

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

Síntese de 4-cloro-1-hidroxinaftaleno-2-oxazolininas a partir do ácido 1-hidroxi-2-naftóico: ciclização e halogenação *one-pot* empregando cloreto de tionila.

Cristiane de Souza Barbeiro

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2016

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área Insumos Farmacêuticos

Síntese de 4-cloro-1-hidroxi-naftaleno-2-oxazolinás a partir do ácido  
1-hidroxi-2-naftóico: ciclização e halogenação *one-pot* empregando  
cloreto de tionila.

Cristiane de Souza Barbeiro

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018.  
O original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP.

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Hélio A. Stefani

São Paulo

2016

Cristiane de Souza Barbeiro

Síntese de 4-cloro-1-hidroxinaftaleno-2-oxazolininas a partir do ácido  
1-hidroxi-2-naftóico: ciclização e halogenação *one-pot* empregando  
cloreto de tionila.

Comissão Julgadora  
da  
Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Hélio A. Stefani  
orientador/presidente

---

1º. examinador

---

2º. examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço primeiramente a Deus, por Sua presença constante em minha vida, e por mostrar que o Seu tempo é o certo.*

*Ao Prof. Dr. Hélio A. Stefani, pela orientação e oportunidade.*

*Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.*

*Aos amigos do laboratório: Stanley, Fernando, Gonzalo, Olga, Isadora, Fred, Ali, Amna, Shamim, Miguel, Joel e Michael, obrigada a todos por toda a paciência e ensinamentos.*

*Aos amigos do bloco 15: Davi, Fran, Michelli e Juliana, obrigada pelo apoio e amizade.*

*À Dra. Maria Inês de Almeida Gonçalves “Dona Inês”, por toda ajuda nas análises de RMN e por toda a paciência que teve comigo, muito obrigada.*

*Ao Prof. Dr. Erick Leite Bastos e a Ana Clara Rodrigues do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, por todas as análises fotofísicas.*

*Ao Dr. Daniel Carvalho de Pimenta do Instituto Butantã, por todo o auxílio nas análises de HRMS.*

*Ao Prof. Dr. Thiago Carita Correra e seu aluno André Fernandes, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pelos cálculos teóricos realizados que foram essenciais para este trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector da Universidade Federal de São Carlos, por colaborar com dados cristalográficos que agregaram um valor imenso ao trabalho.*

*À Dra. Kelly Ishida do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e ao aluno do nosso laboratório Luis Miguel Zaravia Argomedo, por todos os testes microbiológicos realizados.*

*A toda minha família, meus pais e irmãos principalmente, que mesmo longe sempre me apoiaram nessa difícil jornada, e que sempre me encorajaram a seguir em*

*frente mesmos com todas as adversidades encontradas e me deram coragem para chegar até aqui. Amo vocês !!!*

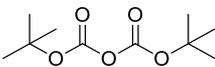
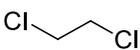
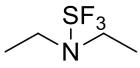
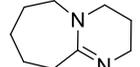
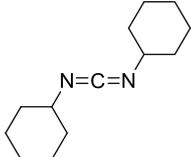
*Tudo tem seu apogeu e seu declínio... É natural que seja assim, todavia, quando tudo parece convergir para que supomos o nada, eis que a vida ressurgue, triunfante e bela!... Novas folhas, novas flores, na infinita benção do recomeço!*

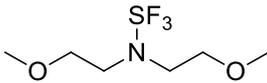
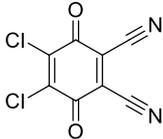
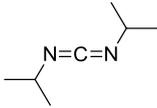
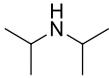
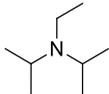
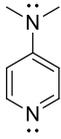
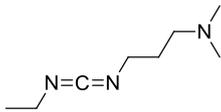
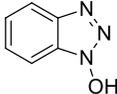
Chico Xavier

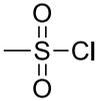
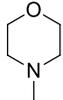
## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	21
2.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS 2-OXAZOLÍNICOS.....	23
2.1.1 Formação de $\beta$ -hidroxiamidas.....	23
2.1.2 Síntese de compostos 2-oxazolínicos a partir de $\beta$ -hidroxiamidas	26
2.1.3 Halogenação empregando o reagente $\text{SOCl}_2$ .....	32
2.2 APLICAÇÃO DE COMPOSTOS 2-OXAZOLÍNICOS.....	35
2.2.1 Ligantes 2-oxazolininas em reações de acoplamento cruzado .....	35
2.2.2 Aplicações fotofísicas de compostos 2-oxazolínicos .....	39
2.3 FOTOFÍSICA - FUNDAMENTOS.....	42
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	45
<b>4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	46
4.1 SÍNTESE DA 4-CLORO-1-HIDROXINAFTALENO-2-OXAZOLINAS (CL-HN O).....	47
4.1.1 Mecanismo .....	62
4.1.2 Caracterização das propriedades fotofísicas.....	65
4.2 SÍNTESE DE 1-HIDROXINAFTALENO-2-OXAZOLINAS (HNO).....	68
4.2.2 Aplicação dos compostos HNO como ligantes em reações de acoplamento cruzado .....	68
4.3 TESTES BIOLÓGICOS.....	81
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	88
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	89
6.1 MATERIAIS.....	89
6.2 MÉTODOS.....	91
<b>7. ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....	120
<b>8. ANEXOS</b> .....	153

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

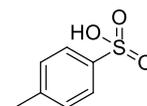
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>t</i> -butildicarbonato	
CCD	Cromatografia em Camada Delgada	
CG-FID	Cromatografia Gasosa – Detector por Ionização de Chama	
Cu(Otf) <sub>2</sub>	Triflato de cobre II	$\text{Cu}^{2+} \left[ \text{O}^- \text{S}(\text{O})_2 \text{CF}_3 \right]_2$
DCE	1,2-dicloroetano	
<i>d</i>	Dupleto	
<i>dd</i>	Duplo dupleto	
<i>dt</i>	Duplo tripleto	
<i>ddd</i>	Duplo duplo dupleto	
DAST <sup>®</sup>	Trifluoreto de dietilaminoxofre	
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	
DCC	<i>N,N</i> -diclohexilcardodiimida	

Deoxo-Flúor <sup>®</sup>	Trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre.	
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	
DIC	<i>N,N</i> -diisopropilcarbodiimida	
DIPA	Diisopropilamina	
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina	
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	
DMAP	4-dimetilaminopiridina	
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina	
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	
1-HOBt	1-hidrobenzotriazol	

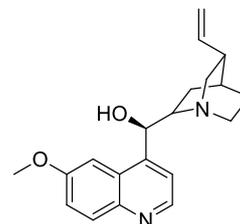
HRMS	Espectrometria de massa de alta resolução	
HRMS (ESI)	Espectrometria de massa de alta resolução, detecção por ionização electrospray	
HIV-1	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida do Tipo 1	
IR	Infravermelho	
<i>J</i>	Constante de acoplamento	
<i>m</i>	Multiplete	
<i>m/z</i>	Relação massa/carga	
MsCl	Cloreto de mesila	
MIC <sub>50</sub>	Concentração mínima inibitória alcançada de 50%	
MIC <sub>90</sub>	Concentração mínima inibitória alcançada de 90%	
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina	
MW	Micro-ondas	

NaBHET <sub>3</sub>	Trietilborohidreto de sódio	$\text{Na}^+ \left[ \begin{array}{c} \text{Et} \\   \\ \text{B} \\   \\ \text{Et} \\   \\ \text{Et} \end{array} \right]^-$
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paládio	$\text{Pd}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{O}^- \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$
PMDETA	1,1',4,7,7'- pentametildietenetriamina	
<i>ppm</i>	Partes por milhão	
R-BF <sub>3</sub> K	Organotrifluoroborato de potássio	
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio	
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono	
<i>s</i>	Simpleto	
<i>t</i>	Tripleto	
<i>td</i>	Tripleto de duplete	
TsCl	Cloreto de tosila	
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetrametiletienodiamina	
TMS	Trimetilsilano	$\text{—Si—} \begin{array}{l}   \\   \\   \end{array}$

TsOH

Ácido *p*-toluenossulfônico

Sulfato de Quinino

 $\delta$ 

Deslocamento químico

 $\Phi_f$ Rendimento quântico de  
fluorescência

)))

Ultrassom

 $\Lambda_{\text{abs}}$ 

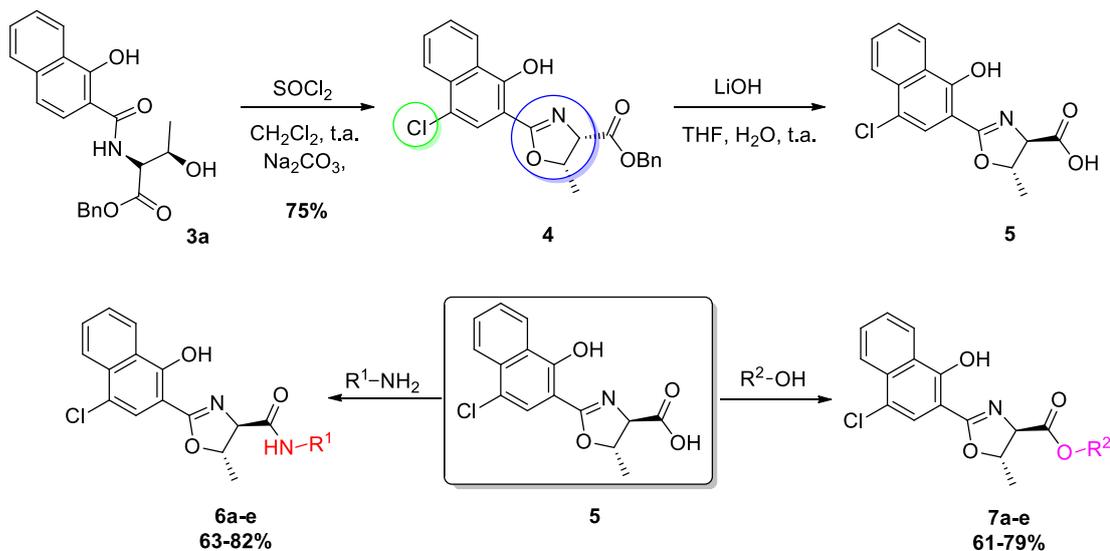
Comprimento de onda de absorção

 $\Lambda_f$ Comprimento de onda de emissão  
de fluorescência

## RESUMO

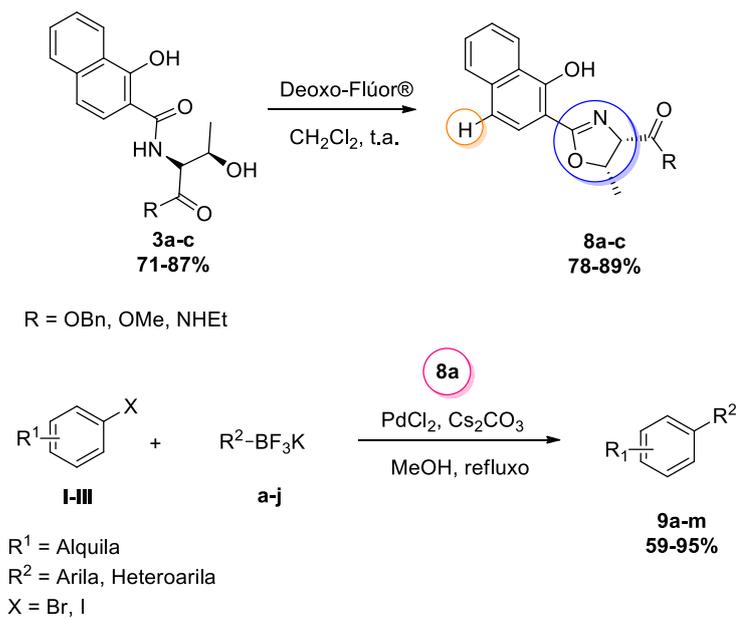
BARBEIRO, C. S.; Stefani, H. A. **Síntese de 4-cloro-1-hidroxi-naftaleno-2-oxazolininas a partir do ácido 1-hidroxi-2-naftóico: ciclização e halogenação *one-pot* empregando cloreto de tionila.** 2016. 154 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia *one-pot* para obtenção de produtos 4-cloro-1-hidroxi-naftaleno-2-oxazolininas (Cl-HNO) **4**, utilizando um excesso de  $\text{SOCl}_2$  a partir da amida **3a**. Para a formação do produto de interesse **4** foi desenvolvida uma proposta mecanística para a simultânea ciclização do anel 2-oxazolína e halogenação na porção do anel naftóico através de espectrometria de massas de alta resolução, difração de raios-x e cálculos teóricos. Em seguida, a hidrólise de **4** levou ao produto **5** com nova inversão de configuração no C4. Para funcionalização do ácido **5**, foram reagidos grupos amina e álcoois, conduzindo a uma pequena biblioteca de compostos inéditos com propriedades fluorescentes (**6a-e**, **7a-e**) com  $\Phi_f$  0.8%-1.6%. Testes biológicos contra cepas de fungos foram realizados.



$\text{R}^1 = \text{R}^2$ , Arila, Heteroarila, Alquila

Em uma segunda etapa do trabalho, foi realizada a aplicação do anel 2-oxazoliníco como ligantes em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura. A síntese dos ligantes foi realizada em apenas dois passos reacionais, partindo das amidas **3a-c** que foram submetidas à reação com Deoxo-Flúor<sup>®</sup> levando a três diferentes ligantes **8a-c**. Os mesmos foram testados, e o ligante **8a** levou aos produtos de acoplamento **9a-m** com os melhores rendimentos de 59% a 95%.

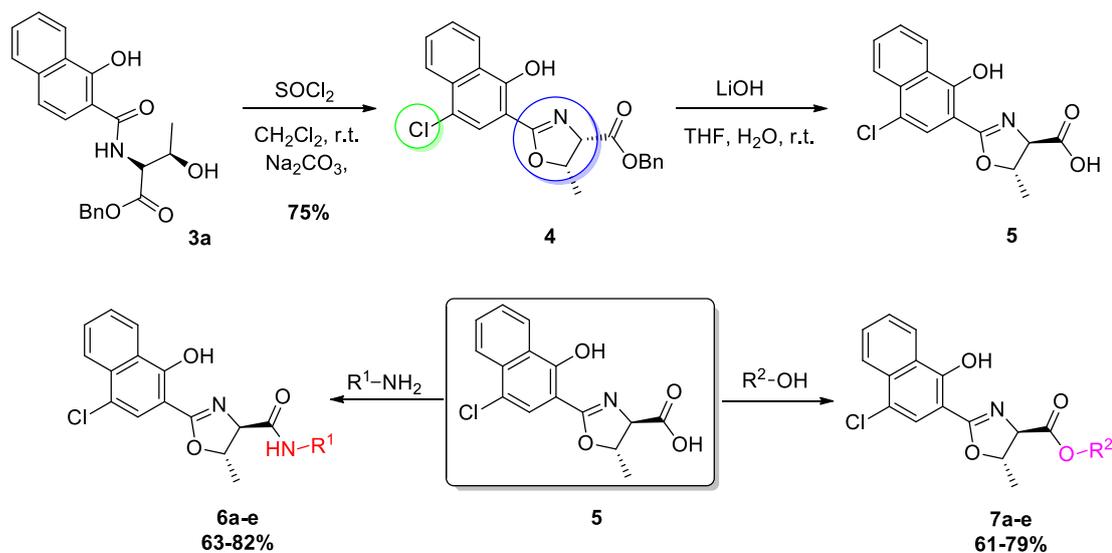


**Palavras chaves:** 2-Oxazolona, Cloreto de Tionila, Halogenação, Fluorescência, Ligantes.

## ABSTRACT

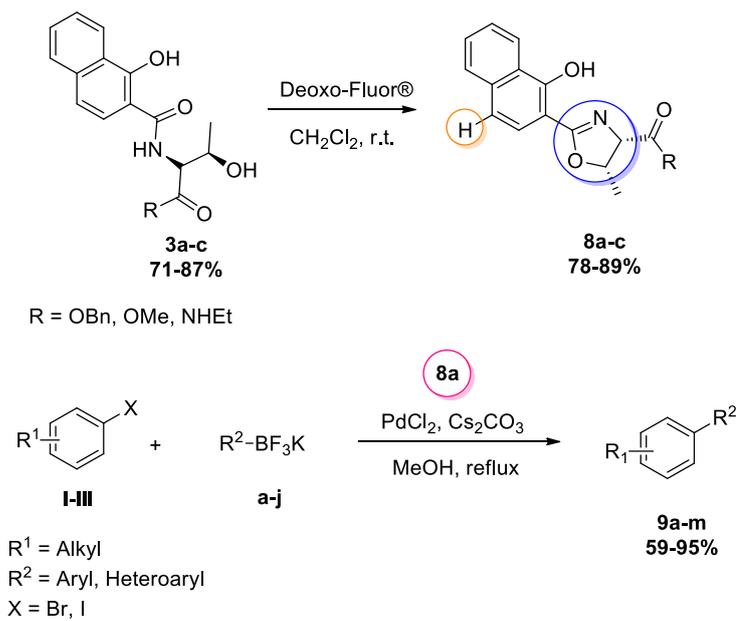
BARBEIRO, C. S.; Stefani, H. A. **Synthesis of 4-chloro-1-hydroxynaphthalene-2-oxazolines from 1-hydroxy-2-naphthoic acid: one-pot cyclization and halogenation using thionyl chloride.** 2016. 154 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, we developed a new one-pot method for synthesizing 4-chlorinated 1-hydroxynaphthaleno-2-oxazoline (2-HNO) **4** by subjecting amide **3a** to excess  $\text{SOCl}_2$ . A mechanism for the formation of **4** is proposed, which involves simultaneous cyclization to form the 2-oxazoline ring and halogenation of the 2-hydroxynaphthalene ring. We present supporting evidences for this mechanism in the form of high resolution mass spectrometry, x-ray crystallography and theoretical calculations. Hydrolysis of **4** led to product **5** with inversion of configuration at C-4, confirmed by NMR spectra. To functionalize the acid **5**, amines and alcohols were reacted with acid **5**, leading to a small library of novel compounds having fluorescent properties (**6a-e**, **7a-e**) with  $\Phi$  0.8%-1.6%. Furthermore, the library of compounds was used in biological testing against various strains of fungi.



$\text{R}^1 = \text{R}^2$ , Aryl, Heteroaryl, Alkyl

In the second stage of this work, we explored the application of the 2-oxazoline ring, through its use as a ligand in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. The preparation of the ligands were obtained in only two reaction steps, starting from amides **3a-c** were reacted with Deoxo-Fluor®, leading to three different ligands **8a-c**, respectively. The same were tested, and the ligand **8a** provided coupling products **9a-m** in good yields of 59% to 95%.



**Key words:** 2-Oxazoline, Thionyl Chloride, Halogenation, Fluorescence, Ligands.

## 1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos fazem parte do maior grupo de compostos orgânicos presente em diversas áreas na natureza, além de estar presente na maioria dos fármacos, tornando-os extremamente importantes na indústria farmacêutica para a produção e pesquisa de novos medicamentos. Essa classe química é definida pela composição de pelo menos dois átomos diferentes, onde, essencialmente são compostos por átomos de carbono e mais frequentemente encontrados na sua estrutura, estão os heteroátomos oxigênio, nitrogênio e enxofre.<sup>1</sup>

Nesse contexto, os compostos oxazolínicos representam substâncias com uma variedade imensa de aplicações, tanto na área biológica quanto química. Esses anéis heterocíclicos estão presentes na natureza e podem ser encontrados em organismo marinhos.<sup>2</sup>

Oxazolinas são compostos heterocíclicos de 5 membros, contendo em sua estrutura um grupo endo-imino éter (-N=C-O-). Existem três diferentes isômeros estruturais, distintos pela posição que se encontra a dupla ligação: 2-oxazolina, 3-oxazolina e 4-oxazolina. (Figura 1a). A estrutura da 2-oxazolina é a mais estudada e a única encontrada na natureza; os isômeros 3 e 4 são obtidos por via sintética e são descritas aplicações como reagentes em química orgânica.<sup>2,3</sup>

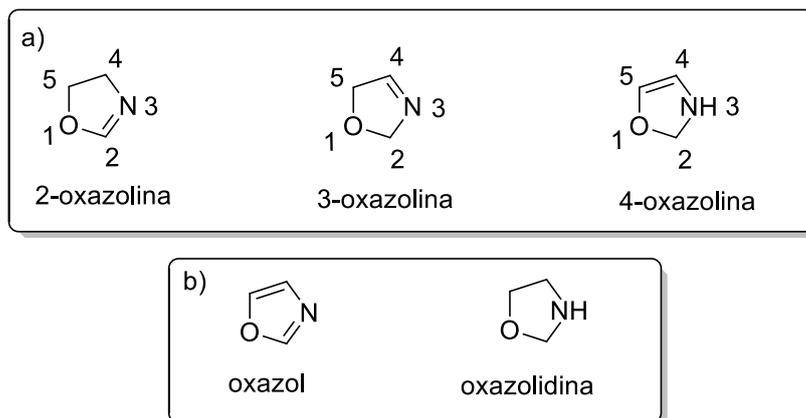
A oxazolina foi caracterizada pela primeira vez em 1889 e foi nomeada de acordo com a nomenclatura de Hantzsch-Widman. Faz parte de uma família de compostos heterocíclicos, sendo o intermediário entre o oxazol e oxazolidina em termos do número de insaturações (Figura 1b). Contudo, o interesse deste trabalho consiste na síntese de compostos 2-oxazolínicos, que também podem ser denominados de acordo com a IUPAC como 4,5-diidrooxazol.<sup>2,3</sup>

---

<sup>1</sup> (a) Stefani, H. A. *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2009; ed. 1, 260 p. (b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, 2001; ed. 1, 1536 p.

<sup>2</sup> Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 483.

<sup>3</sup> Tilvi, S.; Singh, K. S. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 898.



**Figura 1.** a) Isômeros oxazolinicos. b) Variação insaturada e saturada da oxazolina.

O isômero estrutural 2-oxazolina está presente em uma grande diversidade de compostos com pronunciada atividade biológica (Figura 2), dentre elas podemos citar uma maior expressão desse núcleo em atividades como, por exemplo: anti-inflamatória,<sup>4</sup> imunossupressora,<sup>5</sup> antitumoral,<sup>6</sup> antimicrobiana,<sup>7</sup> antituberculosa,<sup>8</sup> antiviral,<sup>9</sup> antifúngica,<sup>10</sup> anti-hipertensiva.<sup>11</sup>

<sup>4</sup> Nicolaou, K. C.; Schlawe, D.; Kim, D. W.; Longbottom, D. A.; Noronha, R. G.; Lizos, D. E.; Manam, R. R.; Faulkner, D. J. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6197.

<sup>5</sup> Wang, P.; Gong, J.; Wang, B.; Zhang, M.; Wang, J. *J. Chem. Eng. Data* **2009**, *54*, 162.

<sup>6</sup> (a) A. Sakakura, A. Umemura, R. Kondo, K. Ishihara. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 551. (b) Salvatella, X.; Caba, J. M., Albericio, F.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 211.

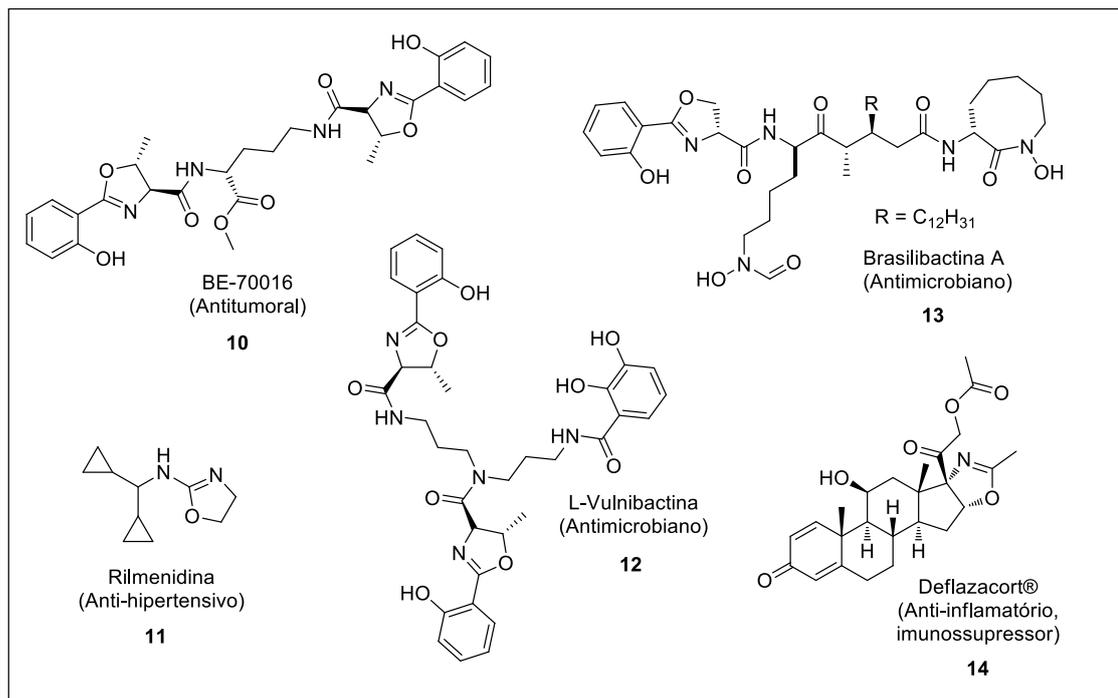
<sup>7</sup> (a) N. Okujo, M. Saito, S. Yamamoto, T. Yoshida, S. Miyoshi, S. Shinoda, *Biomaterials* **1994**, *7*, 109. (b) Sakakura, A.; Umemura, S.; and Ishihara, K. *Chem. Commun.*, **2008**, 3561.

<sup>8</sup> Souza, A. J.; Silva, E. T.; Lourenço, M. C. S.; Souza, M. V. N. *Mediterranean J. Chem.* **2014**, *2*, 648.

<sup>9</sup> Bagder, J.; Minor, I.; Kremer, M. J.; Oliveira, M. A.; Smith, T. J.; Griffith, J. P.; Guerin, D. M. A.; Krishnaswamy, S.; Luo, M.; Rossmann, M. G.; Mckinlat, M. A.; Diana, G. D.; Dutkot, F. J.; Fancher, M.; Rueckert, R. R.; Heinz, B. A. *PNAS*, **1998**, *85*, 3304.

