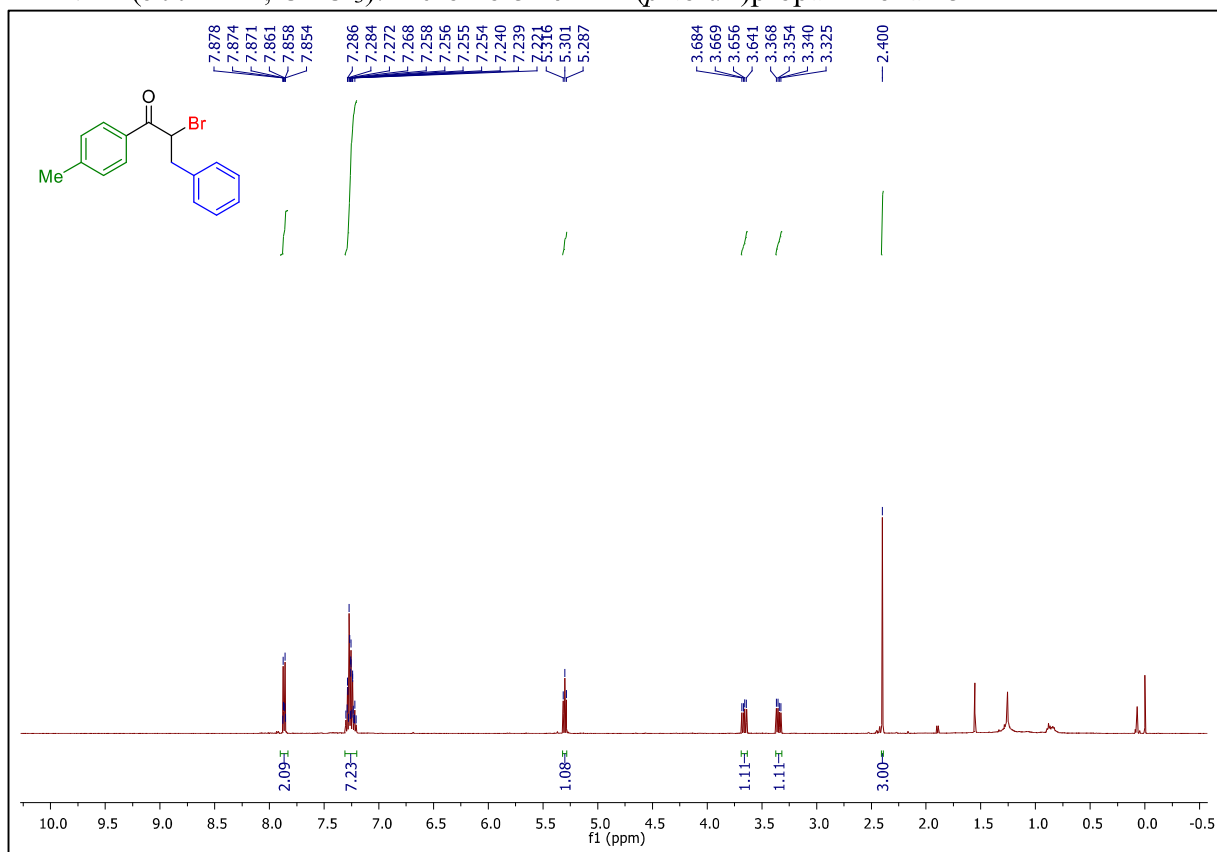
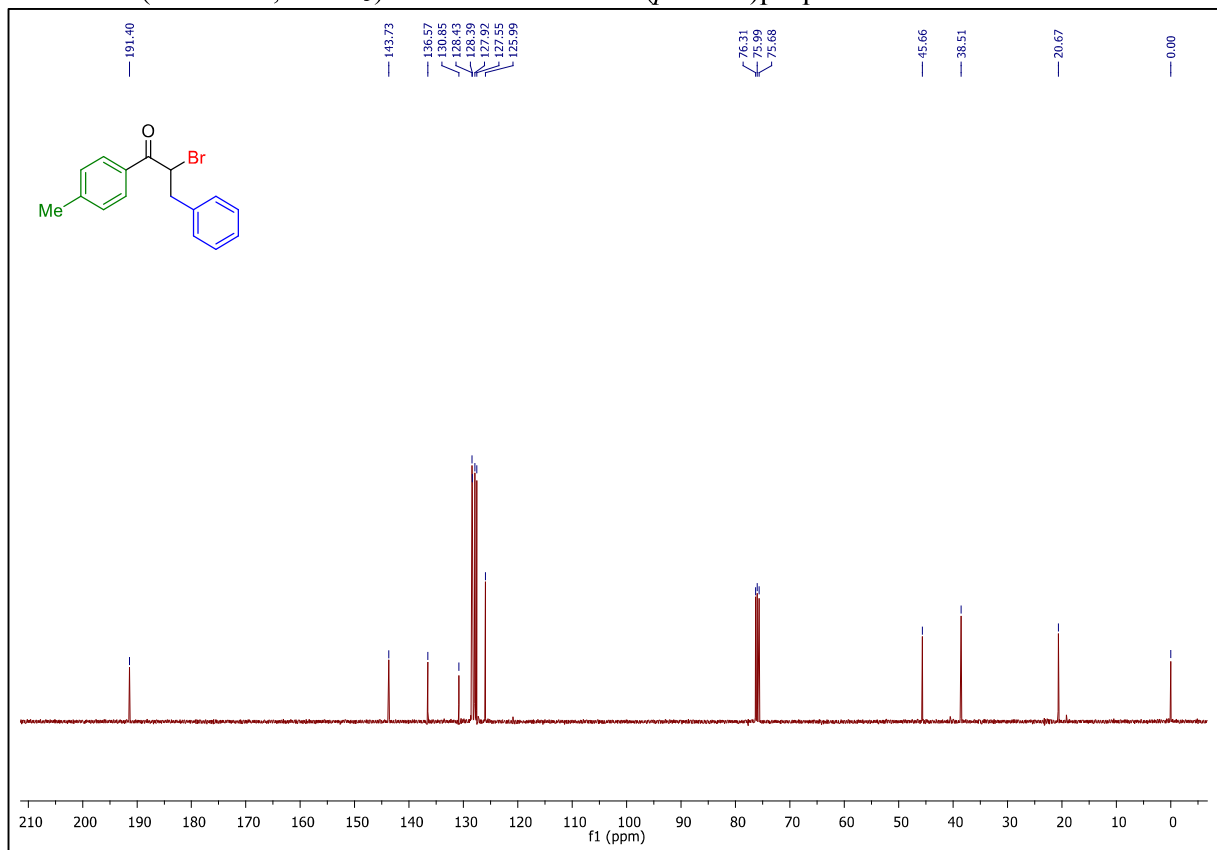
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-bromo-1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropan-1-ona **151**

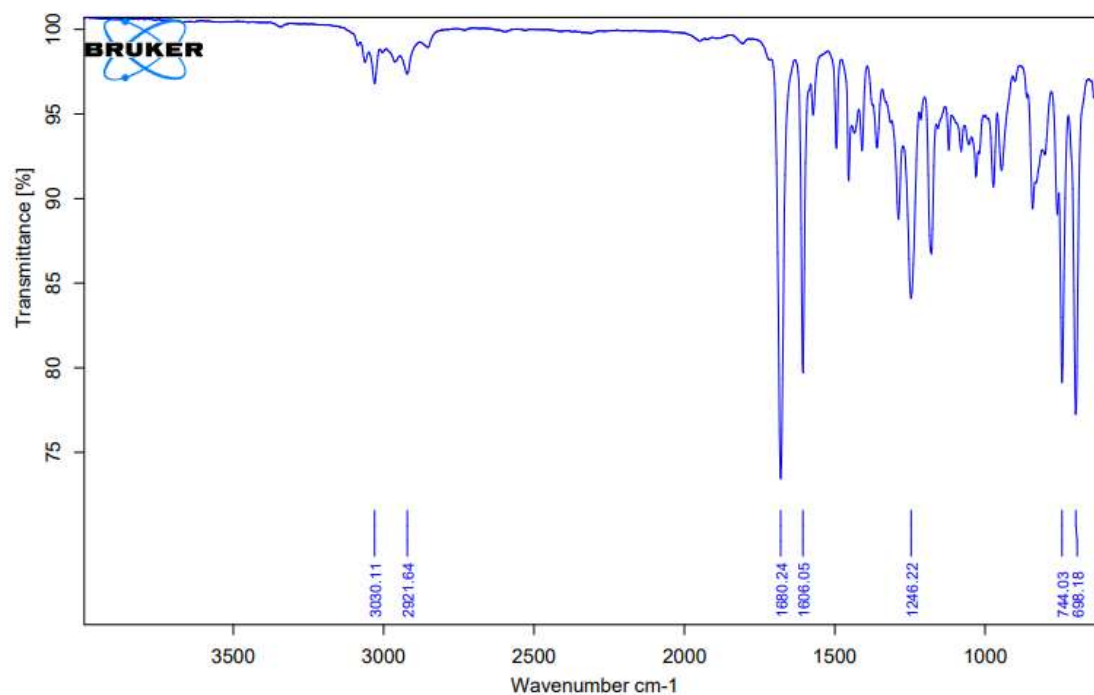
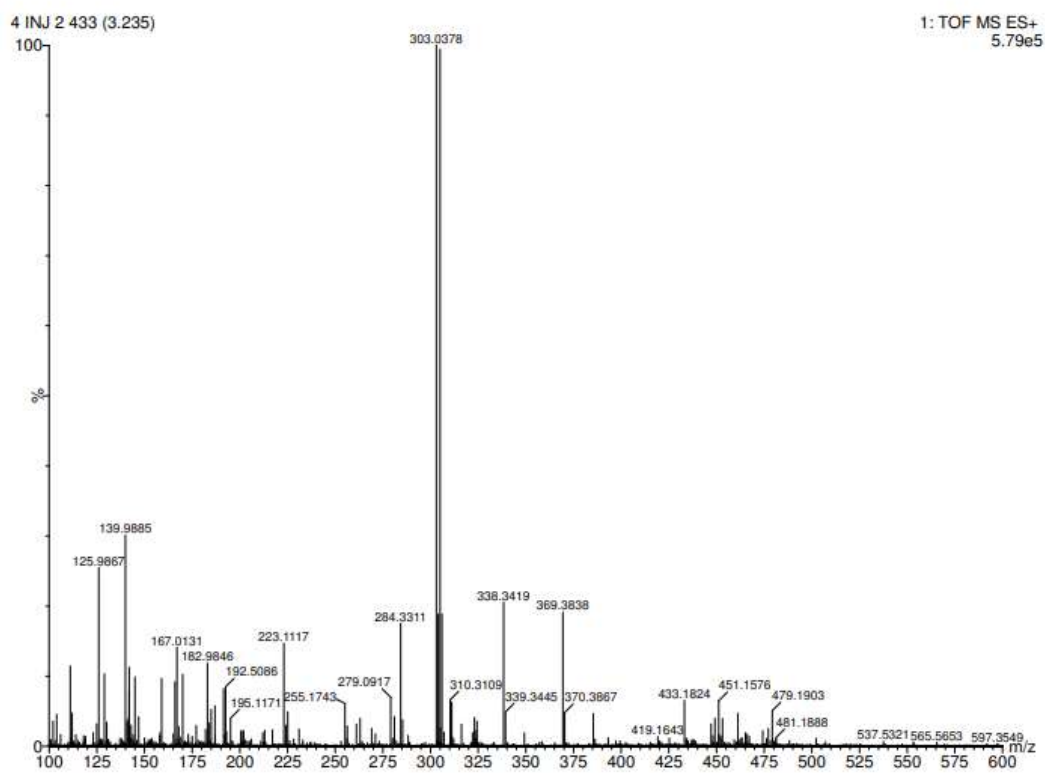


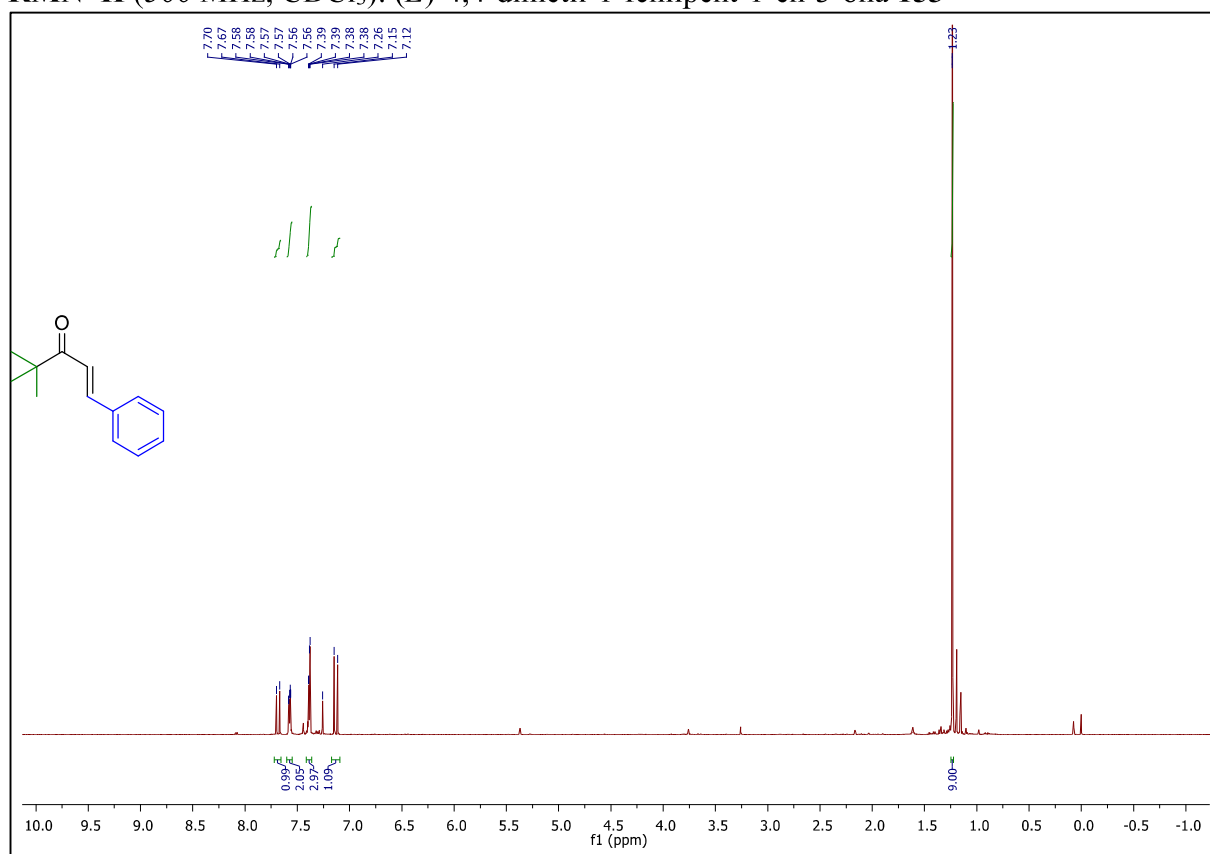
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-bromo-1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropan-1-ona **151**HRMS (ESI-TOF) 2-bromo-1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropan-1-ona **151**

21-06-2017 amostra3_170621110520 #1-27 RT: 0.00-0.71 AV: 27 NL: 4.69E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]

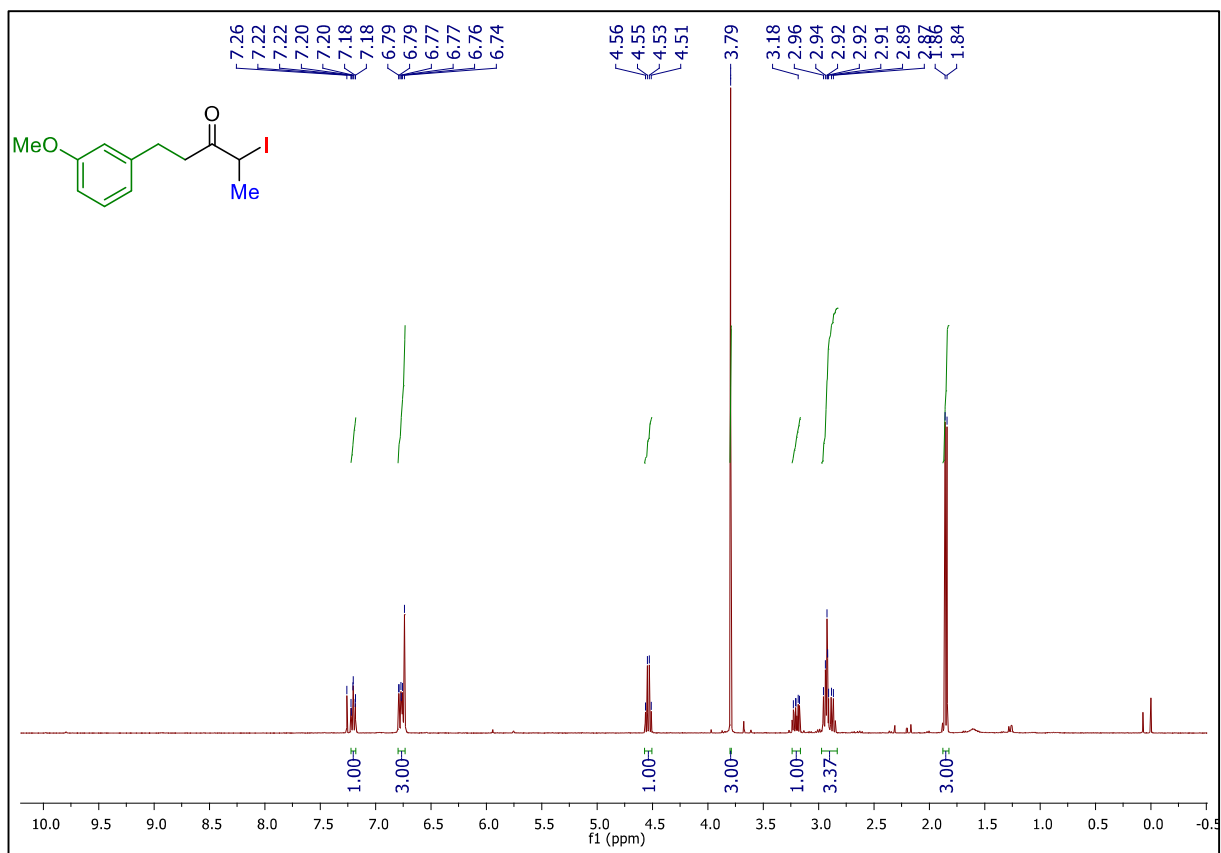


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-bromo-3-fenil-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **152**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-bromo-3-fenil-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **152**

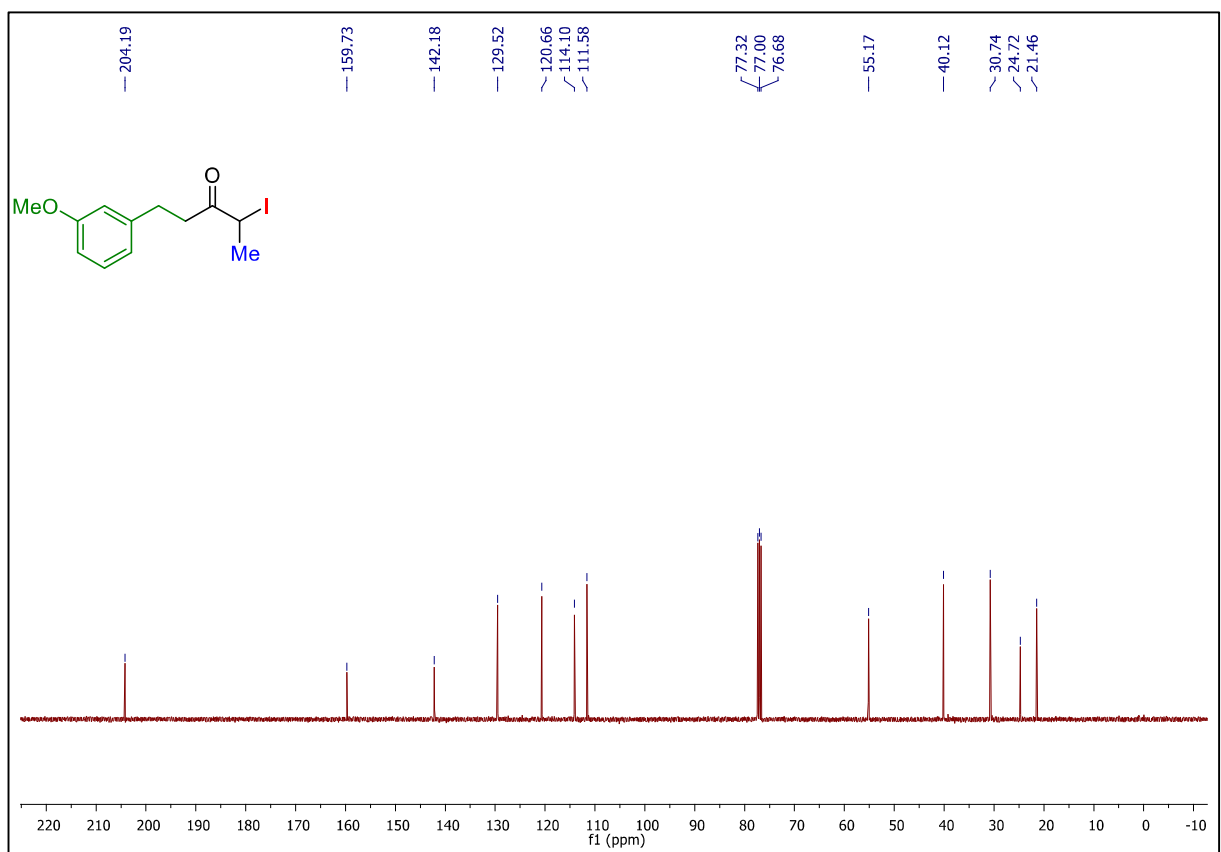
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-bromo-3-fenil-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **152**HRMS (ESI-TOF) 2-bromo-3-fenil-1-(*p*-toluil)propan-1-ona **152**

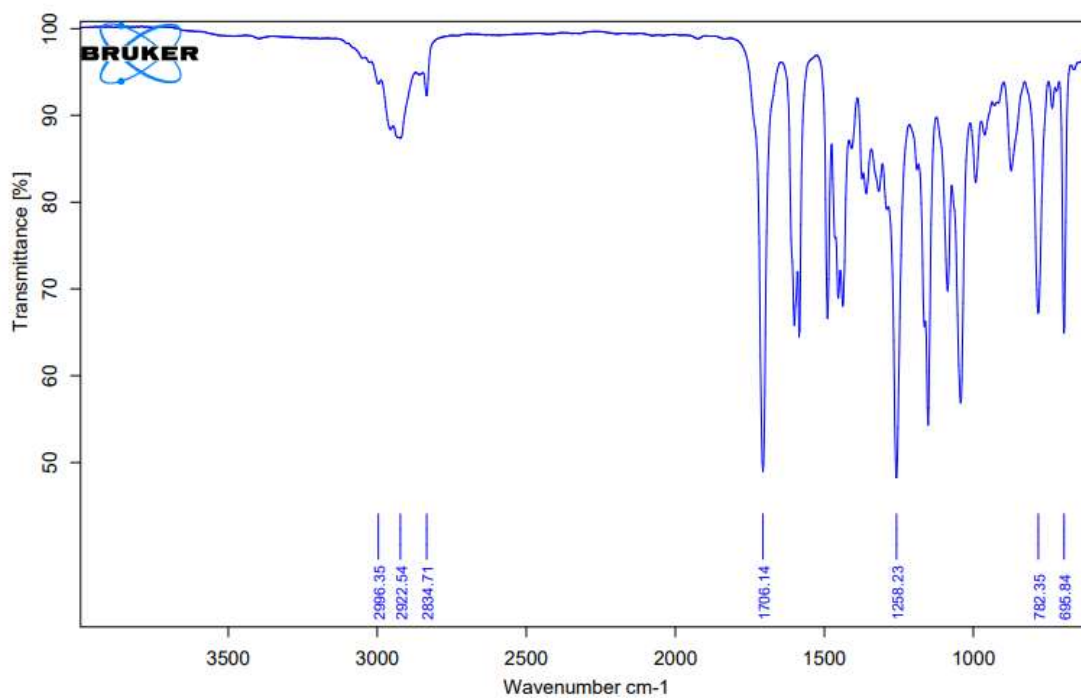
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): (*E*)-4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona **153**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4-Iodo-1-(3-metóxiifenil)pentan-3-ona **154**

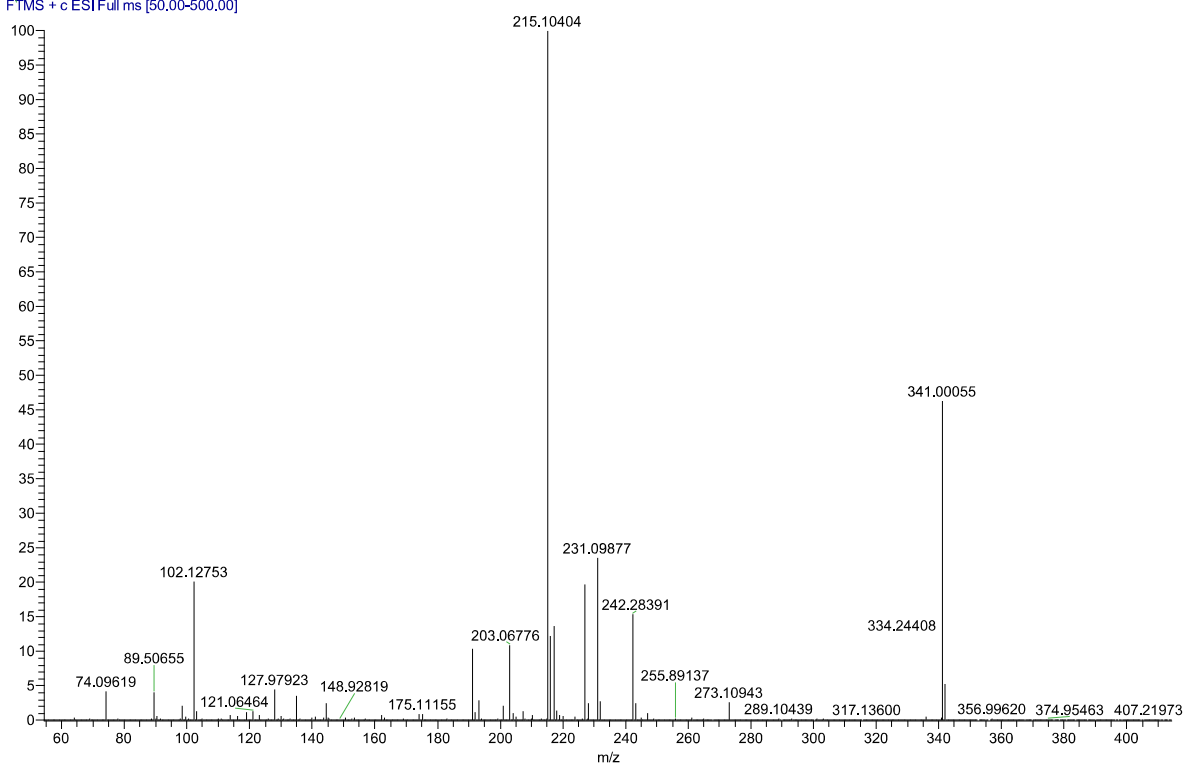


RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 4-Iodo-1-(3-metóxiifenil)pentan-3-ona **154**

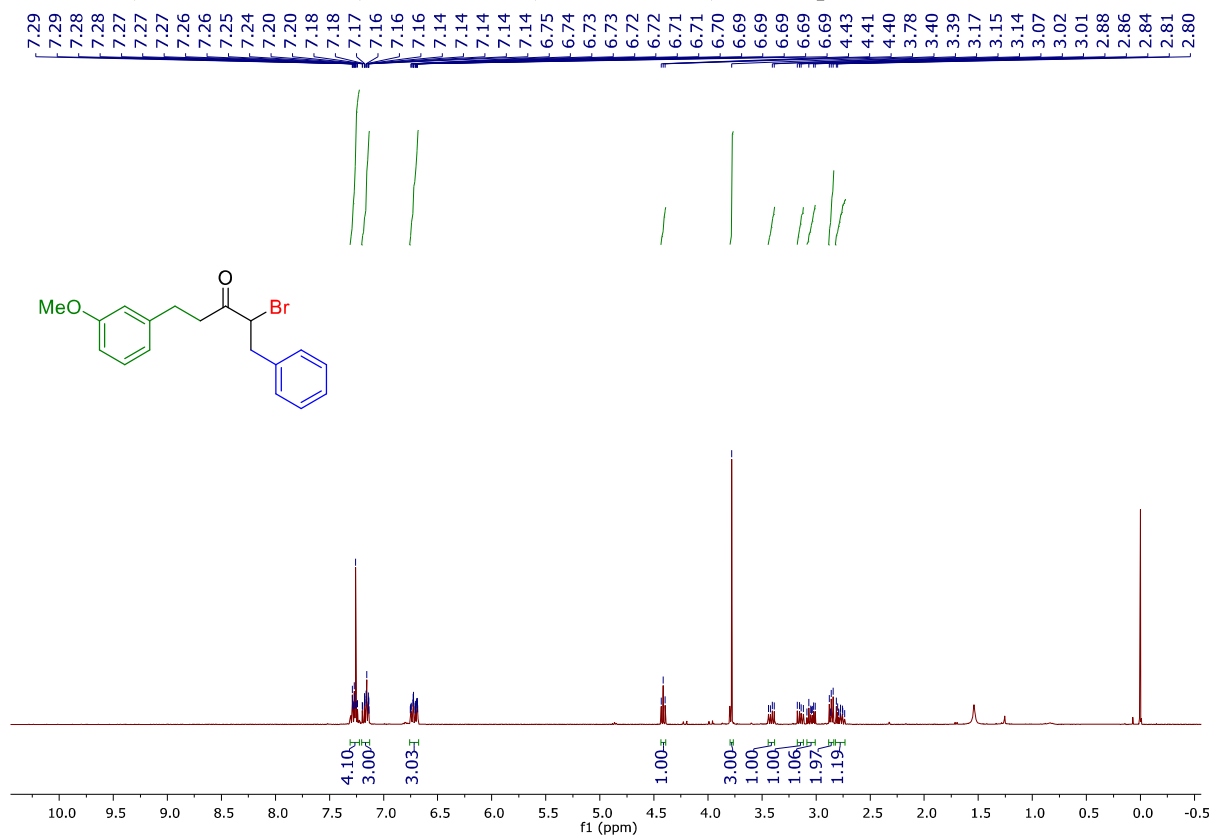


IV ν_{\max} (cm⁻¹): 4-Iodo-1-(3-metóxfenil)pentan-3-ona **154**HRMS (ESI-TOF) 4-Iodo-1-(3-metóxfenil)pentan-3-ona **154**