<sup>10</sup> (a) Barakat, A.; Al-Majid, A. N.; Al-Qahatany, F. M.; Islam, M. S.; Al-Agamy, M. H. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 562. (b) Martins, C.; Correia, V. G.; Ricardo, A. A.; Cunha, A.; Moutinho, M. G. M. *SpringerPlus*, **2015**, *4*, (382), 1.

<sup>11</sup> Chaudhry, P.; Schoenen, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Aubé, J. *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 473.



**Figura 2.** Exemplos de compostos 2-oxazolinicos com atividade biológica.

Anéis 2-oxazolinicos estão presentes em diversos compostos que possuem aplicações como: grupos protetores de ácidos carboxílicos; aditivos para gasolina; filmes protetores; materiais fotográficos; polímeros; ligantes para catálise assimétrica; ligantes em reações de acoplamento cruzado; intermediários de síntese; compostos fluorescentes e produtos agroquímicos.<sup>2,3,12,13</sup> Essa ampla utilização pode ser justificada pelas características únicas dos anéis 2-oxazolinicos, por meio da relevante resistência a diversos nucleófilos, radicais livres, agentes oxidantes e a vários ácidos, o que facilita sua obtenção através de diferentes rotas sintéticas, podendo levar a compostos altamente complexos.<sup>2,14</sup>

Derivados oxazolinicos têm encontrado aplicação no design e construção de sondas moleculares fluorescentes. Diante das viabilidades estruturais possíveis para o núcleo e da possibilidade de extensão de sistemas  $\pi$ -conjugados, as oxazolininas se apresentam como blocos construtores muito promissores devido as suas propriedades de coordenação, na preparação de marcadores fluorescentes na

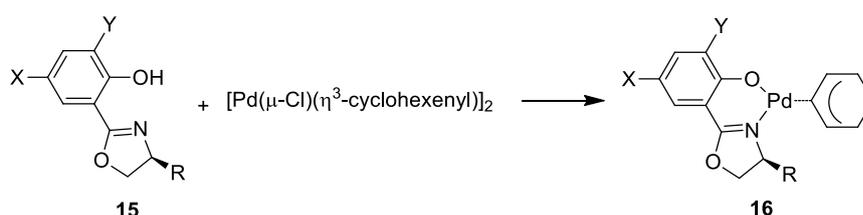
<sup>12</sup> (a) Hoogenboom, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7978. (b) Hanneke M. L.; Thijs, L.; Kuringen, H. P. C.; Put, J. P. W.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. *Polymers*, **2010**, *2*, 188.

<sup>13</sup> Li, Y.; Li, C.; Zheng, Y.; Wei, X.; Ma, Q.; Wei, P.; Liu, Y.; Qin, Y.; Yang, N.; Sun, Y.; Ling, Y.; Yang, X.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 3064.

<sup>14</sup> Meyers, A. I.; Mihelich, E.D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 5, 270.

detecção de elementos metálicos, visando a identificação de analitos de interesse biológico, tecnológico ou ambiental.<sup>2,3,15</sup>

A utilização de 2-oxazolininas como ligantes na formação de complexos com metais de transição (ex. paládio) (Esquema 1), vem sendo extremamente empregadas em reações de acoplamento cruzado, que constituem uma das ferramentas de síntese mais importantes na formação de ligações C-C. Sua aplicação tem sido promissora devido suas propriedades de coordenação atribuídas ao átomo de nitrogênio do anel oxazolinínico.<sup>16</sup>



**Esquema 1.** Ligante 2-oxazolinínico complexado com paládio.

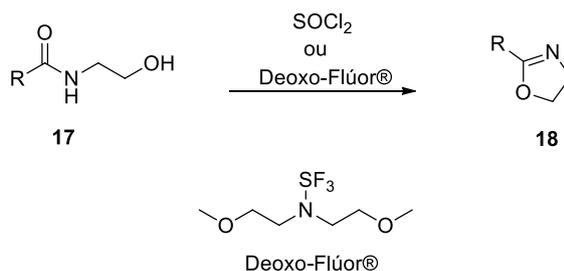
Tendo em vista a ampla aplicabilidade e relevância destes compostos, a síntese e funcionalização desse tipo de molécula é altamente desejável. Um número considerável de metodologias sintéticas foram desenvolvidas visando à síntese de produtos 2-oxazolinínicos, entretanto, a ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas tem sido uma das formas mais empregadas na síntese desses heterocíclicos. A utilização do reagente  $\text{SOCl}_2$  é a forma clássica na obtenção desses heterocíclicos. Recentemente reagentes fluorados como Deoxo-Flúor<sup>®</sup>, também vem sendo aplicados com esta finalidade (Esquema 2).<sup>2,17,18</sup>

<sup>15</sup> (a) Wu, W.; Dong, J.; Wang, X.; Li, J.; Sui, S.; Chen, G.; Liu, J.; Zhang, M. *Analyst* **2012**, *137*, 3224. (b) Dong, X.; Si, C.; Fan, Y.; Hu, D.; Yao, X.; Yang, Y.; Liu, J. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 2062. (c) Chatterjee, A.; Santra, M.; Won, N.; Kim, S.; Kim, J. K.; Kim, S. B.; Ahn, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2040.

<sup>16</sup> (a) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193–195*, 769. (b) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505.

<sup>17</sup> Kangani, C. O.; Kelleys, D. E.; Dayb, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6497.

<sup>18</sup> Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.

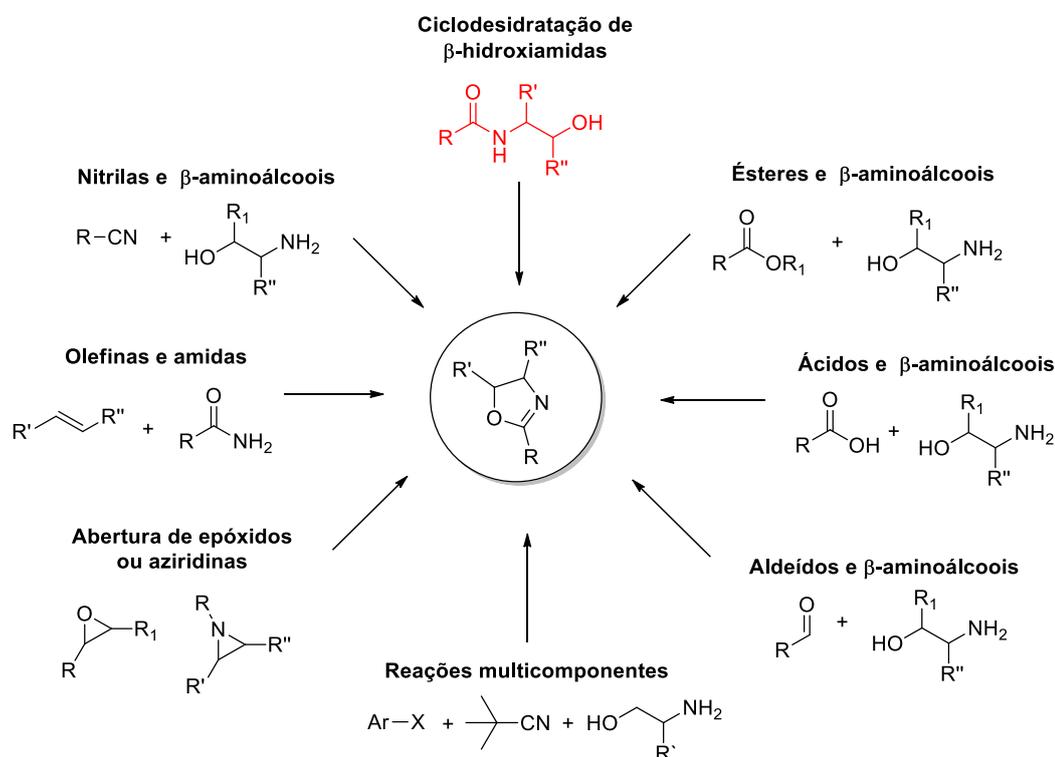


**Esquema 2.** Formação da 2-oxazolina a partir da ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas.

Diante da importância da 2-oxazolina como núcleo central de diversos produtos, neste trabalho, planejou-se o desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de compostos 4-cloro-1-hidroxinaftaleno-2-oxazolininas a partir de  $\beta$ -hidroxiamidas substituídas por meio de reação *one-pot*, empregando o reagente  $\text{SOCl}_2$ . Além disso, propriedades químicas, biológicas e fotofísicas foram avaliadas. A aplicação de produtos 2-oxazolinínicos como ligantes em reações de acoplamento cruzado, também foram explorados. Diante disto, fez-se necessário o detalhamento dos assuntos acima discutidos através de uma revisão de literatura.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Diversas metodologias têm sido descritas para a preparação de compostos 2-oxazolínicos,<sup>2,19</sup> dentre os principais métodos estão a ciclodesidratação de  $\beta$ -aminoálcoois com: ácidos carboxílicos,<sup>20</sup> aldeídos,<sup>21</sup> ésteres<sup>22</sup> e nitrilas;<sup>23</sup> ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas<sup>24</sup> olefinas e amidas;<sup>25</sup> abertura de epóxidos<sup>26</sup> e aziridinas;<sup>27</sup> e reações multicomponentes<sup>28</sup> (Esquema 3).



**Esquema 3.** Exemplos de reagentes e estratégias empregadas na síntese da 2-oxazolina.

<sup>19</sup> Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297.

<sup>20</sup> Kangani, C. O.; Kelley, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8917.

<sup>21</sup> Ishihara, M.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1474.

<sup>22</sup> Ilkgul, B.; Gunes, D.; Sirkecioglu, O.; Bicak, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5313.

<sup>23</sup> Garg, P.; Chaudhary, S.; Milton, M. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8668.

<sup>24</sup> Kikkeri, R.; Traboussi, H.; Humbert, N.; Kontecka, G. E.; Yellin, A. R.; Melman, G.; Elhabiri, M.; Gary, A. M. A.; Shanzer, A. *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 2485.

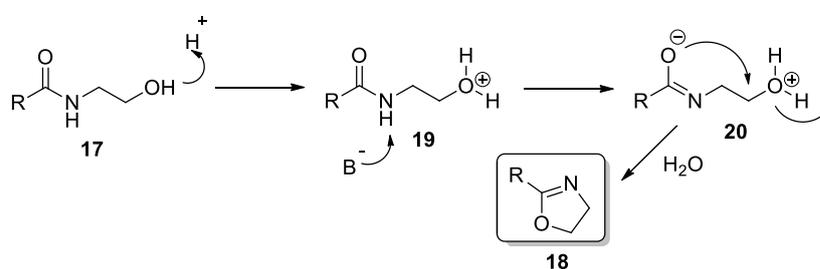
<sup>25</sup> Minakata, S.; Morino, Y.; Ide, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Chem. Commun.* **2007**, 3279.

<sup>26</sup> Rodrigues, J. A. R.; Milagre, H. M. S.; Milagre, C. D. F.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3099.

<sup>27</sup> Punk, M.; Merkley, C.; Kennedy, K.; Morgan, J. B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4694.

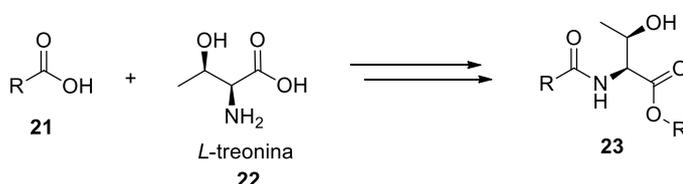
<sup>28</sup> Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 23, 6256.

A ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas tem sido a estratégia de escolha em diversos procedimentos para obtenção de compostos 2-oxazolínicos. Elas são facilmente convertidas no produto 2-oxazolínico, pois apresentam estruturalmente o grupo hidroxila na posição  $\beta$  em relação ao grupo amida, ou seja, estão em átomos de carbono adjacentes, favorecendo a ciclização do anel. Neste caso, o mecanismo ocorre pela conversão da hidroxila em um bom grupo de saída, seguido por uma reação  $S_N2$  intramolecular que ocorre sob condições básicas ou na presença de um ácido de Lewis (Esquema 4).<sup>1,2,19</sup>



**Esquema 4.** Representação geral da formação da 2-oxazolina.

As  $\beta$ -hidroxiamidas utilizadas na síntese de compostos 2-oxazolínicos, podem ser facilmente preparadas através de ligações amídicas entre ácidos carboxílicos e  $\beta$ -aminoálcoois, que geralmente, são provenientes de aminoácidos, como por exemplo: treonina e serina, que devido à presença de centros quirais valorizam opticamente os produtos finais. (Esquema 5).<sup>2,19</sup>



**Esquema 5.** Formação de  $\beta$ -hidroxiamidas empregando o aminoácido  $L$ -treonina.

## 2.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS 2-OXAZOLÍNICOS

### 2.1.1 Formação de $\beta$ -hidroxiamidas

As ligações amídicas desempenham um papel importante na elaboração e composição dos sistemas biológicos, como por exemplo, representando as ligações químicas que constituem as junções entre aminoácidos na formação de proteínas, que por sua vez, desempenham um papel crucial em praticamente todos os processos biológicos vitais.<sup>29</sup> Além de estar presente na estrutura de vários fármacos.<sup>30</sup>

Contudo, essas ligações exercem a função de precursores na síntese de vários compostos com atividade biológica, principalmente na formação de compostos heterocíclicos, como por exemplo: Tiangazol **24** (age como inibidor seletivo de HIV-1);<sup>31</sup> Micotiazol **25** (anti-helmíntico)<sup>32</sup> e Bengazol A **26** (atividade antifúngica)<sup>33</sup>; inclusive na formação de compostos 2-oxazolínicos tendo como intermediários  $\beta$ -hidroxiamidas, os compostos bioativos: Fimsbactina B **27**<sup>34</sup> e Acinetobactina **28**<sup>35</sup> (antibióticos) (Figura 3).

---

<sup>29</sup> (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827. (b) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471. (c) Goswami, A.; Lanen, S. G. V. *Mol. BioSyst.* **2015**, *11*, 338.

<sup>30</sup> (a) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606. (b) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140.

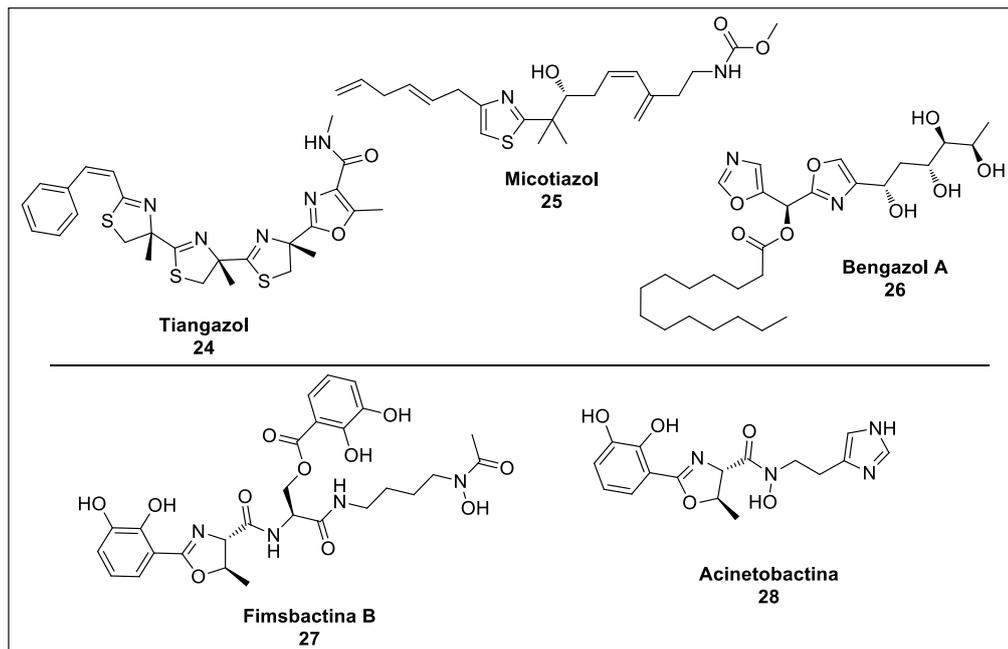
<sup>31</sup> Akaji, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10685.

<sup>32</sup> Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6579.

<sup>33</sup> Chandrasekhar, S.; Sudhakar, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 236.

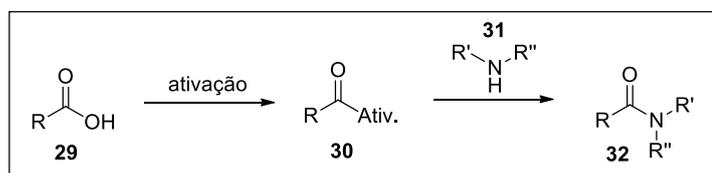
<sup>34</sup> Ree, H.; Kim, J.; Song, W. Y.; Lee, J. E.; Kim, H. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 1520.

<sup>35</sup> Kim, J.; Lee, J. E.; Ree, H.; Kim, H. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 439.



**Figura 3.** Compostos biologicamente ativos, contendo ligações amídicas.

A formação dessas ligações geralmente é produzida a partir da união entre ácidos carboxílicos e aminas, no entanto a junção desses dois grupos funcionais não ocorre espontaneamente em temperatura ambiente, sendo necessário o uso de temperaturas elevadas (160-180 °C), que conseqüentemente prejudicam a integridade dos substratos. Por esta razão, normalmente há a necessidade de ativação primeiramente do ácido carboxílico, em um processo que converte a hidroxila do ácido em um bom grupo de saída antes do ataque do grupo amina (Esquema 6).<sup>30</sup>



**Esquema 6.** Processo de ativação para formação da ligação amídica.

A ativação do ácido carboxílico para formação da amida pode ser realizada por diferentes métodos, os agentes de ativação neste caso são denominados reagentes de acoplamento, e os mais utilizados para esta finalidade são: cloretos de ácidos,

anidridos, ésteres, haletos de acila, acilimidazóis, acilazidas<sup>46</sup> e mais recentemente o uso de catalisadores.<sup>36</sup>

Dentre os reagentes de acoplamento, as carbodiimidas ( $R'N=C=NR''$ ) foram relatadas pela primeira vez em 1955, e desde então se tornou uma classe importante, utilizada na ativação de ácidos carboxílicos empregadas na formação de ligações amídicas.<sup>30,37</sup>

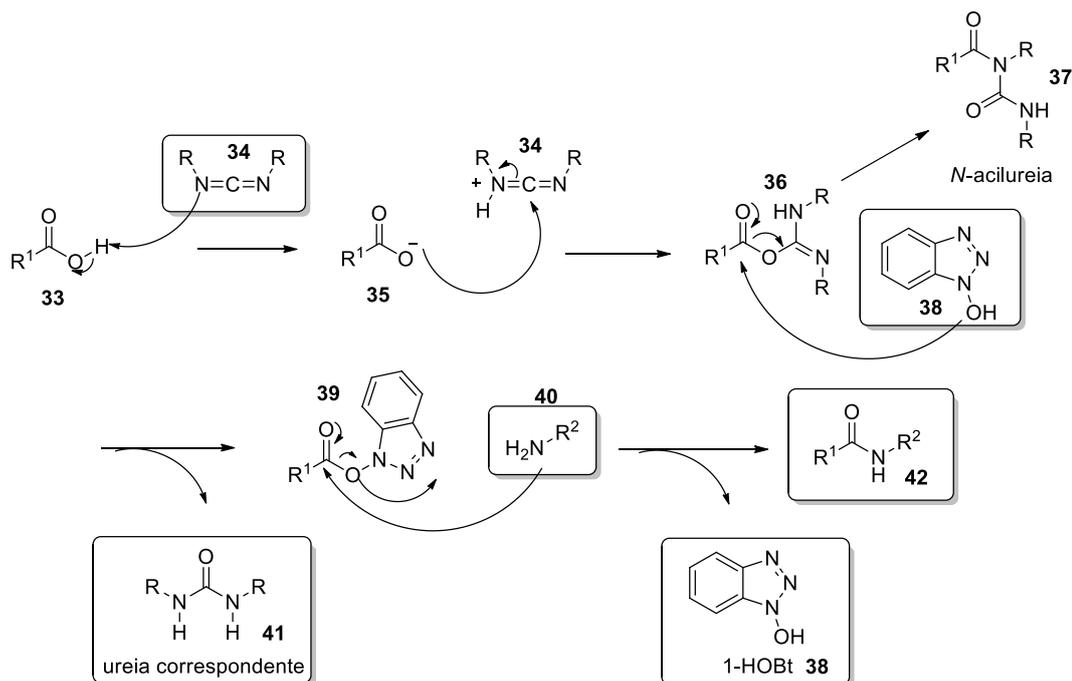
O mecanismo da formação da amida utilizando carbodiimidas, se inicia pela transferência de prótons entre o ácido carboxílico e a carbodiimida levando ao alcoóxido correspondente (**35**) que reage novamente com a carbodiimida **34** conduzindo à formação da *O*-acilisourea **36**, que por sua vez pode se rearranjar levando a *N*-acilureia **37** a qual leva a um processo irreversível não levando a formação da amida desejada. O uso de auxiliares nucleofílicos é necessário para reduzir a formação da *N*-acilureia que também auxilia evitando a racemização. Vários auxiliares são utilizados, entretanto o 1-HOBt (1-hidrobenzotriazol) (**38**) é o mais empregado devido a seu baixo custo e alta reatividade. Ele então reage com o intermediário **36** formando o éster ativado **39** com a eliminação da ureia correspondente **41**, ficando susceptível ao ataque da amina (**40**) levando a formação da amida desejada (**42**) (Esquema 7).<sup>30,38</sup>

---

<sup>36</sup> (a) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405. (b) El Dine, T. M.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532.

<sup>37</sup> (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2415. (b) Rivera, D. G.; Concepción, O.; Pérez-Labrada, K.; Coll, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5298. (c) Ohta, C.; Kuwabe, S.; Shiraishi, T.; Shinohara, I.; Araki, H.; Sakuyama, S.; Makihara, T.; Kawanaka, Y.; Ohuchida, S.; Seko, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8298. (d) Yao, Z.; Su, G.; Jin, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13298. (e) Ding, H. X.; Leverett, C. A.; Kyne Jr., R. E.; Liu, K. K. C.; Fink, S. J.; Flick, A. C.; O'Donnell, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1895. (f) Kashyap, S.; Singh, N.; Surnar, B.; Jayakannan, M. *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 384.

<sup>38</sup> Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589.

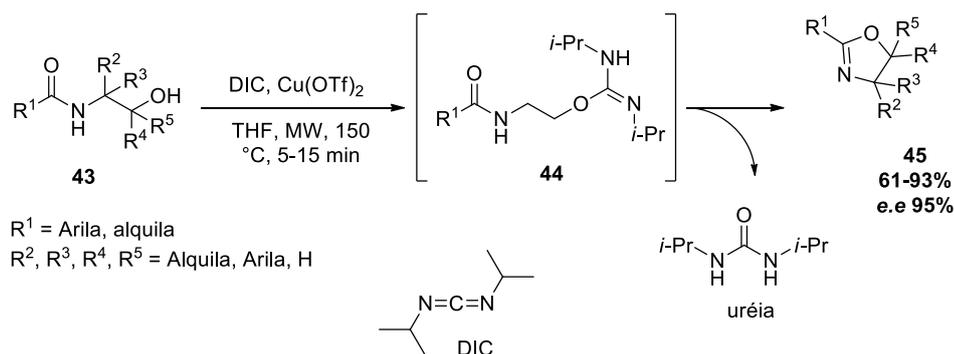


**Esquema 7.** Mecanismo para formação da amida via carbodiimidas.

### 2.1.2 Síntese de compostos 2-oxazolínicos a partir de $\beta$ -hidroxiamidas

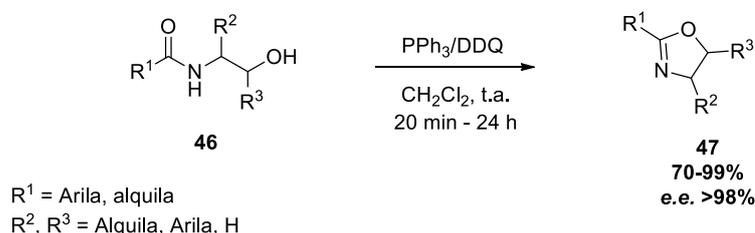
Diferentes metodologias têm sido descritas para a ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas. Crosignani e colaboradores desenvolveram um procedimento alternativo para transformação da porção hidroxila em um bom grupo de saída a partir de carbodiimidas (44). A reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas e ocorreu na presença de DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida) e quantidade catalítica de  $\text{Cu}(\text{Otf})_2$  que auxiliou na formação da ureia. A ciclização do anel ocorreu sob aquecimento e pôde ser acompanhada pela formação de cristais brancos correspondentes a ureia. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 61% a 93% e elevado excesso enantiomérico (*e.e*) (Esquema 8).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Crosignani, S.; Young, A. C.; Linclau, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9611.



**Esquema 8.** Reação de ciclodesidratação com DIC utilizando  $\beta$ -hidroxiamida para formação da 2-oxazolina.

Utilizando  $\text{PPh}_3$  (trifenilfosfina) e DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) como agentes desidratantes, Xu e Li mostraram que esse sistema levou a compostos 2-oxazolinicos a partir de diferentes  $\beta$ -hidroxiamidas (**46**) em excelentes rendimentos. A combinação entre esses dois reagentes na presença de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, levou a formação dos produtos de interesse com rendimentos que variaram de 70% a 99% e e.e. de 98% (Esquema 9).<sup>40</sup>



**Esquema 9.** Reação de ciclodesidratação com  $\text{PPh}_3/\text{DDQ}$  utilizando  $\beta$ -hidroxiamida para formação da 2-oxazolina.

Compostos sulfonados como:  $\text{TsOH}$ <sup>41</sup> (ácido *p*-toluenossulfônico),  $\text{TsCl}$ <sup>42</sup> (cloreto de tosila) e  $\text{MsCl}$ <sup>43</sup> (cloreto de mesila), também são utilizados. Esses reagentes ativam o álcool pertencente a  $\beta$ -hidroxiamida tornando-o um bom grupo de saída. Mosey e Tepe utilizaram  $\text{MsCl}$  para a formação de uma 2-oxazolina como intermediário (**49**) na síntese de um produto natural. A reação ocorreu na presença de

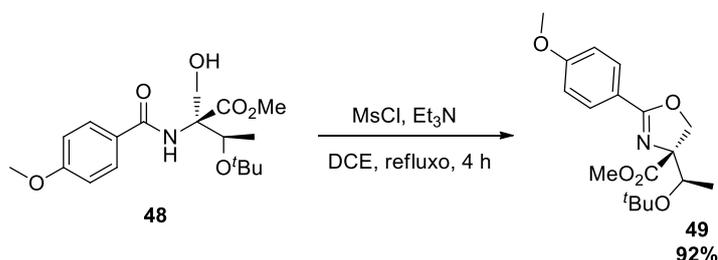
<sup>40</sup> Xu, Q.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6838.

<sup>41</sup> Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230.

<sup>42</sup> Kim, T. H.; Lee, N.; Lee, G.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7137.

<sup>43</sup> Lee, S.; Yoon, J.; Nakamura, K.; Lee, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1243.

DCE (1,2-dicloroetano) como solvente sob refluxo e Et<sub>3</sub>N como base. O produto 2-oxazolínico foi obtido em 4 horas com 92% de rendimento (Esquema 10).<sup>44</sup>



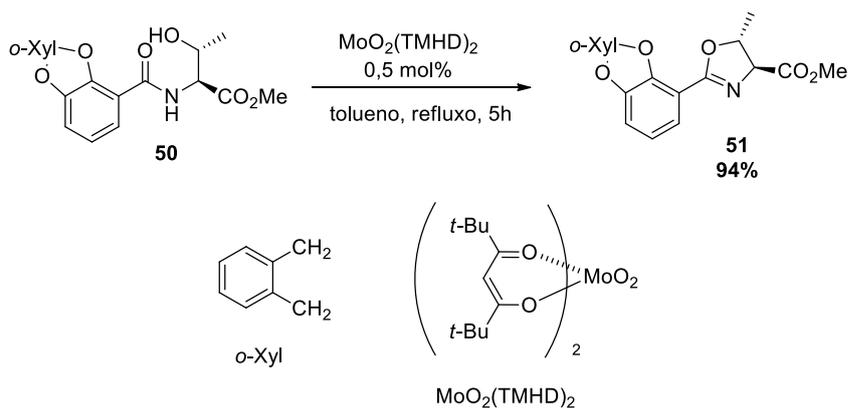
**Esquema 10.** Formação da 2-oxazolina utilizando MsCl.

Recentemente vários trabalhos tem mostrado o uso de óxido de molibdênio (VI) como catalisador na ciclodesidratação de 2-oxazolininas.<sup>5a,34,35</sup> Sakakura e colaboradores, utilizaram MoO<sub>2</sub>(TMHD)<sub>2</sub> na síntese de produtos naturais que tem como núcleo central esses heterocíclicos. A β-hidroxi amida de interesse (**50**) foi sintetizada proveniente da reação com o aminoácido *L*-treonina. A reação ocorreu na presença de tolueno em refluxo e o produto **51** foi obtido com 94% de rendimento (Esquema 11).<sup>6b</sup>

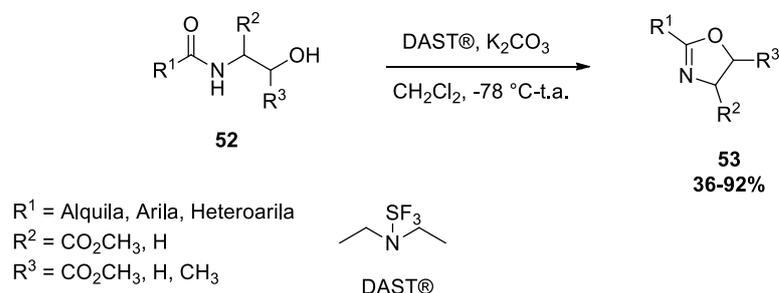
Reagentes fluorados têm sido amplamente utilizados na substituição direta de grupos hidroxilas por átomos de flúor. Esse processo comumente referido por deoxifluorinação, leva a uma variedade de precursores fluorados que são utilizados em diversas transformações sintéticas, inclusive, na ciclodesidratação de β-hidroxi amidas em derivados oxazolínicos. Dentre os vários reagentes de fluoração nucleofílica, os derivados SF<sub>3</sub> mais empregados são, DAST<sup>®</sup> (trifluoreto de dietilaminoenxofre) e Deoxo-Flúor<sup>®</sup> (trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre).<sup>45</sup>

<sup>44</sup> Mosey, R. A.; Tepe, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 295.

<sup>45</sup> (a) Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1869. (b) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214. (c) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 765. (d) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8849. (e) Singh, R.; Reed, A. N.; Chu, P.; Scully, C. C. G.; Yau, M. K.; Suen, J. Y.; Durek, T.; Reid, R. C.; Fairlie, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5604.



A utilização do reagente DAST<sup>®</sup> tem sido citada por diversos autores na síntese de compostos biologicamente ativos, além de produtos naturais.<sup>46</sup> Phillips e colaboradores, mostraram a formação de 2-oxazolinas a partir da ciclodesidratação de diversas  $\beta$ -hidroxiamidas alquílicas, aromáticas e heteroaromáticas, utilizando DAST,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 36-92% (Esquema 12).<sup>18</sup>

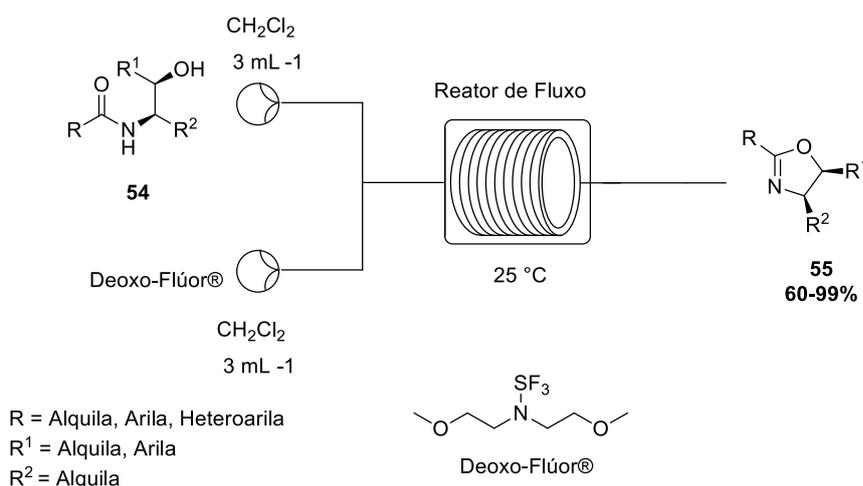


Vários trabalhos têm mostrado o uso do reagente Deoxo-Flúor<sup>®</sup> em reações para formação de compostos 2-oxazolínicos utilizados como produtos na área química e biológica. Este reagente tem sido empregado como alternativa ao DAST<sup>®</sup>, por ser termicamente mais estável, menos tóxico e mais reativo.<sup>47</sup> Glöckner e colaboradores,

<sup>46</sup> (a) Moraski, C. G.; Markley, L. D.; Chang, M.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Hwang, C. H.; Boshoff, H.; Miller, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2214. (b) Peña, S.; Scarone, L.; Manta, E.; Stewart, L.; Yardley, V.; Croft, S.; Serra, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4994. (c) Chattopadhyay, S. K.; Biswas, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7897.

<sup>47</sup> (a) Yokokawa, F.; Sameshima, H.; In, Y.; Minoura, K.; Ishidab, T.; Shioiria, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8127. (b) Mahler, G.; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Manta, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1309. (c) Wilson, Z. E.; Fenner, S.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1284.

desenvolveram uma metodologia através da química de fluxo contínuo, onde  $\beta$ -hidroxiamidas foram submetidas a ciclodesidratação pelo reagente Deoxo-Flúor® em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, levando a produtos 2-oxazolínicos com rendimentos isolados entre 60% a 99% com tempos reacionais que variaram de 40 minutos a 2 horas (Esquema 13).<sup>48</sup>



**Esquema 13.** Formação da 2-oxazolina a partir de  $\beta$ -hidroxiamidas utilizando Deoxo-Flúor®.

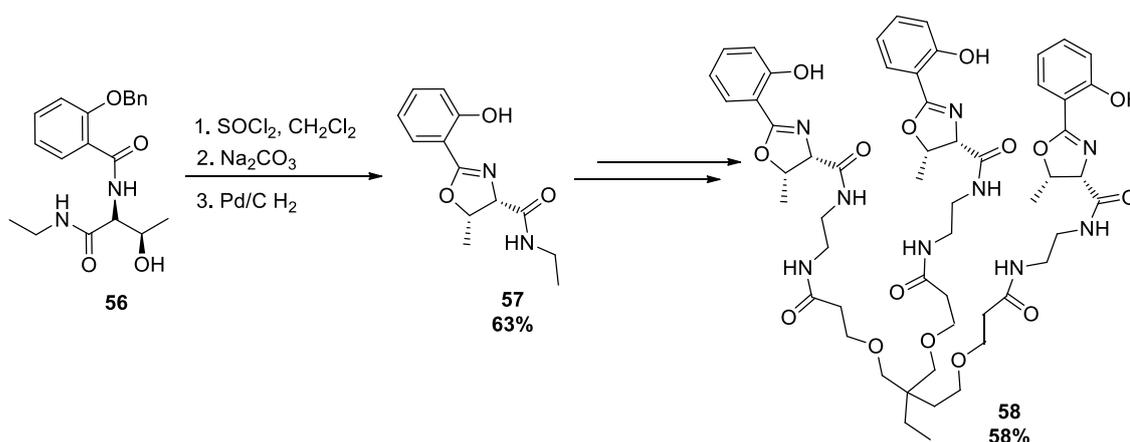
O  $\text{SOCl}_2$  (cloreto de tionila) é o reagente pioneiro na síntese de compostos 2-oxazolínicos, sendo a metodologia mais clássica e simples utilizada na ciclodesidratação de  $\beta$ -hidroxiamidas segundo a literatura. A alta reatividade, acessibilidade e baixo custo, faz com que esse reagente clorado seja empregado como primeira escolha de inúmeros trabalhos, mostrando sua aplicação na formação de uma variedade de moléculas com propriedades biológicas e fluorescentes, ligantes quirais, complexos, macromoléculas, polímeros, entre outros.<sup>2,19,49</sup>

Um grupo de pesquisa do Weizmann Institute of Science de Rehovot - Israel coordenado pelo Professor Dr. Abraham Shanzler, tem trabalhado com a síntese de anéis 2-oxazolínicos, na produção de *clusters* coordenados com íons lantanídeos na

<sup>48</sup> Glöckner, S.; Tran, D. N.; Ingham, R. J.; Fenner, S.; Wilson, Z. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 207.

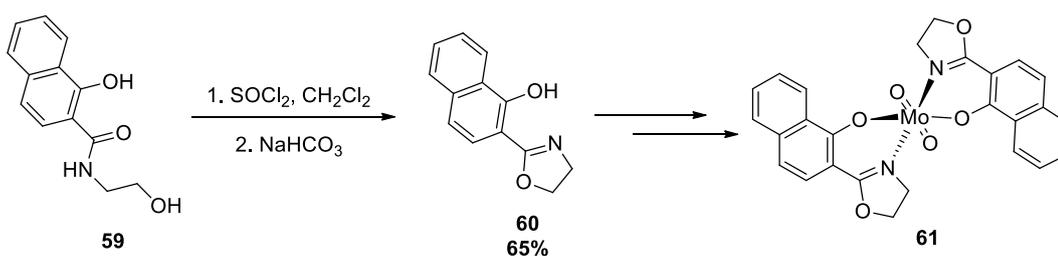
<sup>49</sup> (a) Hamada, Y.; Kato, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3223. (b) Fischer, P. M.; Sandosham, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5409. (c) Yeardley, D. J. P.; Ungar, G.; Percec, V.; Holerca, M. N.; Johansson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1684. (d) Feuillet, F. J. P.; Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2184. (e) Bosc, J. J.; Pourageaud, F.; Girodet, P. O.; Molimard, M.; Jarry, C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, 18, 139. (f) Abu-Omar, M. M. *Chem. Commun.* **2003**, 2102. (g) Coelho, P. J.; Salvador, M. A.; Oliveira, M. M.; Carvalho, L. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2593. (h) Asano, A.; Yamada, T.; Katsuya, Y.; Taniguchi, T.; Sasaki, M.; Doi, M. *J. Peptide Res.* **2006**, 66, 90.

formação de sensores fluorescentes.<sup>50</sup> O grupo ainda descreve a síntese de ligantes tripoidais (**58**) que são utilizados como sistemas análogos biomiméticos fluorescentes de sideróforos (compostos orgânicos responsáveis pela captação de ferro) da bactéria *Paracoccus denitrificans*, a partir da 2-(2-fenol)oxazolina (**57**) sintetizada através da  $\beta$ -hidroxiamida **56** empregando  $\text{SOCl}_2$  (Esquema 14).<sup>24</sup>



**Esquema 14.** Formação de ligante tripoidal fluorescente a partir de  $\beta$ -hidroxiamida utilizando  $\text{SOCl}_2$ .

Traar e colaboradores utilizaram  $\text{SOCl}_2$  para formação de uma hidronaftol-2-oxazolina (**60**) empregada como ligante na epoxidação catalítica de olefinas. A respectiva 2-oxazolina foi submetida à reação com uma espécie de Mo (mobilidênio) em metanol, gerando o complexo **61** (Esquema 15).<sup>51</sup>

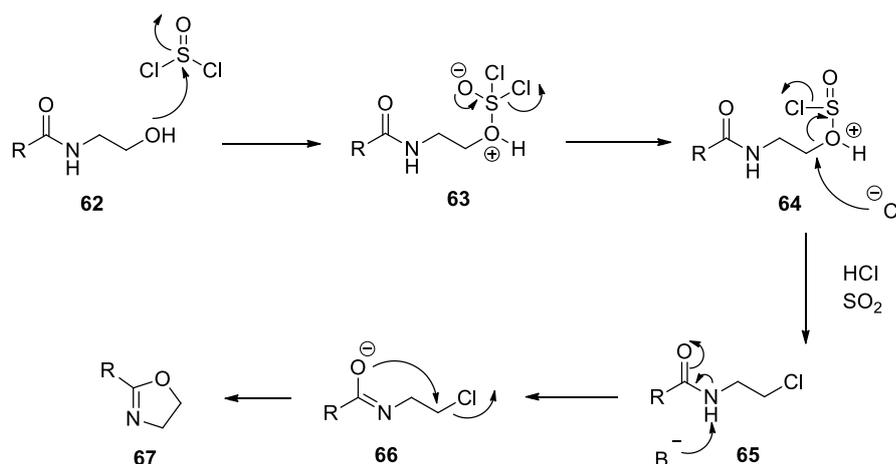


**Esquema 15.** Formação de complexo a partir de  $\beta$ -hidroxiamida utilizando  $\text{SOCl}_2$ .

<sup>50</sup> (a) Shanzer, A.; Melman, G.; Barda, Y.; Kikkeri, R.; Kraiz, B.; Ginat, L., *Lanthanide clusters and methods of use thereof*. WO122664 A1, Aug 14, 2014. (b) Samiappan, M.; Alasibi, S.; Cohen-Luria, R.; Shanzer, A.; Ashkenasy, G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9577.

<sup>51</sup> Traar, P.; Schachner, J. A.; Stanje, B.; Belaj, F.; Mösch-Zanetti, N. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, 385, 54.

De acordo com a literatura o mecanismo para formação de anéis 2-oxazolínicos a partir de  $\beta$ -hidroxiamidas por reação com  $\text{SOCl}_2$ , ocorre via substituição da hidroxila por seu cloreto correspondente (**65**) através de uma reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , tornando-o um bom grupo de saída, com o auxílio de uma base o hidrogênio pertencente ao nitrogênio da amida é capturado, seguido pela formação do alcoóxido (**66**) que através de uma reação de  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular ataca o cloreto fornecendo o produto ciclizado (**67**) (Esquema 16).<sup>2,19,24,52</sup>



**Esquema 16.** Mecanismo geral para formação da 2-oxazolina utilizando  $\text{SOCl}_2$ .

### 2.1.3 Halogenação empregando o reagente $\text{SOCl}_2$

A presença do átomo de cloro na estrutura de uma molécula tem grande importância tanto no âmbito biológico quanto químico. A incidência do cloro em compostos com atividade biológica é grandemente explorada. Este halogênio faz parte da estrutura de vários medicamentos importantes empregados atualmente, como por exemplo: Glibenclamida utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2;<sup>53</sup> Diazepam aplicado como hipnótico/sedativo e no transtorno de ansiedade;<sup>54</sup> Efavirenz faz parte da terapia antirretroviral;<sup>55</sup> Miconazol utilizado como antifúngico e

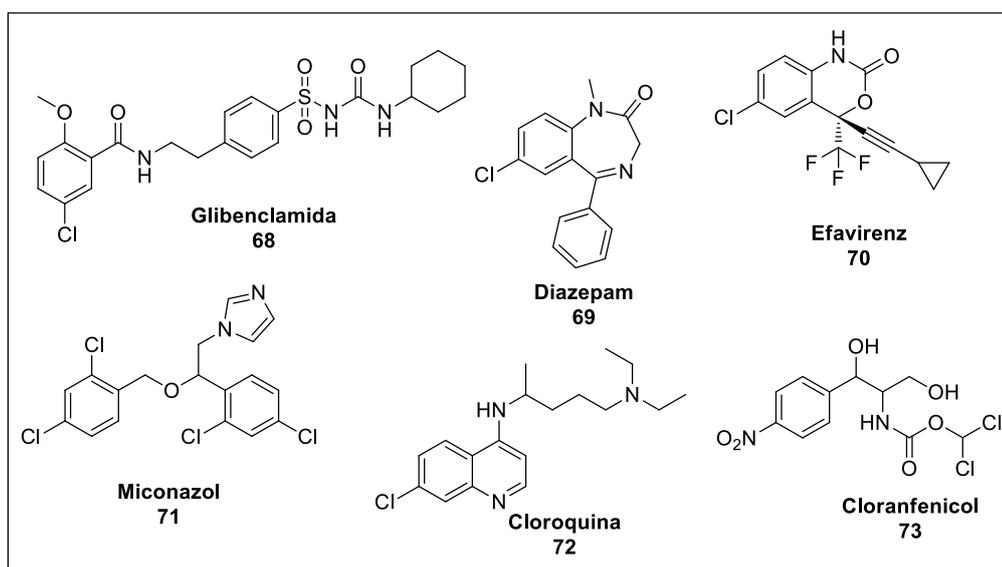
<sup>52</sup> (a) Holerca, M. N.; Percec, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2257. (b) Aït-Haddou, H.; Hoarau, C.; Cramailère, D.; Pezet, F.; Daran, J.; Balavoine, G. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699. (c) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757.

<sup>53</sup> Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Paluch, M.; Hawelek, L.; Wrzalik, R.; Dulski, M.; Sawicki, W.; Mazgalski, J.; Tukalska, A.; Bieg, T. *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 1692.

<sup>54</sup> Calcaterra, N. E.; Barrow, J. C. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 253.

<sup>55</sup> Muchiri, J. M.; Li, D.; Dykes, C.; Bambara, R. A. *Biochemistry* **2013**, *52*, 4981.

antimicótico;<sup>56</sup> Cloroquina utilizada no tratamento da malária;<sup>57</sup> Cloranfenicol empregado como antibiótico<sup>58</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Medicamentos contendo cloro em sua estrutura.

Na química orgânica a reatividade deste halogênio tem inúmeras aplicações, principalmente em reações de acoplamento cruzado, levando a uma variedade de compostos com estruturas e complexidades diversas, que são importantes na construção de compostos biologicamente ativos, bem como para o enriquecimento da química em todos os aspectos. Entre as reações de acoplamento cruzado mais empregadas podemos citar, Heck,<sup>59</sup> Negishi,<sup>60</sup> Sonogashira<sup>61</sup> e Suzuki-Miyaura.<sup>62</sup>

A reatividade do cloro foi explorada por So e colaboradores, que descreveram a utilização de cloretos de arila e heteroarila em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura com diferentes ácidos borônicos contendo grupos doadores e

<sup>56</sup> Mangas-Sánchez, J.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Malpartida, F.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2115.

<sup>57</sup> Beagley, P.; Blackie, M. A. L.; Chibale, K.; Clarkson, C.; Moss, J. R.; Smith, P. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4426.

<sup>58</sup> Franchino, A.; Jakubec, P.; Dixon, D. *J. Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 93.

<sup>59</sup> (a) Kantam, M. L.; Srinivas, P.; Yadav, J.; Likhari, P. R.; Bhargava, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4882.

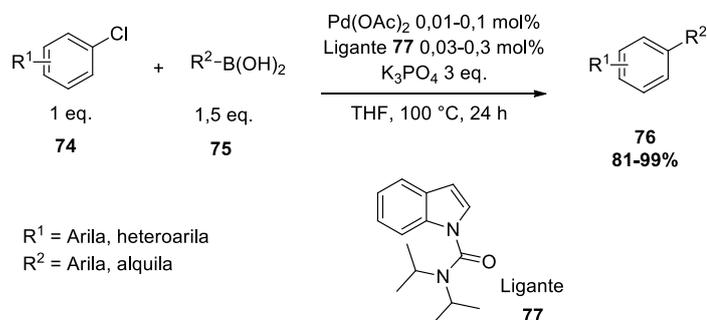
(b) Xu, H.; Zhao, Y.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8036.

<sup>60</sup> (a) Son, S.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756. (b) Wang, L.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4335.

<sup>61</sup> (a) Huang, H.; Liu, H.; Jiang, H.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6037. (b) Hu, H.; Yang, F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10506.

<sup>62</sup> (a) Li, L.; Zhao, S.; Joshi-Pangu, A.; Diane, M.; Biscoe, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14027. (b) Lee, D.; Jin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2, 252. (c) Hoshi, T.; Honma, T.; Mori, A.; Konishi, M.; Sato, T.; Hagiwara, H.; Suzuki, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11513.

retiradores de elétrons, levando a vários produtos de acoplamento com rendimentos que variaram de 81% a 99%. As reações ocorreram na presença de  $K_3PO_4$ , quantidades catalíticas de  $Pd(OAc)_2$  e ligante a base indólica em THF como solvente (Esquema 17).<sup>63</sup>



**Figura 17.** Reação de Suzuki-Miyaura utilizando cloretos de arila e heteroarila com ácidos borônicos.

A introdução do cloro em sistemas aromáticos ocorre normalmente na presença de um ácido de Lewis e um eletrófilo.<sup>64</sup> Além da utilização do  $SOCl_2$  na formação de compostos 2-oxazolinicos, alguns trabalhos têm mostrado sua aplicação como reagente na cloração de diferentes compostos. O emprego do  $SOCl_2$  tem apresentado bons resultados, porém, necessitando de altas temperaturas e excesso deste reagente.<sup>65</sup>

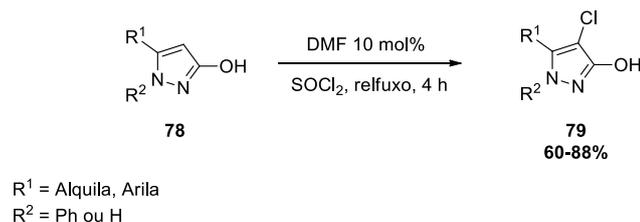
Liu e colaboradores, relataram a halogenação de pirazóis utilizando  $SOCl_2$  como solvente em quantidades catalíticas de DMF (*N,N*-dimetilformamida) sob refluxo. As reações levaram aos produtos clorados com 60% a 88% de rendimento. (Esquema 18).<sup>66</sup>

<sup>63</sup> So, C. M.; Yeung, C. C.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7803.

<sup>64</sup> (a) Koleva, G.; Galabov, B.; Wu, J. I.; Schaefer, R. F.; Schleyer, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14722. (b) Lee, S. J.; Terrazas, M. S.; Pippel, D. J.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7307. (c) Gurry, M.; Sweeney, M.; McArdle, P.; Aldabbagh, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2856. (d) Du, B.; Jiang, X.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2786. (e) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523.

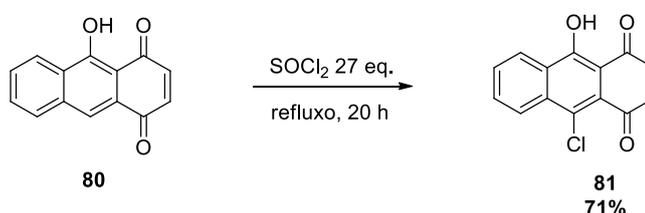
<sup>65</sup> (a) Soidinsalo, O.; Wähälä, K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 2761. (b) Rim, D. H.; Santilli, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *26*, 2441. (c) Bissinger, W. E.; Kung, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2664. (d) Moore, H. W.; Snyder, H. R. *Org. Chem.* **1964**, *29*, 97.

<sup>66</sup> Liu, Y.; He, G.; Chen, K.; Jin, Y.; Li, Y.; Zhu, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5323.



**Esquema 18.** Cloração de pirazóis utilizando  $\text{SOCl}_2$ .

Sutter e Weis, empregaram  $\text{SOCl}_2$  na halogenação de derivados da antraquinona. O  $\text{SOCl}_2$  foi utilizado em excesso (27 equivalentes), a reação foi submetida a refluxo com tempo reacional de 20 horas. O produto foi recristalizado e obtido com 71% de rendimento (Esquema 19).<sup>67</sup>



**Esquema 19.** Cloração de derivados da antraquinona utilizando  $\text{SOCl}_2$ .

## 2.2 APLICAÇÃO DE COMPOSTOS 2-OXAZOLÍNICOS

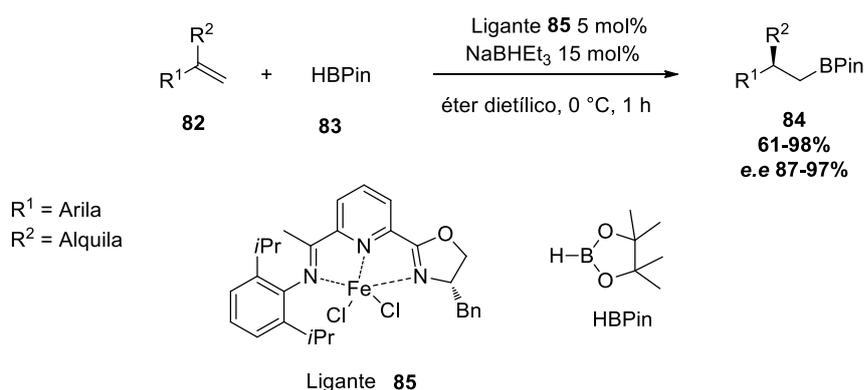
### 2.2.1 Ligantes 2-oxazolinias em reações de acoplamento cruzado

Ligantes 2-oxazolínicos quirais são amplamente utilizados na síntese orgânica assimétrica desde seu primeiro relato em 1986. A principal característica desses ligantes, se deve ao fato do centro estereogênico estar situado no carbono vizinho ao átomo de nitrogênio do anel e, conseqüentemente do sítio ativo do metal, exercendo influência direta sobre o resultado estereoquímico do processo catalisado por metal.<sup>16,68</sup>

<sup>67</sup> Sutter, P.; Weis, C. D. *Dyes Pigm* **1985**, *6*, 435.