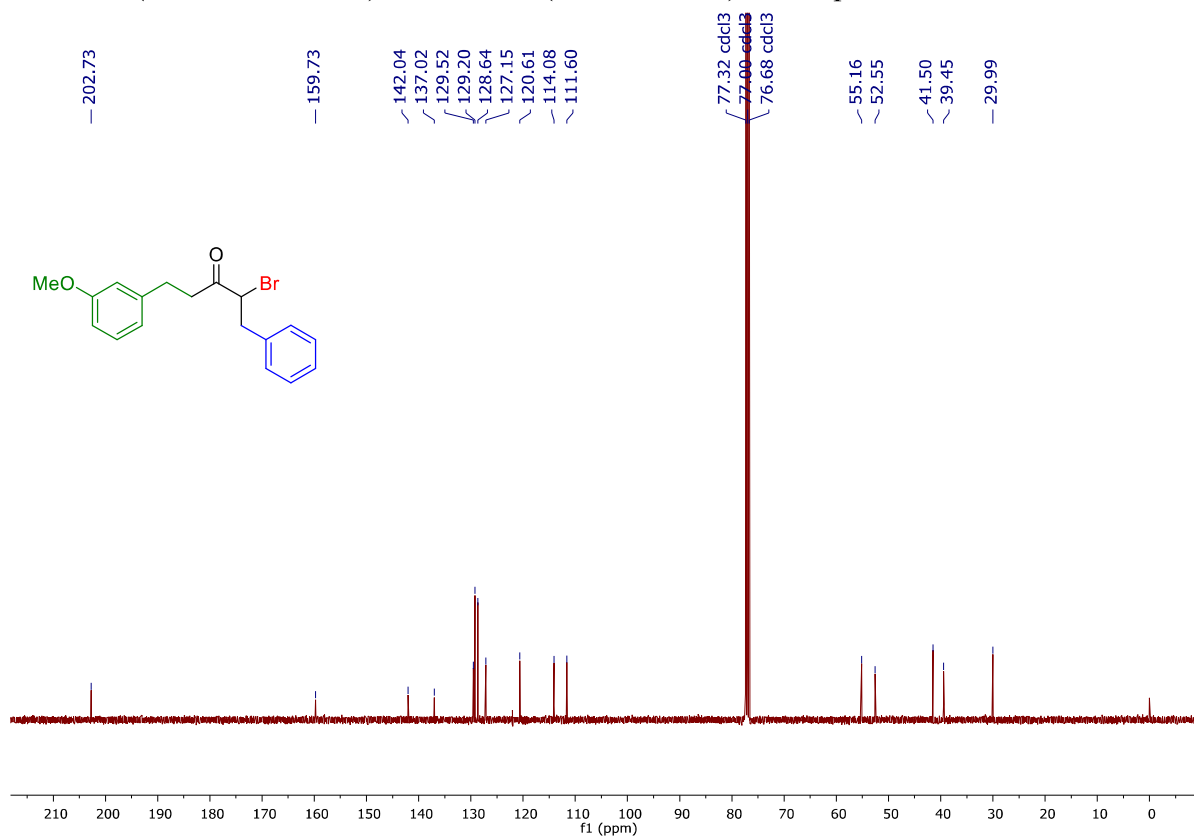
21-06-2017 amostra1 correta #1-25 RT: 0.02-0.67 AV: 25 NL: 1.03E7
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]



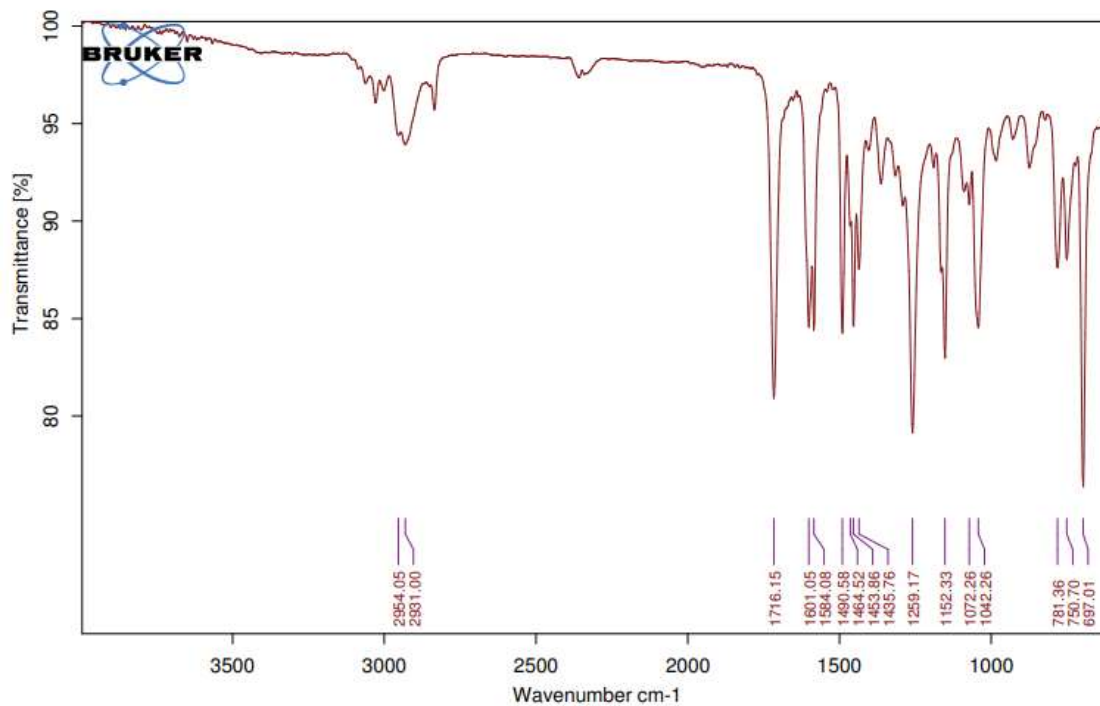
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-bromo-5-(3-metóxiifenil)-1-fenilpentan-3-ona **155**



RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-bromo-5-(3-metóxiifenil)-1-fenilpentan-3-ona **155**

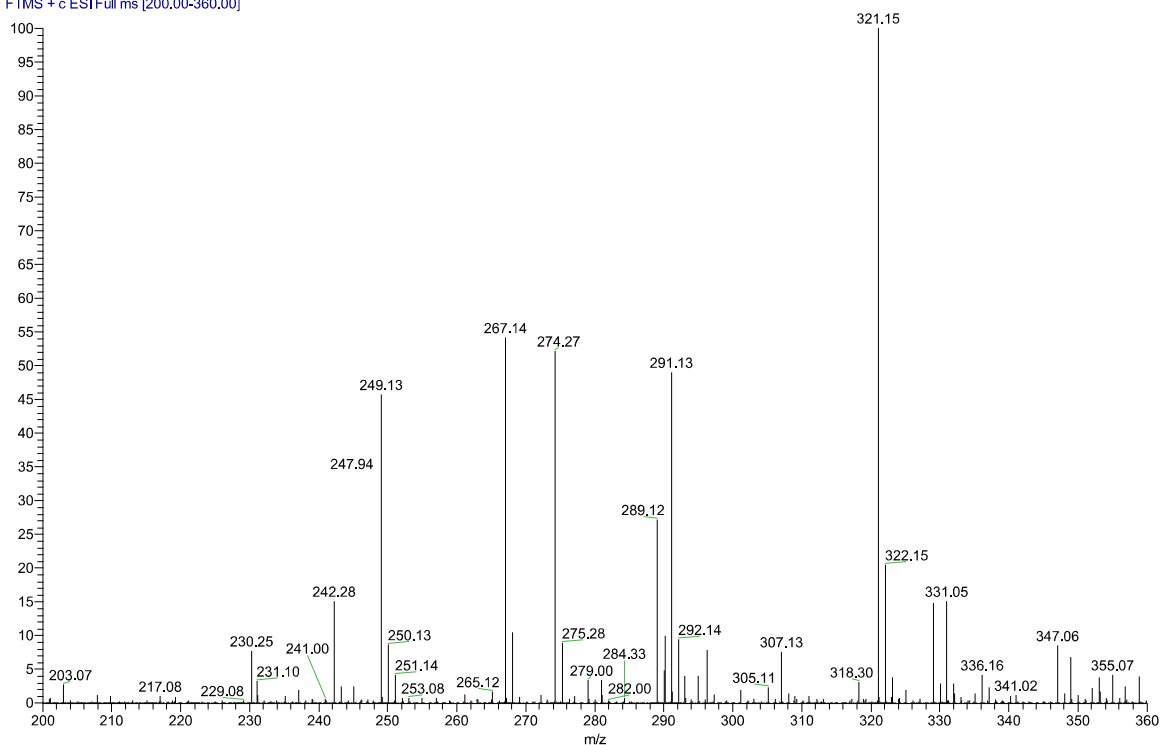


IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2-bromo-5-(3-metóxfenil)-1-fenilpentan-3-ona **155**

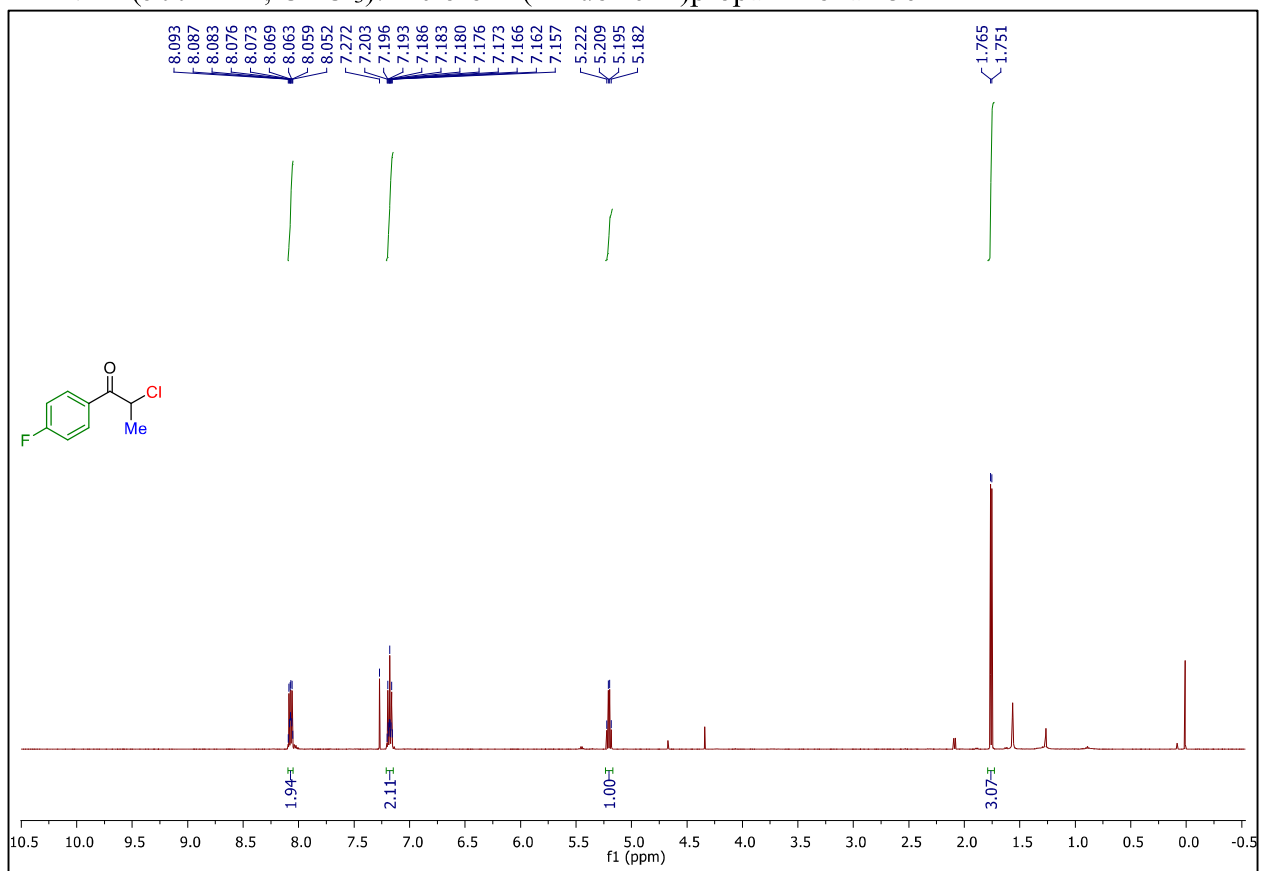


HRMS (ESI-TOF) 2-bromo-5-(3-metóxfenil)-1-fenilpentan-3-ona **155**

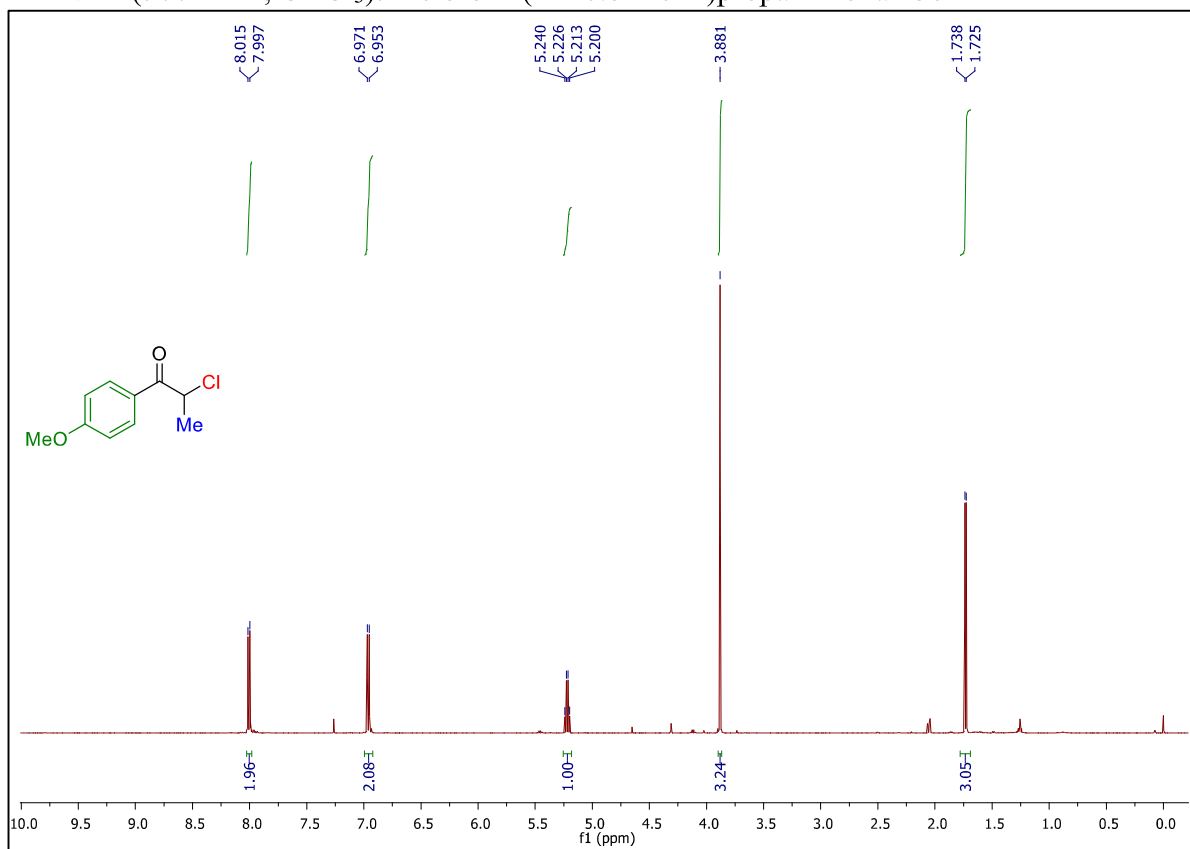
27-07-2014 amostra unica Rafael #1-93 RT: 0.00-0.70 AV: 93 NL: 1.59E7
T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-360.00]

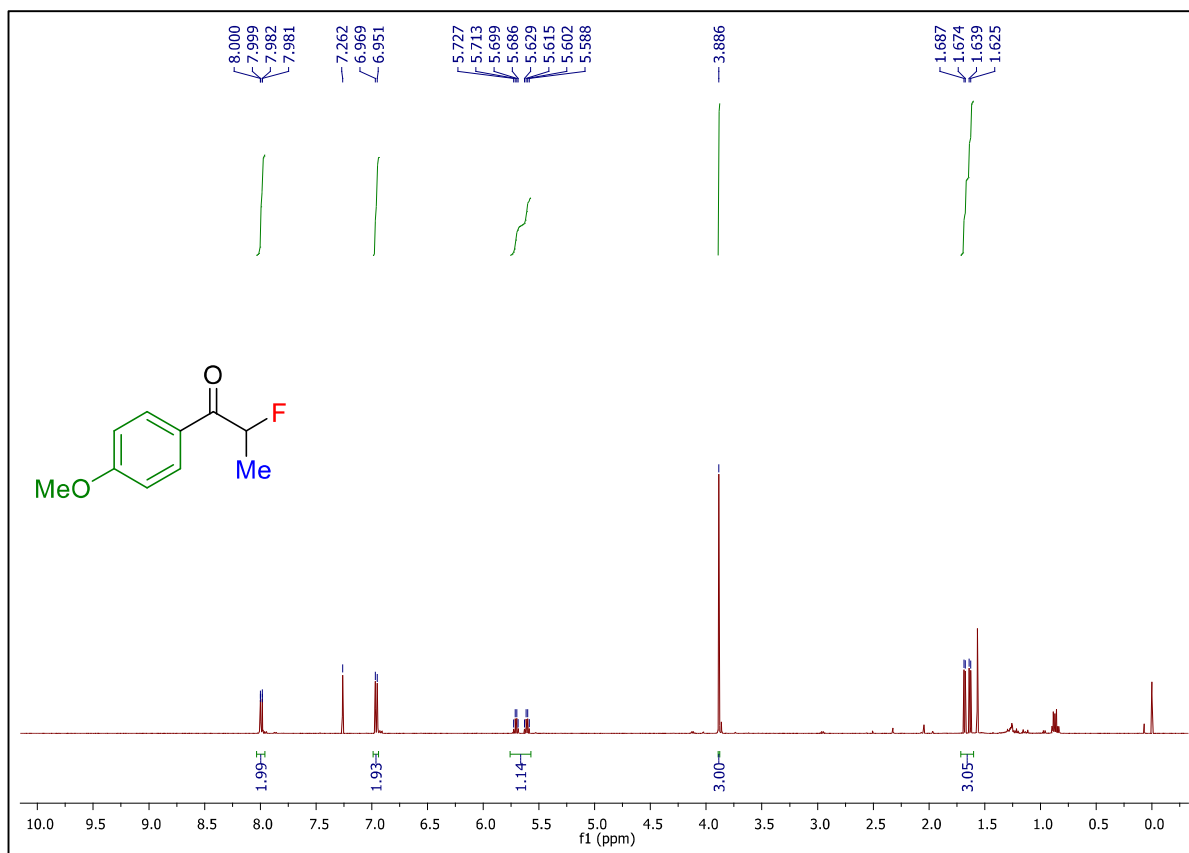
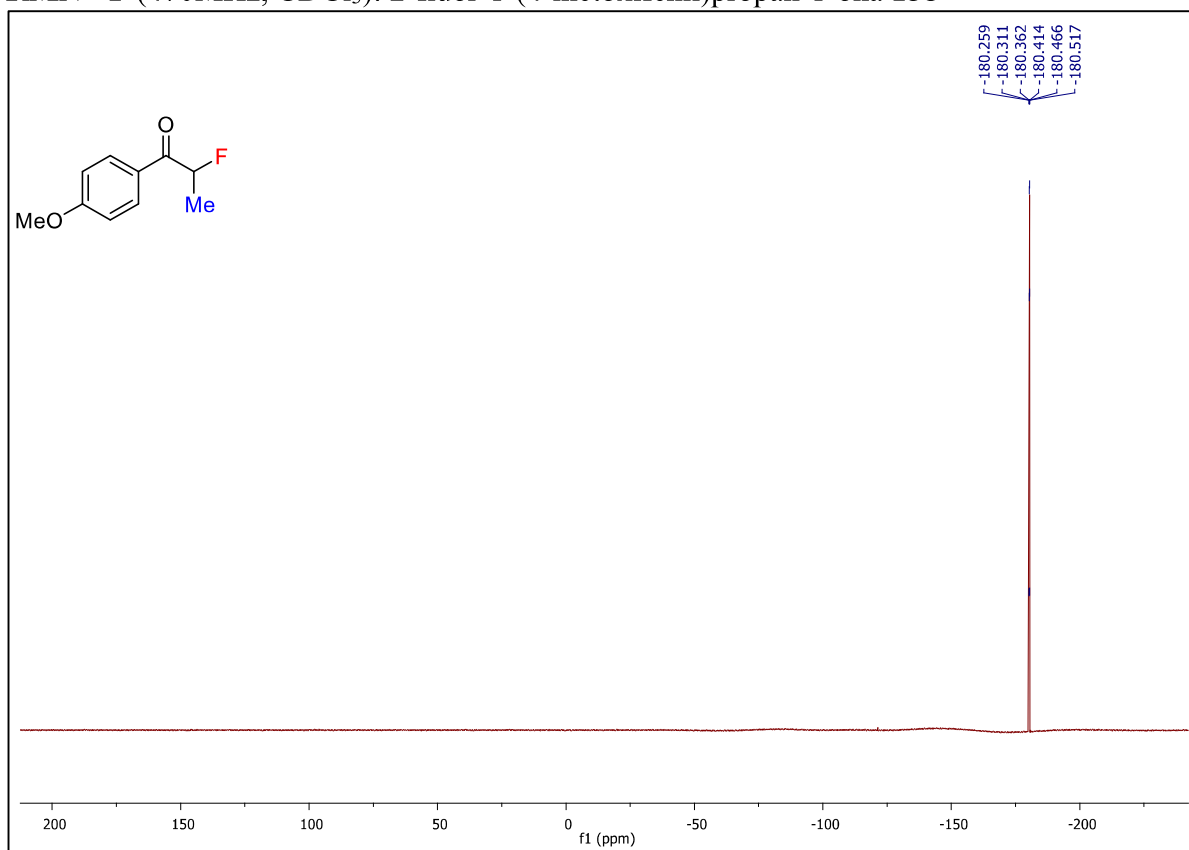


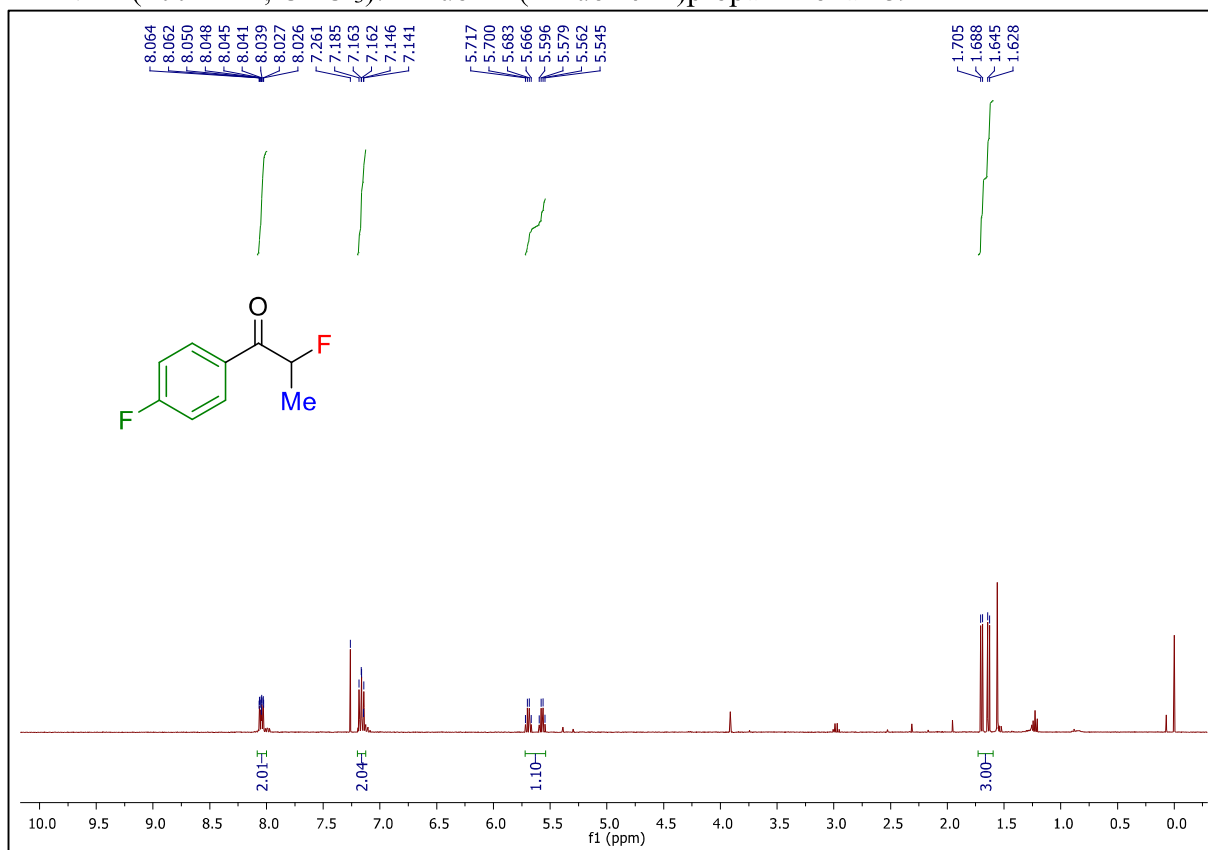
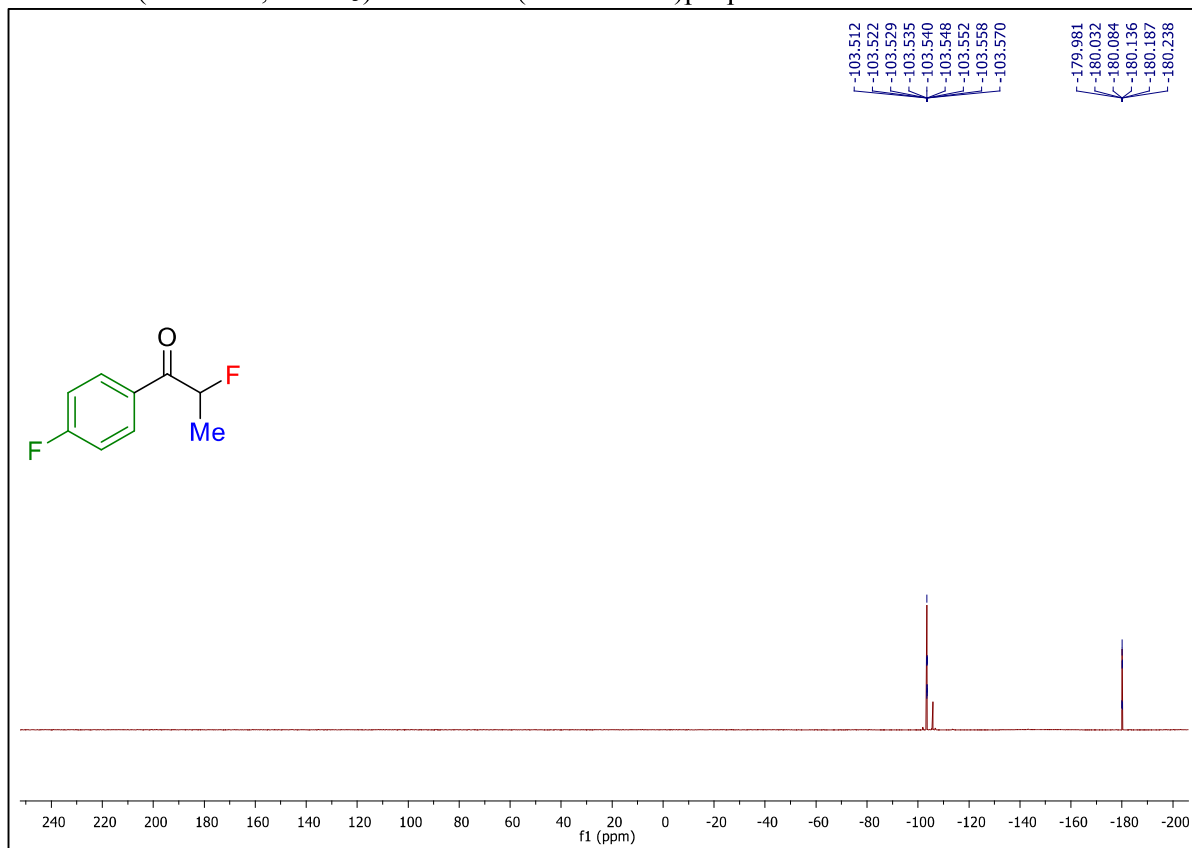
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-cloro-1-(4-fluorfenil)propan-1-ona **156**