<sup>68</sup> (a) Do, H.; Chandrashekar, E. R. R.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16288. (b) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (c) Aydin, A. E.; Yuksekdanaci, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 14. (d) Mazuela, J.; Verendel, J. J.; Coll, M.; Schäffner, B.; Börner, A.; Andersson, P. G.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12344. (e) Keuseman, K. J.; Smoliakova, I. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 4159. (f) Mawo, R. Y.; Mustakim, S.; Young, V. G. Y.; Hoffmann, M. R.; Smoliakova, I. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1801. (g) Cassar, D. J.; Roghzai, H.; Villemin, D.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Richards, C. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 2953. (h) He, J.; Liu, Z.; Du, G.; Fu, Y.; Zhang, S.; Li, X. *Organometallics* **2014**, *33*, 6103. (i) Roux, E. L.; Mallmann, A.; Merle, N.; Taoufik, M.;

Chen e colaboradores relataram à alta regio- e enantiosseletividade na reação assimétrica de hidroboração *anti*-Markovnikov de alquenos arílicos 1,1-disubstituídos com pinacol borana catalisada por Fe, utilizando um novo ligante quiral contendo um anel 2-oxazolínico. O complexo de Fe iminopiridina 2-oxazolina **84** foi obtido com 95% de rendimento após a reação com FeCl<sub>2</sub> e THF por 3 horas. As reações de hidroboração levaram aos produtos quirais desejados em excelentes rendimentos e excesso enantiomérico (Esquema 20).<sup>69</sup>



**Esquema 20.** Utilização da 2-oxazolina como ligante quiral.

Além da consolidada utilização de compostos 2-oxazolínicos quirais em reações de catálise assimétrica, sua utilização em reações de acoplamento cruzado vem adquirindo espaço relevante. A alta capacidade em se coordenar com diferentes íons metálicos, facilidade de obtenção e baixo custo de aquisição, vem se tornando uma excelente alternativa na formação de complexos catalíticos na construção de ligações C-C, em relação aos ligantes utilizados atualmente.<sup>70</sup>

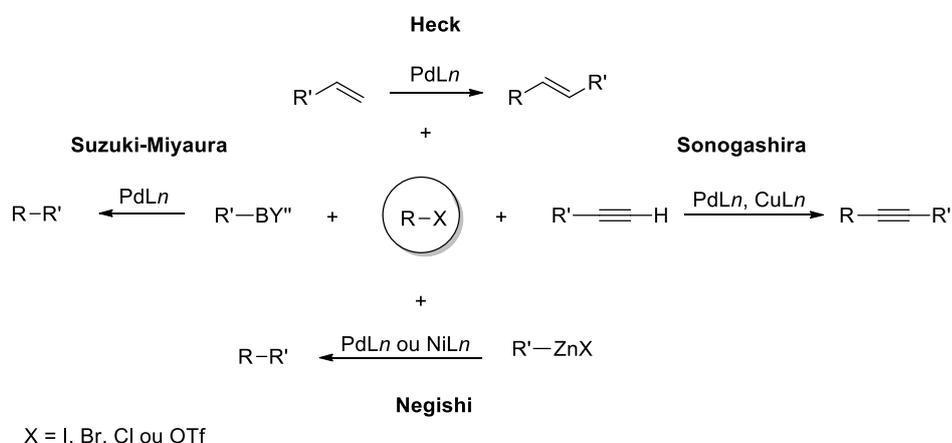
Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição constituem um dos métodos mais úteis na formação de ligações C-C e C-heteroátomo (N, O e S). Entre as diversas reações com esta finalidade podemos citar as mais rotineiramente utilizadas como, por exemplo: Negishi, Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Heck (Esquema 21). Essas reações são extremamente importantes, pois, levam a

Anwander, R. *Organometallics* **2015**, *34*, 5146. (j) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (k) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653. (l) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 284.

<sup>69</sup> Chen, J.; Xi, T.; Lu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6452.

<sup>70</sup> (a) Wu, K.; Huang, C.; Peng, K.; Chen, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9679. (b) Jia, W.; Li, D.; Gu, C.; Dai, Y.; Zhou, Y.; Yuan, G.; Sheng, E. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *427*, 226. (c) Hussain, S. M. S.; Ibrahim, M. B.; Fazal, A.; Suleiman, R.; Fettouhi, M.; Ali, B. *Polyhedron* **2014**, *70*, 39. (d) Ibrahim, M. B.; Ali, B.; Malik, I.; Fettouhi, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 554. (e) Wang, J.; Zong, Y.; Wang, X.; Hu, Y.; Yuea, G.; Panc, Y. *Green Chem.* **2016**, *18*, 967. (f) Ibrahim, M. B.; Malik, I.; Hussain, S. M. S.; Fazal, A.; Fettouhi, M.; Ali, B. *Transit. Met. Chem.* **2016**, *41*, 739.

construção de uma variedade imensa de compostos orgânicos que são essenciais no âmbito químico e farmacêutico.<sup>71</sup>



**Esquema 21.** Representação geral das reações de acoplamento cruzado.

Com o intuito de obter as melhores condições reacionais que levem ao produto final em excelentes rendimentos, muitas das vezes se faz necessário o uso de um ligante que auxilie no processo catalítico. Diante disso, a utilização de ligantes 2-oxazolínicos (exemplos, Figura 5) na formação desses complexos tem se tornado uma alternativa altamente eficiente e versátil em relação aos ligantes a base de fosfinas que por sua vez, possuem algumas limitações como elevada sensibilidade ao ar e humidade, levando a necessidade de condições inertes para seu desempenho.<sup>16,72</sup>

Ligantes contendo nitrogênio como átomos doadores, como no caso das oxazolininas, têm sido utilizados por serem menos sensíveis ao ar e água, além da facilidade em se coordenar com um grande número de íons metálicos em diferentes estados de oxidação, possibilitando sua utilização em reações de acoplamento cruzado como ligantes na formação dos complexos catalíticos *in situ*, ou mesmo, preparando esses catalisadores antes de serem empregados nas reações.<sup>16,72,73</sup>

<sup>71</sup> (a) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062. (b) Han, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270. (c) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

<sup>72</sup> (a) Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 5497. (b) Shaikh, T. M.; Weng, C.; Hong, F. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771. (c) Fihri, A.; Meunier, P.; Hierso, J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2017.

<sup>73</sup> (a) Fortman, C. G.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151. (b) Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497. (c) Caputo, C. A.; Jones, N. D. *Dalton Trans.* **2007**, 4627. (d) Durand, J.; Milani, B. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 542.

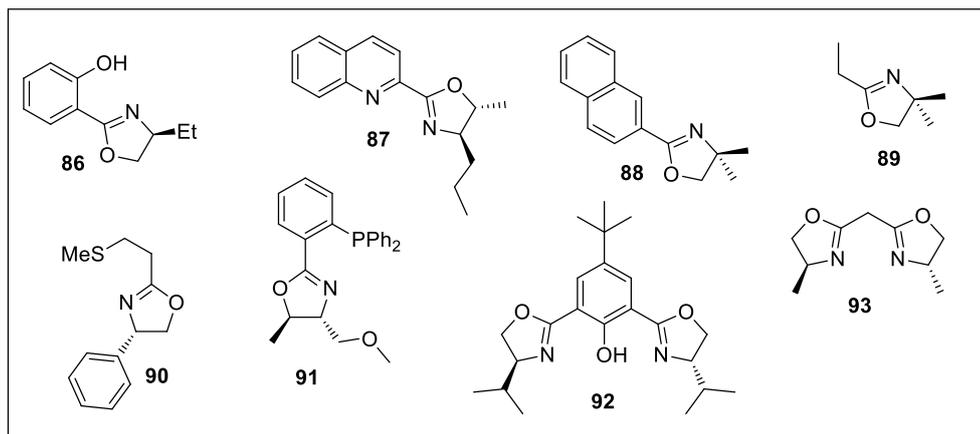
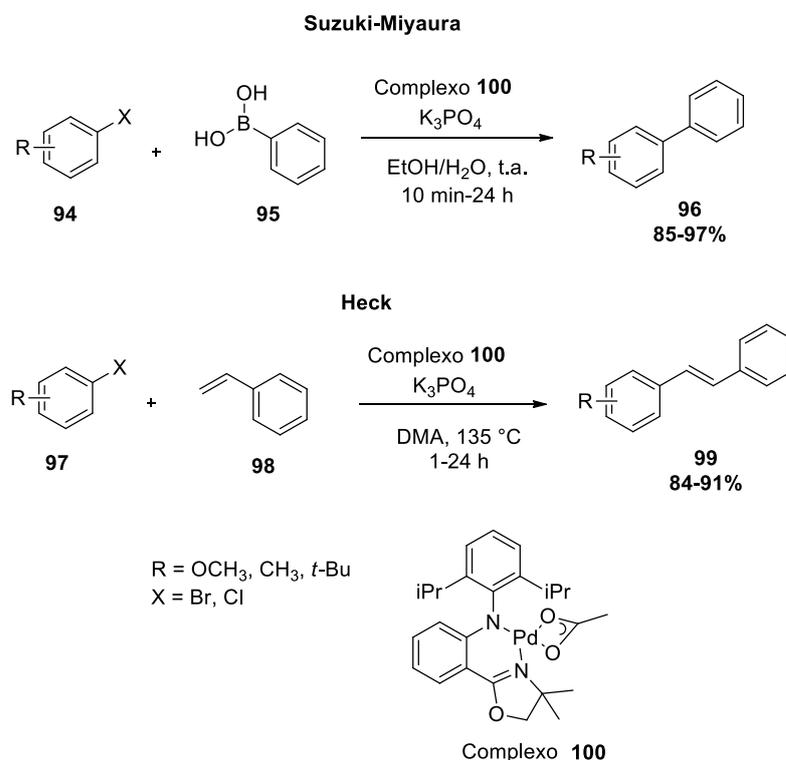


Figura 5. Estrutura de ligantes 2-oxazolinicos.

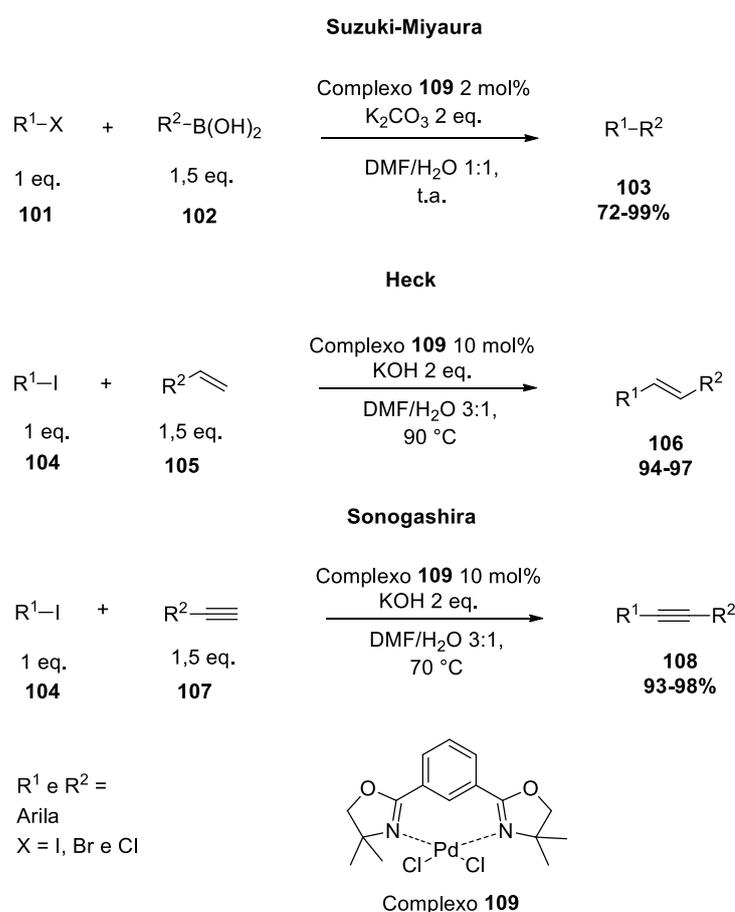
Peng e colaboradores realizaram a síntese de 8 ligantes 2-oxazolinicos utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  para formação de complexos, onde foram testados em reações de Suzuki-Miyaura e Heck. Após a otimização, o complexo **100** mostrou-se altamente eficiente em ambas às reações de acoplamento cruzado empregando brometos ou cloretos de arila (Esquema 22).<sup>74</sup>



Esquema 22. Utilização da 2-oxazolina como complexos em reações de acoplamento cruzado.

<sup>74</sup> Peng, K.; Chen, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 5182.

Ibrahim e colaboradores, desenvolveram a síntese do complexo **109** a partir de uma bis-2-oxazolona utilizando Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e DMF como solvente. O complexo **109** foi empregado em quantidades catalíticas que variaram de 2 mol% a 10 mol% em reações de Suzuki-Miyaura, Heck e Sonogashira. Em todas as reações, os respectivos produtos de acoplamento foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes. As reações foram realizadas na presença dos haletos de arila e nucleófilos correspondentes, base e DMF e H<sub>2</sub>O como solvente (Esquema 23).<sup>75</sup>



**Esquema 23.** Utilização da 2-oxazolona como complexos em reações de acoplamento cruzado.

### 2.2.2 Aplicações fotofísicas de compostos 2-oxazolínicos

Compostos fluorescentes são essenciais em grande parte das avaliações de processos biológicos, bem como diagnóstico indispensável em todas as fases de uma doença. Eles permitem a visualização de processos celulares e subcelulares *in vitro*

<sup>75</sup> Ibrahim, M. B.; Ali, B.; Fettouhi, M.; Ouahab, L. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 400.

ou *in vivo*, fornecendo informações dinâmicas referentes à localização e quantificação das moléculas de interesse. As principais utilizações de compostos fluorescentes são através de corantes, marcadores, sondas e proteínas que podem ser visualizados através de inúmeras técnicas de espectroscopia de fluorescência.<sup>76</sup>

Um dos primeiros relatos de compostos contendo anéis 2-oxazolínicos com características fluorescentes foi em 1966, e desde então sua utilização vem sendo aprimorada.<sup>77</sup> Diante disso, moléculas possuindo esses anéis, têm apresentado propriedades fotofísicas relevantes, e desenvolvendo papel importante no reconhecimento de íons, devido, suas características de coordenação.<sup>78</sup>

Elementos metálicos são essenciais em processos metabólicos, sendo indispensáveis para todos os sistemas vivos. Desta forma, nos sistemas biológicos, tanto a deficiência quanto o excesso podem indicar uma série de doenças. Em determinados tipos de câncer, por exemplo, há expressão exacerbada de Zn<sup>2+</sup>.<sup>79</sup> O reconhecimento de metais nocivos ao organismo também é muito importante como, por exemplo, Hg<sup>2+</sup> (mercúrio), Pb<sup>2+</sup> (chumbo), Al<sup>3+</sup> (alumínio), Ag<sup>+</sup> (prata) entre outros que podem causar danos irreparáveis a saúde, portanto, a detecção desses elementos é fundamental.<sup>80</sup>

Trabalhos recentes mostraram a utilização de compostos 2-oxazolínicos no reconhecimento de íons Al<sup>3+</sup> em soluções de etanol<sup>81</sup> e Zn<sup>2+</sup> em soluções aquosas e em células HeLa (linhagem celular humana utilizada em pesquisas).<sup>82</sup> Íons de Ag<sup>+</sup> foram identificados em soluções de metanol através da complexação do marcador 2-oxazolínico **110** com o metal, levando a um deslocamento no espectro de emissão de

---

<sup>76</sup> (a) Leblond, F.; Davis, S. C.; Valdés, P. A.; Pogue, B. W. *J. Photochem. Photobiol., B* **2010**, *98*, 77. (b) Fernández, A.; Vendrell, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1182. (c) Fei, X.; Gu, Y. *Prog. Nat. Sci.* **2009**, *19*, 1. (d) Qian, X.; Xu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4487.

<sup>77</sup> Pollack, I.; Westminster; Kaveggia, F. S., *Novel oxazoline compounds and method of preparation*. U. S. Patent, 3, 235, 507, Feb 15, 1996.

<sup>78</sup> (a) Bozoklu, G.; Gateau, C.; Imbert, D.; Pécaut, J.; Robeyns, K.; Filinchuk, Y.; Memon, F.; Muller, G.; Mazzanti, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8372. (b) Albrecht, M.; Bohne, C.; Granzhan, A.; Ihmels, H.; Pace, T. C. S.; Schnurpfeil, A.; Waidelich, M.; Yihwa, C. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1036.

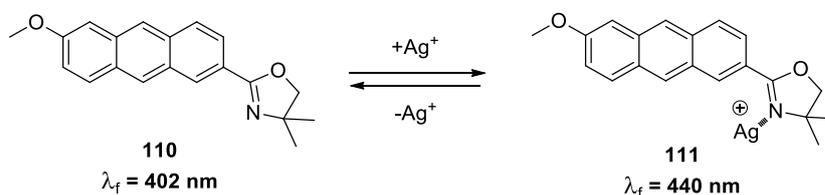
<sup>79</sup> Carter, K. P.; Young, A. M.; Palmer, A. E. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4564.

<sup>80</sup> (a) Jaishankar, M.; Tseten, T.; Anbalagan, N.; Mathew, B. B.; Beeregowda, K. N. *Interdiscip Toxicol.* **2014**, *7*, 60. (b) Krewski, D.; Yokel, R. A.; Nieboer, E.; Borchelt, D.; Cohen, J.; Harry, J.; Kacew, S.; Lindsay, J.; Mahfouz, A. M.; Rondeau, V. *J Toxicol Environ Health B* **2007**, *10*, 1.

<sup>81</sup> Jeanson, A.; Béreau, V. *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, *9*, 13.

<sup>82</sup> Che, W.; Yu, T.; Jin, D.; Ren, X.; Zhu, D.; Sua, Z.; Bryce, M. R. *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, *69*, 89.

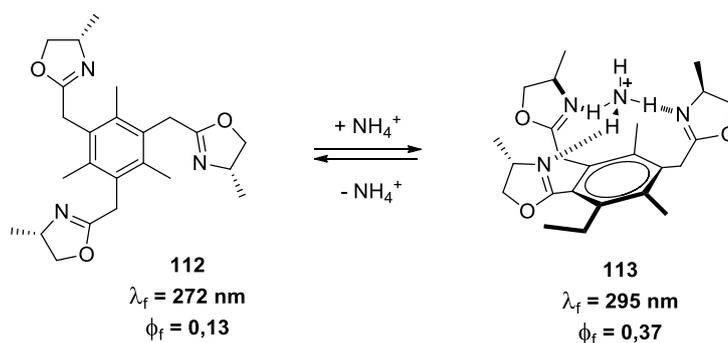
fluorescência de 402 nm (**110**) para 440 nm (**111**) após a complexação. (Esquema 24).<sup>83</sup>



**Esquema 24.** Composto 2-oxazolinico coordenado com íon  $\text{Ag}^+$ .

O amônio é uma substância resultante do catabolismo de proteínas. Nos seres humanos, antes de ser eliminada para o meio ambiente, é transformada em ureia, sendo um subproduto menos tóxico. A produção excessiva do amônio leva a hiperamonemia, onde uma das complicações mais graves desta disfunção leva a encefalopatia hepática, podendo ocasionar a morte.<sup>84</sup>

A identificação do excesso de amônia tem sido relatada através de métodos fluorescentes, onde, compostos 2-oxazolinicos **112** têm sido utilizados por meio da complexação com  $\text{NH}_4^+$  (**113**). As mudanças nas propriedades fluorescentes indicam a formação do complexo, levando ao reconhecimento da presença do amônio, por meio dos valores dos espectros de emissão de fluorescência e do rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) (Esquema 25).<sup>85</sup>



**Esquema 25.** Composto 2-oxazolinico coordenado com  $\text{NH}_4^+$ .

<sup>83</sup> Ihmels, H.; Meiswinkel, A.; Mohrschladt, C. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2865.

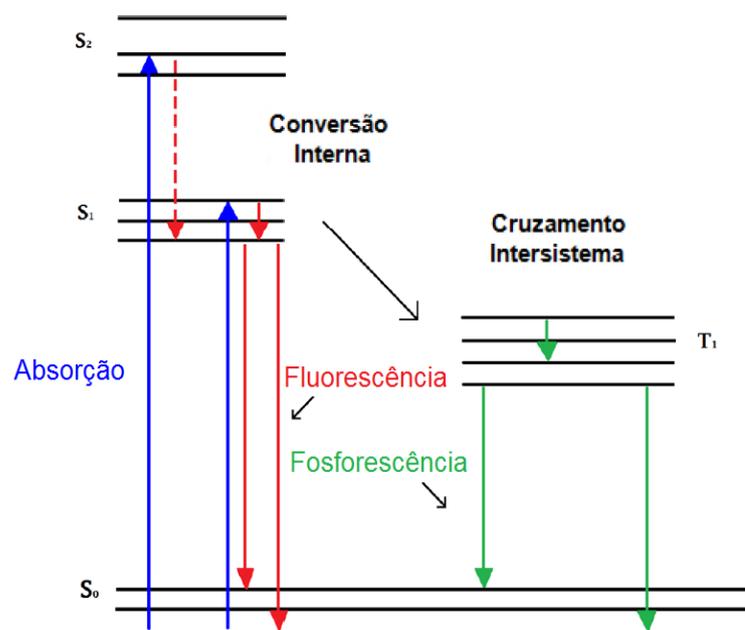
<sup>84</sup> Kanamori, K.; Ross, B. D.; Chung, J. C.; Kuo, E. L. *J. Neurochem.* **1996**, 67, 1584.

<sup>85</sup> (a) Ahn, K. H.; Ku, H.; Kim, Y.; Kim, S.; Kim, Y. K.; Son, H. S.; Ku, J. K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1419. (b) Chung, Y. M.; Raman, B.; Ahn, K. H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11645.

## 2.3 FOTOFÍSICA - FUNDAMENTOS

Ao ser irradiada, uma molécula pode sofrer uma transição eletrônica a partir do estado fundamental para um estado eletronicamente excitado, como resultado da promoção de elétron de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia. A luminescência é a emissão de luz a partir de qualquer substância, e ocorre a partir de estados eletrônicos excitado. Uma vez no estado eletronicamente excitado, a energia absorvida deve ser de alguma forma, liberada ou consumida e pode ocorrer através de duas formas: fluorescência e fosforescência.<sup>86</sup>

A fluorescência é determinada pela emissão de luz a partir de estados com mesma multiplicidade de spin, ou seja, uma transição singleto-singleto permitida, onde o elétron excitado não muda a orientação de spin, continuando desemparelhado. Portanto, o retorno ao estado fundamental é permitido e ocorre rapidamente por emissão de um fóton (Figura 6).<sup>86</sup>



**Figura 6.** Diagrama de Jablonski simplificado. Figura modificada a partir da referência 84(b). S<sub>1</sub> primeiro estado excitado, S<sub>0</sub> estado fundamental e T<sub>1</sub> estado tripleto. Conversão interna, ocorre quando estados vibracionais de um estado eletronicamente excitado seguem para estados excitados mais baixos, representados no diagrama por setas tracejadas. Cruzamento

<sup>86</sup> (a) Albani, J. R. *Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy*, Blackwell Publishing: Malásia, 2007; ed. 1, 255 p. (b) Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer: Singapura, 2006; ed. 3, 960 p.

intersistema, transição proibida, não radiativa entre dois níveis vibracionais pertencentes a estados eletrônicos de multiplicidades diferentes.

A fosforescência é determinada pela emissão de luz a partir de estados com diferentes multiplicidades de spin, isto é, um estado de transição tripleto-tripletto proibida, no qual o elétron excitado muda a orientação de spin ficando emparelhado com o elétron que permaneceu no estado fundamental. As transições para o estado fundamental são proibidas, o que não significa que ela não possa ocorrer, apenas indica que sua probabilidade é baixa, resultando em tempos de vida de emissão de fosforescência bastante superiores à fluorescência (entre  $10^{-3} - 1\text{s}$  vs  $10^{-9} - 10^{-6}\text{ s}$ , respectivamente) (Figura 6).<sup>86</sup>

Espectros de fluorescência são geralmente apresentados como espectro de emissão. Um espectro de emissão é uma curva de intensidade de fluorescência ( $I$ ) *versus* comprimento de onda ( $\lambda$ ) em nanômetros ou número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). O comportamento do espectro de emissão é altamente sensível a estrutura química dos fluoróforos e à polaridade do solvente de escolha no qual estão dissolvidos.<sup>86b</sup>

Segundo o diagrama de Jablonski, a energia de emissão é menor que a energia de absorção. Deste modo, a fluorescência ocorre em energias menores ou comprimentos de ondas maiores. A diferença de energia entre a excitação e a emissão é observada de maneira universal para todas as moléculas fluorescentes em solução. Outra propriedade da fluorescência é que o mesmo espectro de emissão pode ser observado para diferentes comprimentos de ondas de excitação. O espectro de emissão de um fluoróforo independe do comprimento de onda de excitação.<sup>86b</sup>

O rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) é uma das mais importantes características de um fluoróforo, o qual define o quão um composto é fluorescente. Por definição, o rendimento quântico de fluorescência é a razão entre o número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos. Uma forma simples para determinar o  $\Phi_f$  é utilizar um padrão secundário com rendimento quântico conhecido. O composto padrão deve ter propriedades de absorção e emissão similares às da

amostra. O rendimento quântico da amostra pode ser determinado pela Equação 1:  
86b,87

$$\Phi_f^x = \Phi_f^s \frac{A^s}{A^x} \frac{S_f^x}{S_f^s} \left( \frac{n^x}{n^s} \right)^2$$

**Equação 1.** Os sobrescritos  $x$  e  $s$  indicam amostra e padrão respectivamente,  $A$  é a absorção,  $S$  é área sobre a curva de emissão de fluorescência e  $n$  o índice de refração.

---

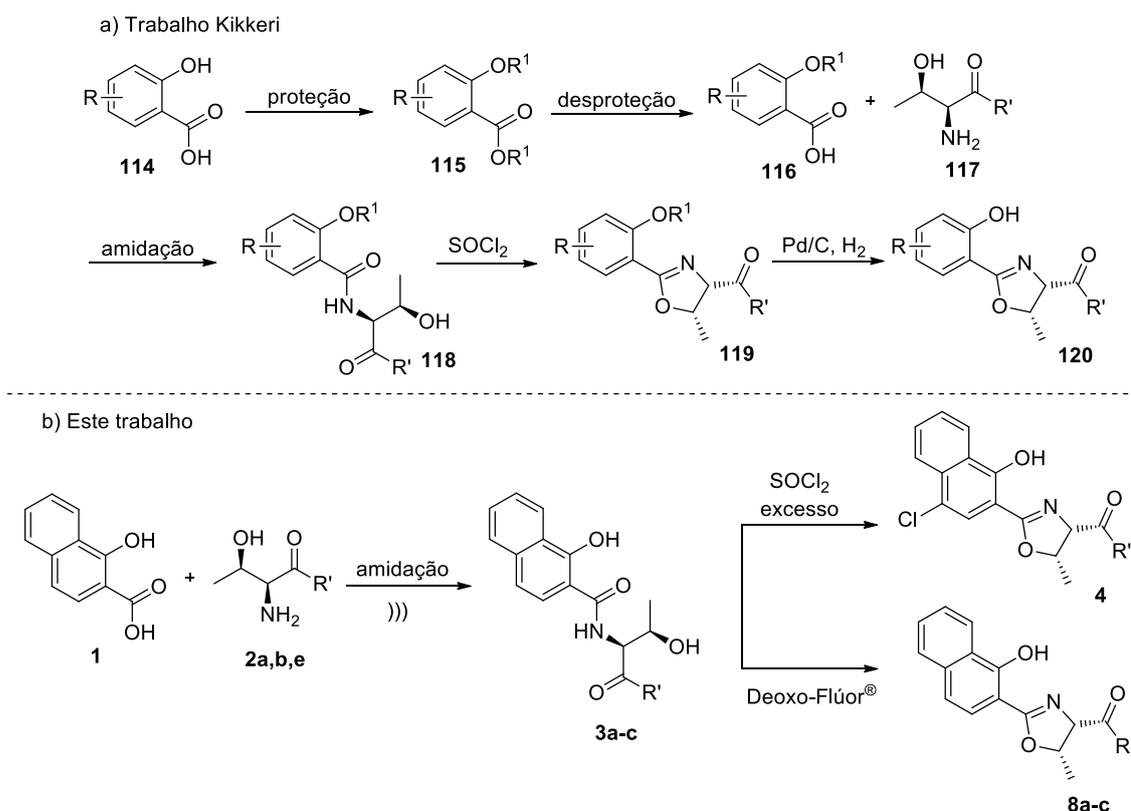
<sup>87</sup> (a) Grabolle, M.; Spieles, M.; Lesnyak, V.; Gaponik, N.; Eychmüller, A.; Resch-Genger, U. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6285. (b) Fery-Forgues, S.; Lavabre, D. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 1260.

### 3. OBJETIVOS

1. Sintetizar compostos 4-cloro-1-hidroxinaftaleno-2-oxazolinás (Cl-HNO), a partir do ácido 1-hidroxi-2-naftóico e do aminoácido *L*-treonina, em apenas duas etapas reacionais.
2. Empregar o reagente SOCl<sub>2</sub> para atuar na ciclização do anel 2-oxazolínico e simultânea cloração na porção hidroxi-naftóica.
3. Conhecer o mecanismo reacional envolvendo a reação *one-pot* de ciclização e halogenação para formação dos compostos Cl-HNO.
4. Funcionalizar os compostos Cl-HNO com reações de amidação e esterificação.
5. Avaliar as atividades fotofísicas e biológicas dos produtos obtidos.
6. A partir dos mesmos materiais de partida do item 1, obter compostos 1-hidroxinaftaleno-2-oxazolínicos (HNO) utilizando o reagente Deoxo-Flúor<sup>®</sup> para ciclização do anel 2-oxazolínico.
7. Utilizar os compostos HNO como ligantes em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura.

#### 4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A metodologia desenvolvida por Kikkeri e colaboradores para a síntese de compostos 2-oxazolínicos utilizando o  $\text{SOCl}_2$  para ciclização do anel, leva ao produto final em 5 etapas reacionais (Esquema 26a).<sup>24</sup> O presente trabalho desenvolveu uma nova metodologia sem a necessidade da prévia proteção da hidroxila fenólica, levando ao produto 2-oxazolínico em apenas 2 passos reacionais, utilizando para o fechamento do anel reagentes  $\text{SOCl}_2$  e o Deoxo-Flúor<sup>®</sup> (Esquema 26b).

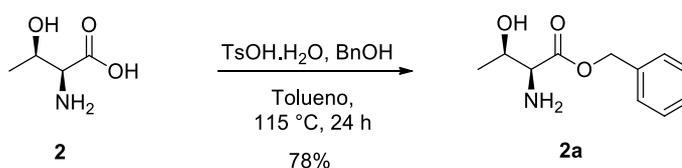


**Esquema 26.** a) Síntese realizada por Kikeri e colaboradores. b) Síntese realizada neste presente trabalho.

Comparando as duas rotas sintéticas, a síntese aqui descrita levou a produtos 2-oxazolínicos em apenas 2 etapas reacionais, em relação a 5 etapas descritas por Kikkeri e colaboradores, além disso, a formação da amida em equipamento ultrassônico, e a diminuição das etapas reacionais, geraram uma economia de tempo, reagentes e solventes, se aproximando dos princípios da química verde.

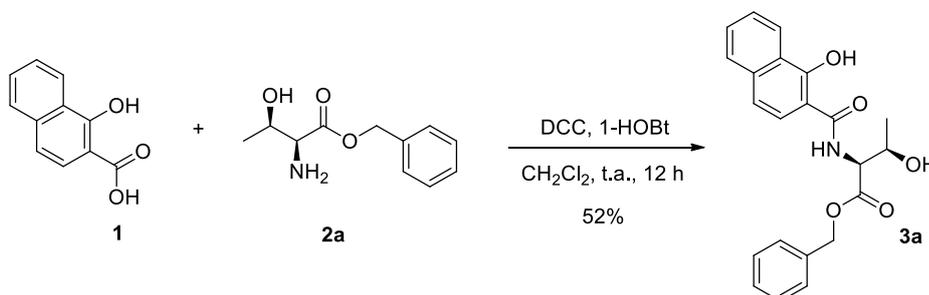
#### 4.1 SÍNTESE DA 4-CLORO-1-HIDROXINAFTALENO-2-OXAZOLINAS (CL-HNO)

Inicialmente foi realizada a preparação da *L*-treonina benzílica **2a** a partir do aminoácido *L*-treonina (**2**), seguindo método descrito por Hanessian e colaboradores.<sup>88</sup> A esterificação do aminoácido ocorreu na presença de TsOH.H<sub>2</sub>O (ácido *p*-toluenossulfônico) ativando a porção ácida da *L*-treonina, seguido pela reação do BnOH (álcool benzílico), com remoção azeotrópica da H<sub>2</sub>O. O composto **2a** foi obtido com 78% de rendimento (Esquema 27).



**Esquema 27.** Síntese da *L*-treonina benzílica.

A reação para formação da amida foi baseada em um procedimento descrito por Huasin e colaboradores em 1983. Com a *L*-treonina benzílica (**2a**) em mãos, partimos para a formação da amida utilizando o ácido-1-hidroxi-2-naftóico (**1**) sem prévia proteção. A reação foi primeiramente realizada em condições normais de bancada, empregando DCC (*N,N*-diclohexilcarbodiimida) e 1-HOBt (1-hidroxibenzotriazol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 12 h levando ao produto desejado em 52% de rendimento isolado (Esquema 28).<sup>89</sup>



**Esquema 28.** Formação da ligação amídica.

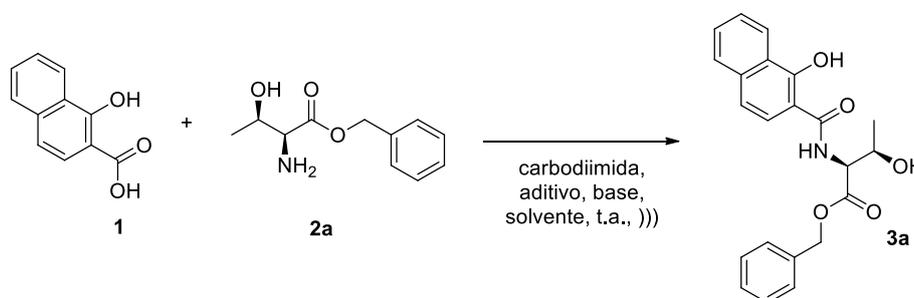
<sup>88</sup> Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J.; Deschênes-Simard, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497.

<sup>89</sup> Huasin, S. N.; Gentile, B.; Sauers, R. R.; Eichholz, A. *Carbohydrate Res.* **1983**, *118*, 57.

Com este resultado a reação foi otimizada utilizando equipamento ultrassônico segundo um trabalho realizado por Srivastava e colaboradores, que relataram a síntese de diferentes amidas através desta metodologia.<sup>90</sup> Os benefícios de se utilizar o ultrassom são inúmeros tais como: a possibilidade de se obter os produtos em menores tempos reacionais, economizando tempo, reagentes, solventes, energia, entre outros, faz dessa metodologia uma grande aliada dos princípios de química verde.<sup>91</sup>

A utilização do ultrassom levou a uma redução significativa do tempo reacional para cerca de 1 h, em comparação com 12 h com a síntese realizada na bancada (Esquema 28). A amida **3a** foi sintetizada empregando diversas condições (Tabela 1), onde se pôde notar a melhora significativa com o uso do ultrassom de acordo com a entrada 1 da Tabela 1 que levou ao produto desejado com 65% de rendimento isolado em 1h, comparado com a síntese anterior que levava ao mesmo produto com 52% de rendimento isolado em 12 h.

**Tabela 1.** Reações de otimização para formação da ligação amida.



Entrada <sup>a</sup>	Base	Solvente <sup>b</sup>	Tempo (h) <sup>c</sup>	Rendimento <sup>d</sup> (%)
1 <sup>e</sup>	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	65
2 <sup>f</sup>	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,30	63
3 <sup>g</sup>	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,45	69
4	DIPEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,30	59
5	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,45	50

<sup>90</sup> Srivastava, R. M.; Filho, R. A. W. N.; Silva, C. A.; Bortoluzzi, A. J. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 737.

<sup>91</sup> Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.

6	PMDTA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,30	64
7	TMEDA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,30	61
8	Morfolina	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	60
9	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	67
10	NMM	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	87
11	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	43
12	NaOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	57
13	NMM <sup>h</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,5	36
14	NMM	DMF	1,3	70
15	NMM	ACN	1	72
16	NMM	1.4-Dioxano	1,15	81
17	NMM	THF	1	66

[a] Condições reacionais: escala 1 mmol, 1 eq. **1**, 1 eq **2a**, 1,3 eq. EDC, 1,2 eq. 1-HOBt, 1,5 eq. base, t.a., ultrassom. [b] 5 mL solvente. [c] Tempo determinado por CCD. [d] Rendimento isolado [e] 1,3 eq. DCC. [f] 1,3 eq. DIC. [g] 1,3 eq. EDC. [h] Reação sem 1-HOBt.

As carbodiimidas são necessárias para ativação do ácido carboxílico e posterior reação com a amina desejada para formação da ligação amida. Inicialmente foram testadas as reações utilizando diferentes carbodiimidas como DIC (*N,N*-diisopropilcarbodiimida) e EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (Tabela 1, entradas 2 e 3 respectivamente).

O EDC se mostrou mais ativo levando ao produto com 69% de rendimento em 45 min, isso pode ser explicado devido a sua ureia correspondente ser solúvel em soluções aquosas, podendo ser eliminada facilmente através da extração, facilitando a purificação do produto, o que não ocorre com as ureias provenientes do DCC e DIC, o que dificulta a purificação, pois, são solúveis somente em solventes orgânicos.<sup>30</sup>

As reações mostraram-se promissoras sem a adição de base, entretanto, na busca de melhores condições e maiores rendimentos, a adição da base foi empregada. As bases proporcionaram uma reação mais limpa o que facilitou a purificação, além disso, diferentes bases foram testadas, entre elas bases orgânicas e bases inorgânicas. Bases inorgânicas, no entanto, não levaram a bons rendimentos, conduzindo aos produtos em cerca de 2 h e rendimentos de 43% e 57% para K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaOH respectivamente (Tabela 1, entradas 11 e 12). Já as bases orgânicas conduziram a rendimentos melhores, e entre elas a NMM (*N*-metilmorfolina) foi a que levou a amida com rendimento isolado de 87% (Tabela 1, entrada 10).

Na Tabela 1 entrada 13, a reação foi realizada sem a adição de 1-HOBt, que levou a amida com apenas 36% de rendimento, o que mostrou a necessidade do uso deste reagente, já que ele auxilia na redução da formação da *N*-acilureia e suprime a racemização.<sup>30</sup> Diferentes solventes como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, ACN, 1,4-dioxano e THF foram avaliados. Entre os que levaram a amida com os melhores rendimentos foram 1,4-dioxano com 81% de rendimento isolado e o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 87% sendo este o solvente de escolha (Tabela 1, entradas 16 e 10 respectivamente).

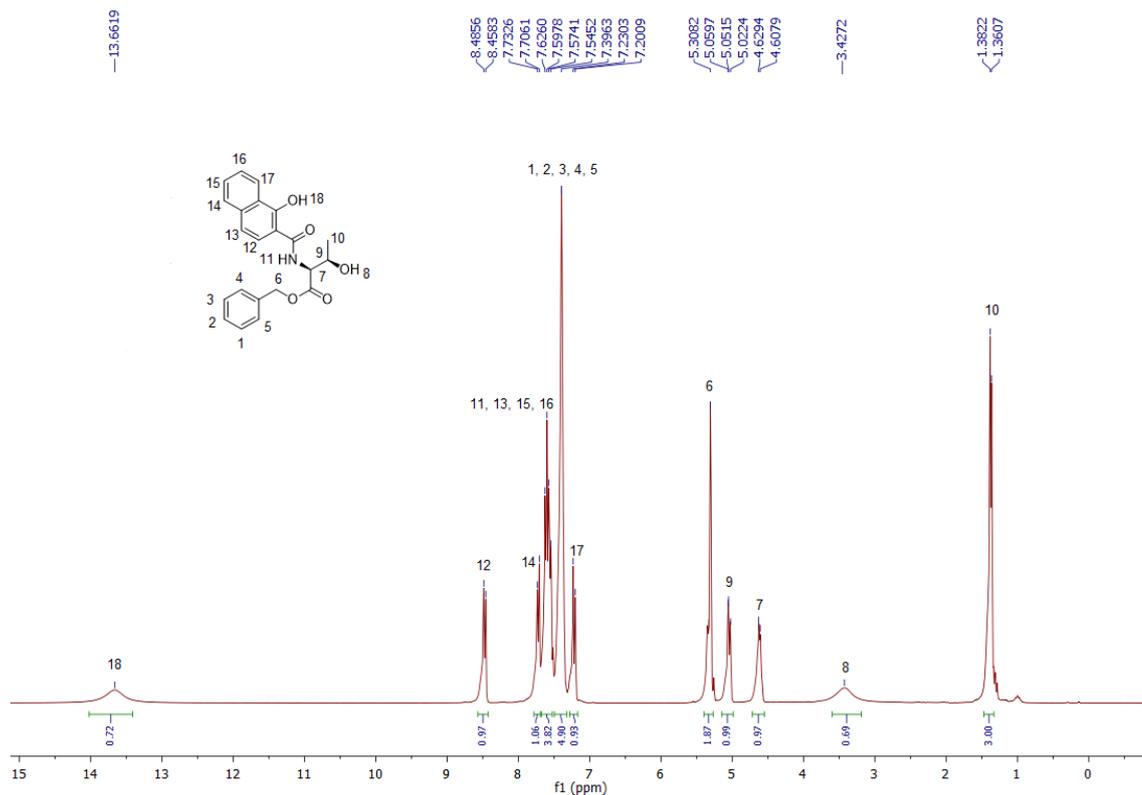
A determinação estrutural do composto **3a** por análise de RMN <sup>1</sup>H pôde confirmar sua configuração em seu isômero *sin*, diante dos valores das constantes de acoplamento (*J*) obtidos e comparados com dados da literatura. De acordo com o espectro (Figura 7), é possível observar um duplete em 4,61 *ppm* integrado relativamente para 1 hidrogênio, que se refere ao H7 do resíduo treonínico, onde o valor do *J*<sub>H7,H9</sub> para este sinal é de 6,45 Hz o qual confirma sua configuração *sin* segundo a literatura.<sup>24,88,92</sup>

O simpleto em 13,66 *ppm*, representa o hidrogênio ligado a hidroxila presente ao anel naftóico (H18), este sinal aparece bastante deslocado à esquerda do espectro, por conta, de uma possível ligação entre o hidrogênio e a carboxila tornando-o muito ácido. Os H1-5, aparece na região dos sinais aromáticos, como os cinco hidrogênios pertencentes à benzila em 7,54 *ppm*. O simpleto em 5,30 *ppm*, integrado relativamente para 2 hidrogênios, pertence ao CH<sub>2</sub> (H6) referente ao éster benzílico presente na porção treonina.

O multiplete pertencente ao H9, com deslocamentos entre 5,05-5,02 *ppm* integrado para 1 hidrogênio, pertence ao resíduo treonínico. A hidroxila alquílica representada pelo H8 aparece como um simpleto em 3,43 *ppm*. O deslocamento em 1,37 *ppm* representam um duplete correspondente a 3 hidrogênios, equivalentes a metila exemplificada como H10.

---

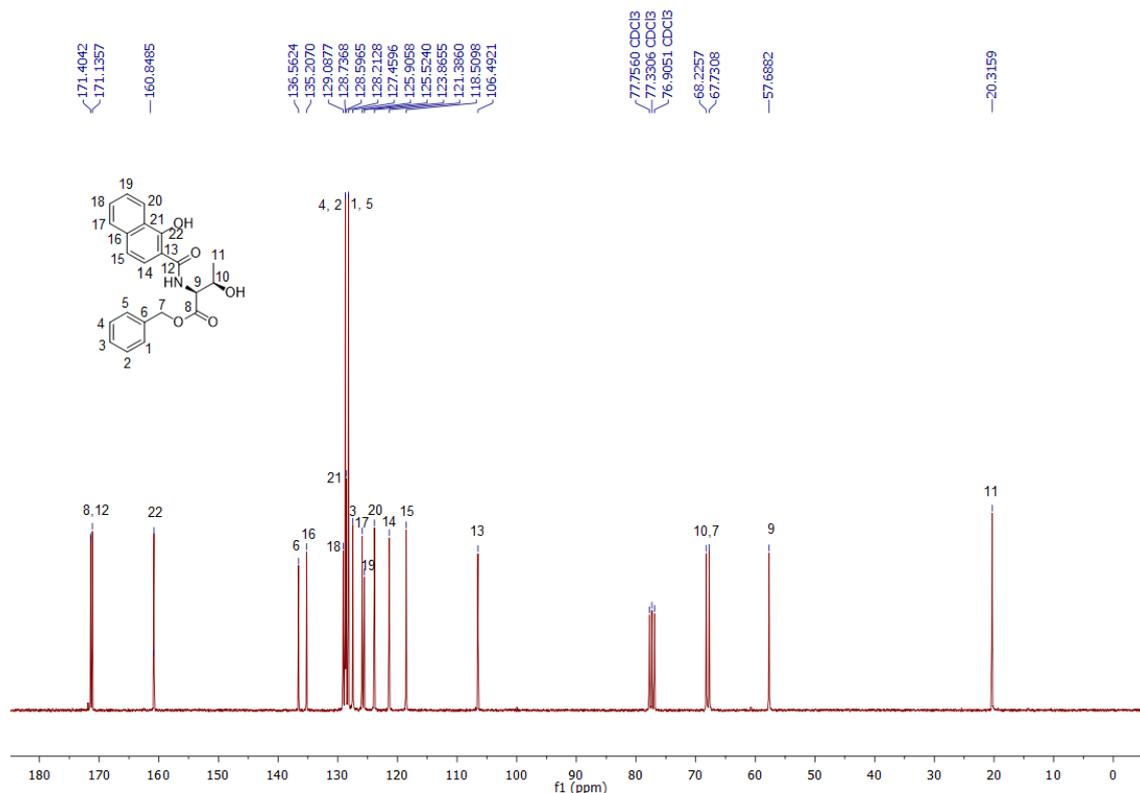
<sup>92</sup> Sattely, E. S.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12283.



**Figura 7.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz do composto **3a**.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do mesmo composto (Figura 8), por sua vez, observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 22, conforme o esperado. À esquerda do espectro, pode-se observar os dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos representados como C8 e 12 em 171,40 e 171,13 *ppm* respectivamente. Em 160.84 *ppm* representa o C22 que está ligado a hidroxila no anel naftóico.

Em seguida, visualizamos os sinais na região dos carbonos dos anéis aromáticos entre 136,56-106,49 *ppm*. Mais à direita do espectro observa-se os sinais alquílicos representados pelos C10 e C7 correspondentes ao carbono quiral e ao CH<sub>2</sub> pertencente ao éster benzílico respectivamente. Logo após, o C9 em 57,68 *ppm* retrata o outro carbono quiral pertencente ao resíduo treonínico, e por fim, a metila C11 em 20,31 *ppm*.



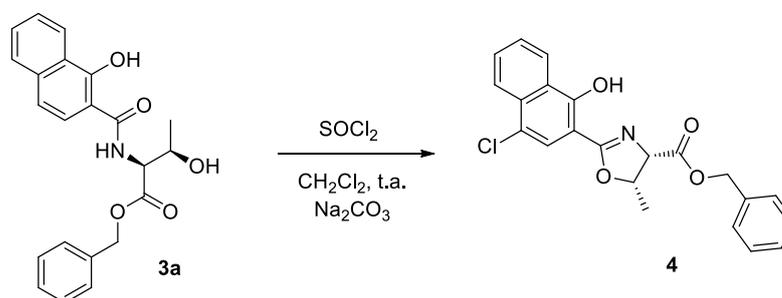
**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 75 MHz do composto **3a**.

A presença do cloro em moléculas sejam elas aromáticas ou não, são extremamente importantes, tanto no que diz respeito a compostos biologicamente ativos, como em uma variedade de medicamentos,<sup>53-58</sup> quanto na química, onde a existência desse halogênio pode sofrer diversas transformações sintéticas.<sup>59-62</sup>

Sendo o  $\text{SOCl}_2$  o reagente mais utilizado na ciclodesidratação para formação de compostos 2-oxazolínicos, esse reagente tem sido o de escolha para a síntese desses compostos neste trabalho.<sup>24,49</sup> A ciclização simultânea do anel 2-oxazolínico e a halogenação na porção aromática até o momento não foram descritas na literatura

Com as melhores condições para formação da amida **3a**, seguimos com a reação *one-pot* para formação do anel oxazolínico e adição do cloro na posição 4 em relação ao grupo hidroxila no anel naftóico utilizando um excesso de  $\text{SOCl}_2$ , onde a quantidade deste reagente foi investigada (Tabela 2).

**Tabela 2.** Reação *one-pot* de otimização para formação do anel 2-oxazolínico e halogenação no anel hidroxinaftaleno.

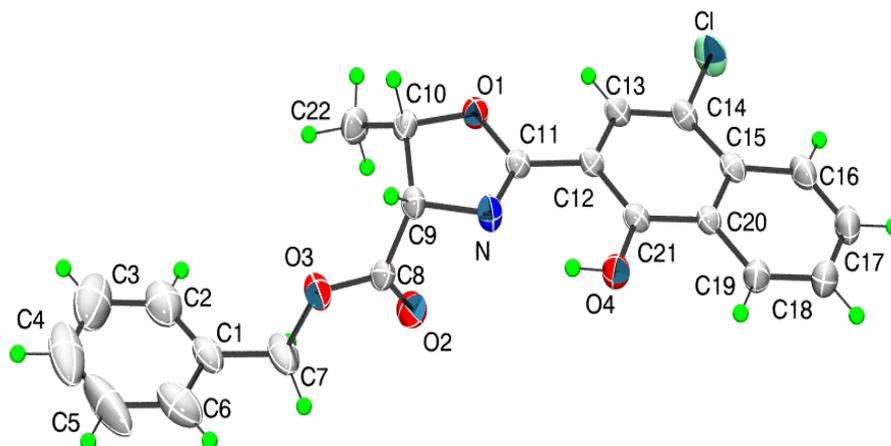


Entrada <sup>a</sup>	Equivalentes <sup>b</sup>	Tempo (h) <sup>c</sup>	Rendimento (%) <sup>d</sup>
1	10	60	16
2	20	60	42
3	30	48	57
4	40	48	75
5	50	60	47

[a] Condições reacionais: 1 mmol, 1eq. **3a**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi adicionado após todo o consumo do material de partida até que a solução se tornasse básica (pH > 7). [b] Equivalentes de SOCl<sub>2</sub>. [c] Tempo determinado por CCD. [d] Rendimento isolado.