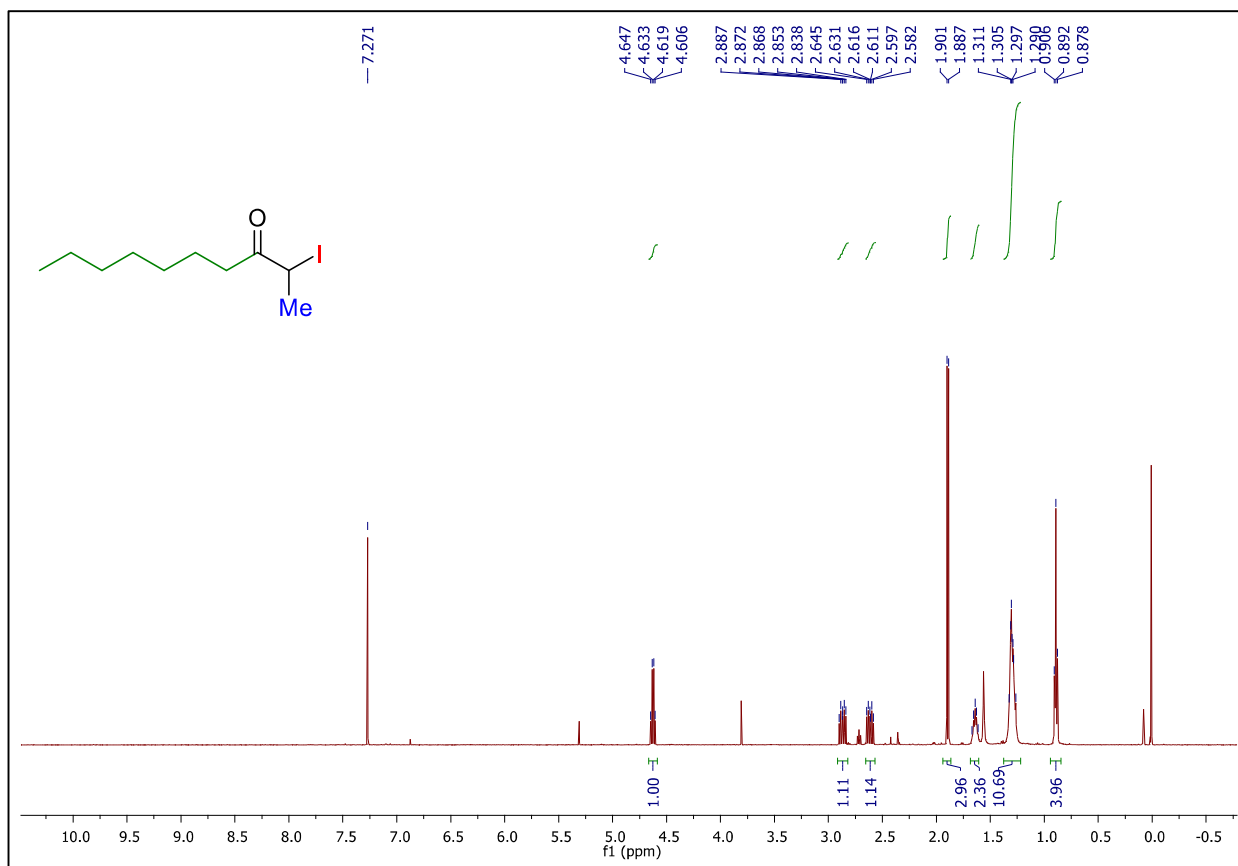


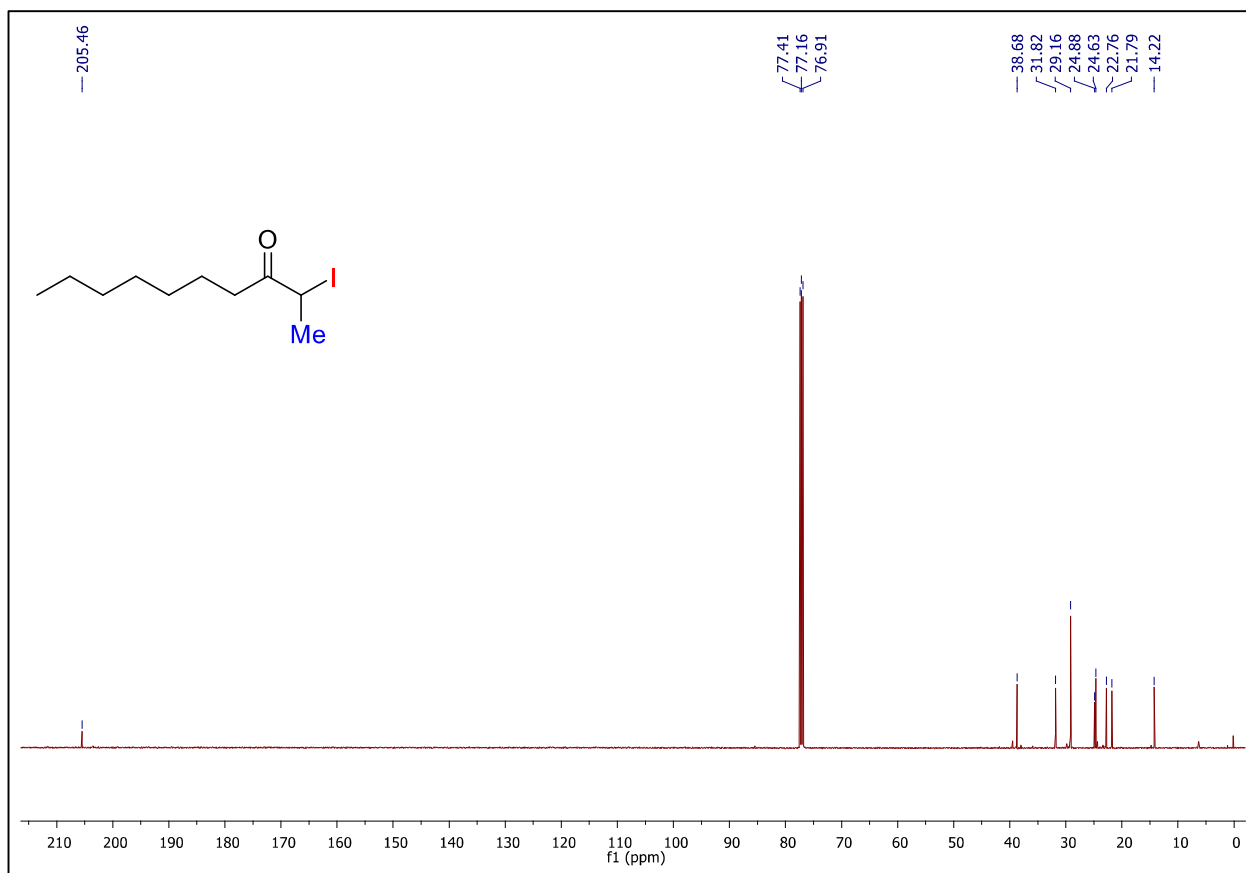
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-cloro-1-(4-metóxi)fenil)propan-1-ona **156**

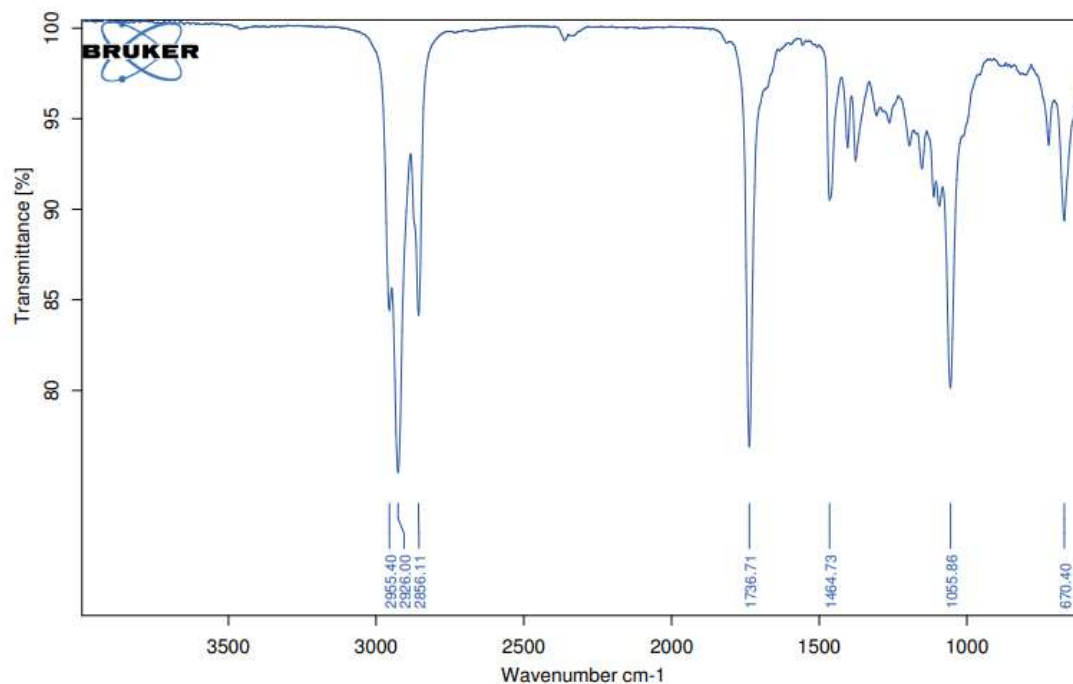
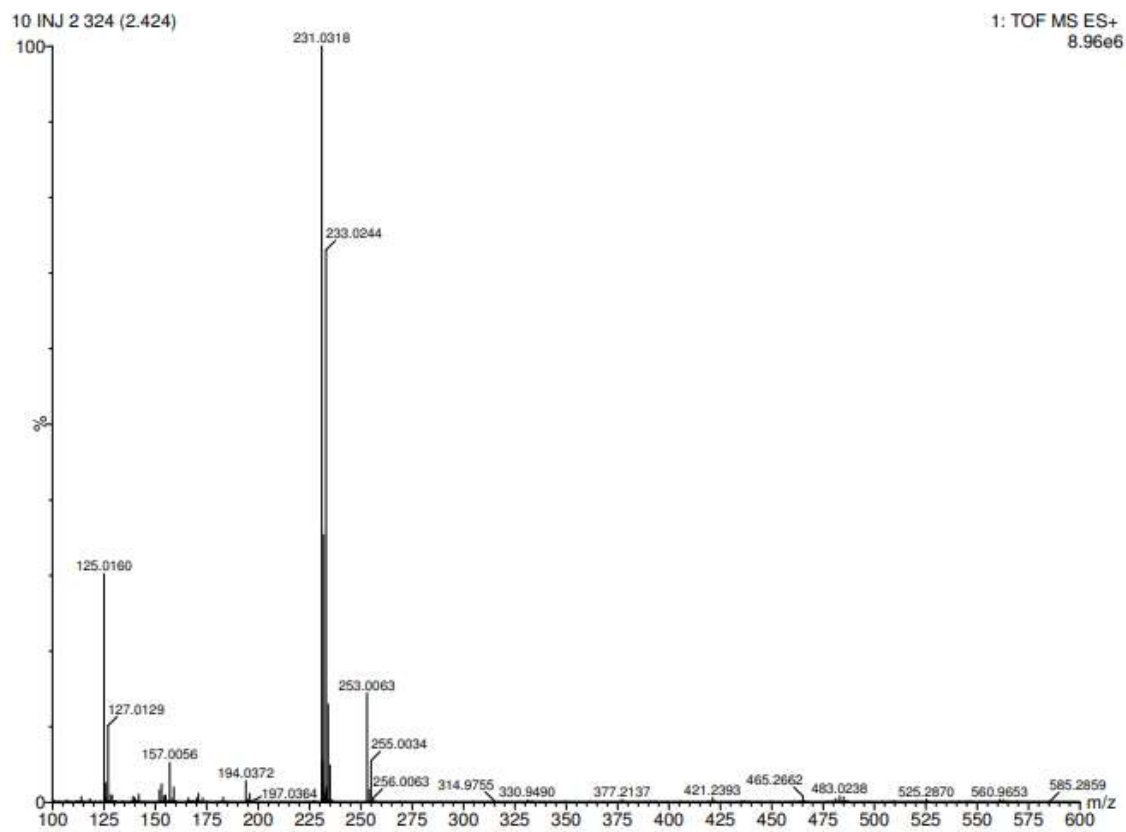


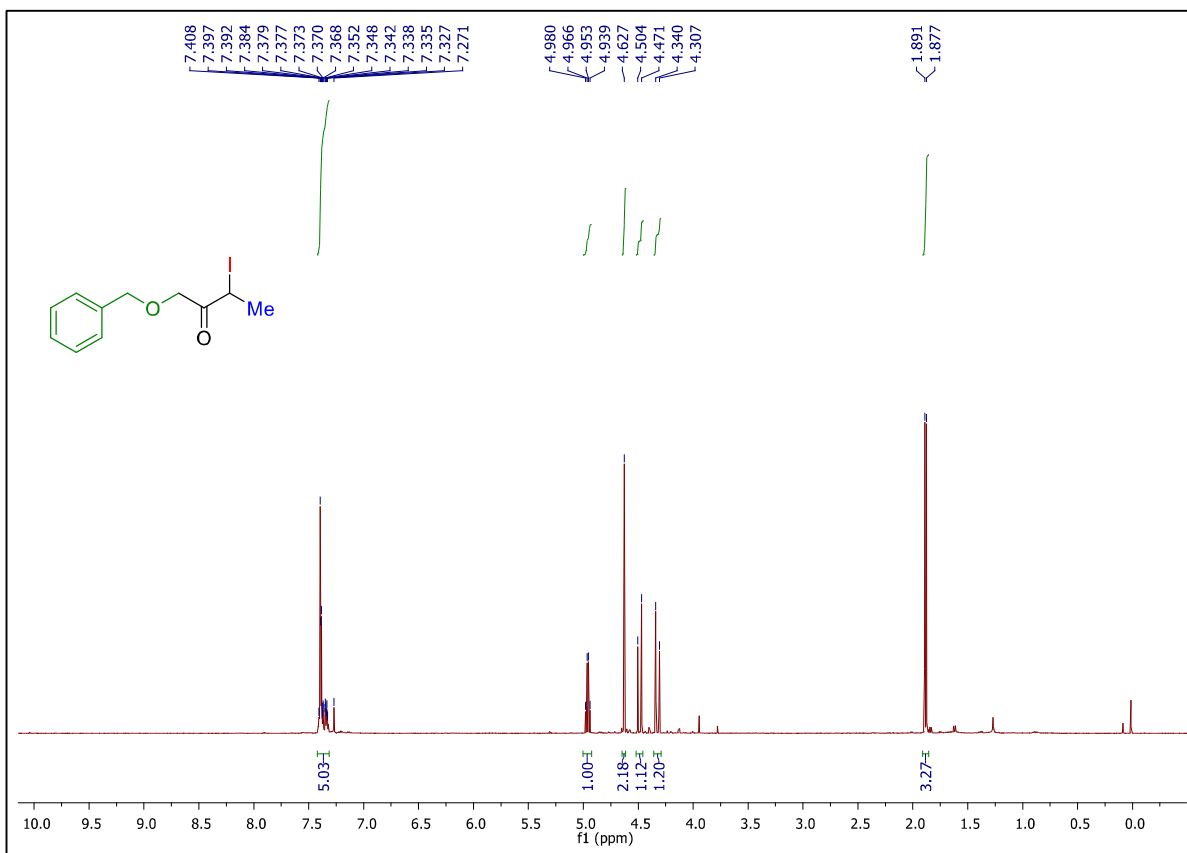
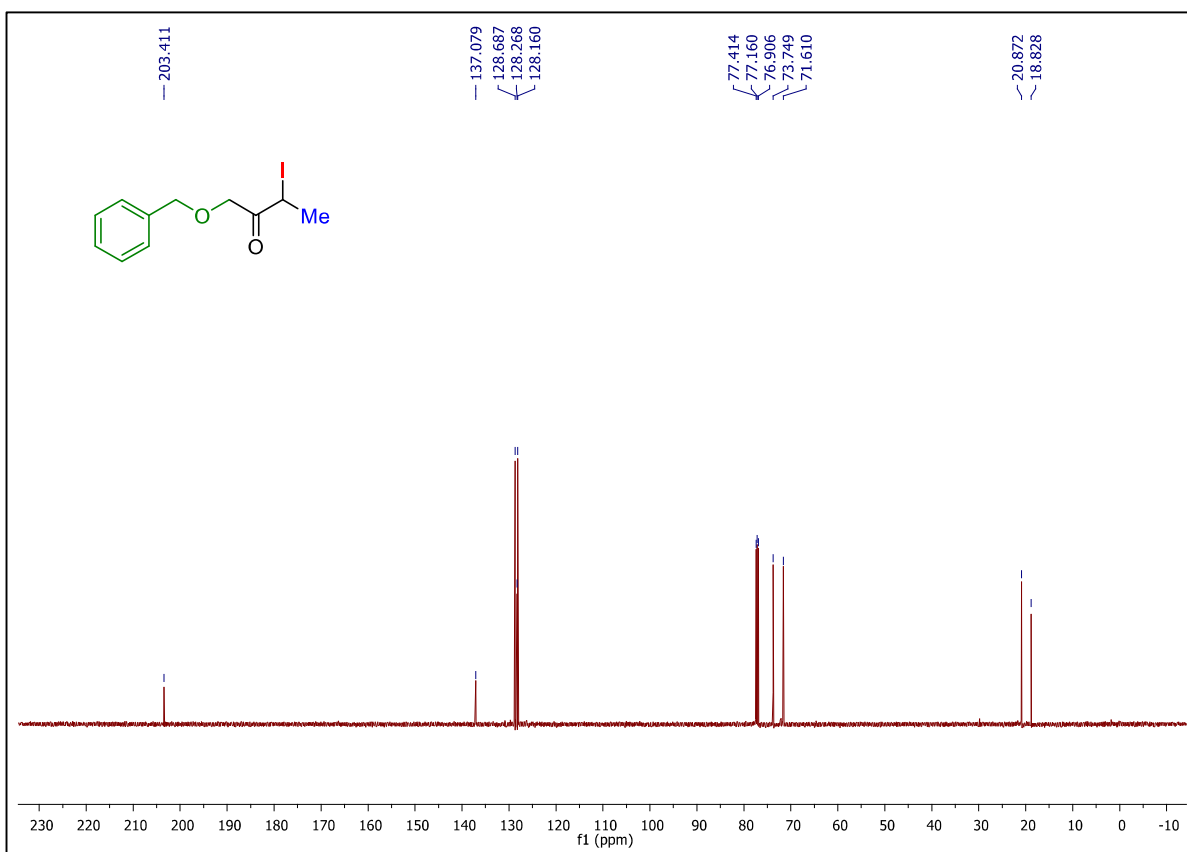
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-metóxiifenil)propan-1-ona **158**RMN ^{19}F (470MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-metóxiifenil)propan-1-ona **158**

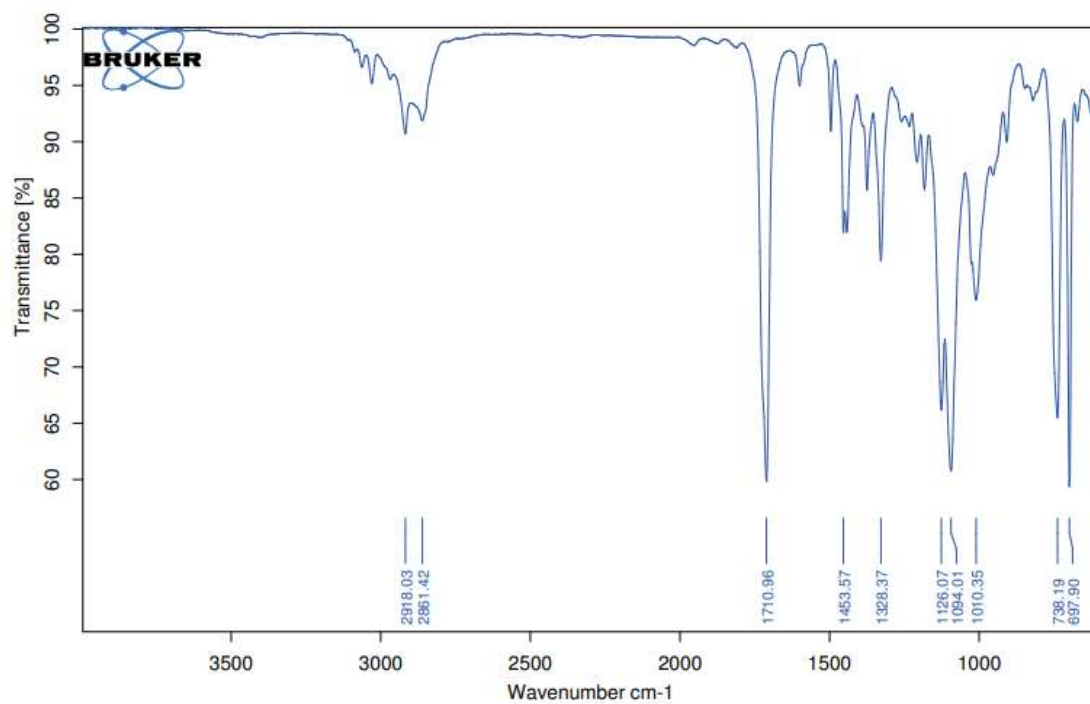
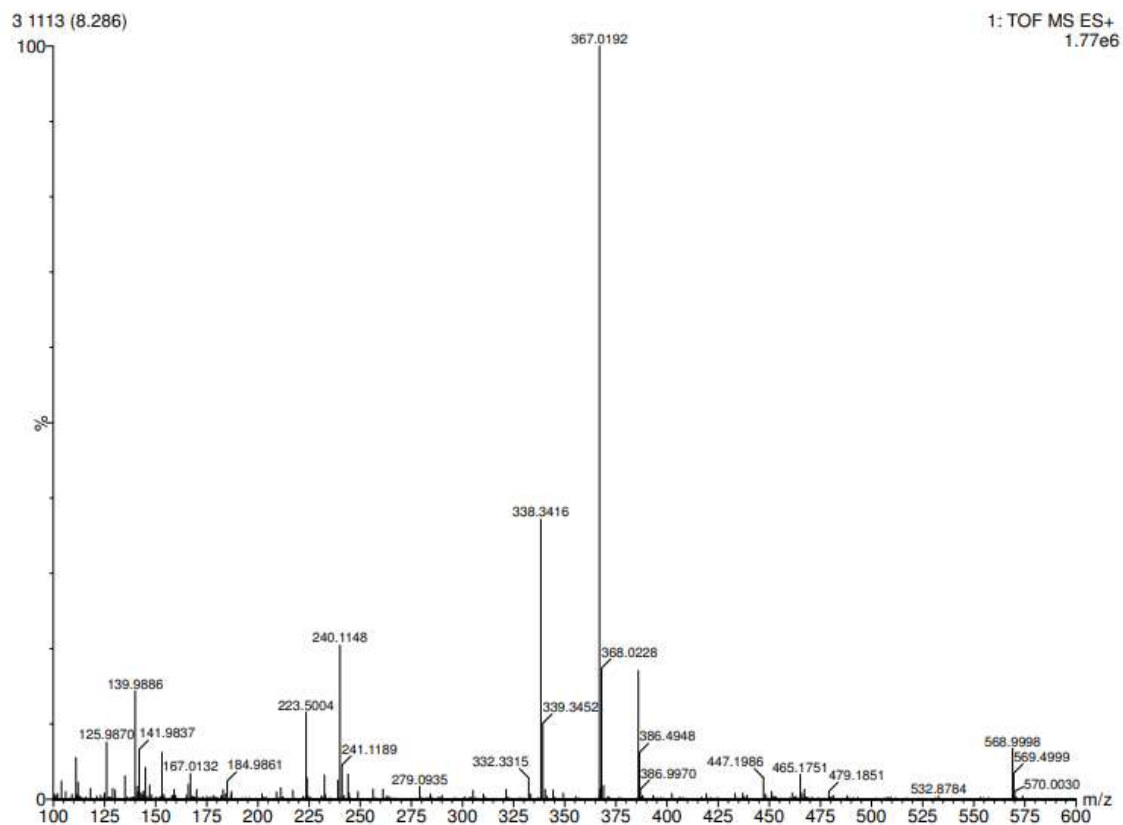
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)propan-1-ona **159**RMN ^{19}F (470MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)propan-1-ona **159**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-iododecan-3-ona **160**

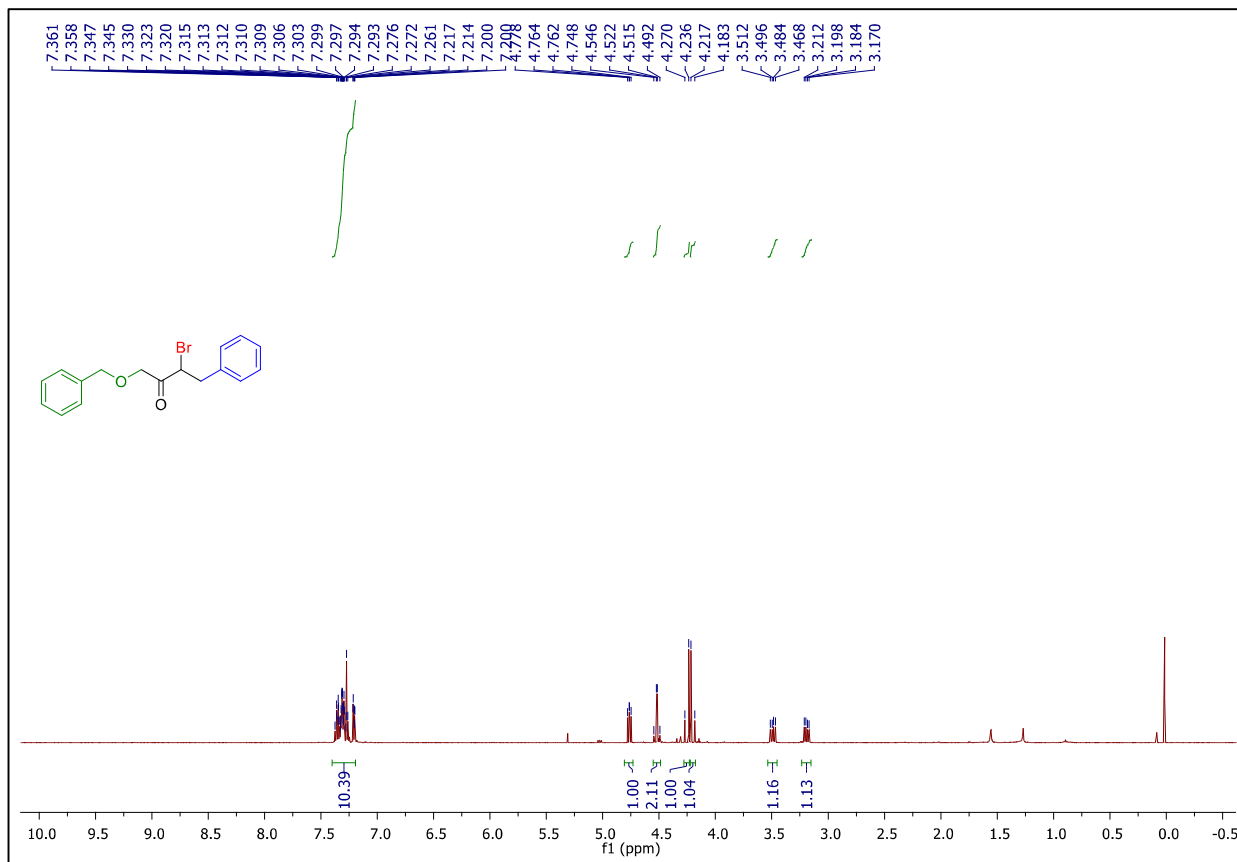
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-iododecan-3-ona **160**

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-iododecan-3-ona **160**HRMS (ESI-Orbitrap) 2-iododecan-3-ona **160**

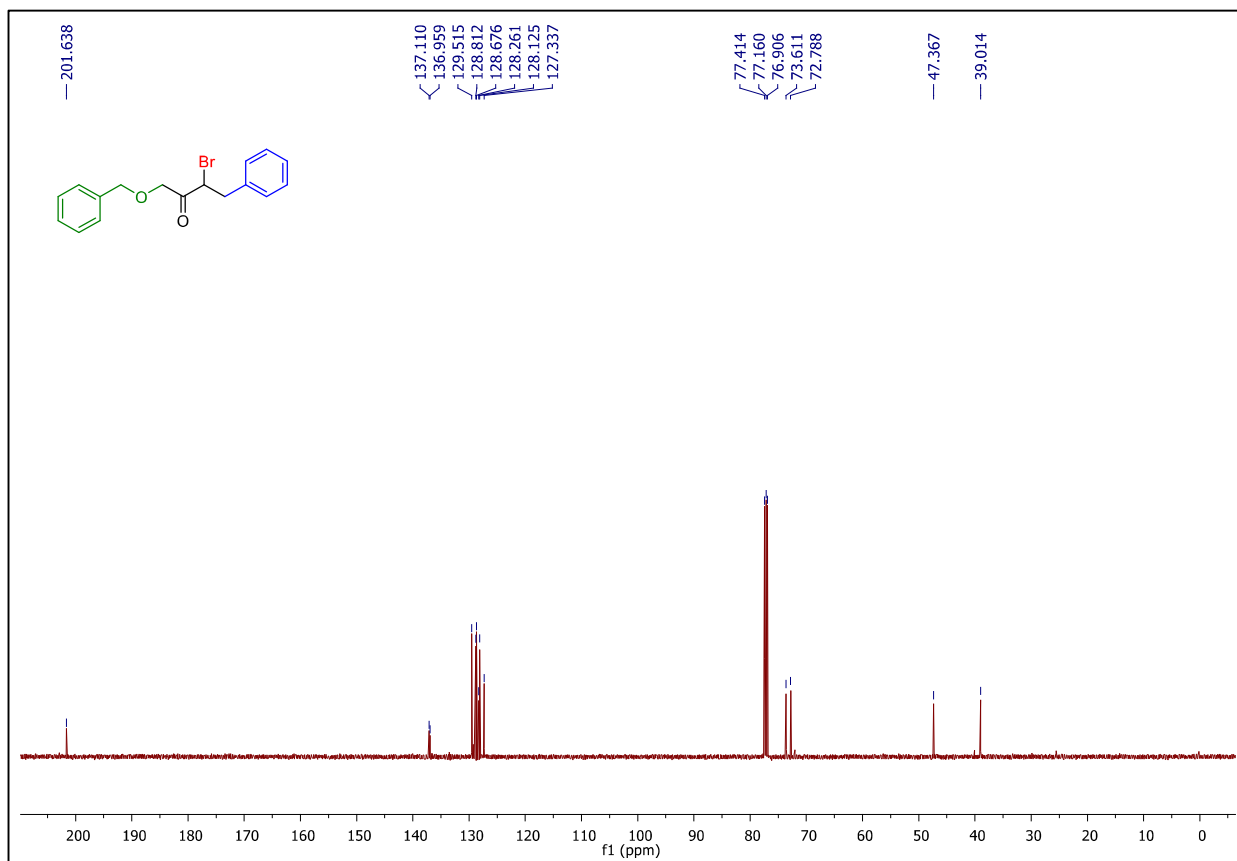
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-(benziloxi)-3-iodobutan-2-ona **162**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(benziloxi)-3-iodobutan-2-ona **162**