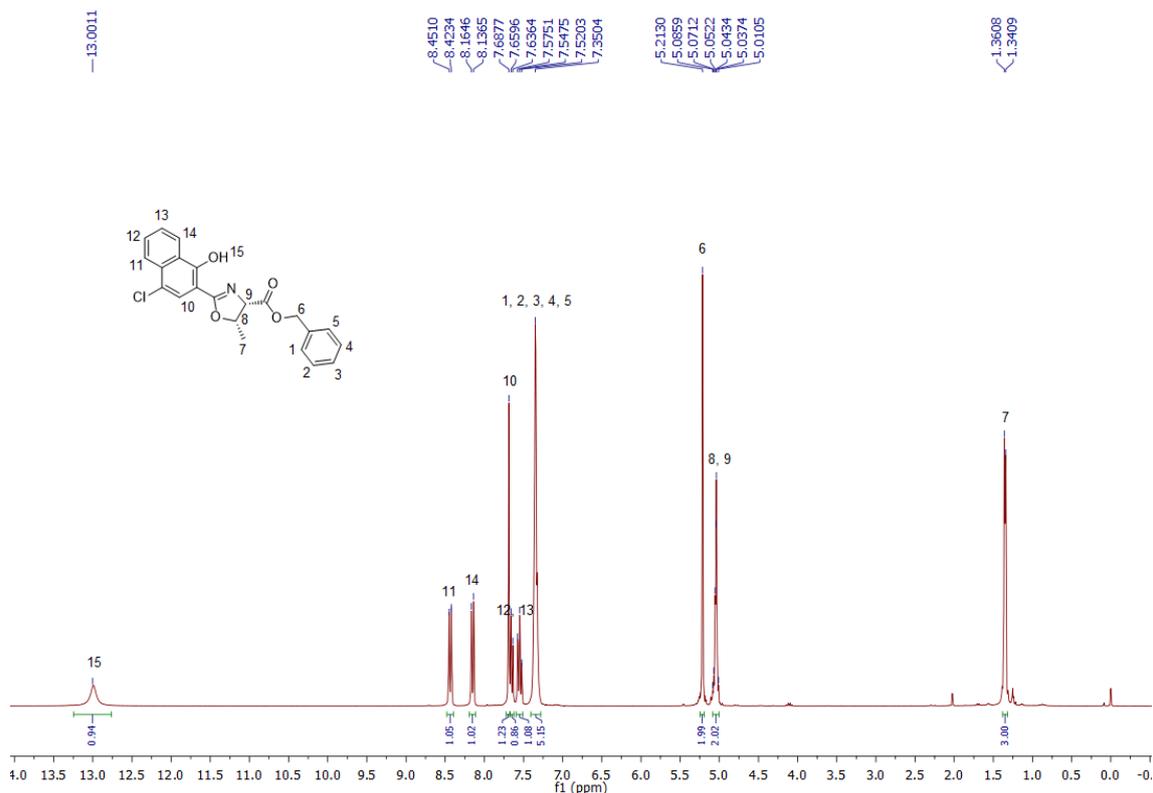
A fim de obtermos o intermediário **4**, diferentes quantidades estequiométricas de SOCl<sub>2</sub> foram estudadas (Tabela 2). Em todos os casos houve a introdução do átomo de cloro no anel aromático, mas, apenas a proporção de 40 equivalentes levou ao composto Cl-HNO (**4**) em seu isômero geométrico 1,2-*sin* com 75% de rendimento isolado (Tabela 2, entrada 4). Quando empregamos 50 equivalentes do SOCl<sub>2</sub>, não houve uma melhora no rendimento do produto **4** (Tabela 2, entrada 5), diminuindo o rendimento isolado para 47%, além disso, a formação de diversos subprodutos foi observada, provavelmente devido ao excesso de HCl formado no meio.

Cristais foram obtidos do composto Cl-HNO (**4**) e de acordo com a cristalografia de raios-x sua configuração se apresenta no isômero estrutural 1,2-*sin*, como mostra a Figura 9, onde os C9 e C10 (4 e 5) são S e S.



**Figura 9.** Raio-x do cristal obtido de *(4S,5S)*-benzil 2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4**).

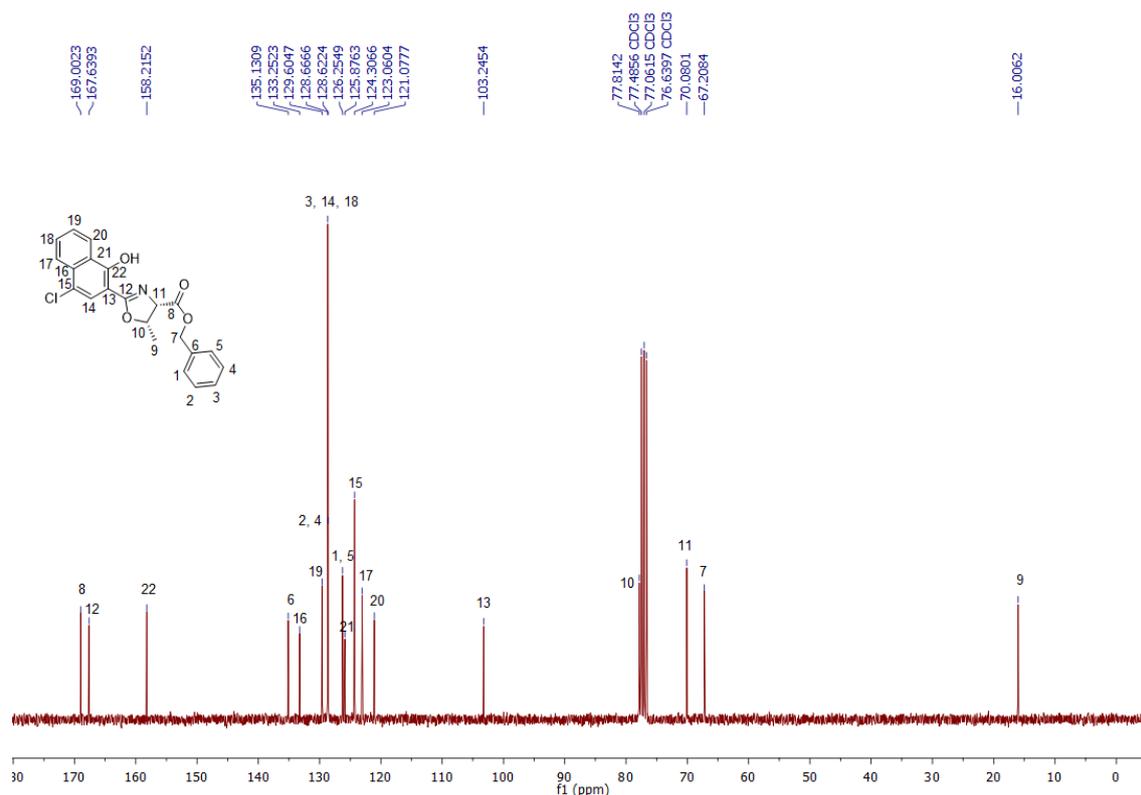
Além do cristal obtido, que pôde elucidar a estrutura do composto **4**, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram importantes na caracterização do produto. A Figura 10 ilustra o espectro de RMN  $^1\text{H}$ , onde se observa um simpleto pelo H15 correspondente a hidroxila em 13,00 *ppm*. Na região dos hidrogênios aromáticos, o H10 aparece como um simpleto integrado respectivamente para 1 hidrogênio, confirmando a presença do cloro na posição 4 do anel. Os H1-5 integrados para 5 hidrogênios correspondem a anel aromático pertencente a benzila. O simpleto H6 em 5,21 *ppm*, representa o  $\text{CH}_2$  do éster benzílico integrado para 2 hidrogênios. O multiplete entre 5,08-5,01 *ppm* integrados para 2 hidrogênios, corresponde aos H8 e H9 do anel 2-oxazolínico. E o duplete em 1,35 *ppm* representado pelo H7 e integrado para 3 hidrogênios, correspondem a metila.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 300 MHz do composto **4**.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  do produto **4** totalizando 22 carbonos (Figura 11) comparado ao seu precursor a amida **3a** (Figura 8), foi possível notar vários deslocamentos que evidenciaram a formação do anel 2-oxazolinico. Verificou-se que o sinal atribuído a carboxila do éster benzílico deslocou de 171,4 *ppm* para 169,0 *ppm* após a ciclização (Figura 11, C8). A carboxila da amida C12 que aparece no precursor **3a** em 171,13 *ppm* (Figura 8), após a ciclização do anel o mesmo carbono no produto **4** que agora pertence ao anel 2-oxazolinico representado como C12, surge em 167,63 *ppm* relacionado a uma carboxila de amida (C=N).

Outros deslocamentos observados são representados pelos carbonos quirais, que no precursor **3a** apresentavam-se como C9 e C10 em 57,68 e 68,22 *ppm* respectivamente (Figura 8), e após o fechamento do anel (**4**) os mesmos carbonos, representados como C11 e C10 aparecem em 70,08 e 77,81 *ppm* respectivamente (Figura 11). A metila também apresentou grande deslocamento; na amida **3a** C11 apresentava-se em 20,31 *ppm* (Figura 8), com a formação da 2-oxazolina, agora representada como C9 no produto **4** seu sinal deslocou-se para 16,0 *ppm* (Figura 11).



**Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 75 MHz do composto **4**.

O composto **4** foi utilizado como precursor de novas moléculas contendo anéis 2-oxazolínicos. Inicialmente o éster benzílico **4** foi hidrolisado para liberação do grupo carboxila pelo tratamento com LiOH (hidróxido de lítio), levando ao ácido carboxílico **5**.<sup>93</sup> O produto **5** foi obtido em sua configuração 1,2-*anti* pela ação da base, levando ao produto ácido correspondente e inversão de configuração no C4, como relatado por Lee e colaboradores.<sup>94</sup>

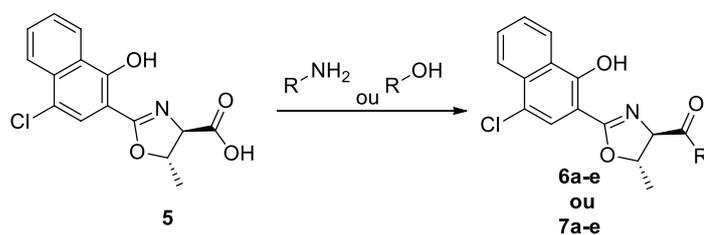
O ácido 2-oxazolínico **5** foi então funcionalizado através de reações para formação de amidas<sup>89</sup> e ésteres,<sup>95</sup> como mostra a Tabela 3.

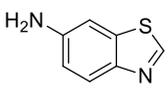
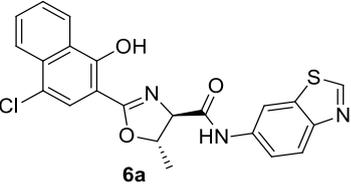
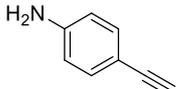
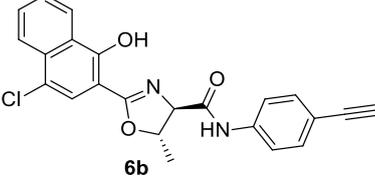
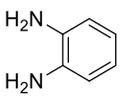
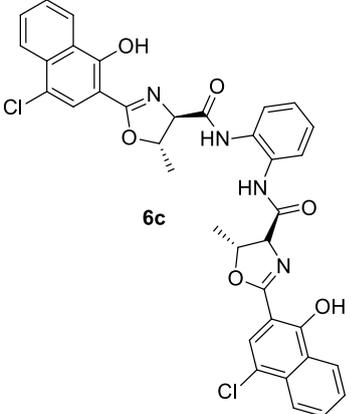
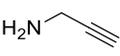
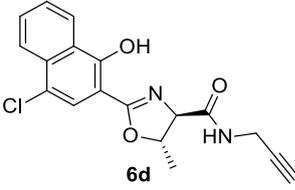
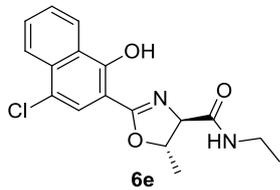
<sup>93</sup> Chandrasekhar, S.; Chandrashekar, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2209.

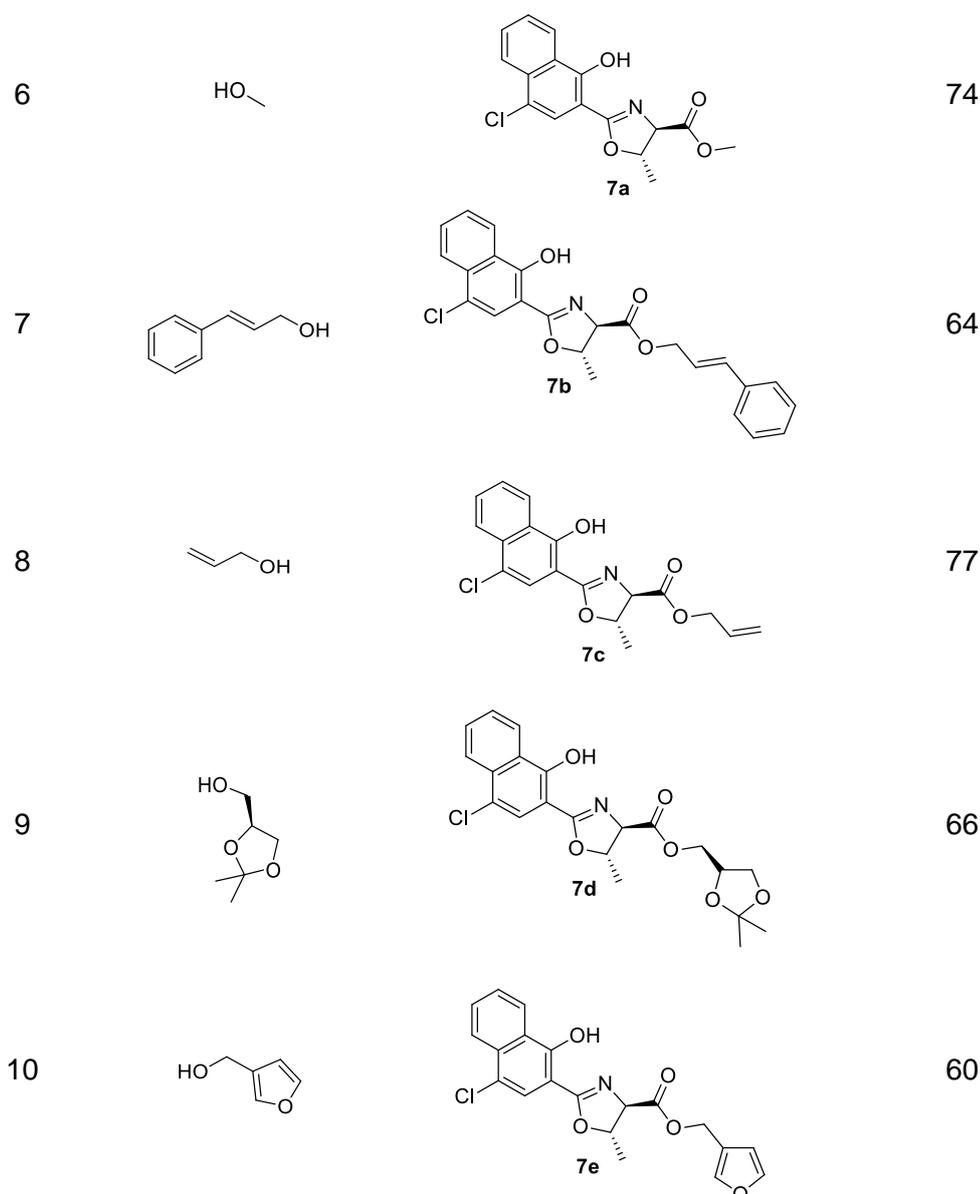
<sup>94</sup> Lee, S.; Bok, J.; Qi, X.; Kim, S. K.; Lee, Y.; Yoon, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7309.

<sup>95</sup> Bao, Y.; Baiyin, M.; Agula, B.; Jia, M.; Zhaorigetu, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6715.

**Tabela 3.** Exemplos dos compostos obtidos através das reações de amidação e esterificação.



Entrada <sup>a,b</sup>	Nucleófilo	Produto	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1			62
2			71
3 <sup>d</sup>			55
4			81
5			76



[a] Condições: 0,5 mmol, 1 eq. **5**, 1,1 eq. R-NH<sub>2</sub>, 1,3 eq. EDC, 1,2 eq. 1-HOBt, 1,5 eq. NMM, 3 mL DCM, ultrassom, temperatura ambiente, tempo reacional de 0,3 a 2 h. [b] Condições: 0,5 mmol, 1 eq. **5**, 1,1 eq. R-OH, 1 eq. EDC, 0,1 eq. DMAP, 3 mL THF, temperatura ambiente, tempo reacional 12 h. [c] Rendimento isolado. [d] 0,5 mmol, 2 eq. **5**, 1,1 eq. R-NH<sub>2</sub>, 2,6 eq. EDC, 2,4 eq. 1-HOBt, 3 eq. NMM, 3 mL DCM, )), temperatura ambiente, tempo reacional 5 h.

A reação entre o ácido 2-oxazolinico **5** e o 6-aminobenzotiazol levou ao produto **6a** com 62% de rendimento (Tabela 3, entrada 1). Quando utilizado um alquino contendo uma amina na posição 4, observou-se um aumento no rendimento para 71% do produto **6b** (Tabela 3, entrada 2). Para formação do dímero 2-oxazolinico (Tabela 3, entrada 3) fizemos uso de 2 equivalentes do ácido **5** na presença da *o*-fenilenodiamina (1 equivalente). Embora, o material de partida não tenha sido completamente consumido, mesmo após 5 horas de reação no banho ultrassônico, o

produto **6c** foi obtido em 55% de rendimento, e não foi observada a formação do monômero.

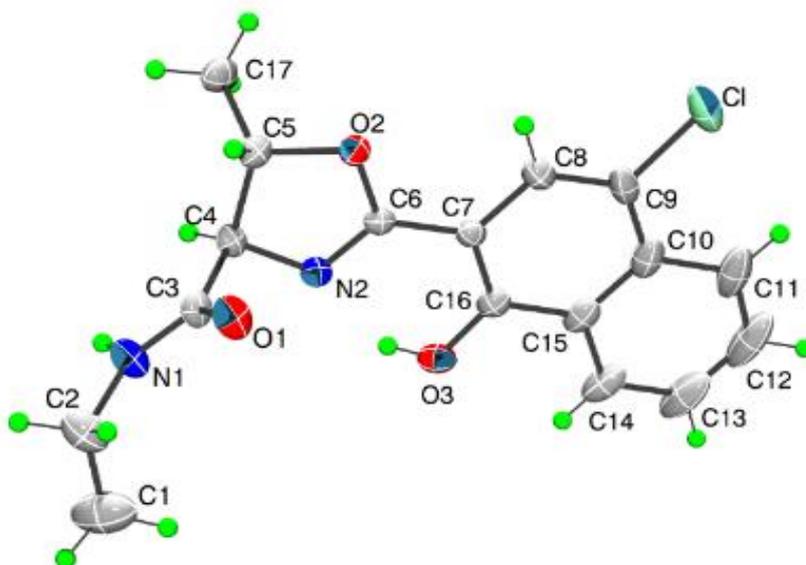
Substituindo as anilinas por alquilaminas, foram obtidos produtos em bons rendimentos: a 2-oxazolina **6d** contendo a amida propargílica foi obtida em 81% de rendimento, enquanto a oxazolina **6e** foi obtida com rendimento de 76% (Tabela 3, entradas 4 e 5).

O ácido **5** também se mostrou efetivo em reações de esterificação na presença de diferentes álcoois. Os produtos 2-oxazolínicos apresentaram rendimentos semelhantes, quando usados metanol e álcool alílico, rendimentos de 74% e 77% foram alcançados respectivamente (Tabela 3, entradas 6 e 8). O produto **7b** derivado do álcool cinâmico pôde ser obtido com 64% de rendimento (Tabela 3, entrada 7), bem como a esterificação com os álcoois ligados a anéis heterocíclicos, que levaram aos produtos **7d** em 66% e ao **7e** em 60% de rendimento isolado (Tabela 3, entradas 9 e 10).

A conformação *anti* de **5** pôde ser determinada por comparação das constantes de acoplamento ( $J$ ) de  $^1\text{H}$  dos produtos obtidos com dados da literatura, onde os produtos obtidos em seu isômero geométrico 1,2-*sin* apresentam valores de  $J_{\text{H}_4,\text{H}_5} = 10$  Hz, comparado com os compostos 1,2-*anti* obtidos após as reações com o ácido carboxílico **5** que apresentaram-se com valores de  $J$  em cerca de  $J_{\text{H}_4,\text{H}_5} = 7$  Hz.<sup>26,24,43,93,96</sup> A configuração 1,2-*anti* do produto **5** também pôde ser determinada pela difração de raios-x do produto **6e**, onde os C4 e C5 são *R* e *S* respectivamente (Figura 12).

---

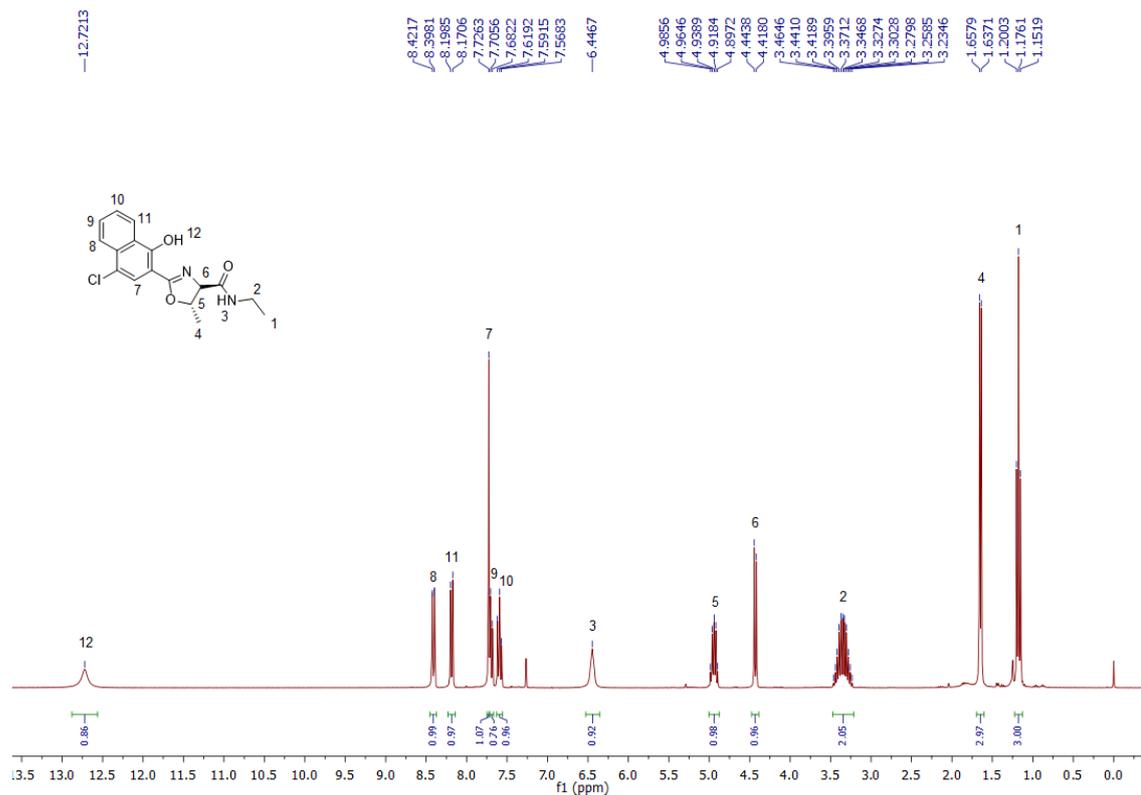
<sup>96</sup> De Angelis, M.; Campiani, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2355.



**Figura 12.** Raio-x do cristal obtido de *(4R,5S)*-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-*N*-etil-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxamida (**6e**).

A título de exemplo, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 13) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 14) do produto **6e** estão apresentados da seguinte forma:

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 13) a hidroxila presente no naftaleno aparece como um simpleto em 12,72 *ppm*, representado por H12. O simpleto atribuído a H7 na região dos aromáticos integrado para 1 hidrogênio confirma a presença do átomo de cloro. O hidrogênio da amida H3 aparece como um simpleto em 6,44 *ppm*. O H5 pertencente ao anel 2-oxazolínico indicado como multipletto entre 4,98 e 4,89 *ppm* estão integrados relativamente para 1 hidrogênio. O dupletto representando o H6 integrado para 1 hidrogênio em 4,42 *ppm* com valor de  $J_{\text{H5,H6}}$  7,5 Hz evidenciando seu isômero 1,2-*anti*. O multipletto H2 entre 3,46 – 3,23 *ppm* representa o  $\text{CH}_2$  da amida, a metila H4 do anel apresentada como dupletto está integrada relativamente para 3 hidrogênios em 1,64 *ppm* e a metila da amida H1 na forma de um triplete entre 1,20 - 1,15 *ppm* integram 3 hidrogênios.



**Figura 13.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz do composto **6e**.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 14), observa-se todos os sinais referentes os carbonos da molécula, totalizando 17, conforme o esperado. A ligação C=N do anel 2-oxazoliníco e a carboxila da amida são representadas por C7 e C3 que aparecem em 170,18 *ppm* e 167,17 *ppm* respectivamente. Os deslocamentos entre 133,28 e 103,45 *ppm* representam os carbonos da região dos aromáticos. Os C5 e C6 correspondem aos carbonos quirais pertencentes ao anel 2-oxazoliníco e aparecem em 80,21 e 74,05 *ppm* respectivamente. Os C1, C2 e C4 representam os carbonos alquílicos.

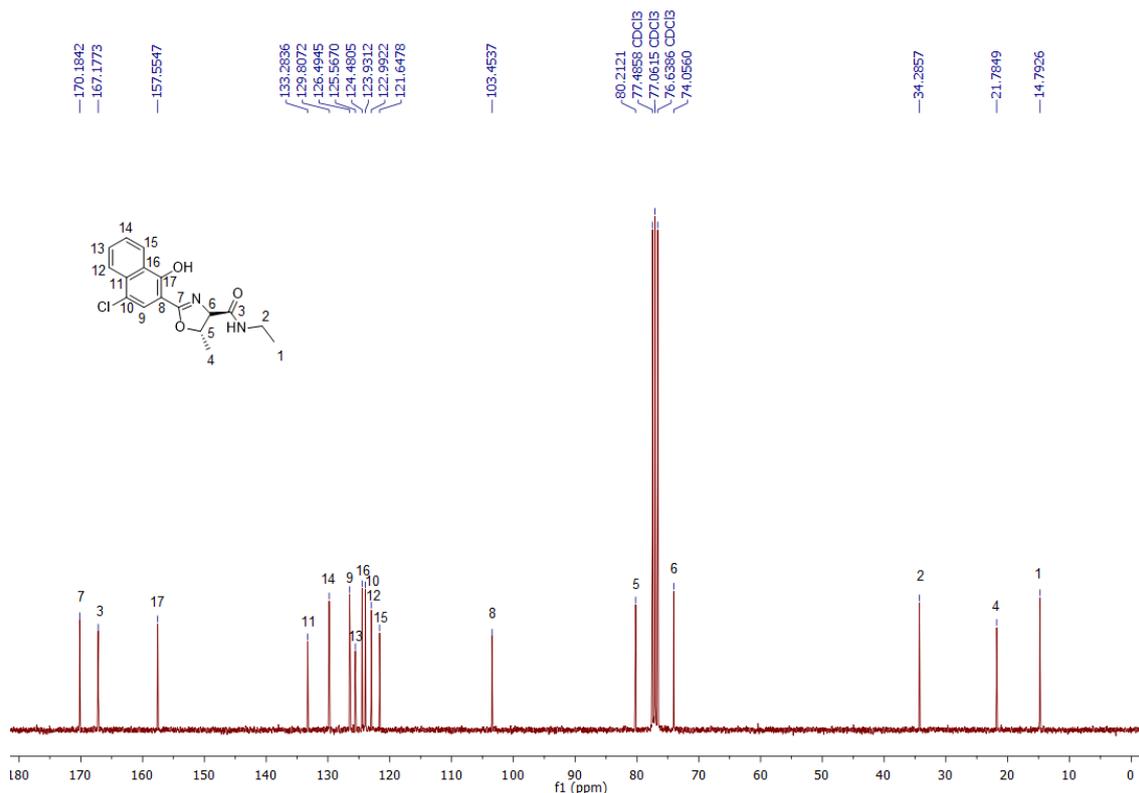
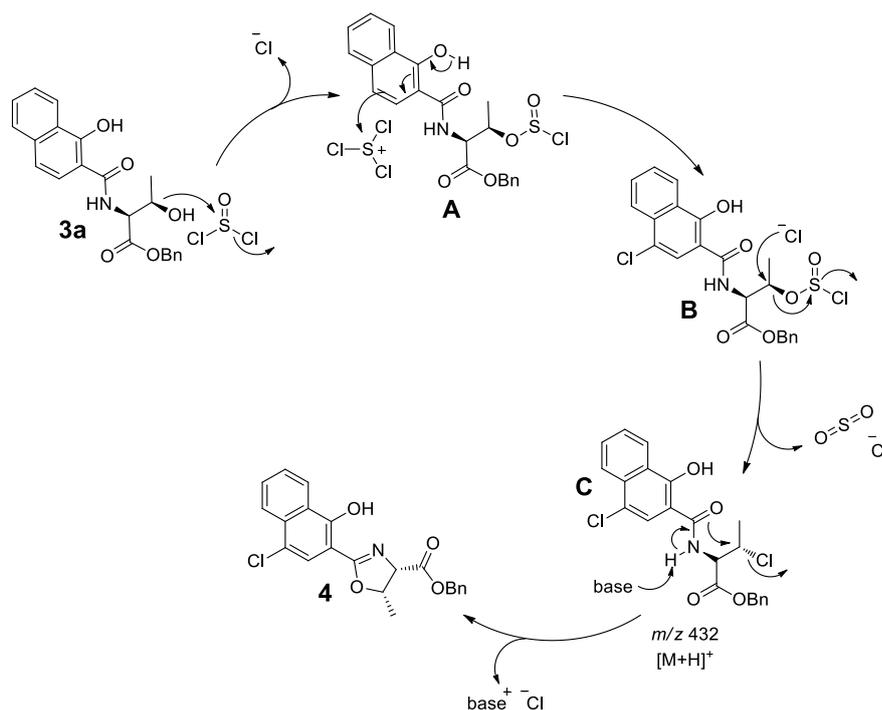


Figura 14. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 75 MHz do composto **6e**.

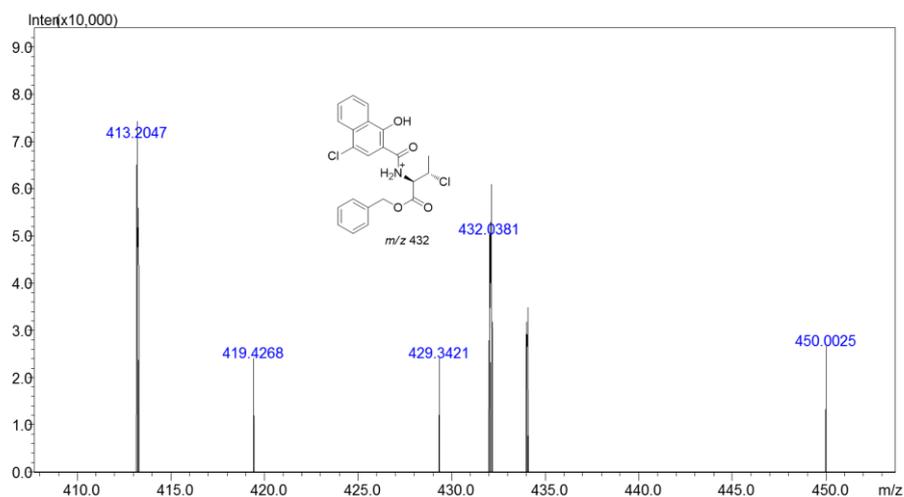
#### 4.1.1 Mecanismo

Diante da formação do produto 2-oxazolinico **4** via reação de ciclização e halogenação *one-pot*, a partir do substrato **3a** mediada por  $\text{SOCl}_2$ , uma proposta de mecanismo foi realizada baseada em análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e cálculos teóricos, como mostram os Esquemas 29 e 30.

Acreditamos que a reação se inicia com o ataque do resíduo treonínico **3a** ao  $\text{SOCl}_2$ , conduzindo ao ânion cloreto, formando o intermediário **A**. Em seguida, a cloração do anel aromático foi proposta sendo mediada pela espécie  $\text{SCl}_3^+$  (fonte de cloro eletrofílico). Após a halogenação do intermediário **A**, o intermediário **B** foi submetido a um ataque nucleofílico pelo íon cloreto, levando à inversão de configuração, produção de dióxido de enxofre como subproduto e o intermediário **C** com  $m/z$  432 que foi detectado no espectrômetro de massas (Figura 15). A ciclização ocorre pelo ataque intramolecular do oxigênio carbonílico, levando ao produto **4** (Esquema 29).



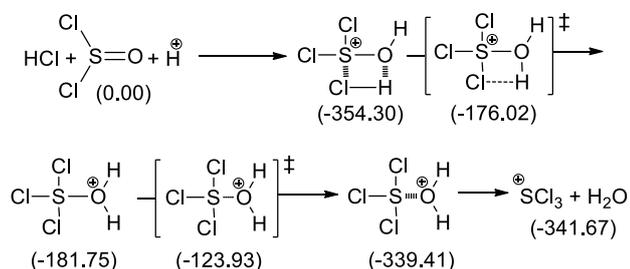
**Esquema 29.** Proposta de mecanismo para formação do produto **4** através da ciclização e halogenação simultânea a partir do produto **3** na presença de SOCl<sub>2</sub>.



**Figura 15.** HRMS do intermediário C.

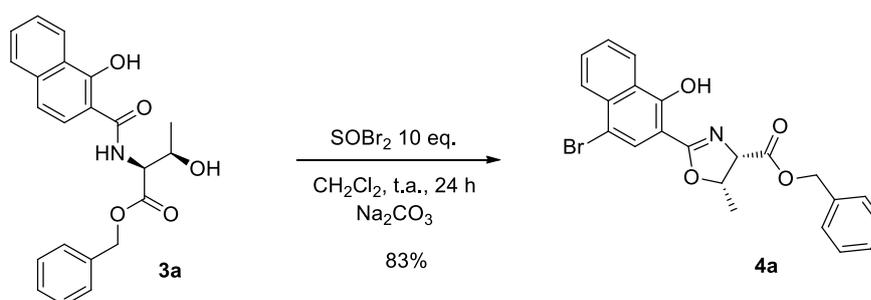
A formação da espécie SCl<sub>3</sub><sup>+</sup> suportada por cálculos teóricos é iniciada com a protonação do SOCl<sub>2</sub>, seguida da reação com HCl fornecendo o aduto SCl<sub>3</sub><sup>+</sup>/água, sendo esta etapa exotérmica (43 kcal mol<sup>-1</sup>). Este intermediário, em seguida, perde uma molécula de água, obtendo-se SCl<sub>3</sub><sup>+</sup> livre em solução (Esquema 30). Estes

resultados estão de acordo com observações anteriores de  $\text{SCl}_3^+$  em sais de U, Os e  $\text{Ir}^{97}$  entre outros.<sup>98,99</sup>



**Esquema 30.** Proposta de mecanismo para formação da espécie  $\text{SCl}_3^+$  em solução a partir do  $\text{SOCl}_2$  protonado e  $\text{HCl}$ . A energia de Gibbs ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) foi calculada em nível SMD(DCM)/M06-2X/aug-cc-pVTZ e é dado entre parêntesis.

A reação *one-pot* aqui descrita para obtenção de produtos 2-oxazolínicos clorados, utilizando como material de partida a amida **3a** a partir do  $\text{SOCl}_2$  se mostrou efetiva e em bom rendimento. Seguindo esta proposta de ciclização e halogenação simultânea da porção aromática, levando a produtos que possam ser submetidos à testes de atividade biológica ou mesmo, serem utilizados para outras transformações sintéticas, a formação de compostos 2-oxazolínicos com a adição do bromo no anel do naftaleno foi realizada aplicando o  $\text{SOBr}_2$  (brometo de tionila), mostrando a versatilidade da síntese (Esquema 31).<sup>24</sup>



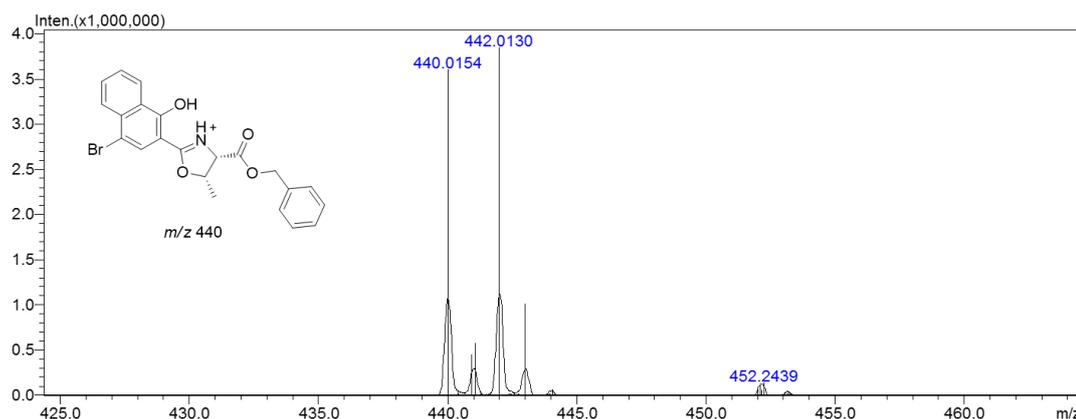
**Esquema 23.** Formação da Br-HNO **4a**.

<sup>97</sup> (a) Sawodny, W.; Rediess, K.; Thewalt, U. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1983**, *499*, 81. (b) Dehnicke, K.; Mueller, U.; Weber, R. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2563. (c) Fokina, Z. A.; Pekhnyo, V. I.; Volkov, S. V.; Lapko, V. F. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48*, 986.

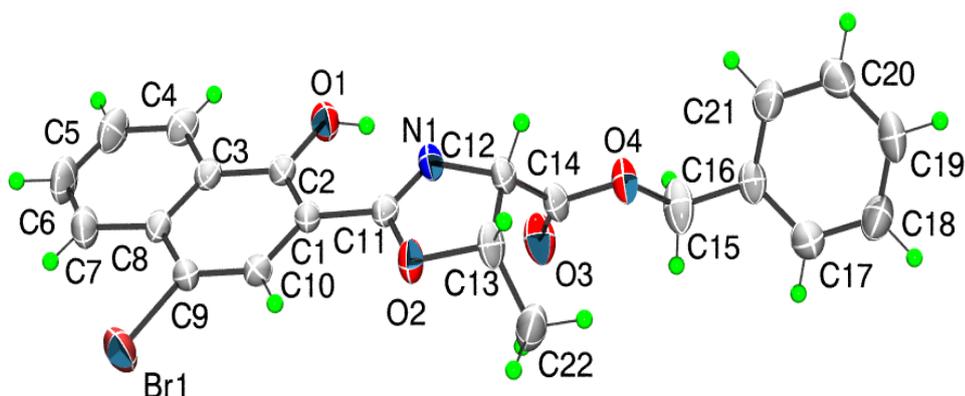
<sup>98</sup> (a) Passmore, J.; Boyle, P. D.; Schatte, G.; Way, T.; Cameron, T. S. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1671. (b) Claus, F.; Minkwitz, R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3737.

<sup>99</sup> (a) Glidewell, C. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *117*, L7-L8. (b) Majetich, G.; Hicks, R.; Reister, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4321.

A formação da bromo 2-oxazolina **4a** foi obtida com um pequeno excesso de  $\text{SOBr}_2$  em 24 h de reação. A reação *one-pot* levou ao produto com 83% de rendimento isolado, que pôde ser confirmado através de dados de HRMS onde foi possível observar os isótopos do bromo em  $m/z$  440 e 442 (Figura 16) e por difração de raios-x mostrando sua configuração geométrica em 1,2-*sin* (Figura 17), além de dados de RMN ( $\text{H}^1$  e  $\text{C}^{13}$ ).



**Figura 16.** HRMS do produto **4a**.



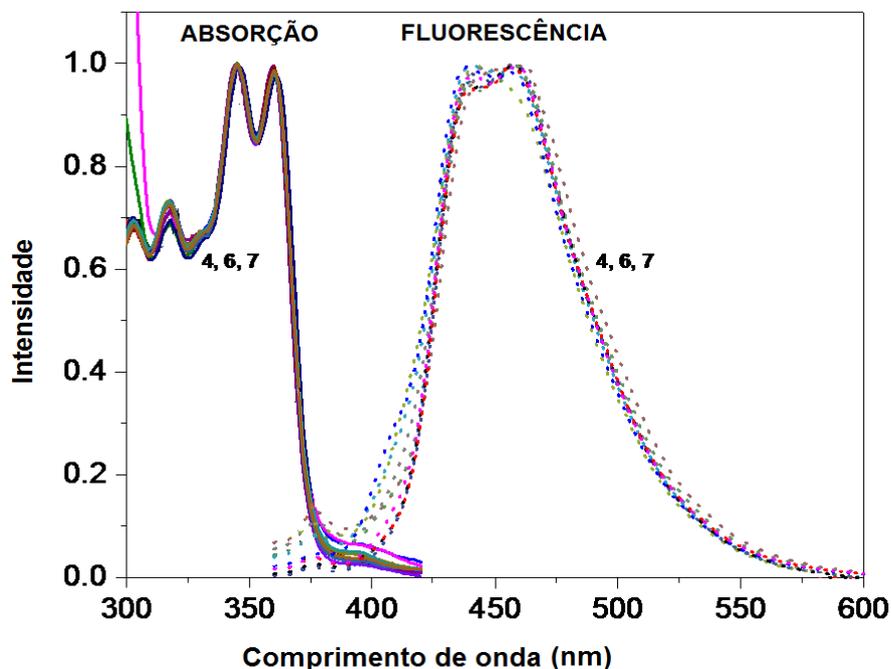
**Figura 17.** Raio-x do cristal obtido de *(4S,5S)*-benzil 2-(4-bromo-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato **4a**.

#### 4.1.2 Caracterização das propriedades fotofísicas

Compostos 2-oxazolínicos fazem parte de inúmeras moléculas que apresentam propriedades fotofísicas, sendo utilizados principalmente na detecção de íons metálicos devido as suas propriedades de coordenação.<sup>77,78,81-83,85</sup>

Diante das propriedades fluorescentes de compostos 2-oxazolínicos, os produtos **4**, **6a-e** e **7a-e** foram submetidos a caracterização fotofísica. Os parâmetros

para a determinação e caracterização foram obtidos através dos espectros de absorção, emissão de fluorescência, além da determinação do rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ), onde os espectros foram adquiridos em THF, de acordo com a Figura 18.



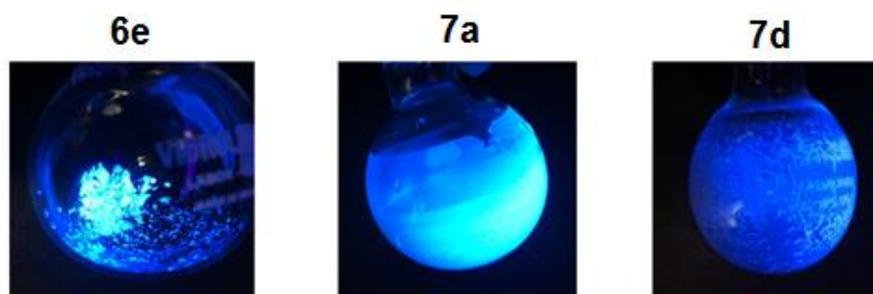
**Figura 18.** Espectros normalizados de absorção e emissão de fluorescência das soluções dos compostos **4**, **6a-e** e **7a-e** em THF.

Os perfis de absorção, emissão de fluorescência e  $\Phi_f$  dos compostos **6a-e** e **7a-e** foram similares entre si, os valores de  $\Phi_f$  variaram de 0,8 a 1,6% (Tabela 4) e o precursor **4** apresentou  $\Phi_f$  de 2,0% (Tabela 4, entrada 1). A presença dos substituintes amidas e ésteres na posição C4 do anel 2-oxazolinico não influenciou significativamente nos valores obtidos. Os produtos **6b** e **6d** que continham em sua estrutura alquinos terminais obtiveram os menores valores de  $\Phi_f$  que foram de 0,8% e 0,9% respectivamente (Tabela 4, entradas 3 e 5). As 2-oxazolininas que apresentaram substituintes amidas foram as que tiveram os valores mais baixos de  $\Phi_f$  variando de 0,8% a 1,1% (Tabela 4, entradas 2 - 6), já as que apresentaram os grupos ésteres alcançaram valores maiores, variaram entre 1,2% a 1,6% de  $\Phi_f$  (Tabela 4, entradas 7-11), sendo o composto **7a**, dentre todos os compostos derivados do precursor **4**, expressou a maior taxa de fluorescente com 1,6% de  $\Phi_f$  (Tabela 4, entrada 7).

**Tabela 4.** Parâmetros fotofísicos dos compostos CI-HNO **4**, **6a-e** e **7a-e** em THF.

Entrada	Produto	$\Lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\Lambda_{\text{f}}$ (nm)	$\Phi_{\text{f}}$ (%)
1	<b>4</b>	345, 360	440, 459	2.0 $\pm$ 0.3
2	<b>6a</b>	345, 360	442	1.1 $\pm$ 0.2
3	<b>6b</b>	345, 360	443, 458	0.8 $\pm$ 0.1
4	<b>6c</b>	346, 361	443, 458	1.1 $\pm$ 0.1
5	<b>6d</b>	345, 360	442, 458	0.9 $\pm$ 0.2
6	<b>6e</b>	345, 360	441, 456	1.0 $\pm$ 0.1
7	<b>7a</b>	345, 360	440, 458	1.6 $\pm$ 0.4
8	<b>7b</b>	345, 360	439, 457	1.5 $\pm$ 0.2
9	<b>7c</b>	345, 360	439, 456	1.2 $\pm$ 0.3
10	<b>7d</b>	345, 360	439, 456	1.4 $\pm$ 0.2
11	<b>7e</b>	345, 360	441, 459	1.3 $\pm$ 0.2

Os espectros de emissão de fluorescência dos produtos analisados foram semelhantes, emitindo na faixa de 439 nm a 443 nm. Esse comprimento de onda de emissão obtido pelos compostos analisados, compreende a coloração azul de acordo com o espectro de luz visível.<sup>86</sup> A título de ilustração, a Figura 19 representa os compostos **6e**, **7a** e **7d** em seu estado sólido, expostos a uma luz de comprimento de onda de 365 nm, mostrando sua emissão de fluorescência na cor azul.

**Figura 19.** Representação da emissão de fluorescência responsável pela coloração azul dos compostos **6e**, **7a** e **7d**.

## 4.2 SÍNTESE DE 1-HIDROXINAFTALENO-2-OXAZOLINAS (HNO)

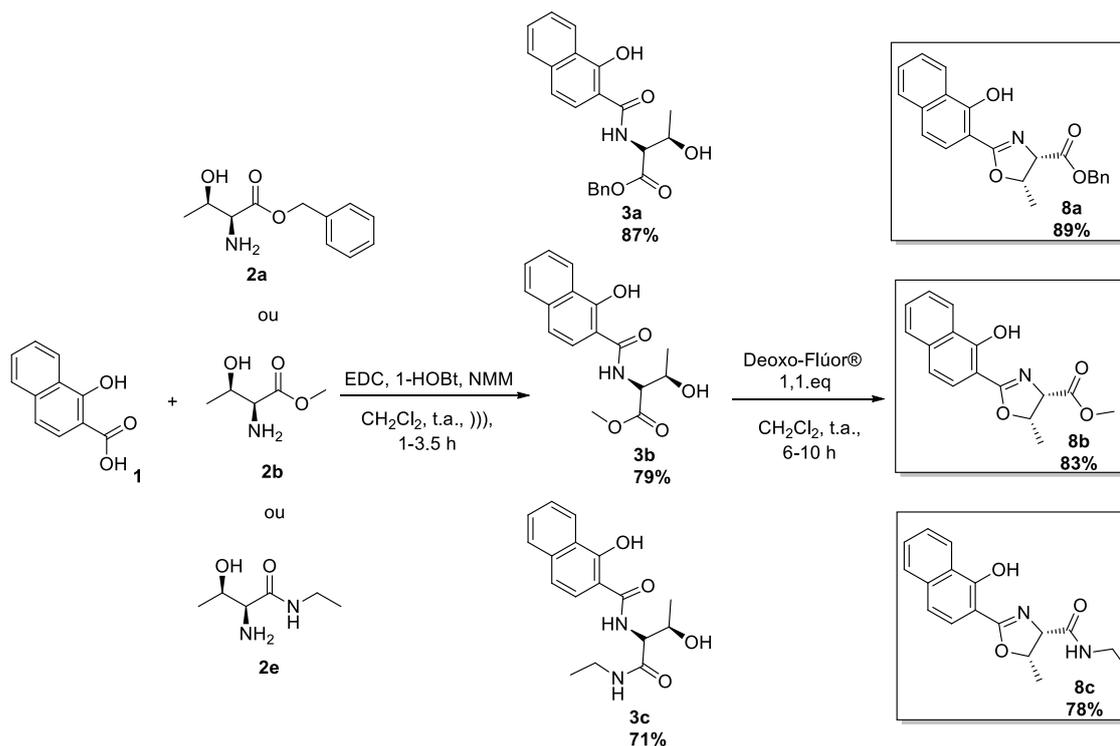
### 4.2.2 Aplicação dos compostos HNO como ligantes em reações de acoplamento cruzado

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição constituem um dos métodos mais utilizados na formação de ligações C-C, que por sua vez, levam a construção de moléculas orgânicas que são essenciais na elaboração de produtos químicos e farmacêuticos. O uso de ligantes como auxiliares no processo catalítico, muitas das vezes, se torna necessário para obtenção do produto final em altos rendimentos.<sup>71,72</sup>

A utilização de compostos 2-oxazolínicos como ligantes em reações de acoplamento cruzado tem se tornado alvo cada vez mais frequente, devido sua alta capacidade em se coordenar com diferentes íons metálicos, facilidade na obtenção e baixo custo de aquisição, a partir de substratos simples e estáveis em condições ambientes.<sup>2,16,70</sup>

Estudos preliminares permitiram que aplicássemos os compostos 1-hidroxinaftaleno-2-oxazolínicos (HNO) como ligantes em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura neste trabalho.

A síntese dos ligantes foi realizada em apenas duas etapas reacionais, onde inicialmente houve a formação da amida, conforme procedimento descrito na Tabela 1, seguido da ciclização do anel, empregando o reagente Deoxo-Flúor<sup>®</sup>.<sup>48</sup> Com isso, diferentes ligantes 2-oxazolínicos foram sintetizados (Esquema 32).



**Esquema 32.** Rota sintética para formação dos ligantes **8a**, **8b** e **8c**.

Os ligantes **8a-c** foram obtidos inicialmente, através das ligações amídicas realizadas entre o ácido **1** e três diferentes *L*-treoninas substituídas (**2a**, **2b** e **2e**) empregando banho de ultrassom, levando as amidas correspondentes **3a** (descrita anteriormente), **3b** e **3c** com rendimentos de 87%, 79% e 71% respectivamente. Em uma segunda etapa, as amidas foram submetidas à reação de ciclização, empregando o reagente Deoxo-Fluor®, levando a formação dos ligantes **8a**, **8b**, e **8c** com rendimentos de 89%, 83% e 79% respectivamente.

Com os ligantes 2-oxazolínicos (**8a-c**) em mãos, iniciamos a investigação das condições reacionais, de forma a obtermos o produto de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em melhores rendimentos. Os testes preliminares foram realizados utilizando a 4-bromoacetofenona (**I**), feniltrifluoroborato de potássio (**a**),  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  e MeOH sob refluxo, em atmosfera ambiente. As reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa (CG-FID), os resultados obtidos estão descritos na Tabela 5.<sup>70</sup>

**Tabela 5.** Otimização das condições reacionais para formação do produto **9a**, através da reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura.