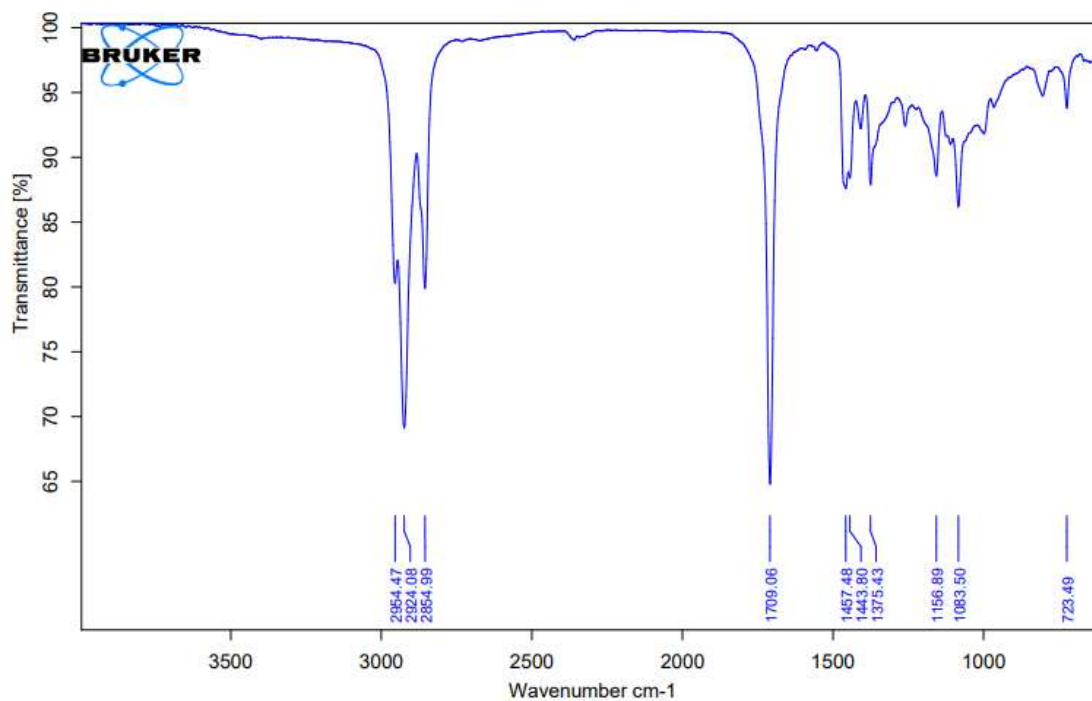
IV ν_{\max} (cm⁻¹): 1-(benziloxi)-3-iodobutan-2-ona **42**HRMS (ESI-Orbitrap) 1-(benziloxi)-3-iodobutan-2-ona **42**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-(benziloxi)-3-bromo-4-fenilbutan-2-ona **161**

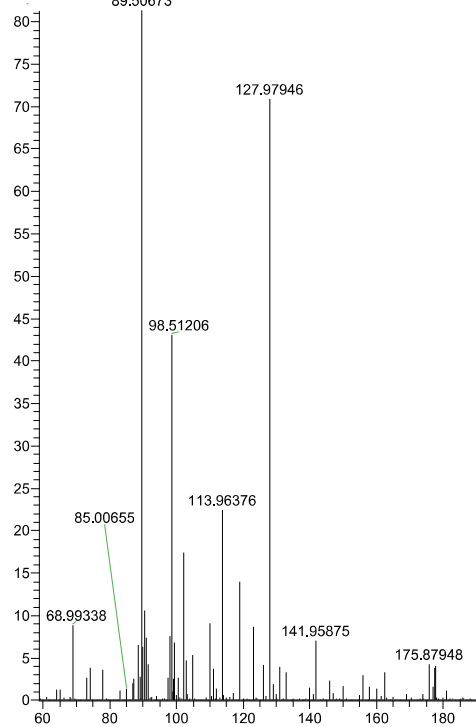


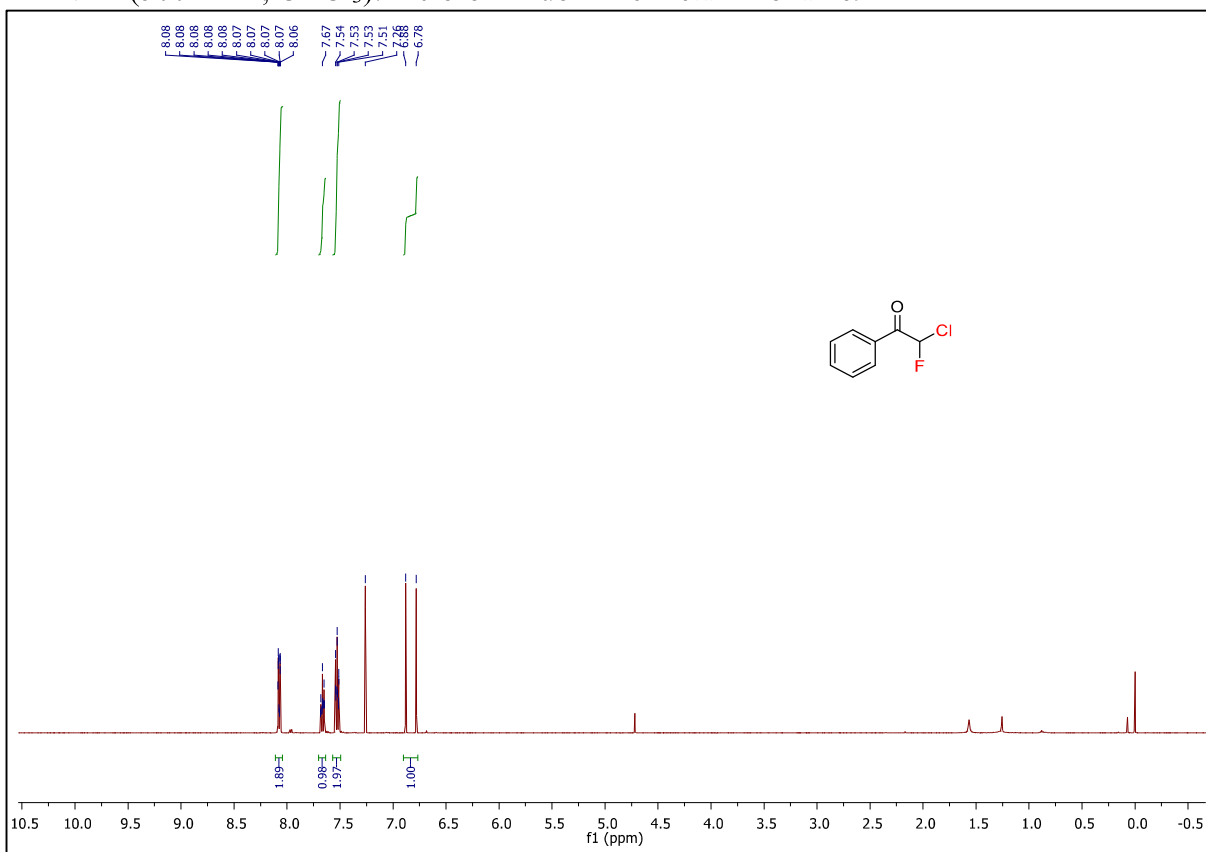
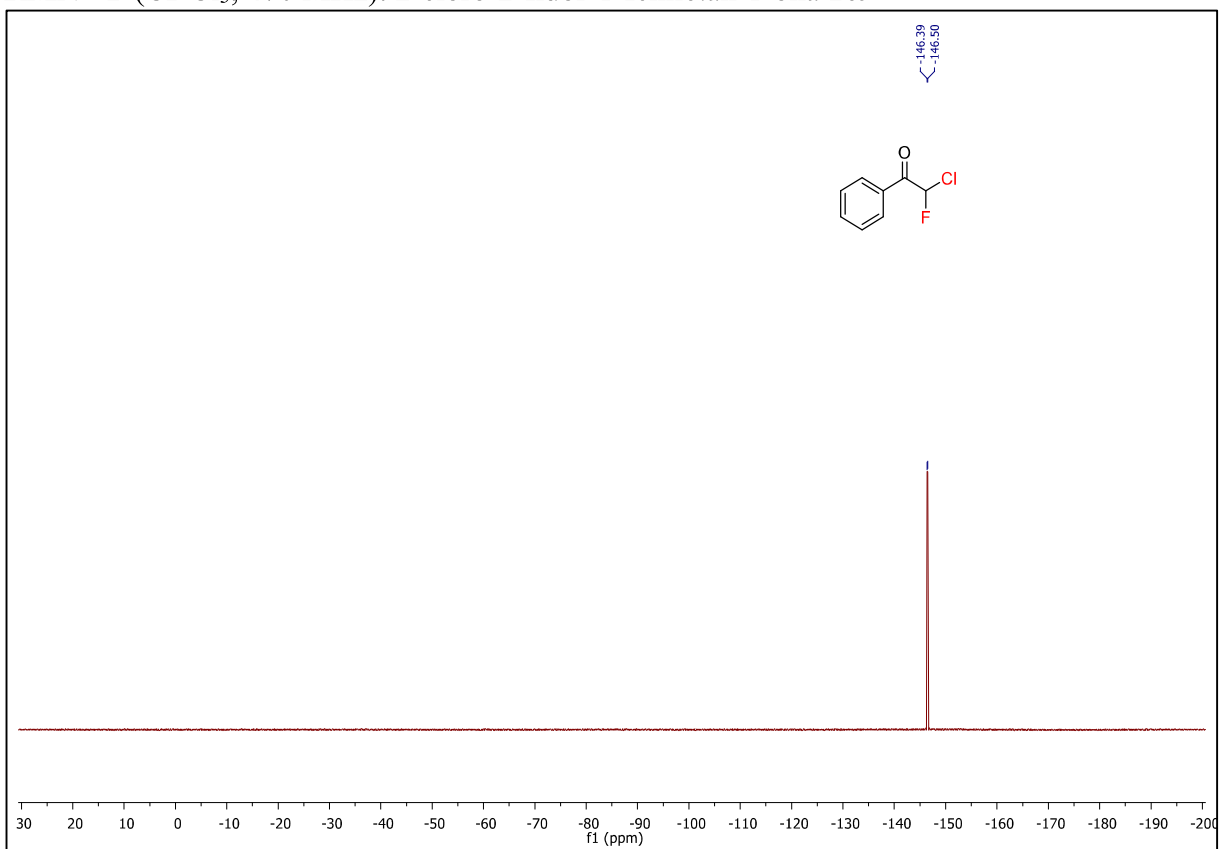
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-(benziloxi)-3-bromo-4-fenilbutan-2-ona **161**

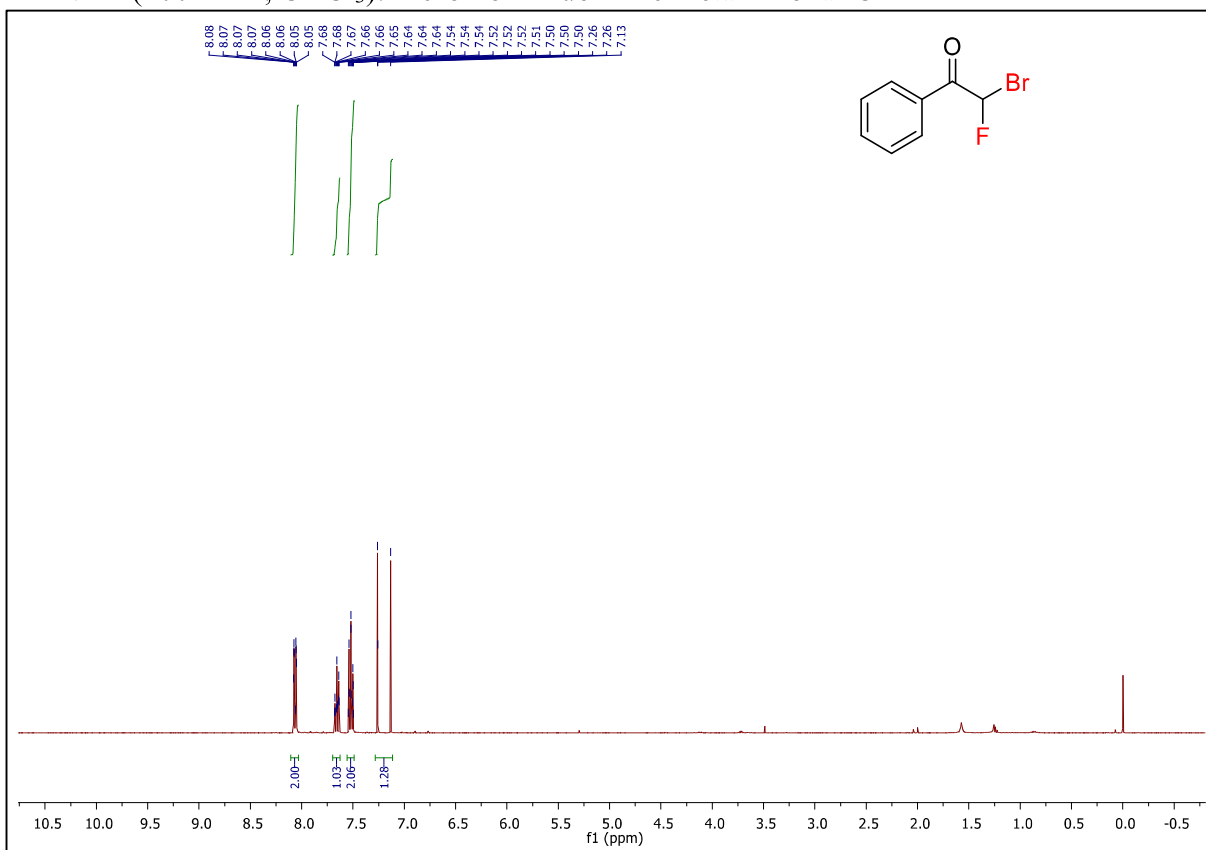
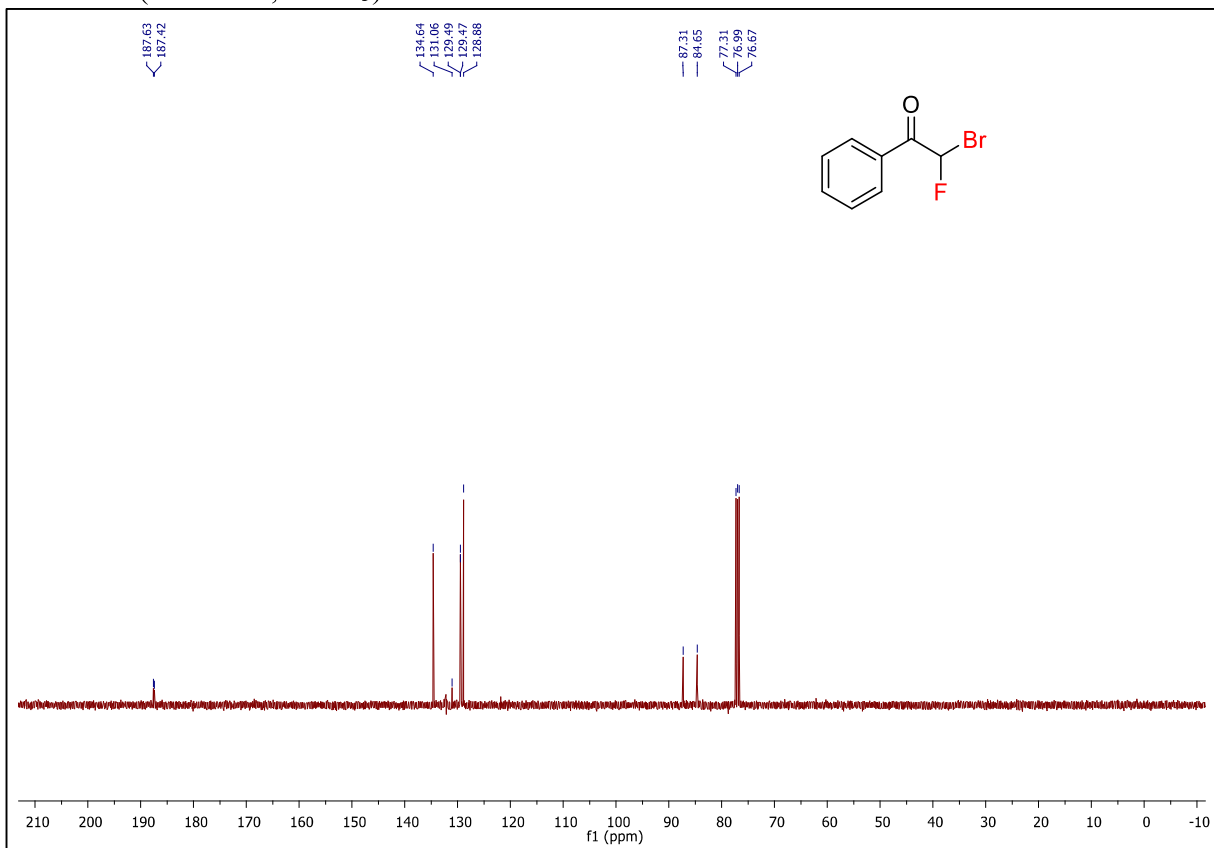


IV ν_{\max} (cm^{-1}): 1-(benziloxi)-3-bromo-4-fenilbutan-2-ona **161**HRMS (ESI-Orbitrap) 1-(benziloxi)-3-bromo-4-fenilbutan-2-ona **161**

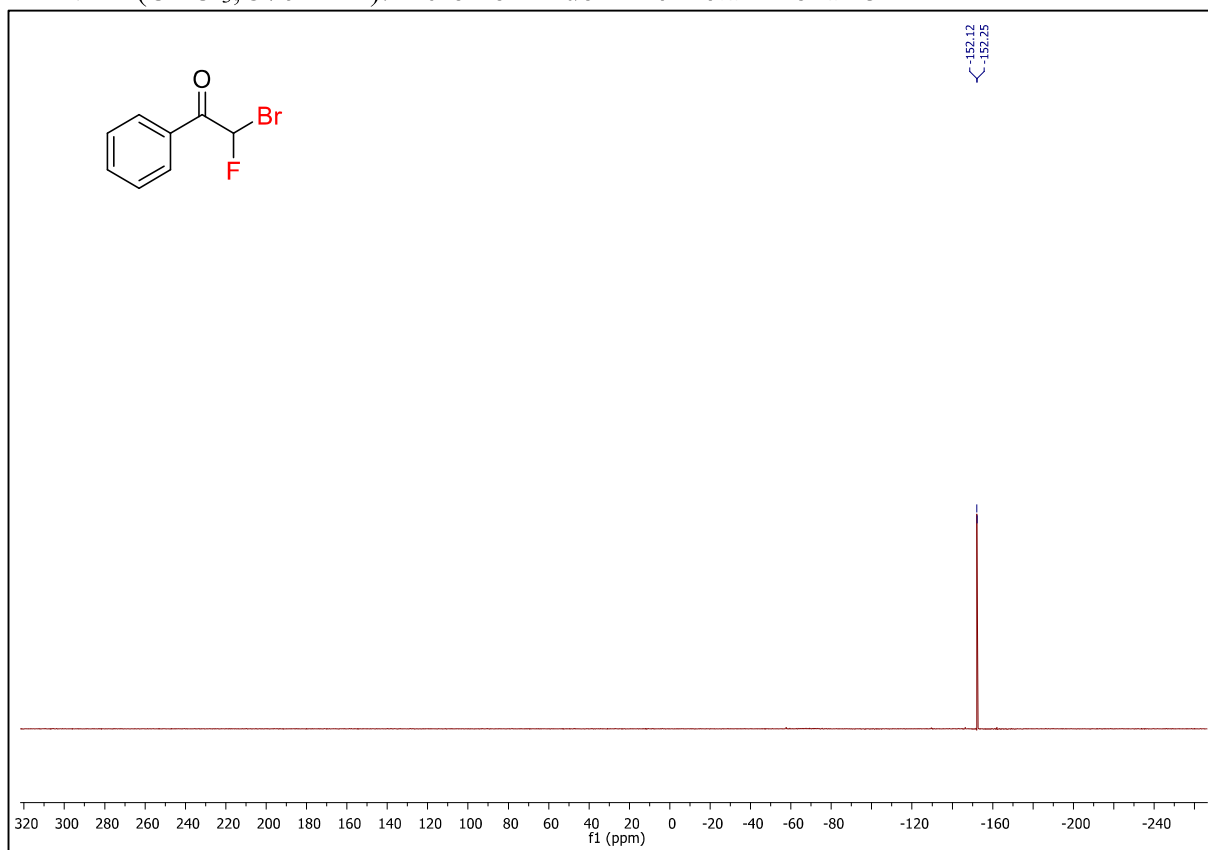
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]
89.50673



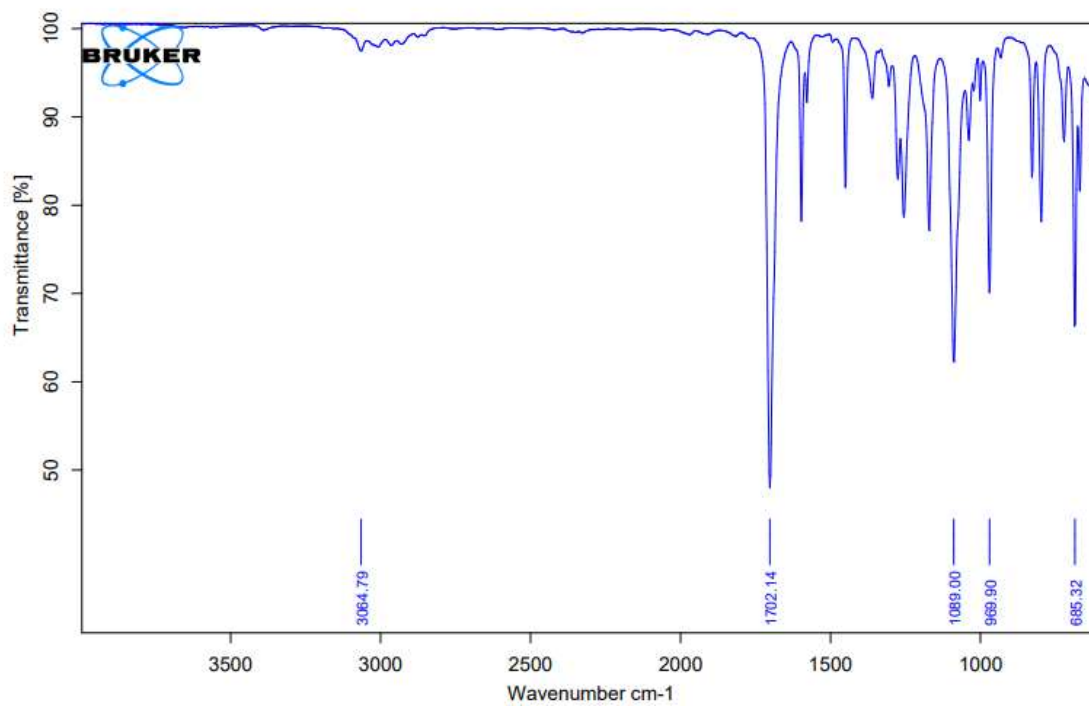
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-cloro-2-fluor-1-feniletan-1-ona **169**RMN ^{19}F (CDCl_3 , 470 MHz): 2-cloro-2-fluor-1-feniletan-1-ona **169**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **45**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **45**

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz): 2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **45**

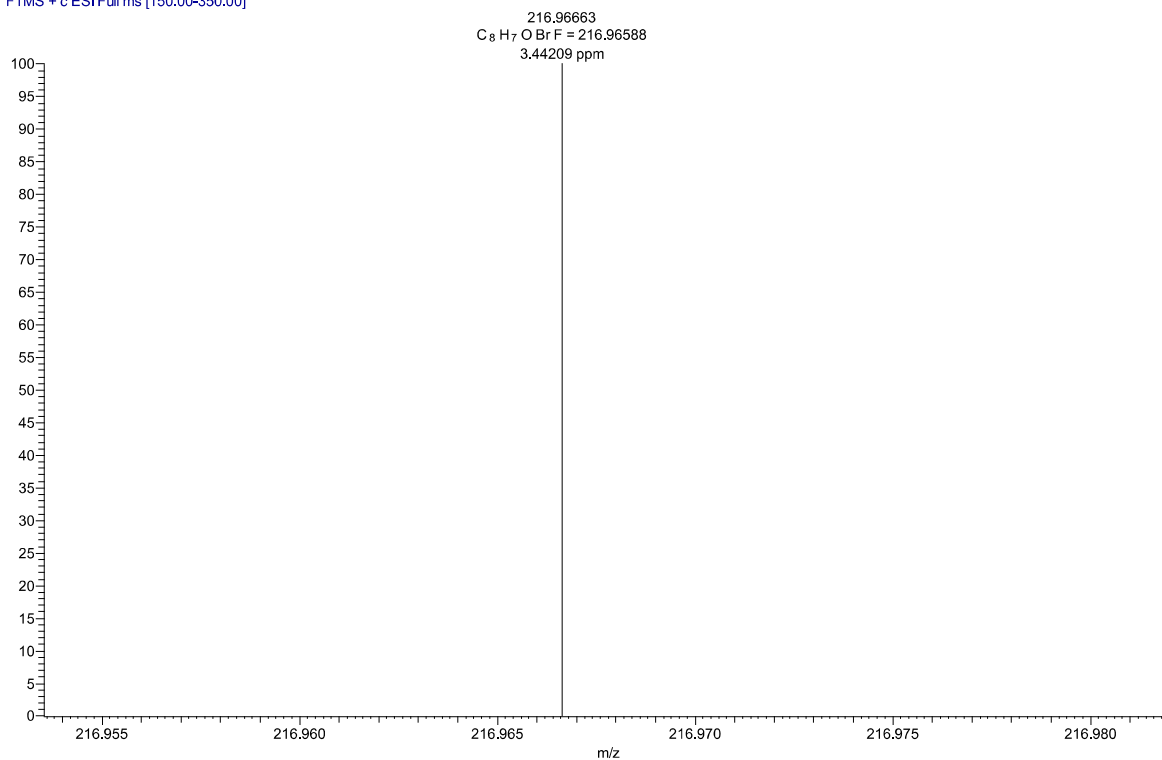


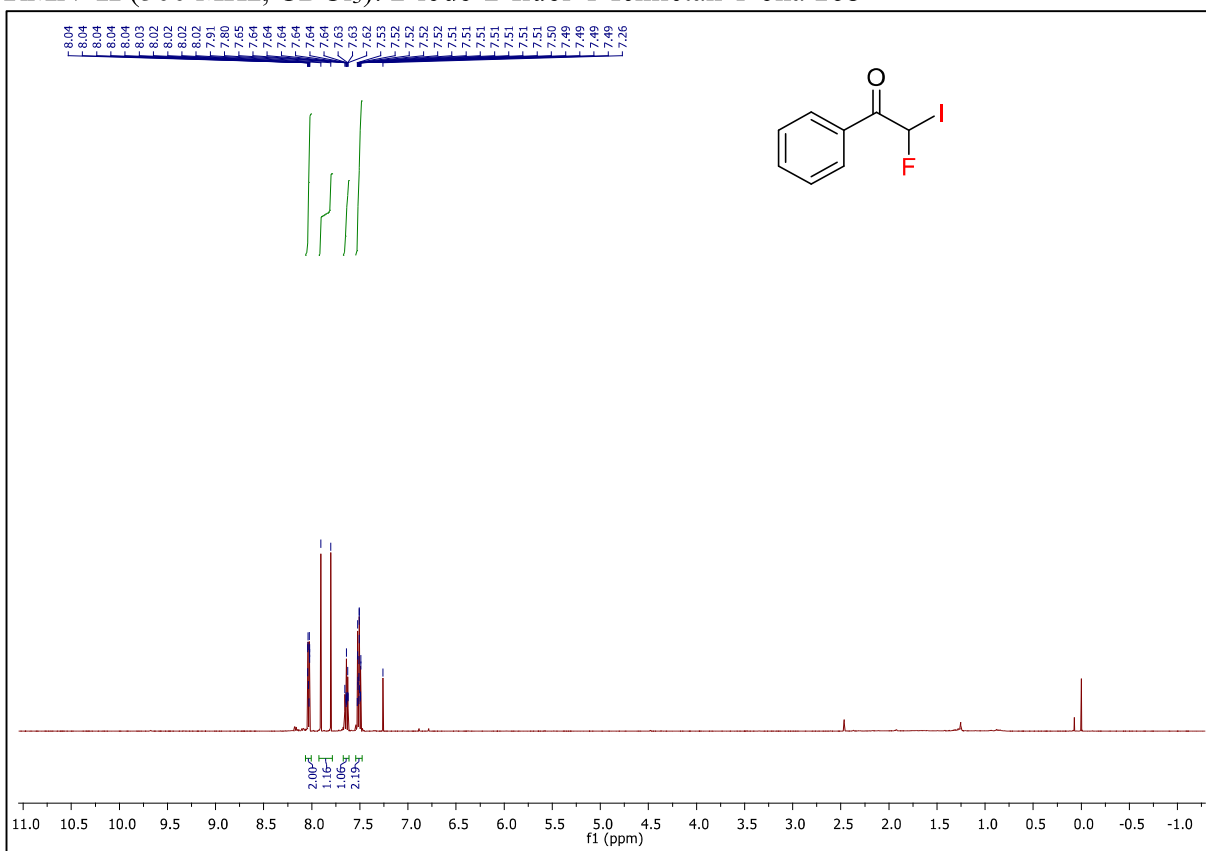
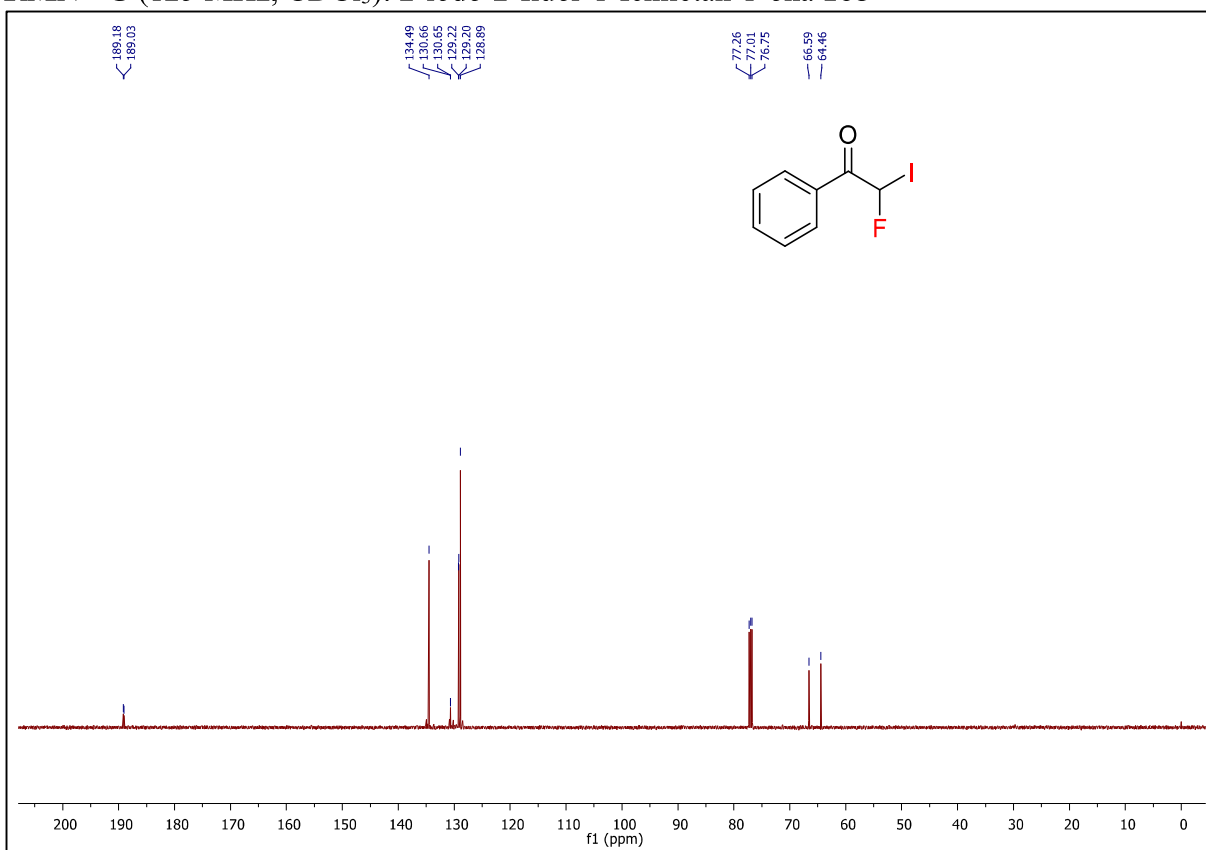
IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **45**

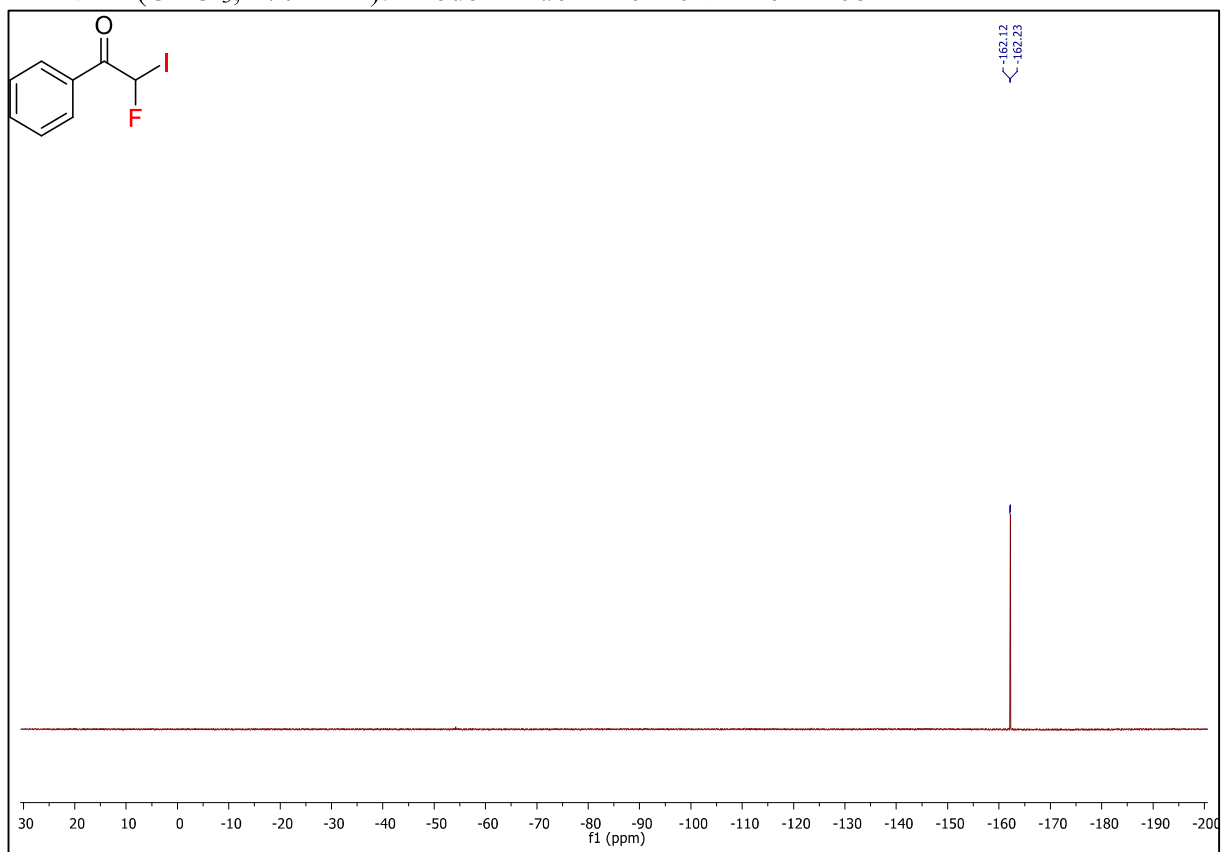
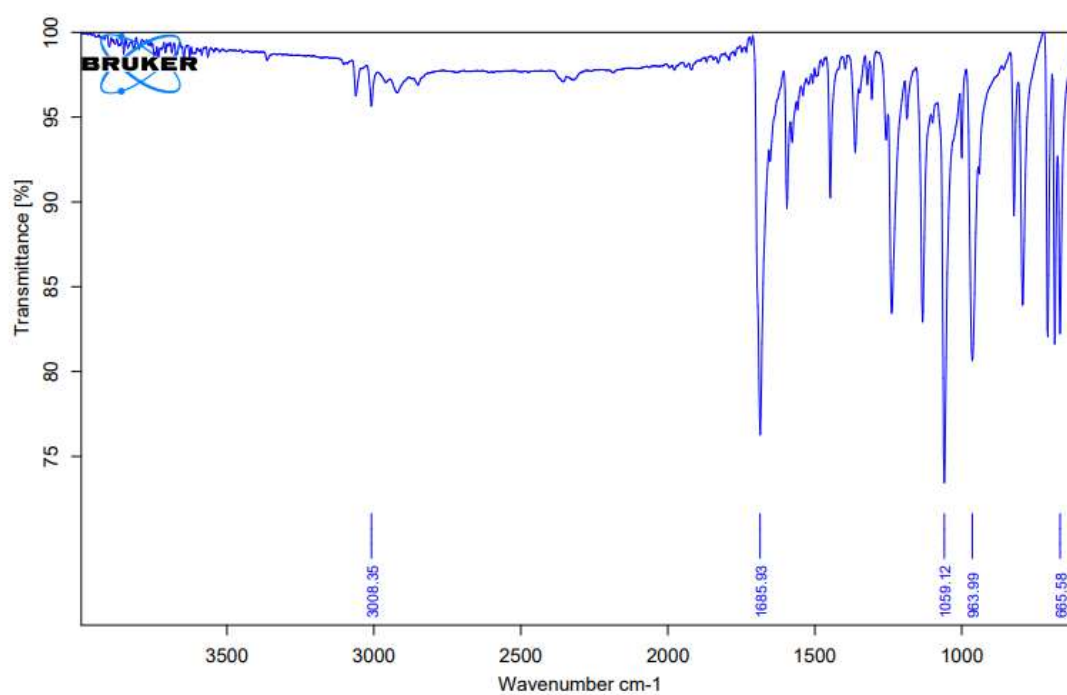


HRMS (ESI-TOF) 2-bromo-2-fluor-1-feniletan-1-ona 45

Gallo 4 (+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.43E5
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-350.00]

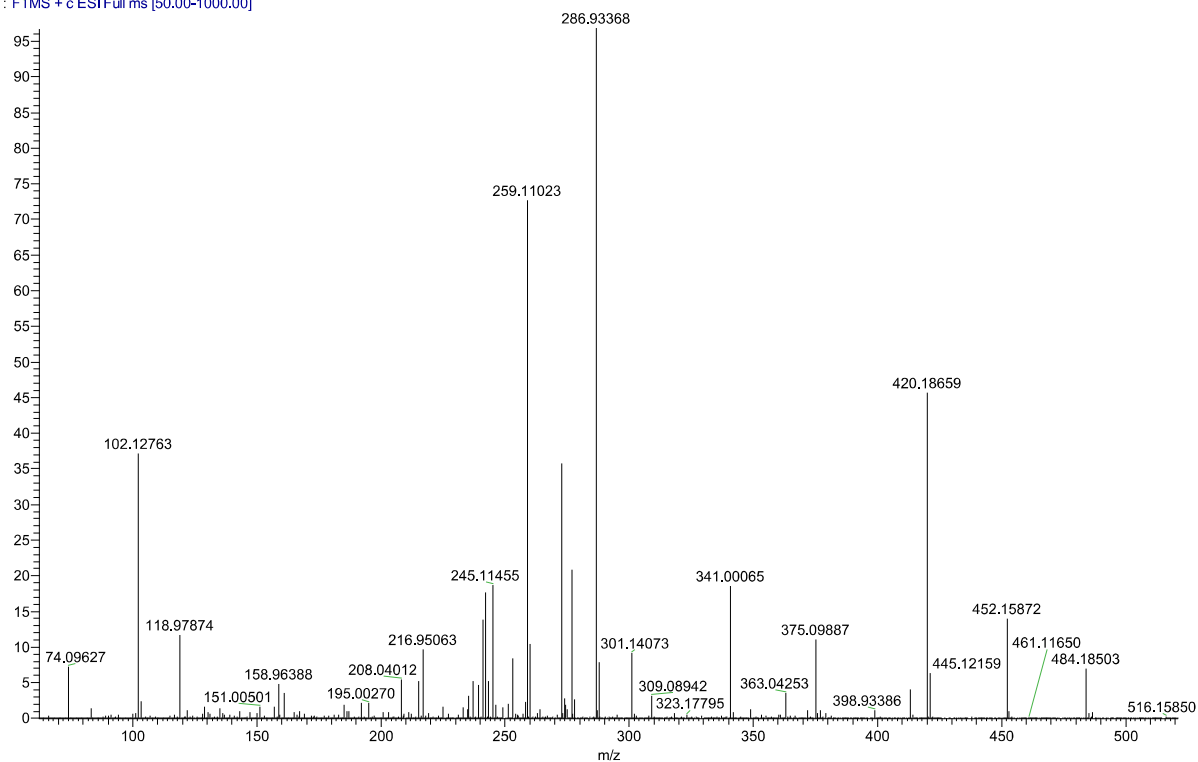


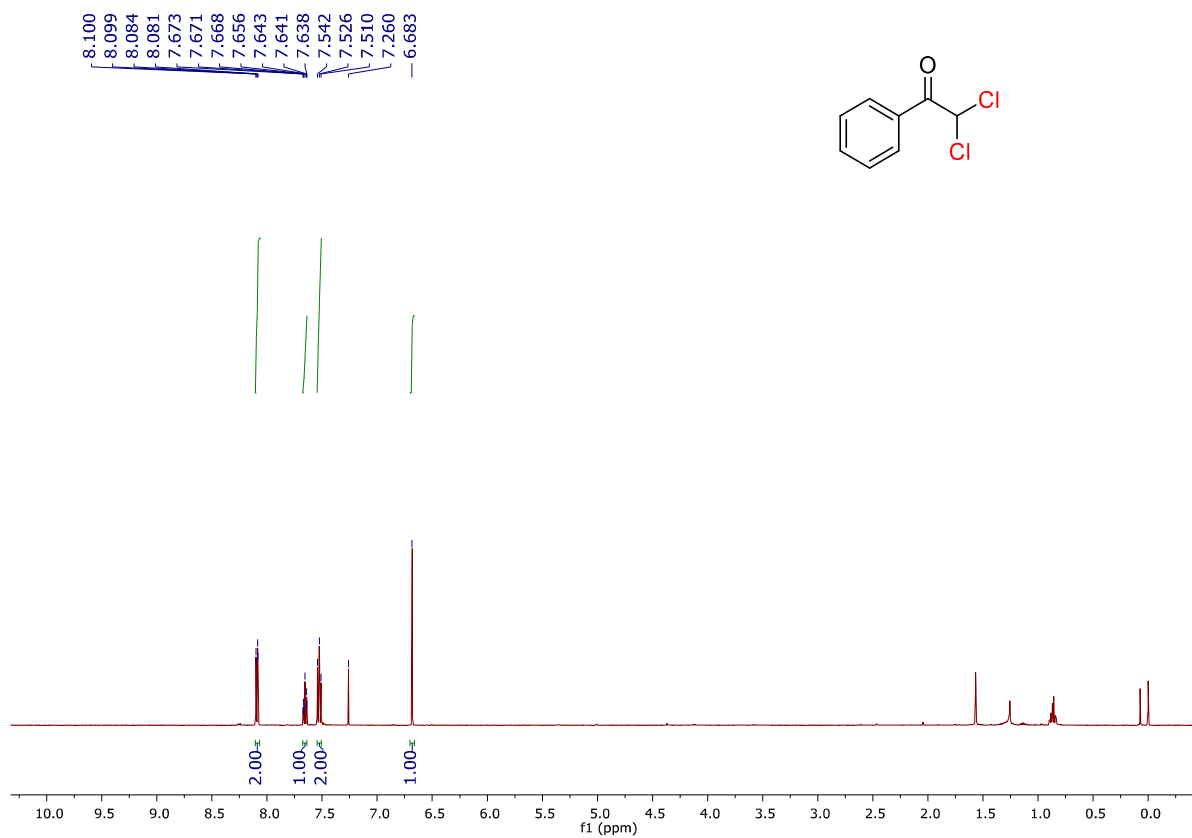
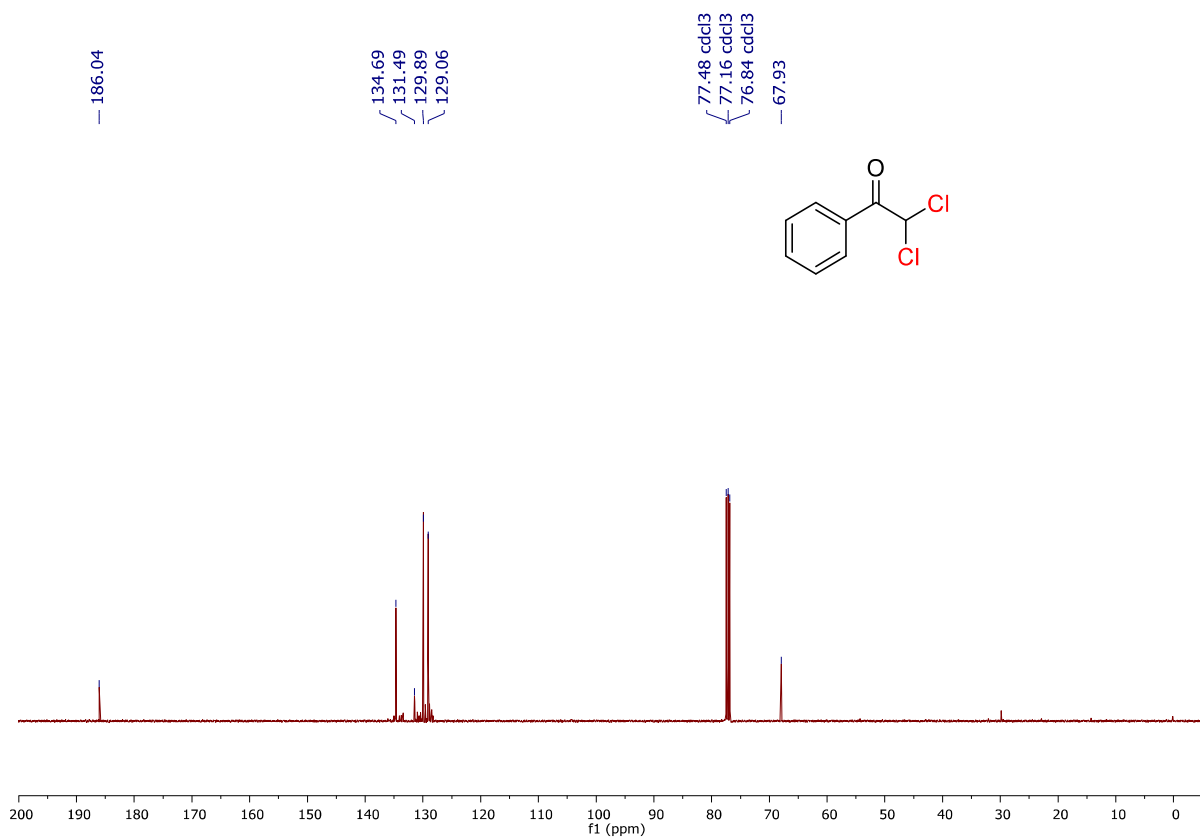
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **168**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **168**

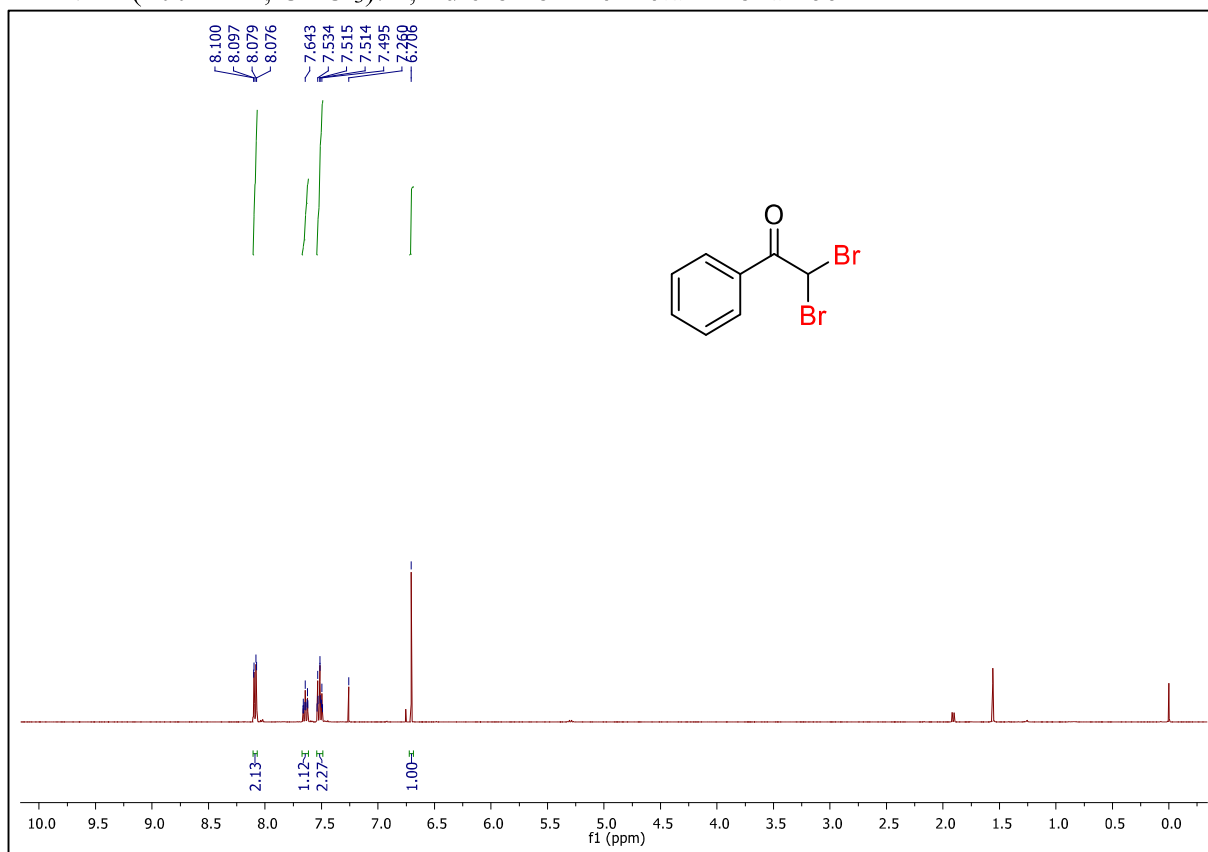
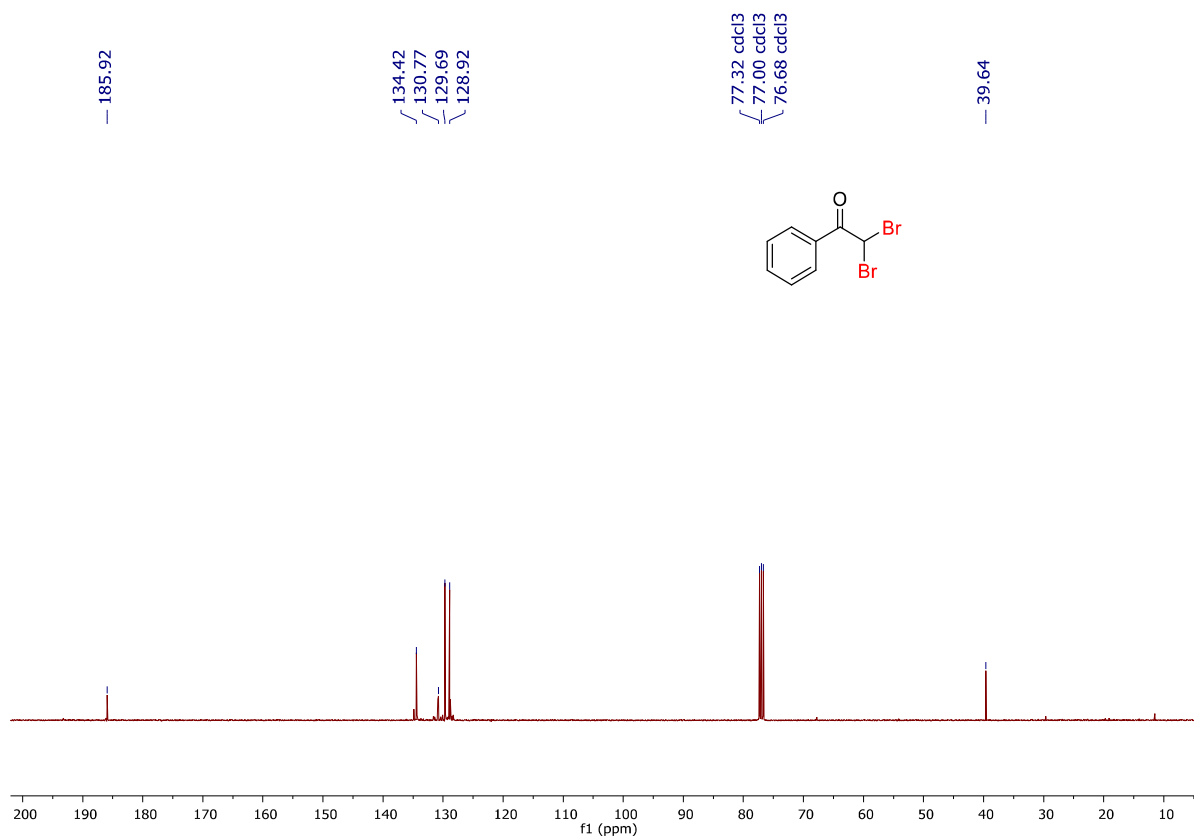
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 470 MHz): 2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **168**IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona **168**

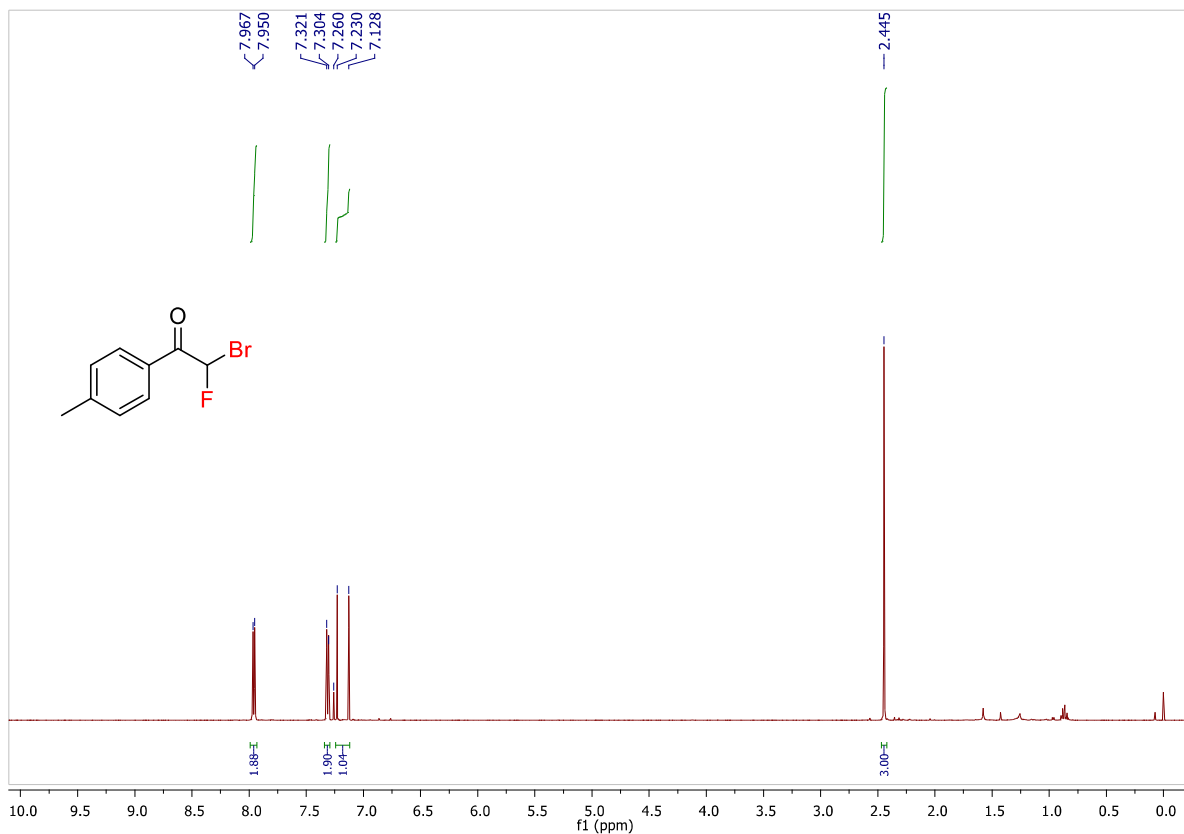
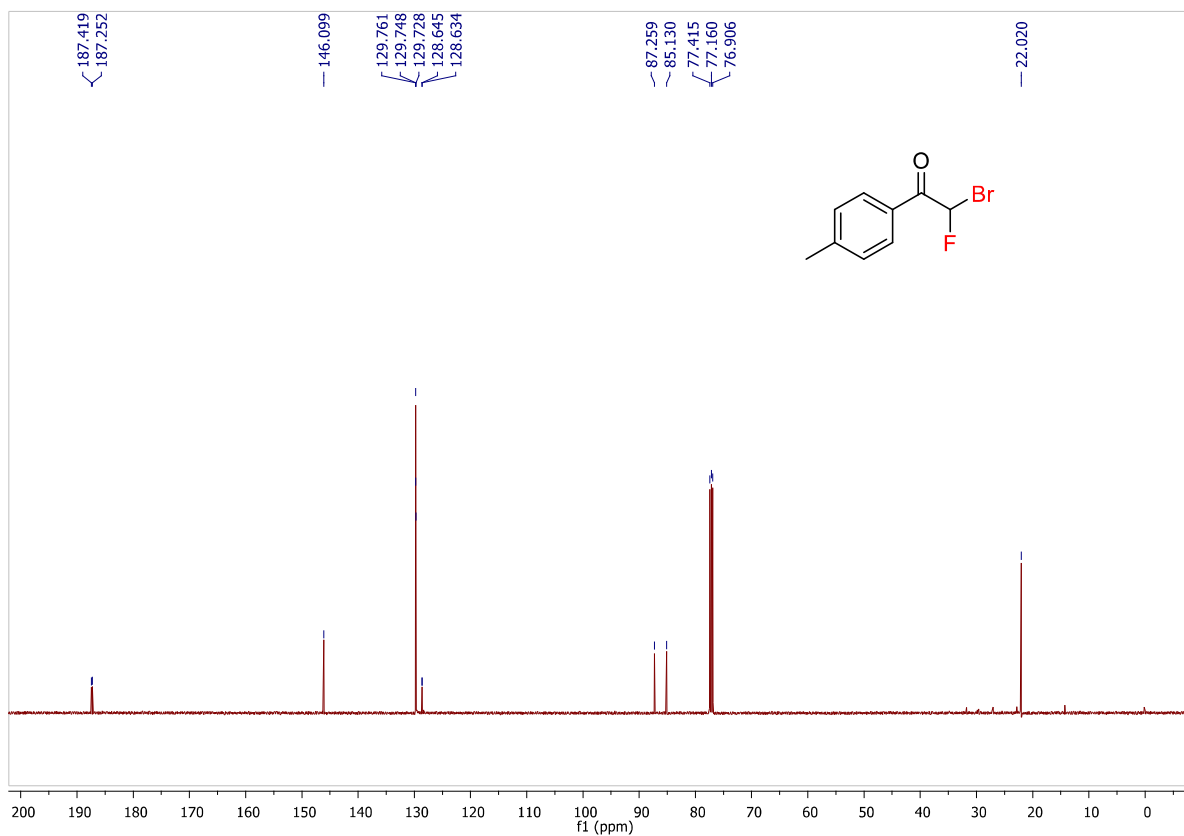
HRMS (ESI-TOF) 2-iodo-2-fluor-1-feniletan-1-ona 168

21-06-2017 amostra2 #2-11 RT: 0.05-0.29 AV: 10 NL: 2.67E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-1000.00]

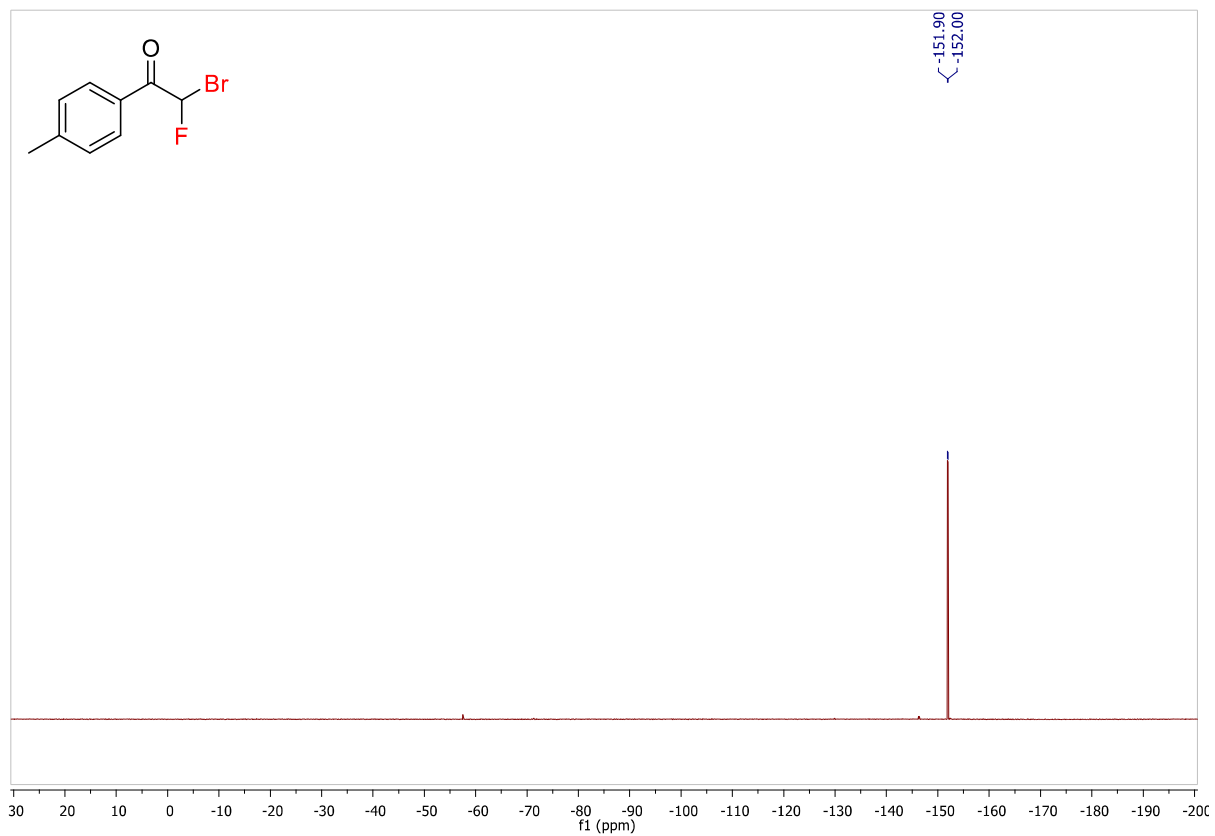


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2,2-dicloro-1-feniletan-1-ona **165**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2,2-dicloro-1-feniletan-1-ona **165**

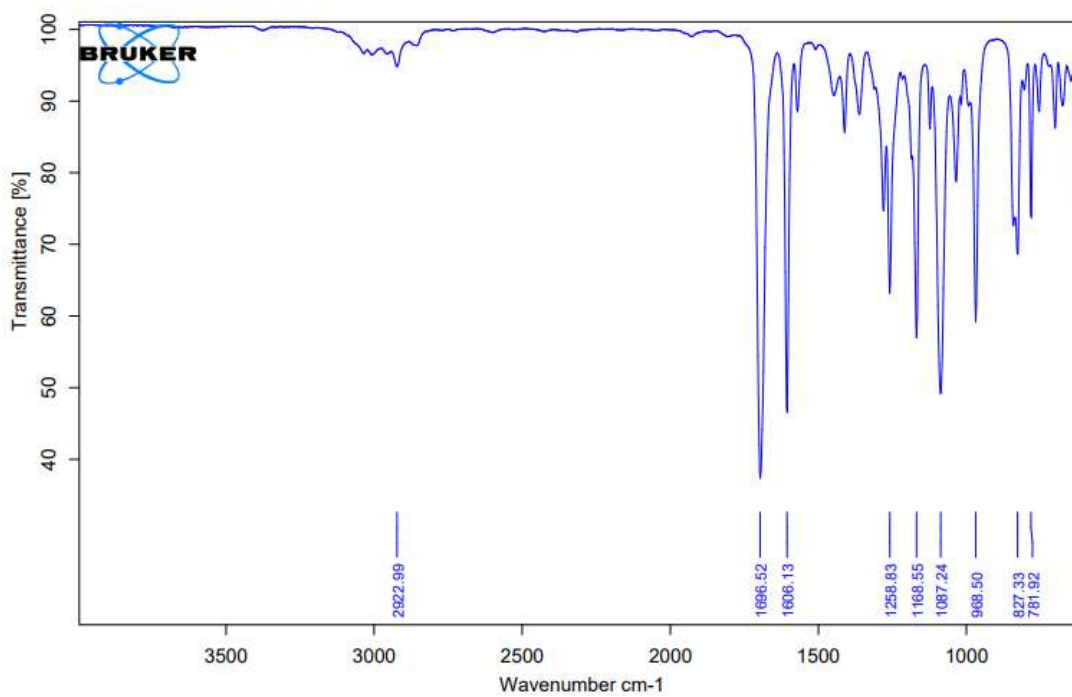
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,2-dibromo-1-feniletan-1-ona **166**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2,2-dibromo-1-feniletan-1-ona **166**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona **171**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona **171**

RMN ^{19}F (470 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona **171**

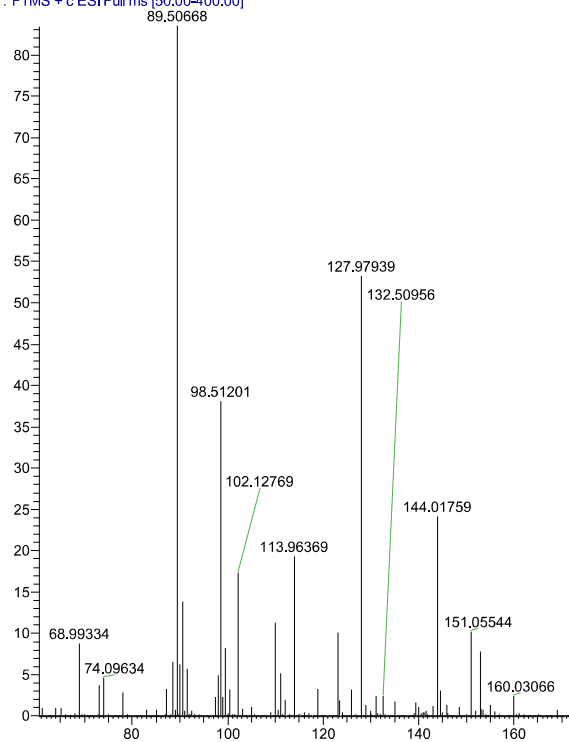


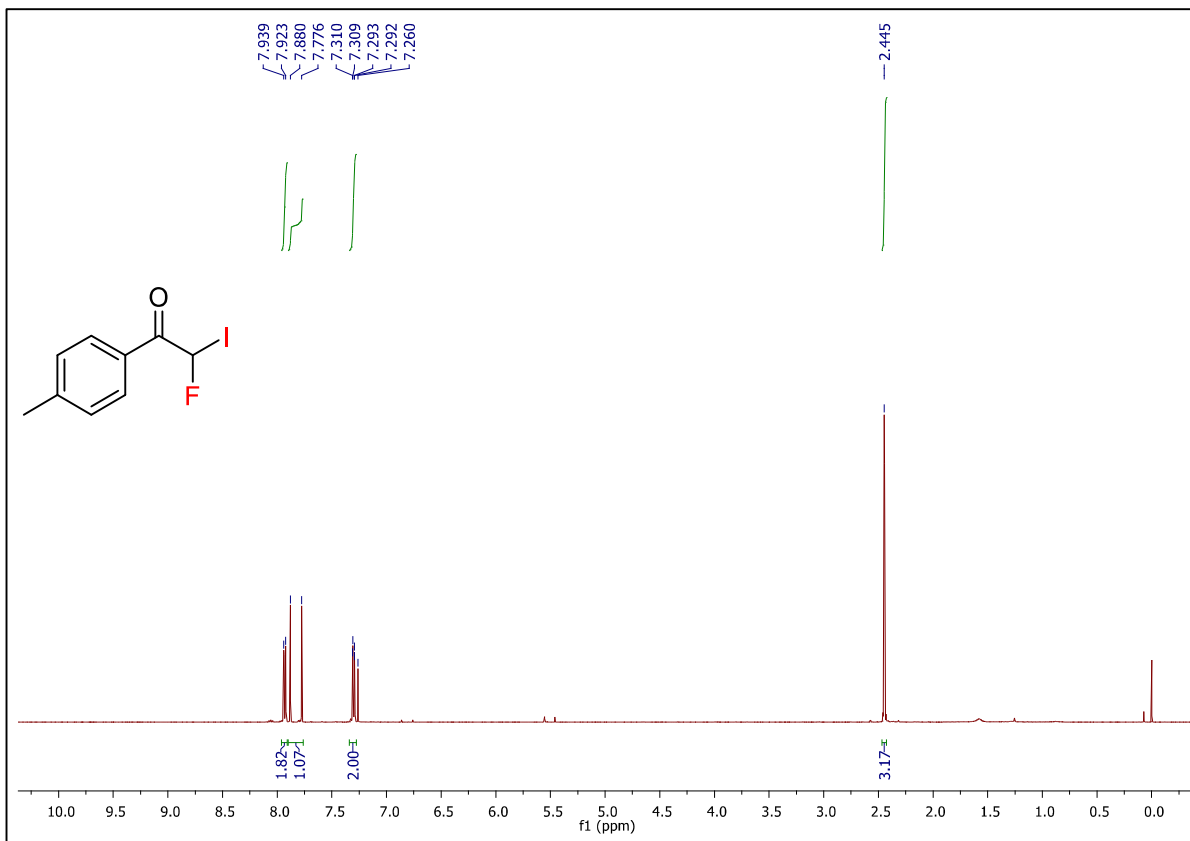
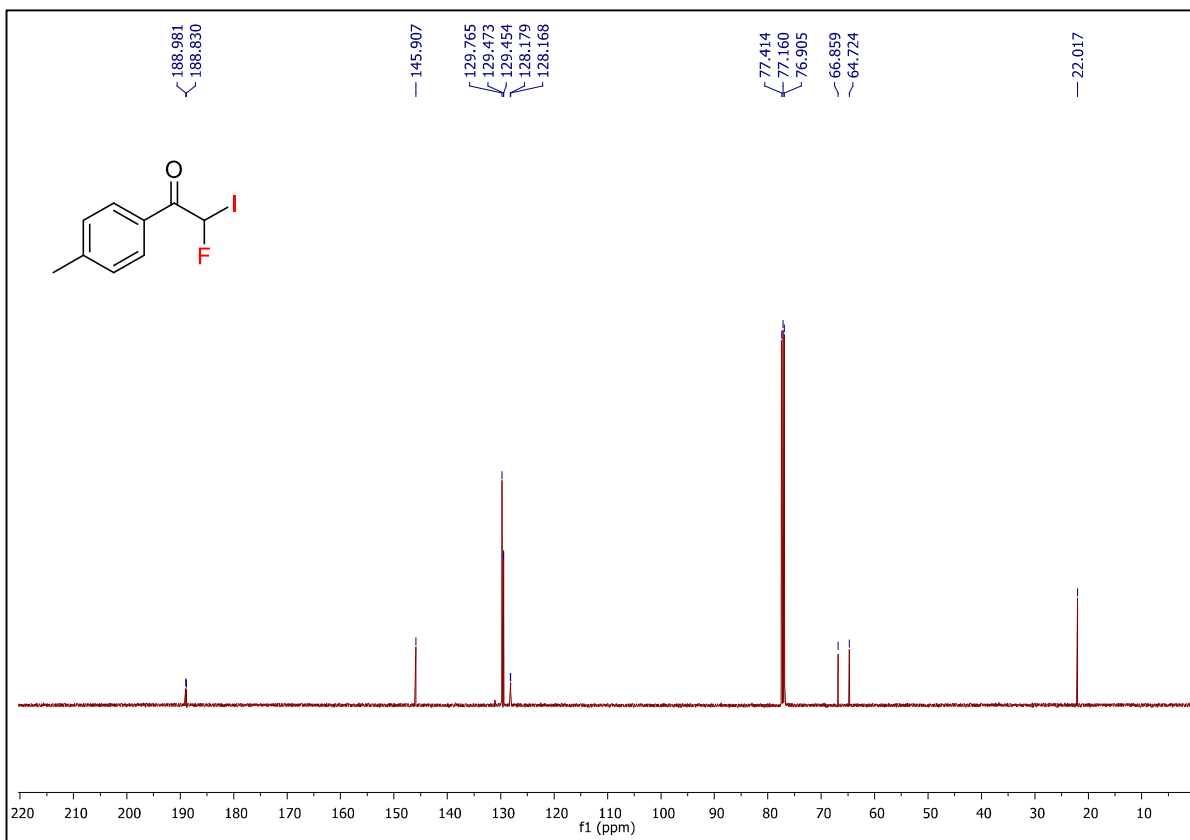
IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona **171**



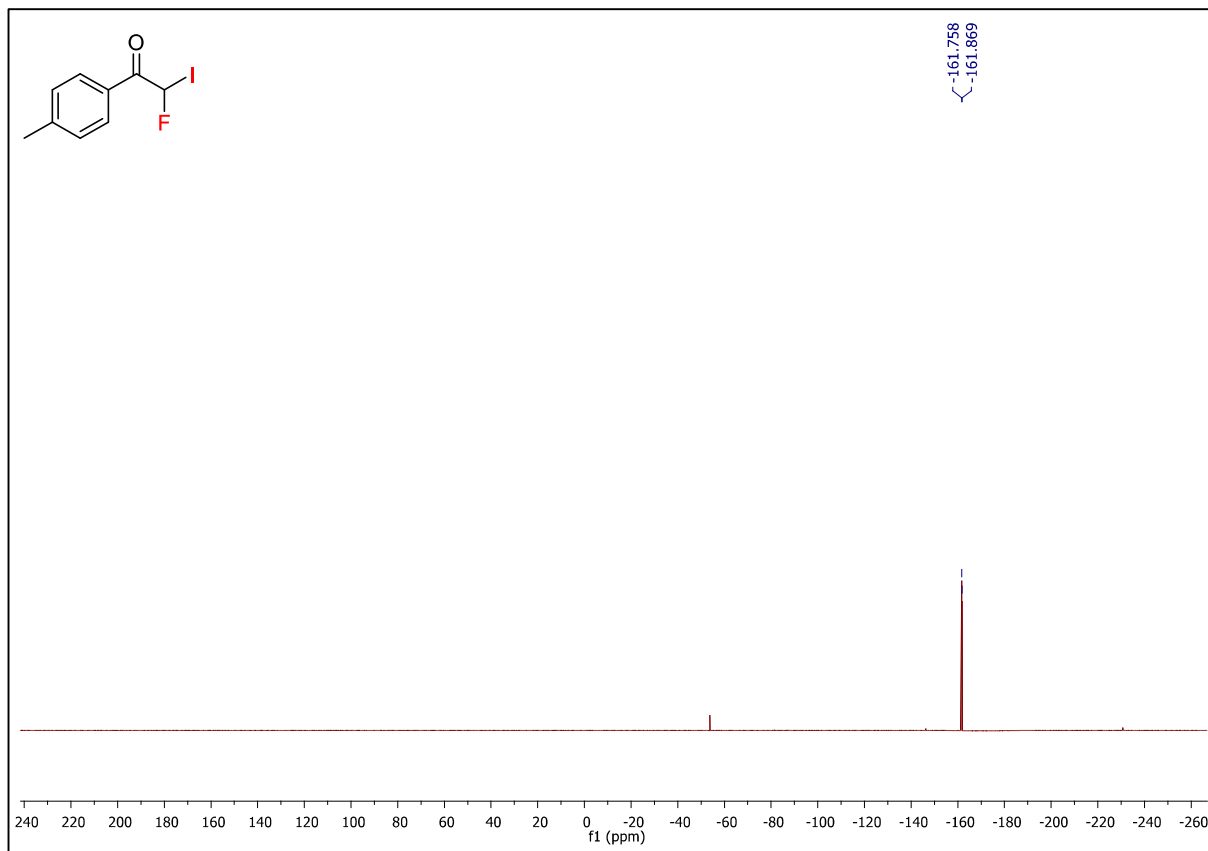
HRMS (ESI-Orbitrap) 2-bromo-2-fluor-1-(*p*-toluyl)etan-1-ona 171

21-06-2017 amostra5 #1-26 RT: 0.01-0.68 AV: 26 NL: 5.75E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-400.00]

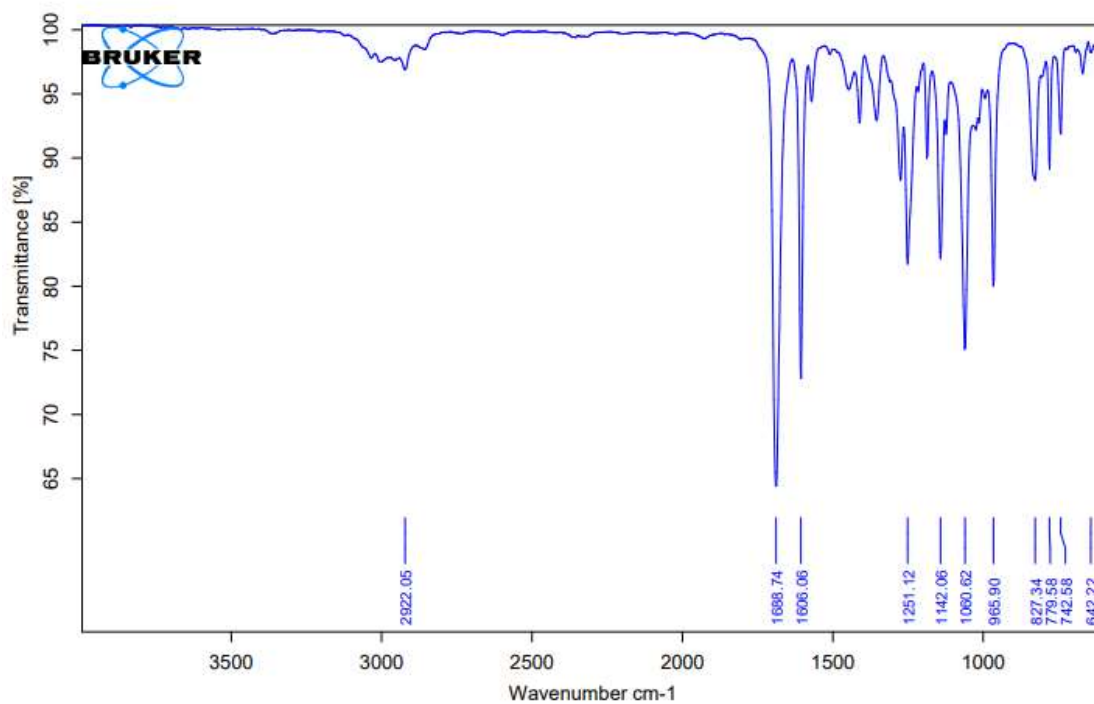


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona **172**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona **172**

RMN ^{19}F (470 MHz, CDCl_3): 2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona **172**

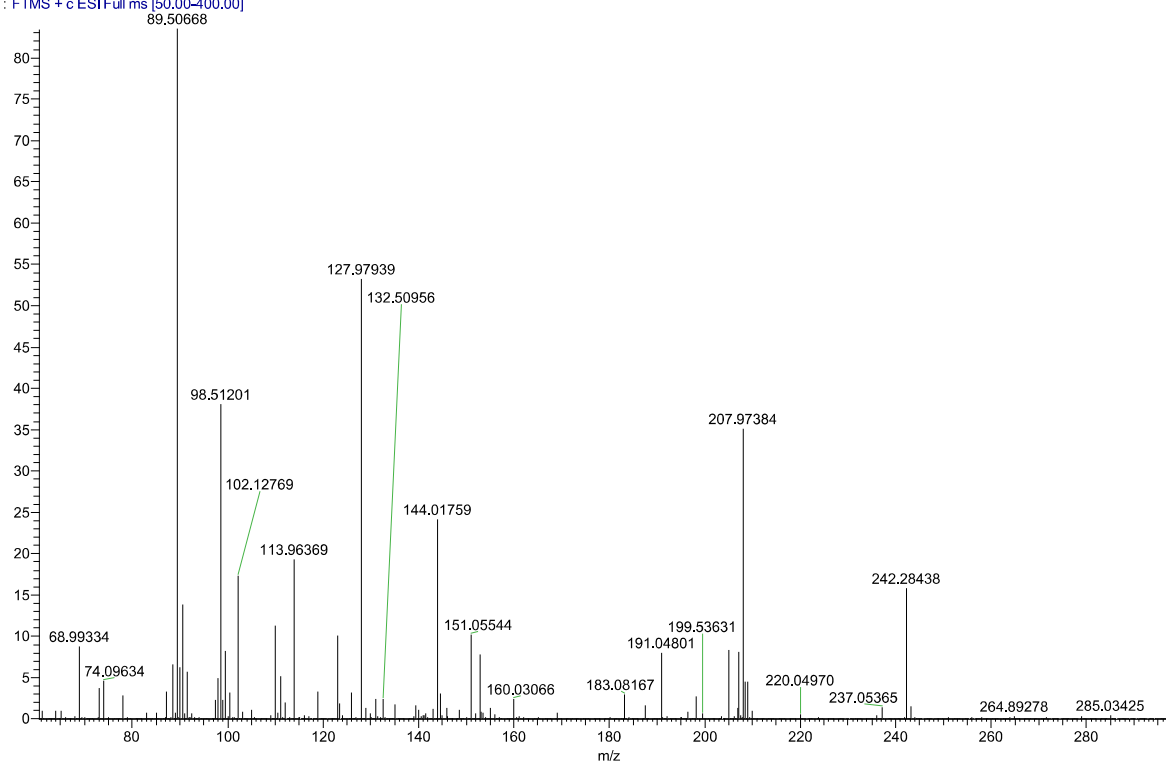


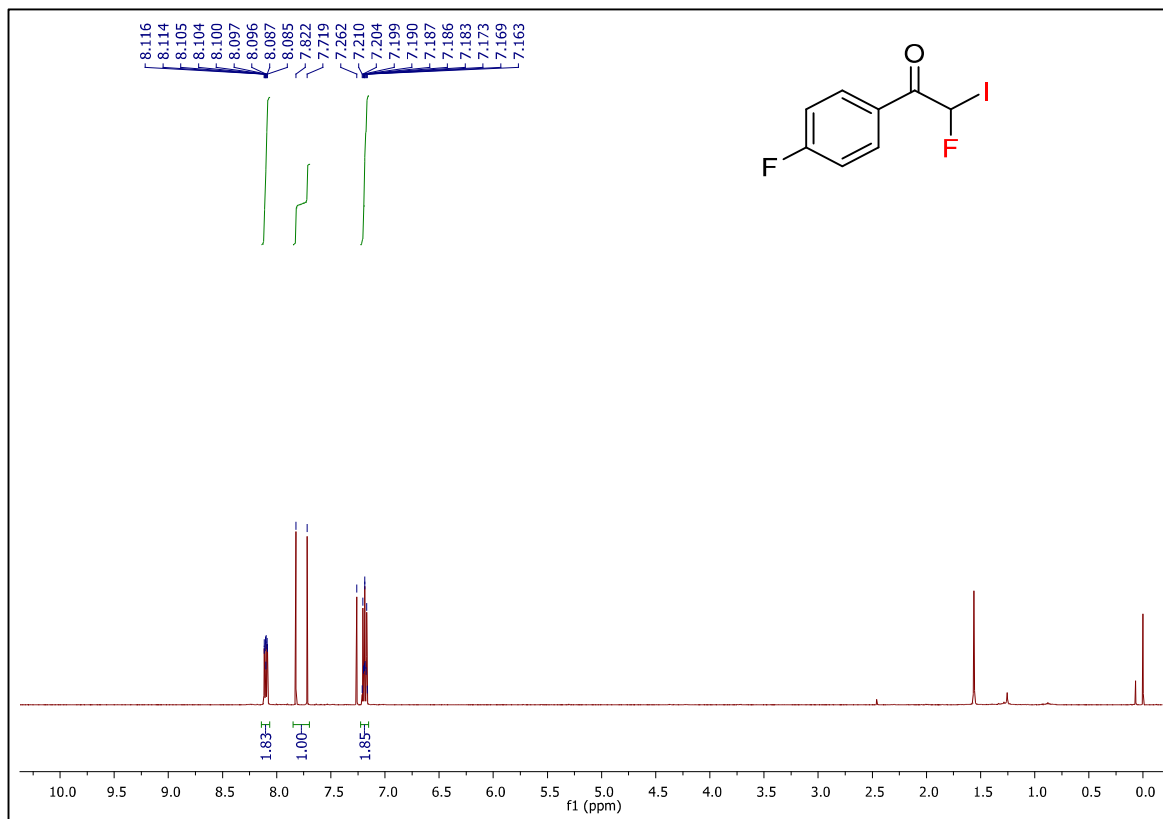
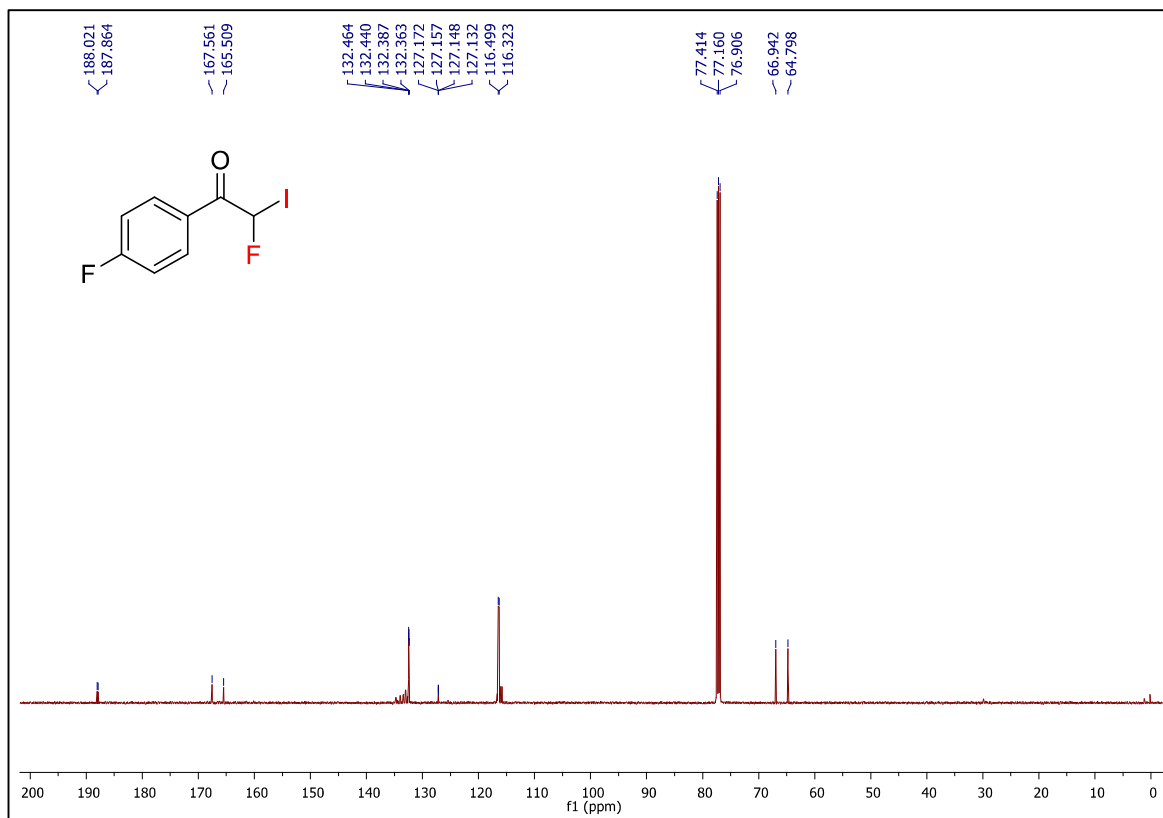
IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona **172**



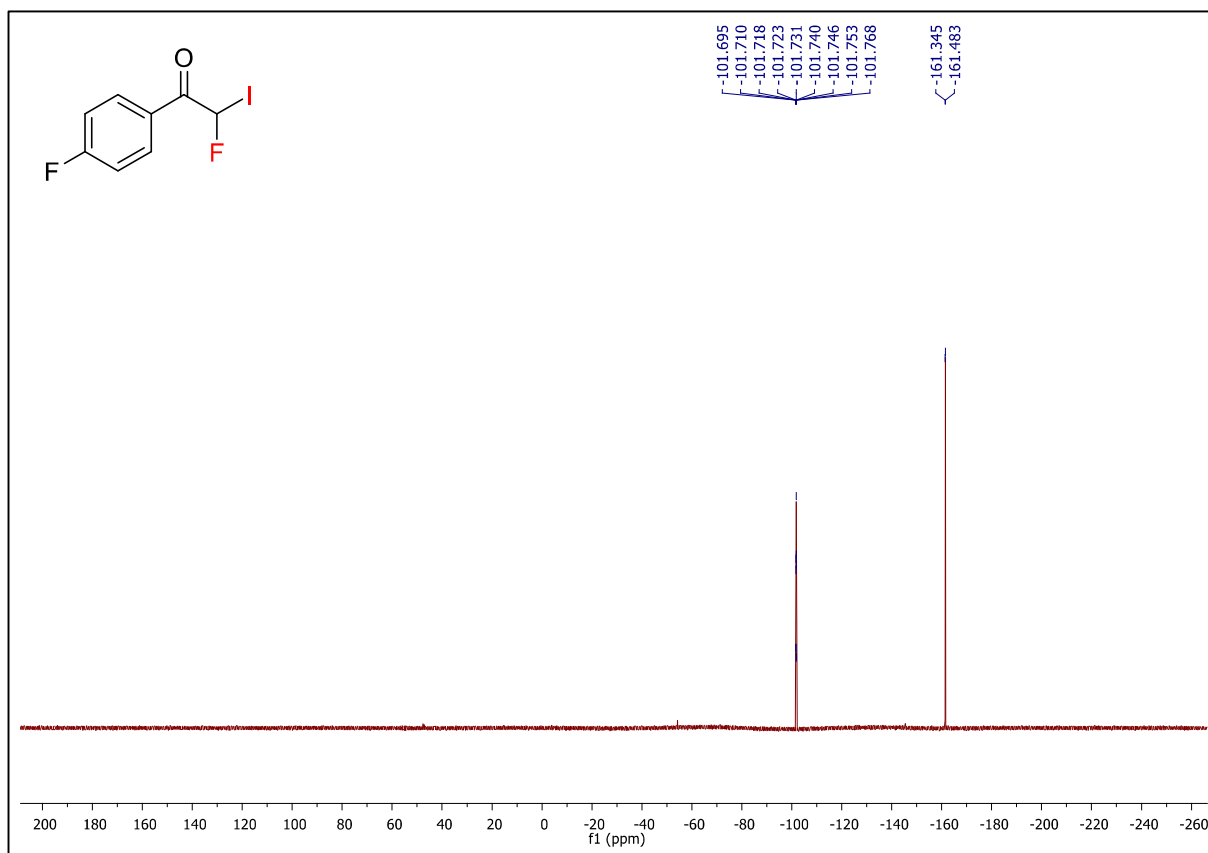
HRMS (ESI-Orbitrap) 2-fluor-2-iodo-1-(p-toluil)etan-1-ona 172

21-06-2017 amostra5 #1-26 RT: 0.01-0.68 AV: 26 NL: 5.75E6
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-400.00]

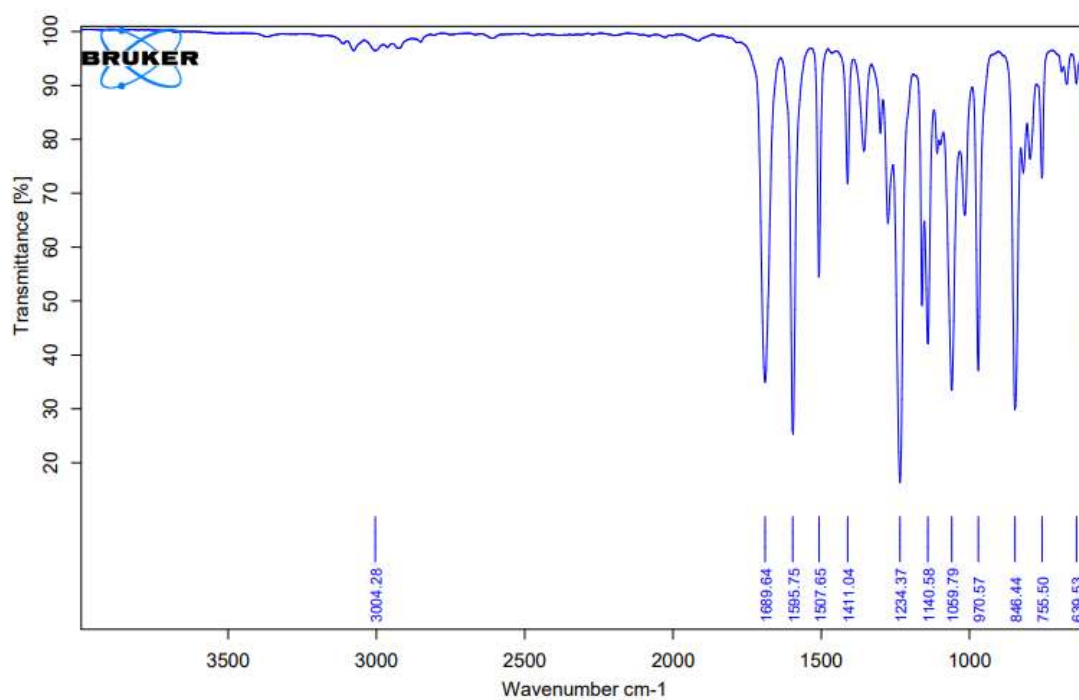


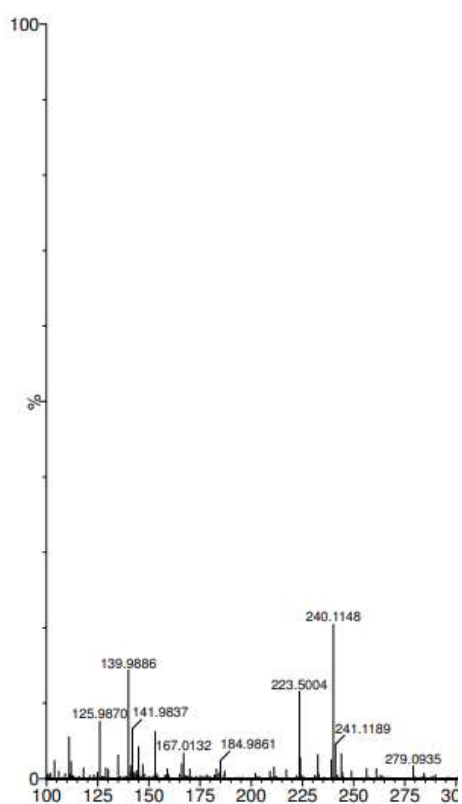
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona **173**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona **173**

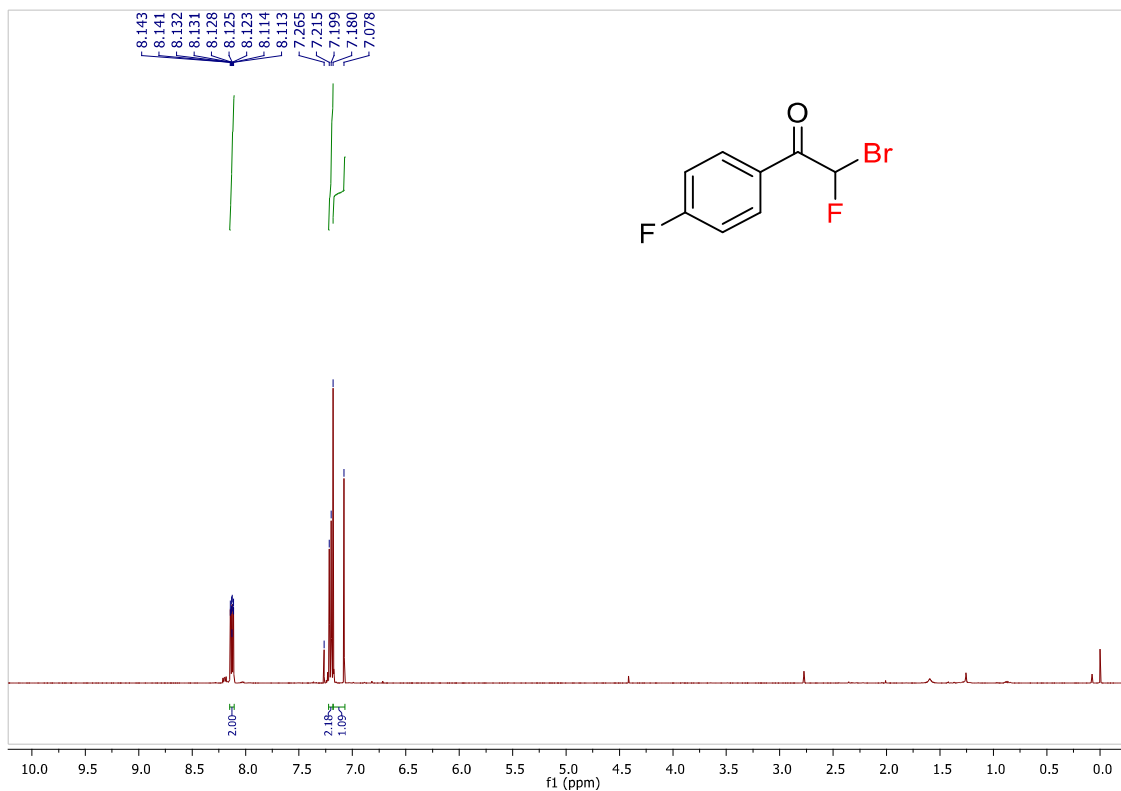
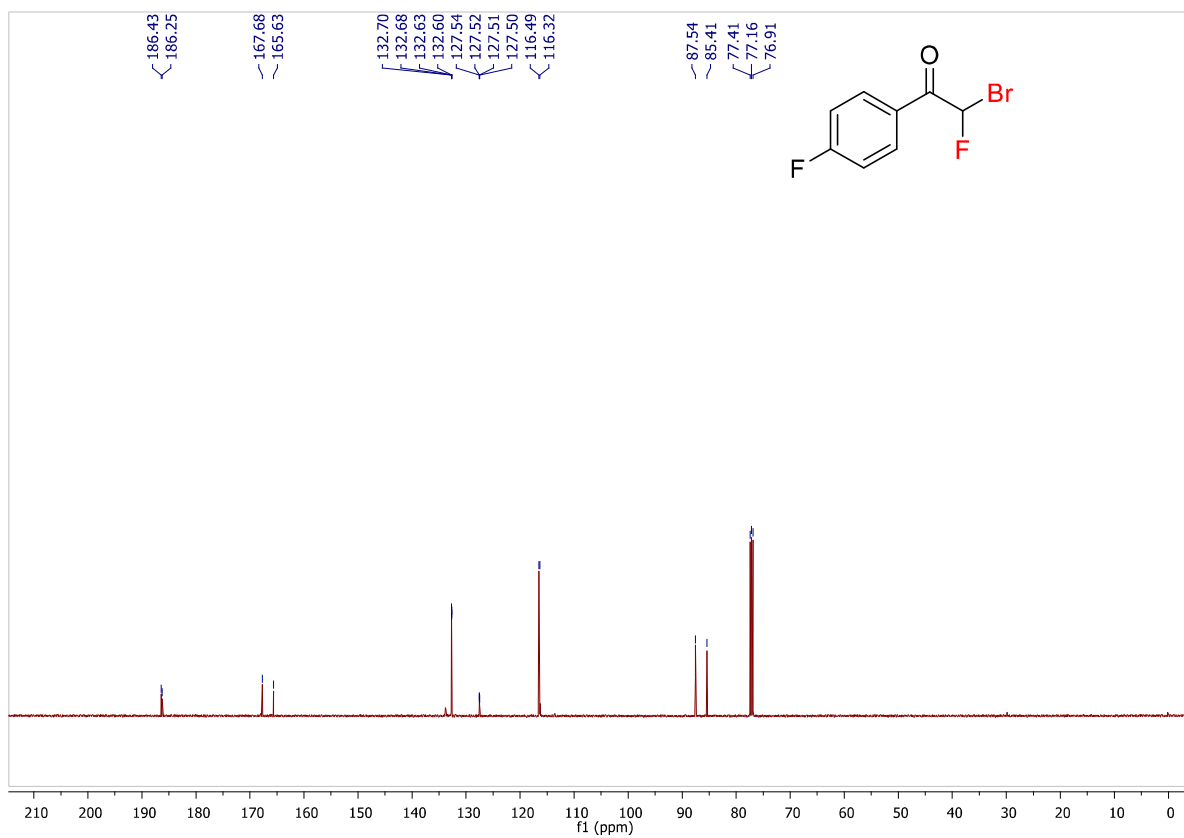
RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona **173**



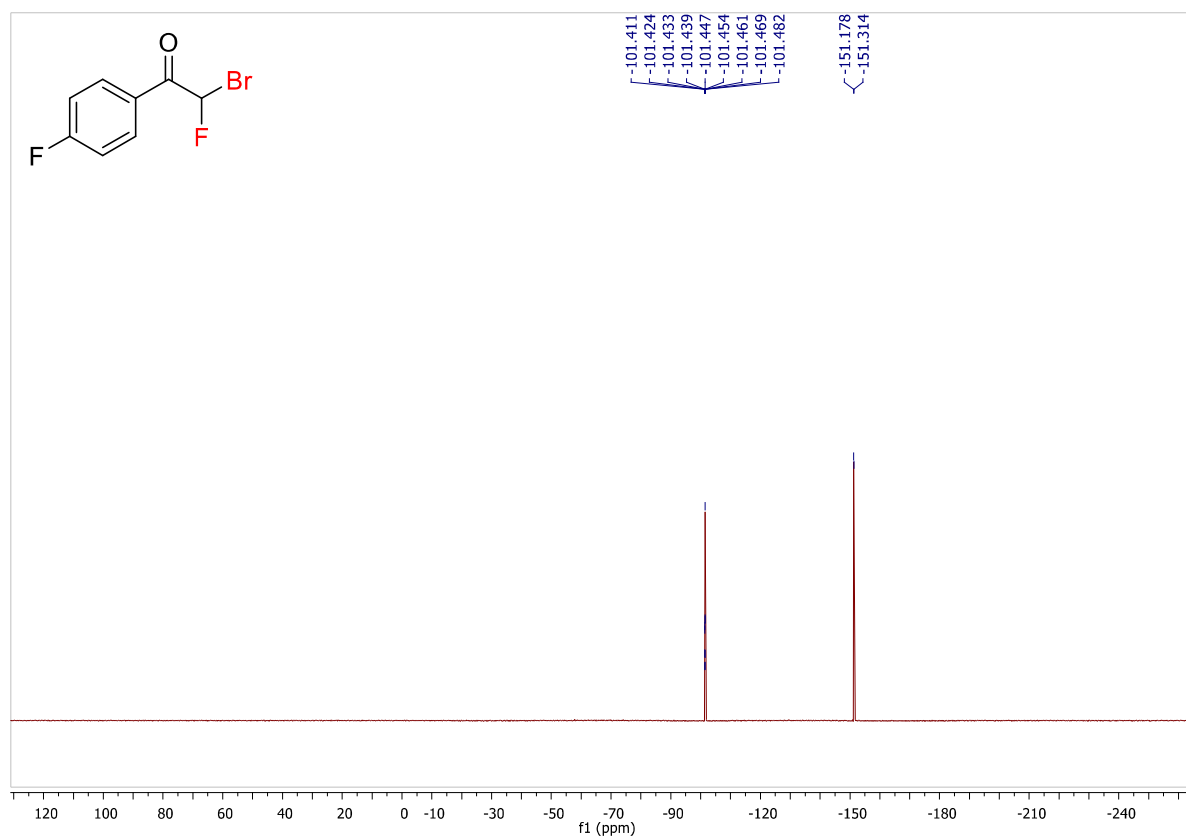
IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona **173**



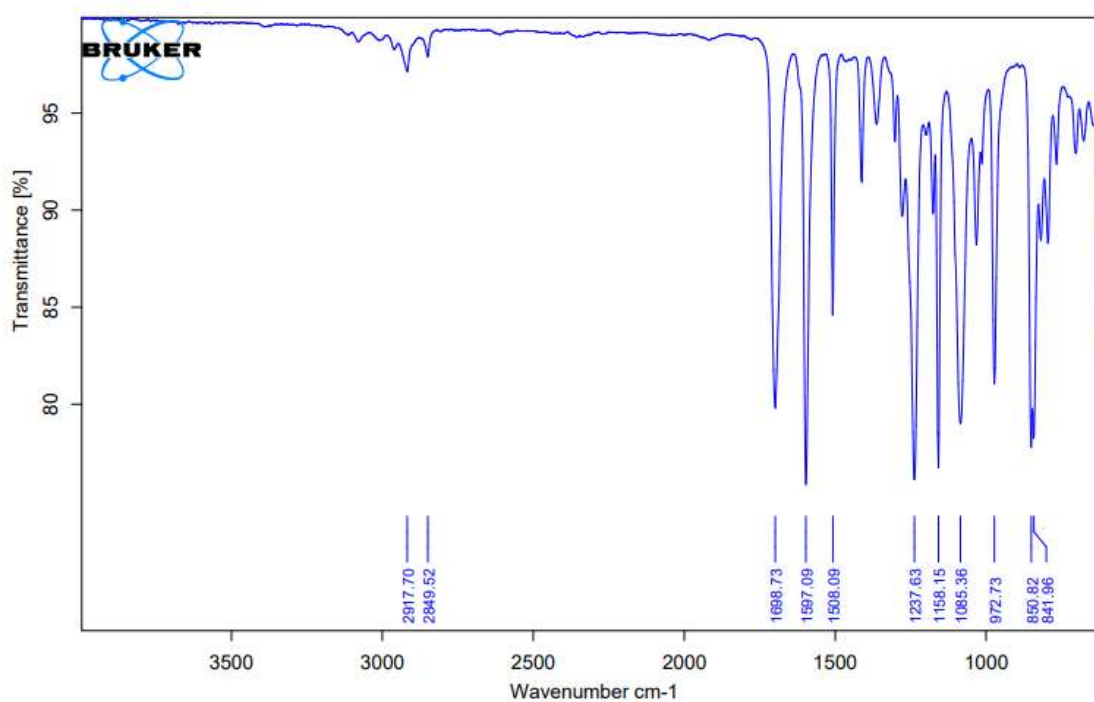
HRMS (ESI-Orbitrap) 2-fluor-1-(4-fluorfenil)-2-iodoetan-1-ona 173

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **174**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **174**

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **174**

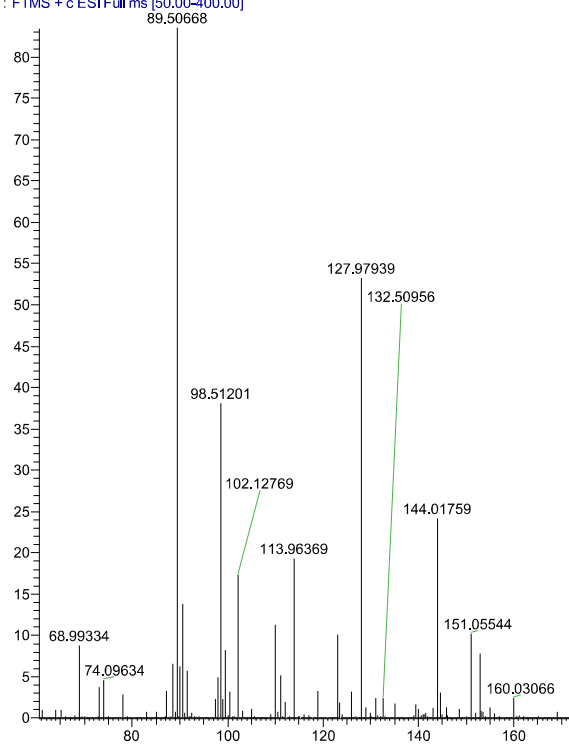


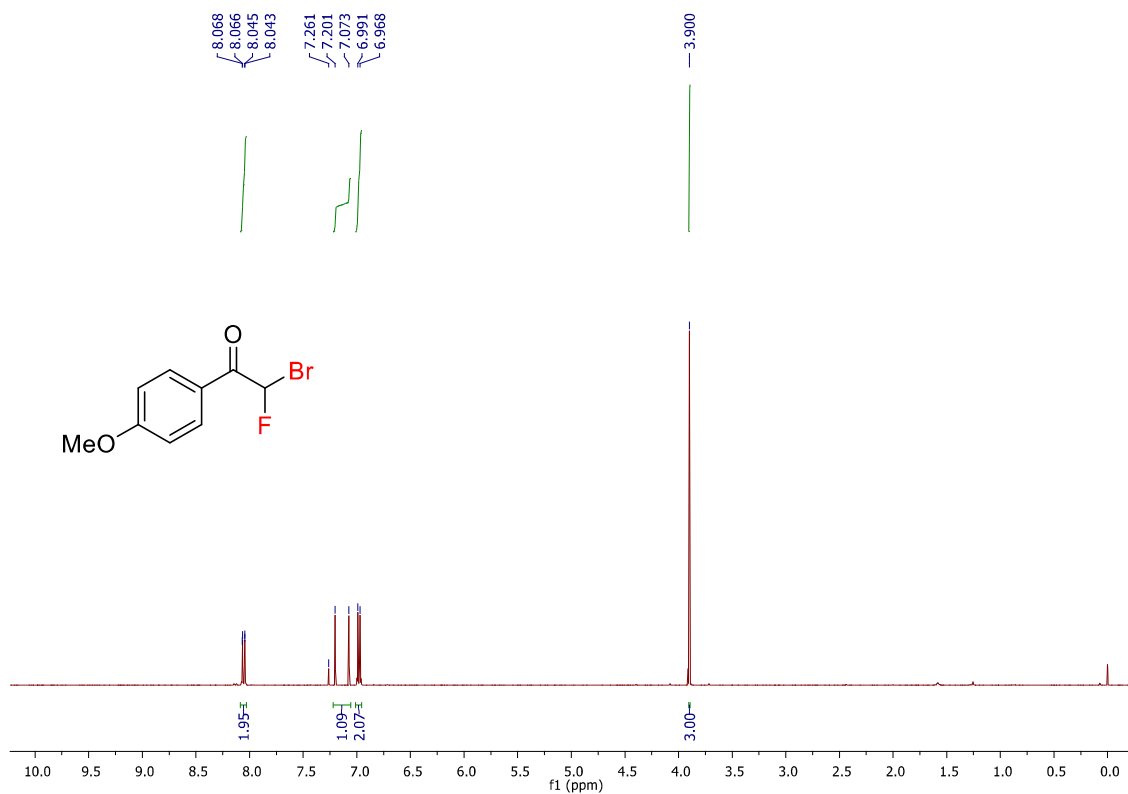
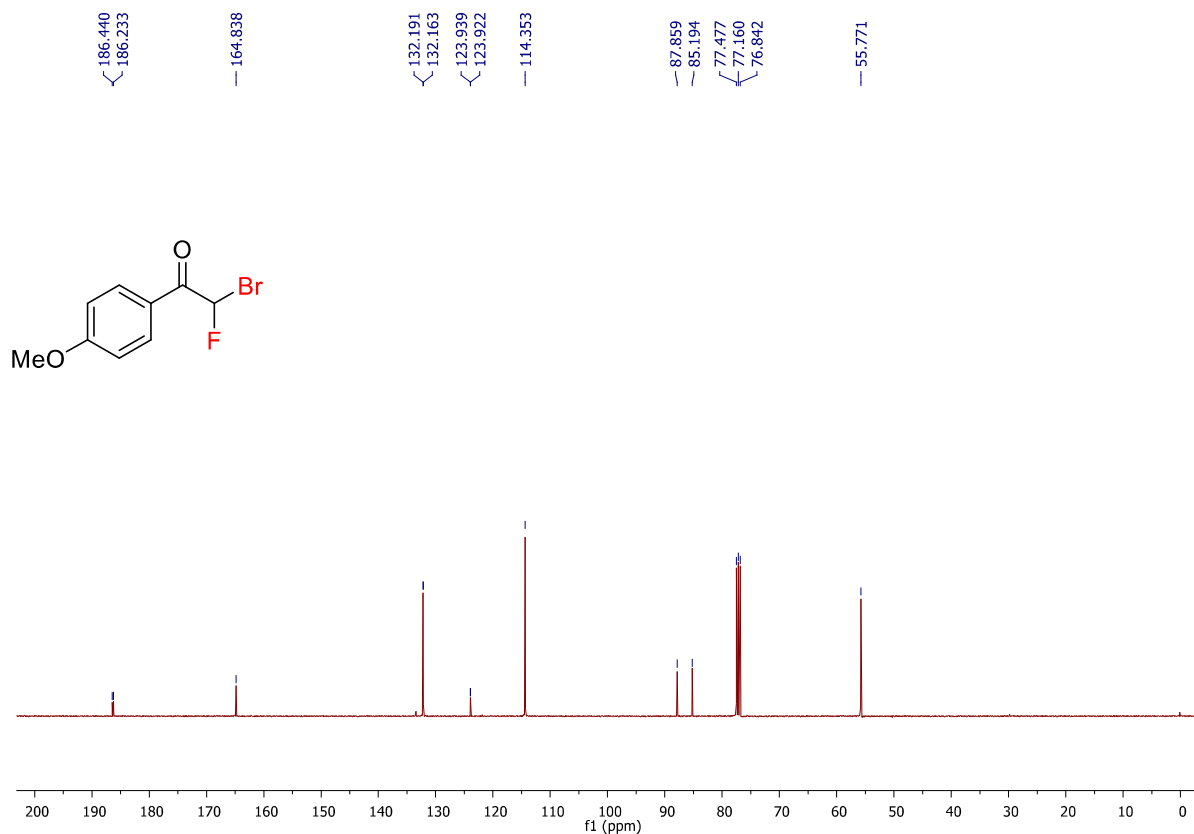
IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona **174**



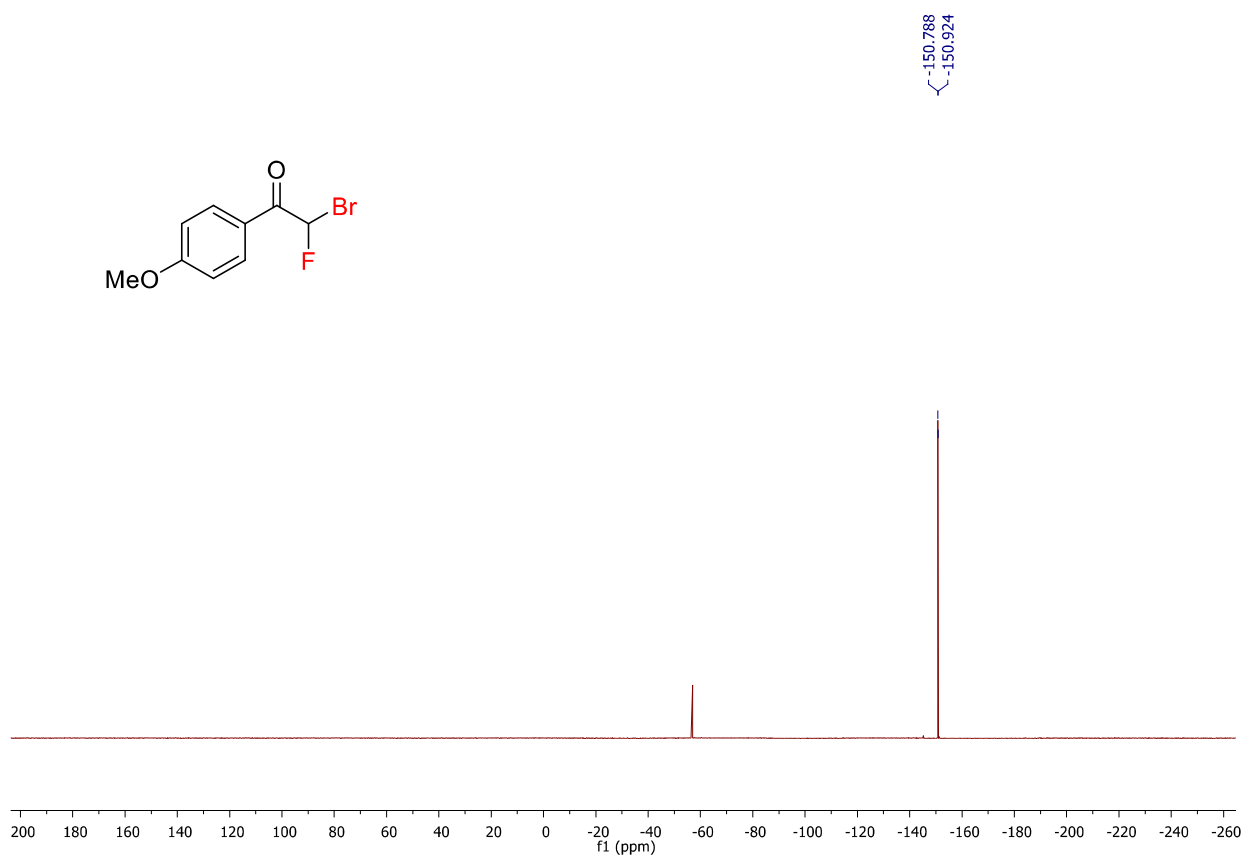
HRMS (ESI-Orbitrap) 2-bromo-2-fluor-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona 174

T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-400.00]

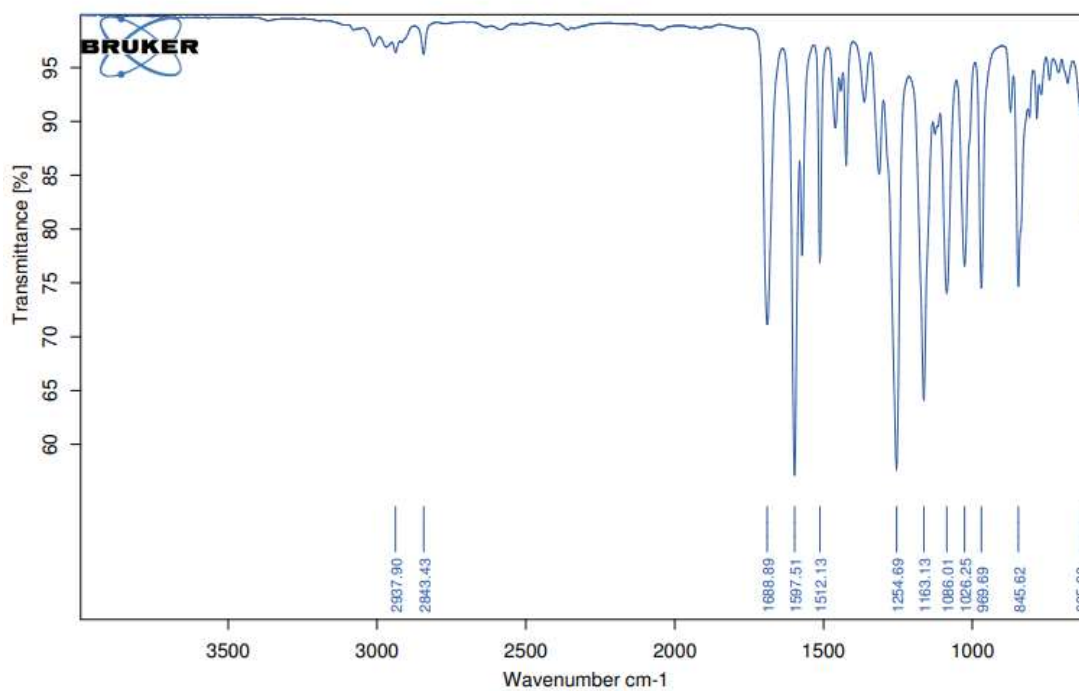


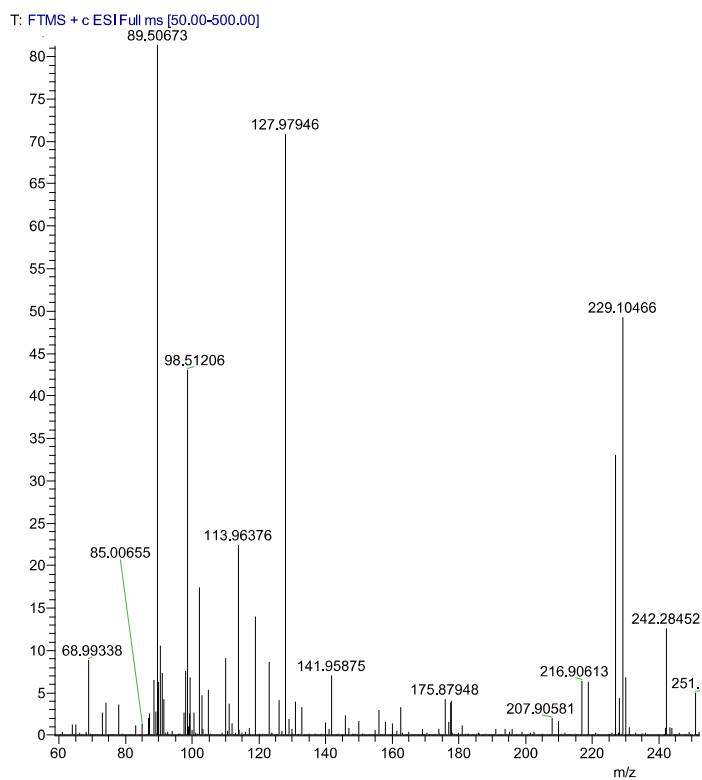
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxiifenil)etan-1-ona **175**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxiifenil)etan-1-ona **175**

RMN ^{19}F (376MHz, CDCl_3): 2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxifenil)etan-1-ona **175**

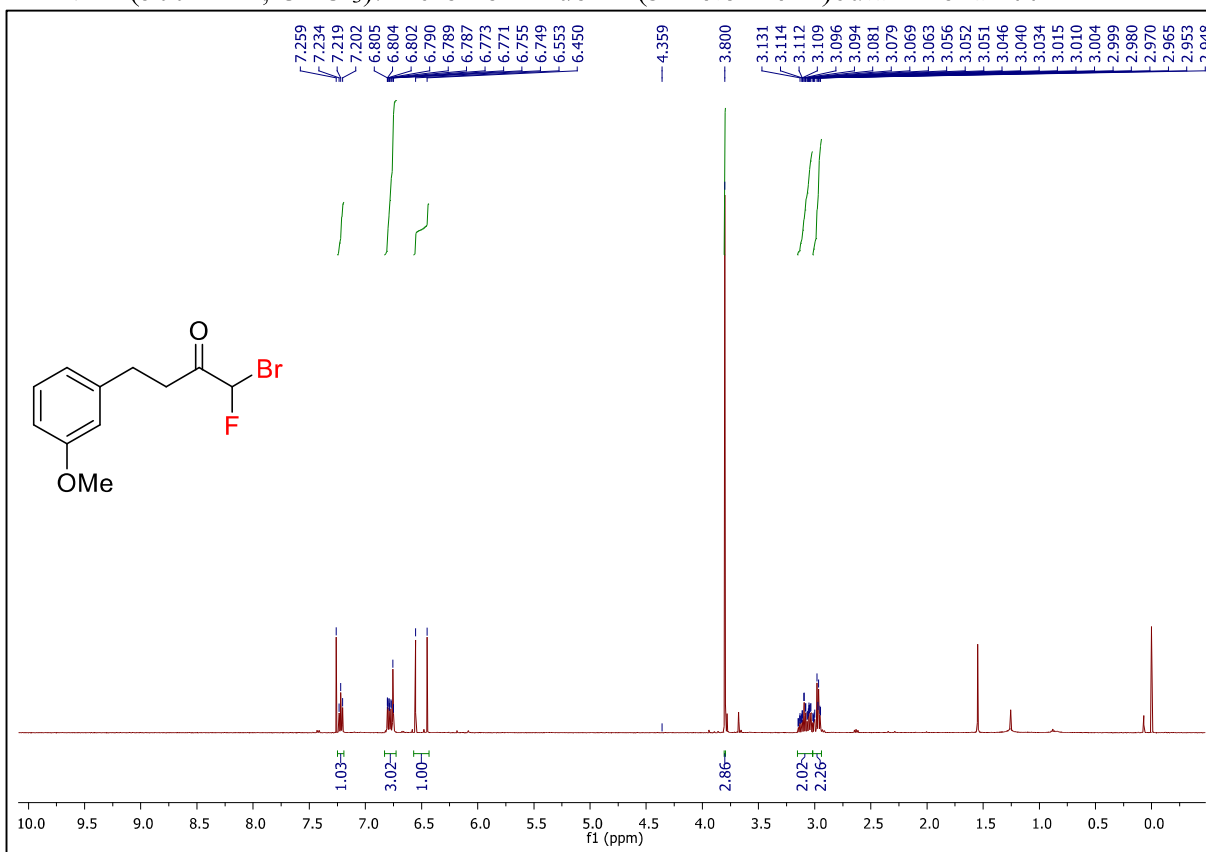


IV ν_{max} (cm^{-1}): 2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxifenil)etan-1-ona **175**

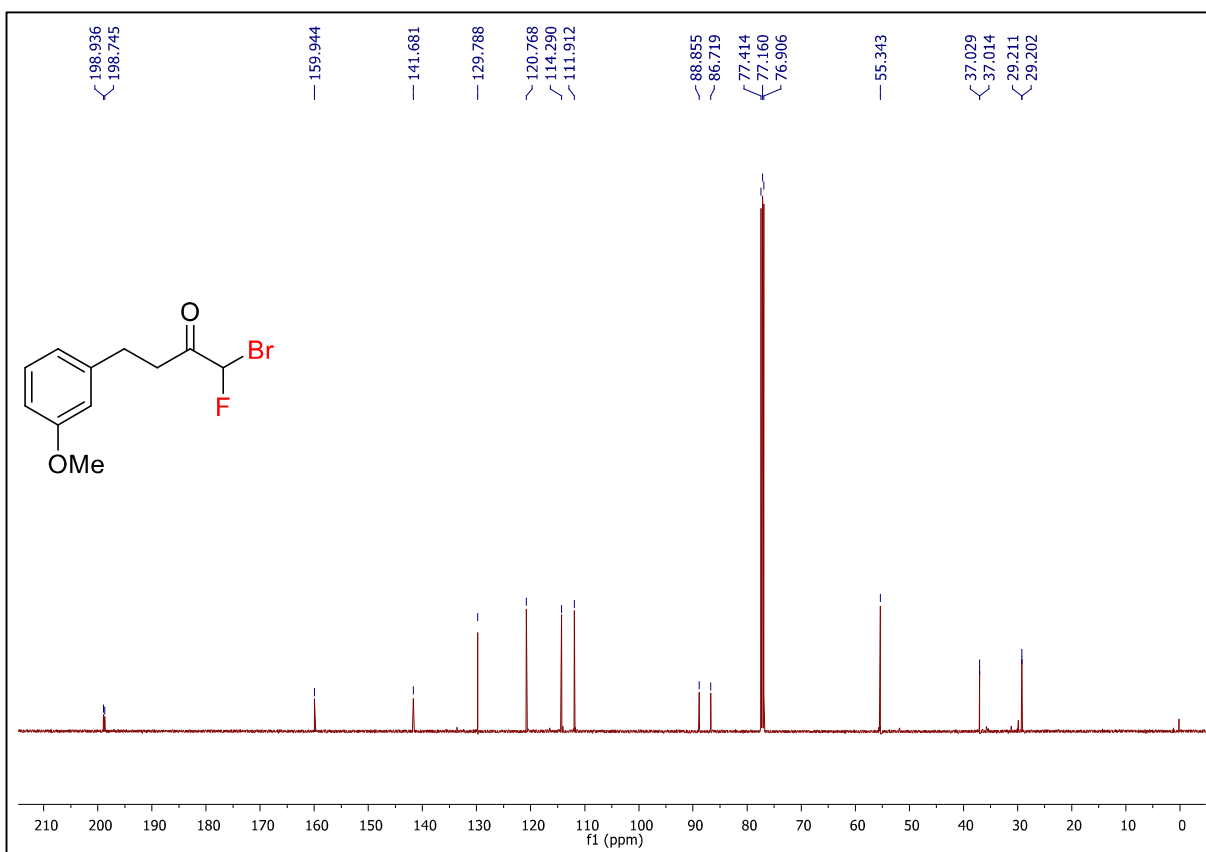


HRMS (ESI-Orbitrap) 2-bromo-2-fluor-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona 175

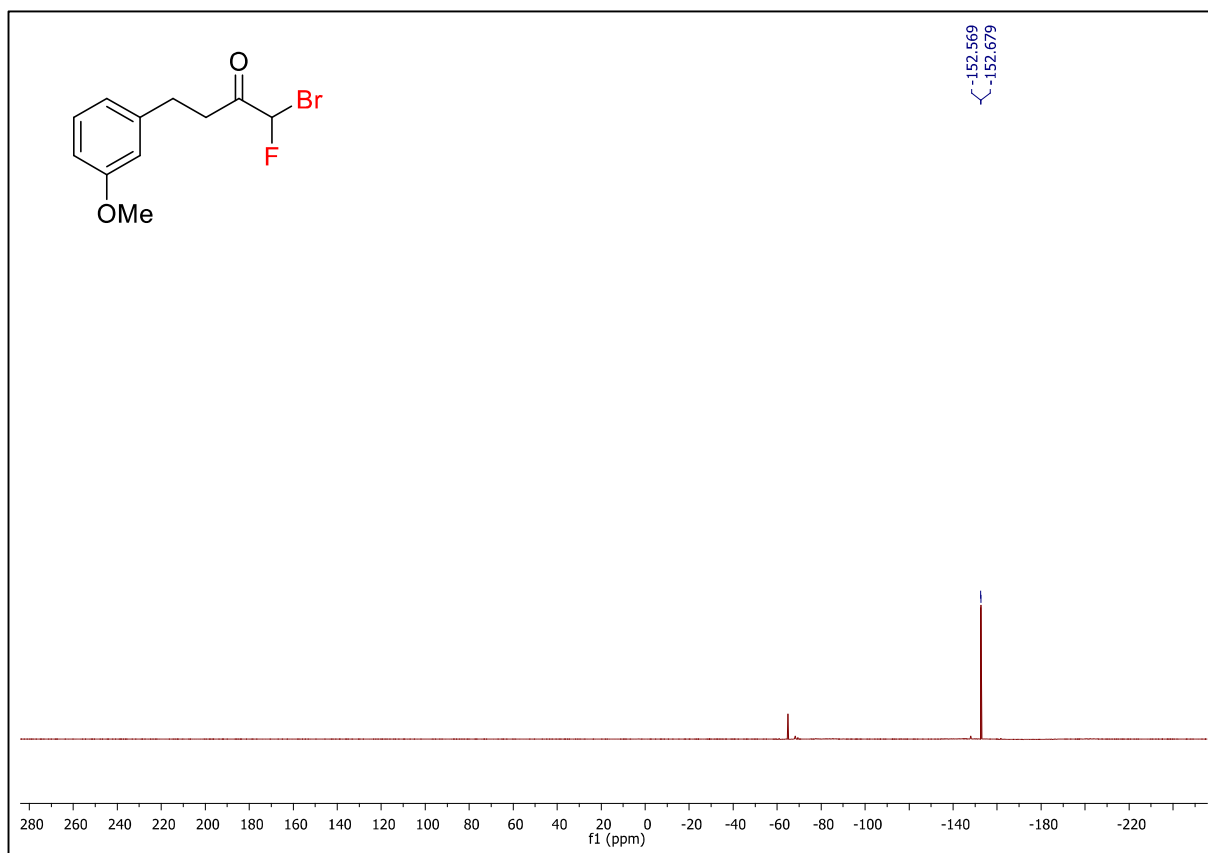
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **177**



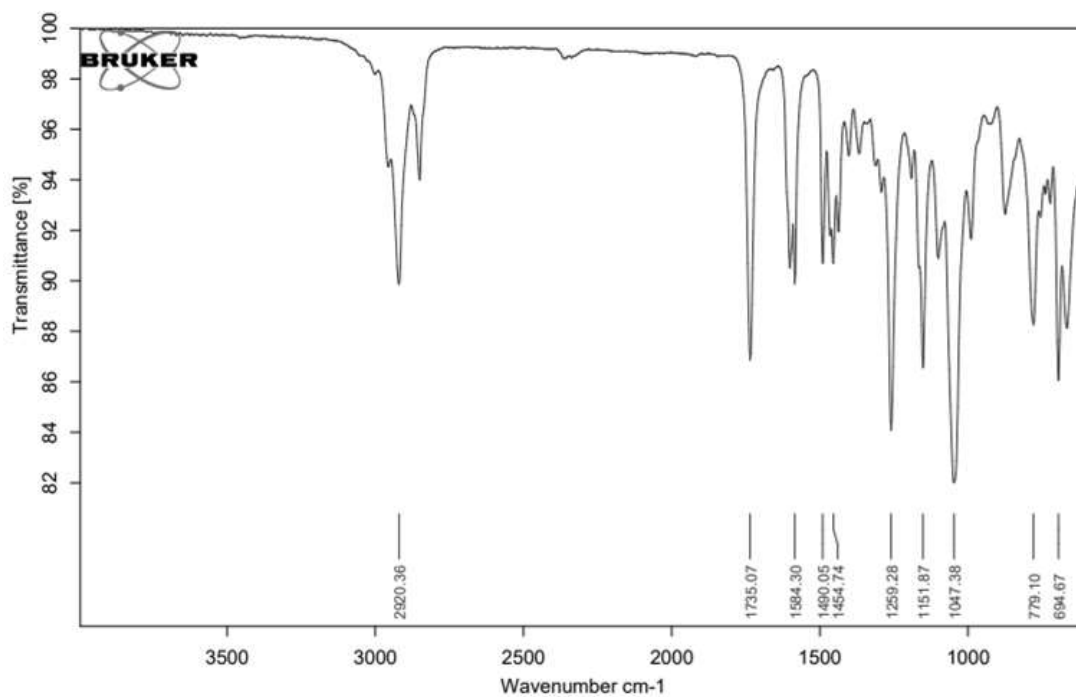
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **177**



RMN ^{19}F (470MHz, CDCl_3): 1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **177**

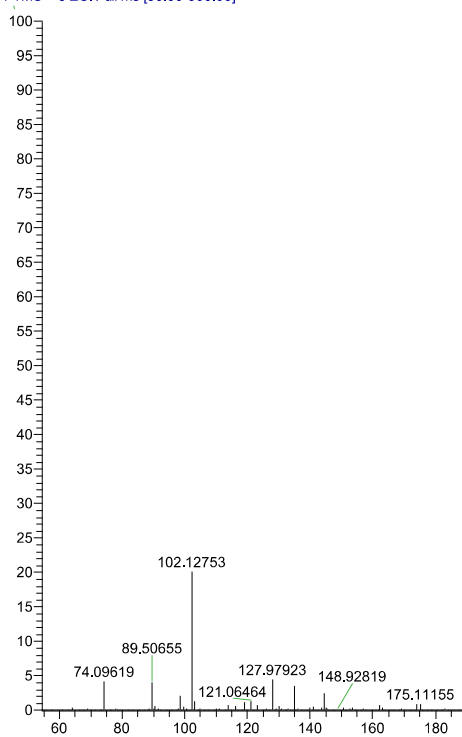


IV ν_{max} (cm^{-1}): 1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **177**

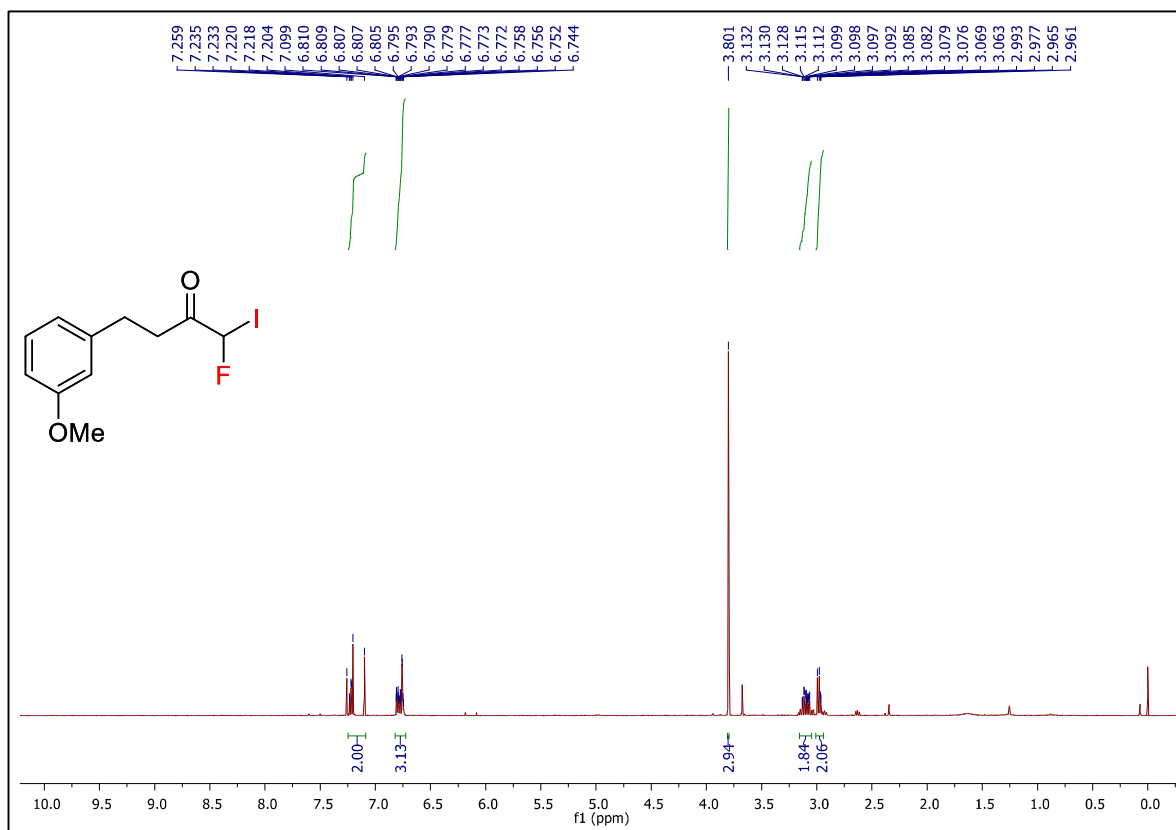


HRMS (ESI-Orbitrap) 1-bromo-1-fluor-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona 177

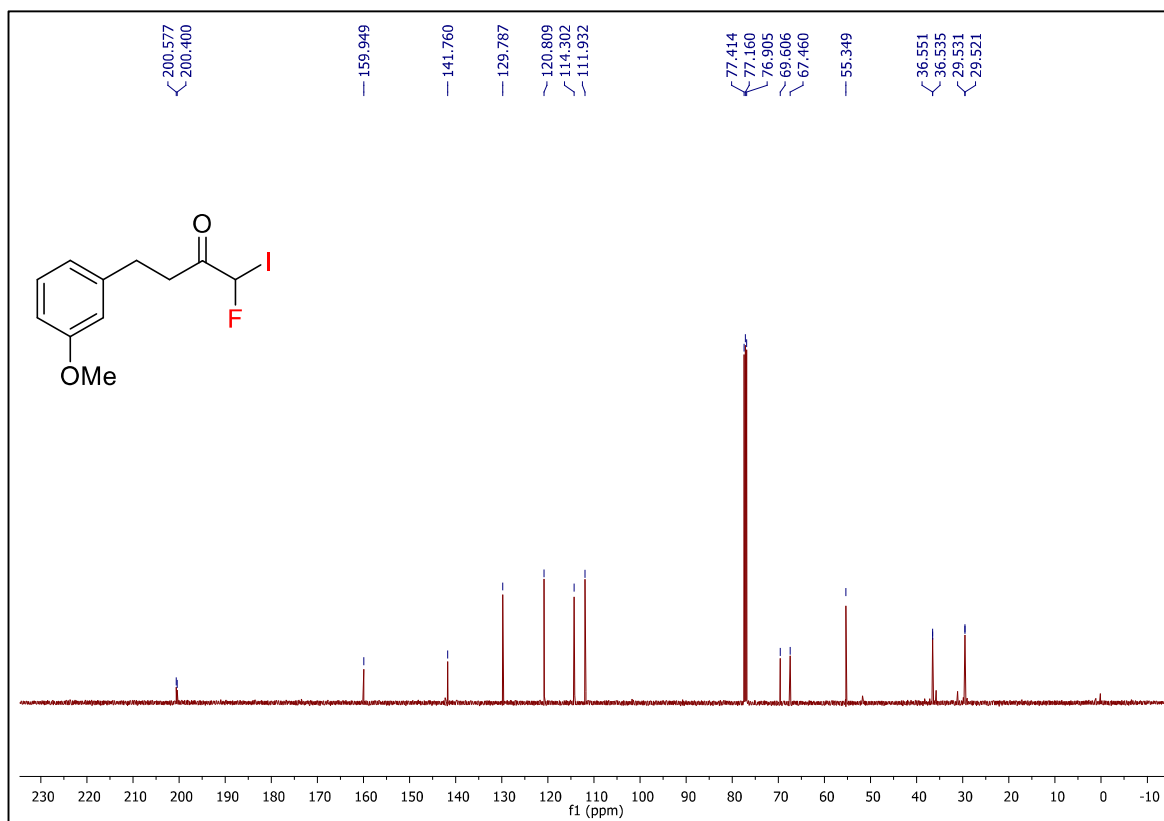
T: FTMS + c ESI Full ms [50.00-500.00]



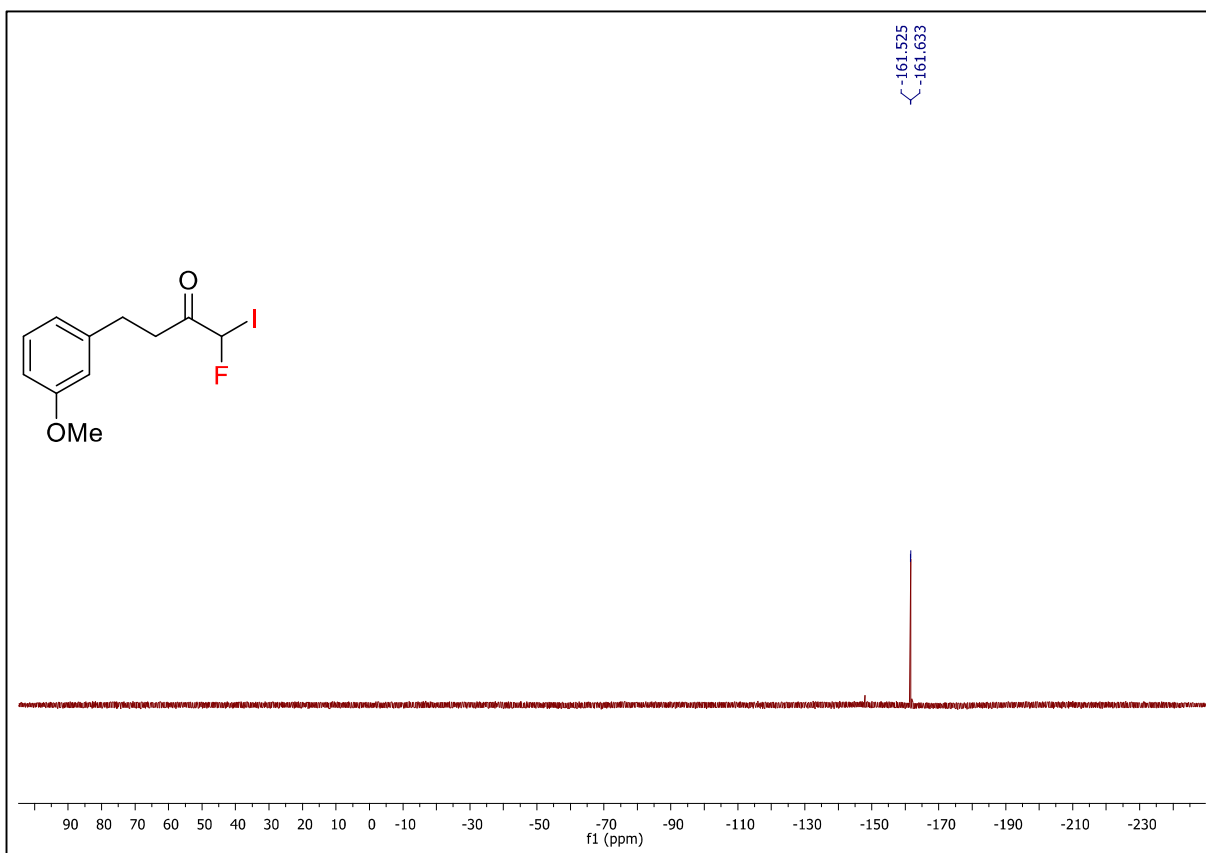
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **176**



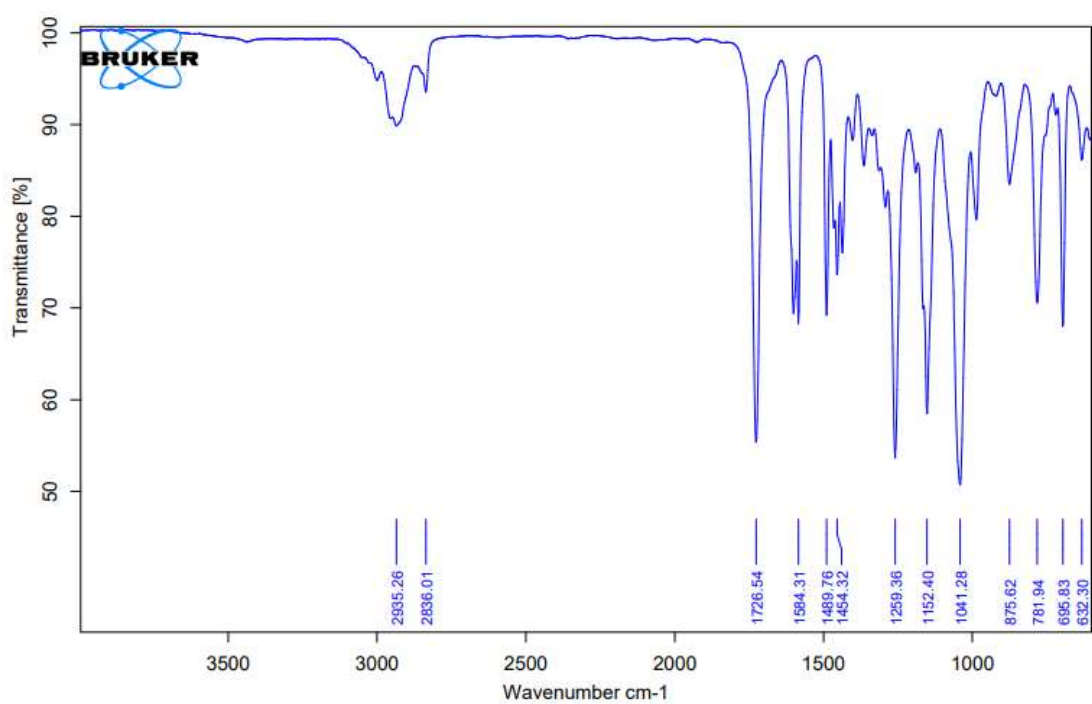
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxiifenil)butan-2-ona **176**



RMN ^{19}F (470MHz, CDCl_3): 1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona **176**



IV ν_{max} (cm^{-1}): 1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona **176**



HRMS (ESI-Orbitrap) 1-fluor-1-iodo-4-(3-metóxfenil)butan-2-ona **176**

T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-360.00]