Entrada <sup>a</sup>	Ligante	Base	Solvente	Conversão-CG (%) <sup>b</sup>
1	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	33
2	<b>8a</b> 0,5 eq.	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	99
3	<b>8a</b> 0,25 eq.	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	99
4	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	99 <sup>c</sup>
5	<b>8a</b> 10 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	89
6 <sup>e</sup>	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	77
7	<b>8b</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	82
8	<b>8c</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	63
9	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ACN	69
10	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxano	53
11	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	44
12	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	10
13	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:MeOH (9:1)	12
14	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	37
15	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Tolueno	61
16	<b>8a</b> 20 mol%	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeOH	85
17	<b>8a</b> 20 mol%	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	83
18	<b>8a</b> 20 mol%	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	90
19	<b>8a</b> 20 mol%	DIPA	MeOH	92
20	<b>8a</b> 20 mol%	Et <sub>3</sub> N	MeOH	91
21	<b>8a</b> 20 mol%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	81 <sup>d</sup>

[a] Condições reacionais: escala 0,1 mmol, 1 eq. **I**, 1,1 eq. **a**, 1 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mol% PdCl<sub>2</sub>, 20 mol% ligante, 1 mL solvente, refluxo. O tempo reacional variou de 10 a 36 h. [b] Conversão do material de partida **I** ao produto final **9a** por cromatografia gasosa (GC-FID), o tempo reacional variou de 10 a 36 h. [c] Rendimento isolado 95%. [d] Reação realizada em micro-ondas por 4 h. [e] PdCl<sub>2</sub> 5 mol%.

Como reação controle, utilizamos somente o PdCl<sub>2</sub> sem a adição de nenhum ligante, condição que levou ao produto de acoplamento **9a** em apenas 33% de conversão (Tabela 5, entrada 1).

Partindo de uma estequiometria de 0,5 equivalente do ligante **8a** em relação a 4-bromoacetofenona e 10 mol% de PdCl<sub>2</sub>, chegou-se ao produto **9a** com 99% de conversão, o que nos motivou a diminuir a quantidade do ligante para que se chegasse a mesma conversão do produto desejado (Tabela 5, entrada 2). As quantidades do ligante **8a** foram reduzidas para 0,25 eq., 20 mol% e 10 mol% e as conversões obtidas foram 99%, 99% e 89% respectivamente (Tabela 5, entradas 3-5), estabelecendo então 20 mol% de **8a** para 10 mol% de PdCl<sub>2</sub>. Quando a quantidade de PdCl<sub>2</sub> foi diminuída para 5 mol% a conversão obtida foi de 77% de **9a** (Tabela 5, entrada 6).

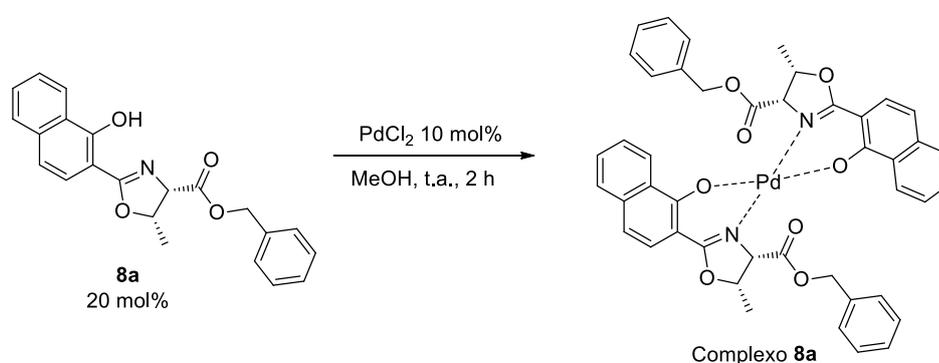
Com a estequiometria determinada de 20 mol% do ligante e 10 mol% de PdCl<sub>2</sub>, os ligantes **8b** e **8c** foram avaliados, levando ao produto de acoplamento em 82% e 63% de conversão respectivamente (Tabela 5, entradas 7 e 8). Diante disso, o ligante de escolha que levou ao produto com maior taxa de conversão foi o **8a**, conduzindo ao produto de acoplamento em 99% de conversão e 95% de rendimento cromatográfico (Tabela 5, entrada 4).

Diferentes bases e solventes foram também analisados. Solventes apróticos como ACN e tolueno conduziram ao produto com 69% e 61% de conversão respectivamente (Tabela 5, entradas 9 e 15), 1,4-dioxano, DMF e THF levaram ao produto com baixas conversões 53%, 44% e 37% nesta ordem (Tabela 5, entradas 10, 11 e 14). Solventes próticos como a H<sub>2</sub>O levou ao produto desejado com apenas 10% de conversão (Tabela 5, entrada 12), quando utilizado uma mistura de MeOH e H<sub>2</sub>O na proporção de 9:1 não houve melhoras significativas conduzindo ao produto **9a** com 12% de conversão (Tabela 5, entrada 13), sendo assim o MeOH foi a escolha de solvente que levou ao produto desejado com a melhor taxa de conversão (Tabela 5, entrada 4).

As bases avaliadas de um modo geral levaram ao produto de acoplamento em boas conversões. Bases nitrogenadas como DIPA e Et<sub>3</sub>N levaram ao produto **9a** em bons resultados, com 92% e 91% de conversão nesta ordem (Tabela 5, entrada 19 e 20). Bases inorgânicas como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conduziram ao produto **9a** com 85%, 83% e 90% de conversão respectivamente (Tabela 5, entradas 16-18), sendo o

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a melhor base, levando ao produto com 99% de conversão (Tabela 5, entrada 4). O uso de fontes alternativas de energia, como o micro-ondas, forneceu o produto em 81% de conversão, no entanto, mesmo após 4 horas de reação o material de partida **I** não havia sido totalmente consumido (Tabela 5, entrada 21).

Com o intuito de identificar a estrutura do complexo catalítico entre o ligante **8a** e o  $\text{PdCl}_2$ , estudos preliminares foram realizados baseados em relatos da literatura.<sup>16,73</sup> Como neste trabalho o complexo foi obtido *in situ* pela adição de **8a** e  $\text{PdCl}_2$  separadamente, a formação do provável complexo foi obtida de acordo com o Esquema 33.

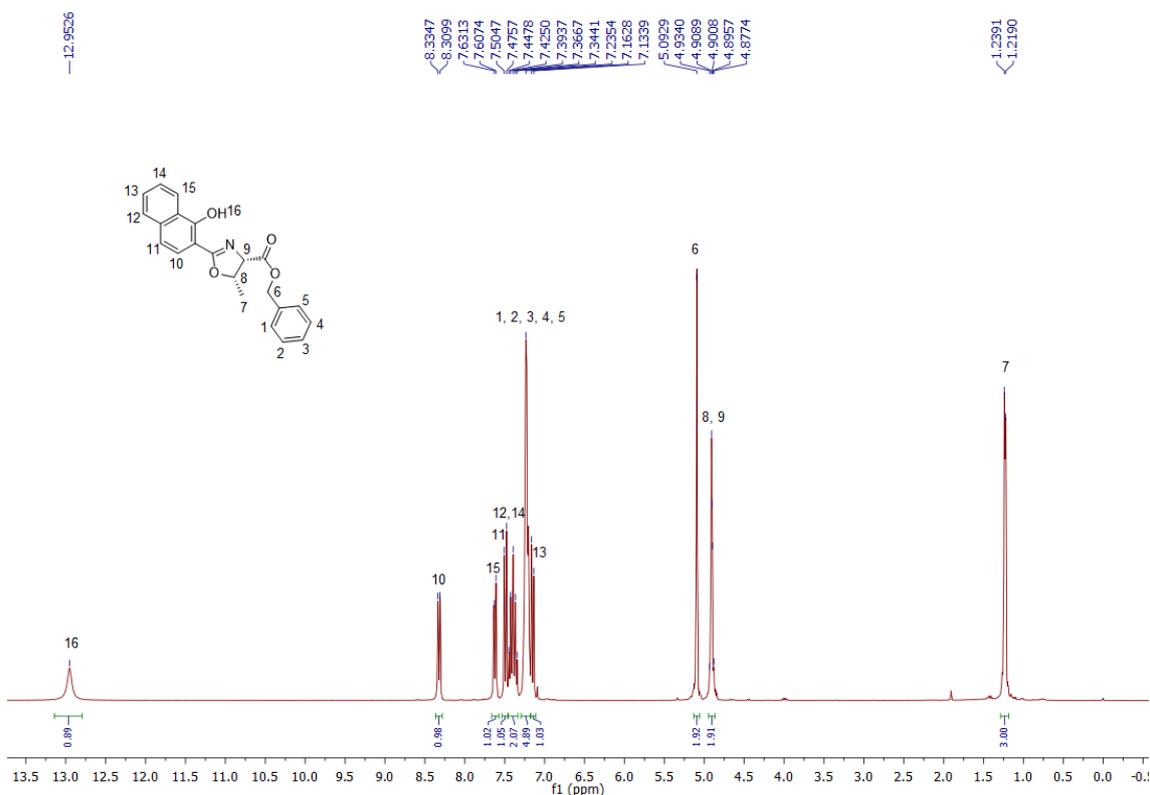


**Esquema 33.** Formação do complexo **8a**.

Após o consumo do material de partida **8a**, o meio reacional contendo o complexo foi transferido para um frasco até que todo o solvente fosse evaporado e então um cristal amarelo foi obtido. Com o complexo **8a** em mãos, análises iniciais foram feitas para determinação de sua estrutura, com isso a partir de dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comparando o ligante **8a** e seu complexo foi possível analisar sua formação.

A Figura 20 corresponde ao espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **8a** onde se observa um simpleto do H15 correspondente à hidroxila em 12,95 *ppm*. Na região dos hidrogênios aromáticos, os H1-5 integrados para 5 hidrogênios correspondem ao anel aromático pertencente a benzila e os H10 ao H15 presente no anel do naftaleno estão corretamente integrados para 6 hidrogênios, nos seus respectivos sinais. O simpleto H6 em 5,09 *ppm*, representa o  $\text{CH}_2$  do éster benzílico integrado para 2 hidrogênios. O multiplete entre 4,93 - 4,87 *ppm* integrados para 2 hidrogênios, condizem com os H8

e H9 do anel 2-oxazolínico. O duplete com deslocamento em 1,22 ppm representado pelo H7 e integrado para 3 hidrogênios, correspondem a metila.

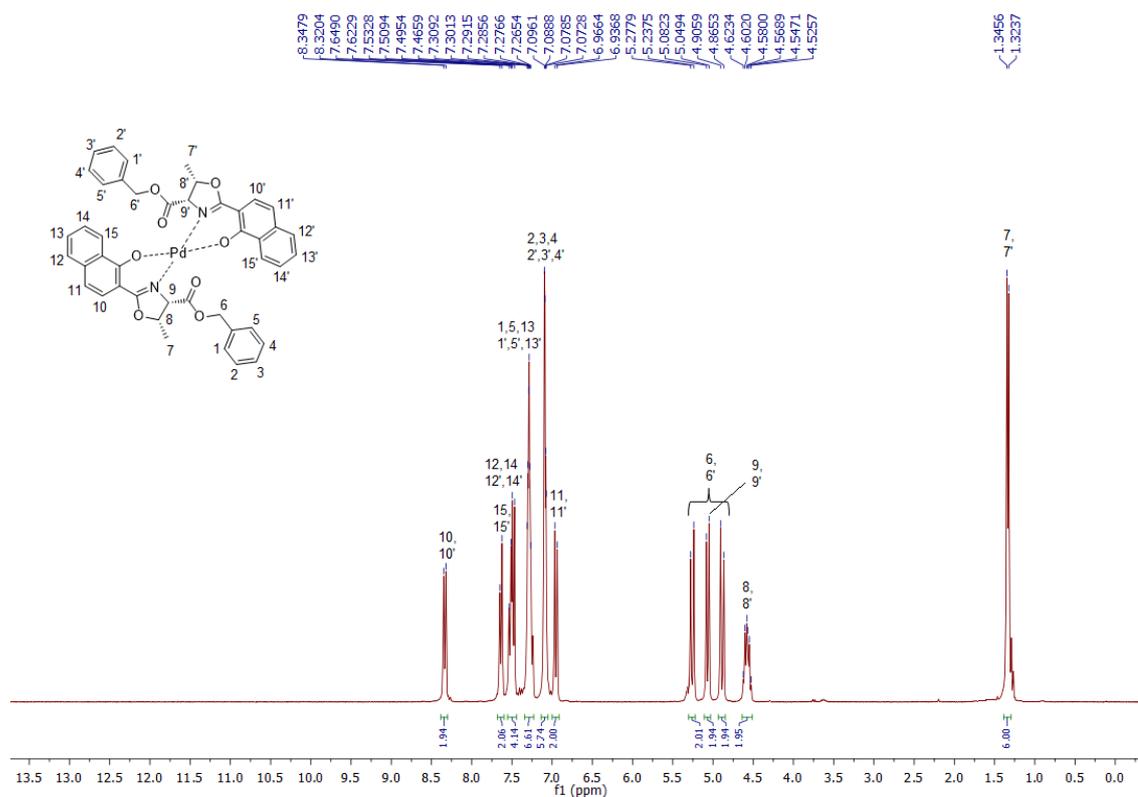


**Figura 20.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 300 MHz do composto **8a**.

Comparando com o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **8a** com o do complexo **8a**, foi possível notar inúmeras alterações, como mostra a Figura 21. Primeiramente, não se observa o simpleto correspondente à hidroxila na região de 13 ppm, o que torna possível que o  $\text{PdCl}_2$  tenha se complexado com a hidroxila pertencente ao ligante **8a**. Uma grande mudança de deslocamento na região dos hidrogênios aromáticos também foi observada, os H1-H5 que antes apareciam em um único simpleto integrado para 5 hidrogênios pertencentes a benzila se desdobraram. O simpleto H6,6' representando o  $\text{CH}_2$  do éster benzílico, apresentou-se como duplo duplete, porém integrado corretamente para 2 hidrogênios.

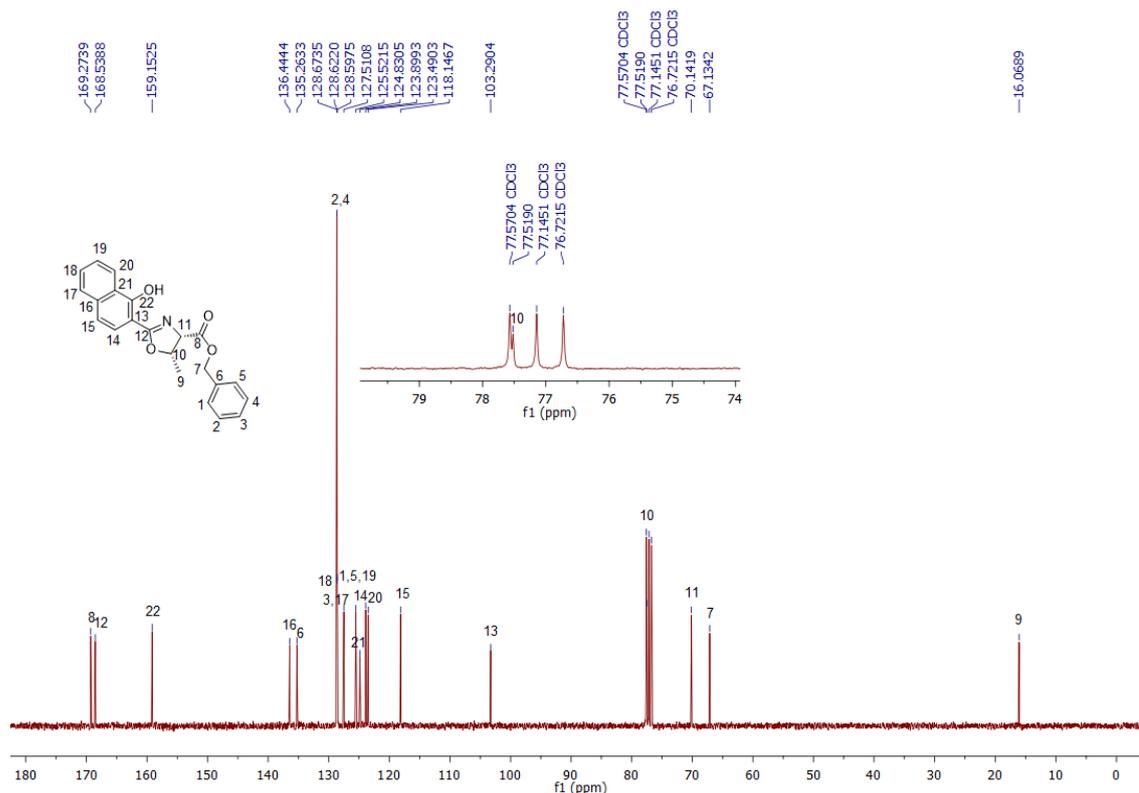
O multipletto que antes aparecia integrado para 2 hidrogênios condizentes com os H8 e H9 do anel 2-oxazolínico de acordo com a Figura 20 representando o ligante **8a**, após a reação com  $\text{PdCl}_2$  apareceram desdobrados em um duplete (H9,9') e um multipletto (H8,8'), cada um integrado para 1 hidrogênio respectivamente. O duplete que no espectro de **8a** apareciam com deslocamento em 1,22 ppm representado pelo

H7 e integrado para 3 hidrogênios correspondentes a metila, também se deslocaram para 1,33 *ppm* (Figura 21).



**Figura 21.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz do complexo **8a**.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do ligante **8a** (Figura 22), observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 22, conforme o esperado. À esquerda do espectro, pode-se observar o sinal referente à carboxila do éster benzílico (C8) em 169,27 *ppm*. O C12 pertencente ao anel 2-oxazolinico em 168,53 *ppm* relacionando-se a ligação C=N. O C22 que pertence ao naftaleno e está ligado a hidroxila e é observado em 159,15 *ppm*. O C13 presente na região dos carbonos aromáticos, adjacente ao C22 pertencente à hidroxila, foi observado em 103,29 *ppm*. Os carbonos quirais C10 e C11 apresentam-se em 77,51 e 70,14 *ppm* respectivamente. O C7 pertencente ao éster benzílico surge em 67,13 *ppm*. À direita do espectro observa-se C9 em 16,00 *ppm*.

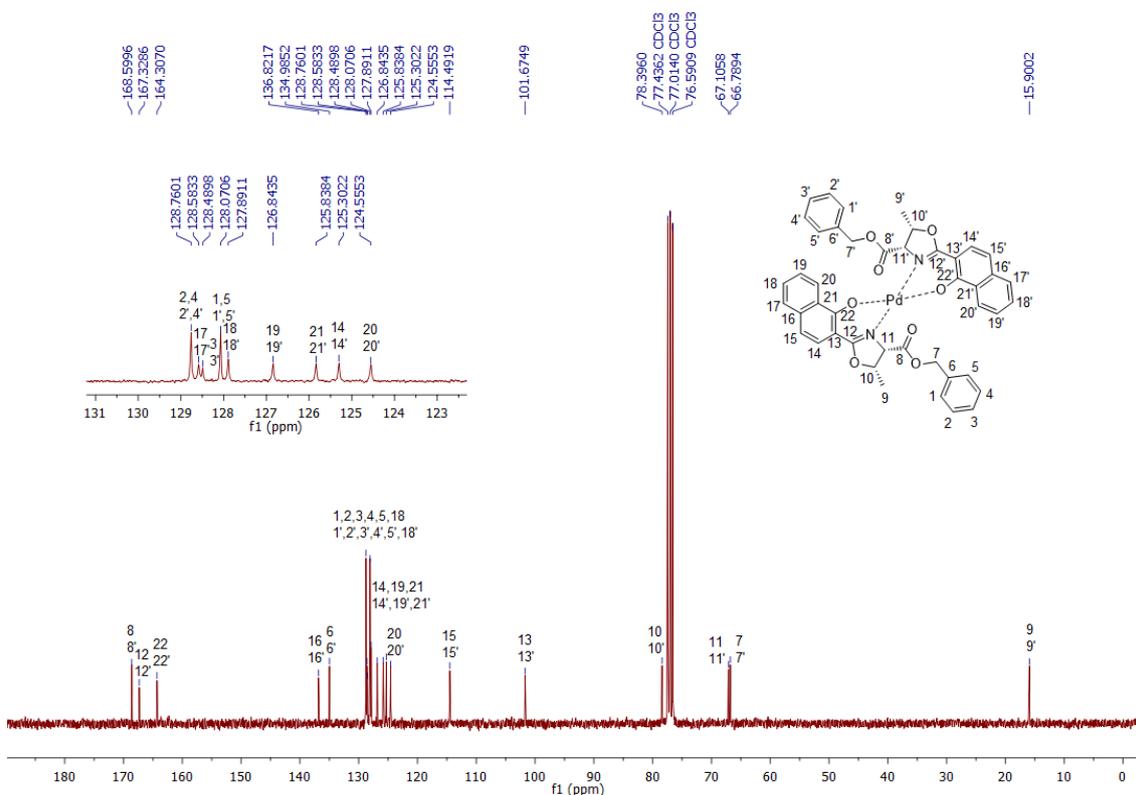


**Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 75 MHz do composto **8a**.

O espectro de  $^{13}\text{C}$  do complexo **8a** totaliza 44 carbonos como o esperado de acordo com a Figura 23. Comparando-o com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **8a** (Figura 22), foi possível notar inúmeros deslocamentos químicos. Inicialmente verificando carbonos mais específicos, os quais estariam relacionados diretamente com a formação do complexo **8a**, foi observado que o C22,22' ligado a hidroxila apresentou deslocamento expressivo de 164,30  $\text{ppm}$ , comparado com 159,15  $\text{ppm}$  do ligante **8a** (Figura 22). Deslocamentos nos C8,8' e C12,12' também foram observados (169,27  $\text{ppm}$ , 168,53  $\text{ppm}$ , **8a** Figura 22) e (168,59  $\text{ppm}$ , 167,32  $\text{ppm}$ , complexo **8a** Figura 23). O C13 presente na região dos carbonos aromáticos adjacente ao C22 pertencente à hidroxila foi observado em 103,29  $\text{ppm}$  para o ligante **8a**, e em 101,67  $\text{ppm}$  para o complexo **8a**.

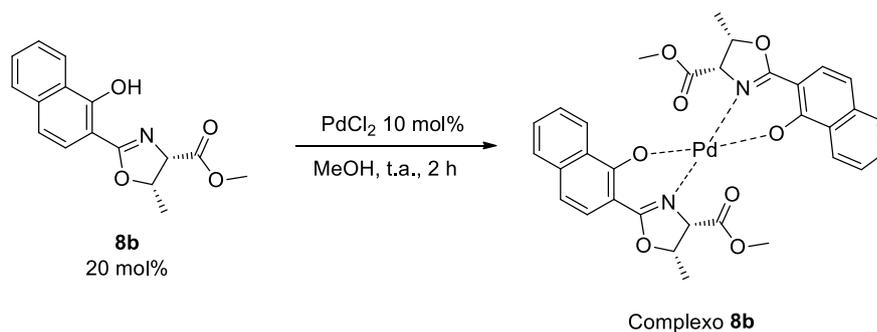
Os carbonos quirais também se deslocaram, O C10 apresentava-se em 77,51  $\text{ppm}$  (Figura 22) e após a complexação surgiu em 78,39  $\text{ppm}$ , já o C11 por estar próximo do sítio ativo do anel 2-oxazolinico apresentou grande deslocamento passando de 70,14  $\text{ppm}$  no ligante **8a** para 67,10  $\text{ppm}$  após formação do complexo. O C7 pertencente ao éster benzílico e a metila C9 apresentavam-se em 67,13  $\text{ppm}$  e

16,00 ppm respectivamente para **8a** (Figura 22) e no complexo **8a** surgiram com deslocamentos em 66,78 e 15,90 ppm nesta ordem.

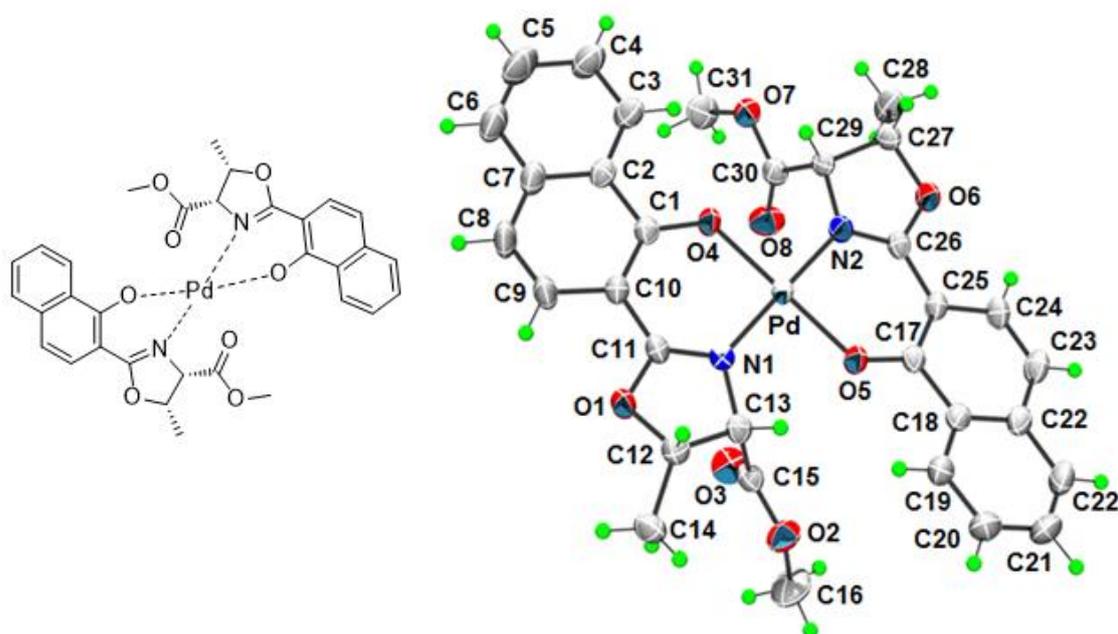


**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , a 75 MHz do complexo **8a**.

O procedimento realizado para formação do complexo **8a** foi utilizado para os ligantes **8b** e **8c**. Para o ligante **8c** não houve a formação do complexo de interesse. Após o procedimento para complexação com o ligante **8b** cristais foram obtidos. A estrutura cristalina do complexo **8b** (Esquema 34 e Figura 24) indicou a presença de duas oxazolinas e um átomo de paládio em um provável arranjo quadrado planar, com o paládio no estado de oxidação 2+ ( $\text{Pd}^{\text{II}}$ ). Embora a estrutura cristalina do complexo **8a** tenha sido obtida, a análise por difração de raios-x encontra-se em andamento, no entanto, baseado no resultado de cristalografia do complexo **8b** acrescido dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 21 e 23), obtidos a partir do complexo **8a**, acreditamos que ambos complexos tenham o mesmo arranjo espacial e estado de oxidação do metal paládio.<sup>16</sup>



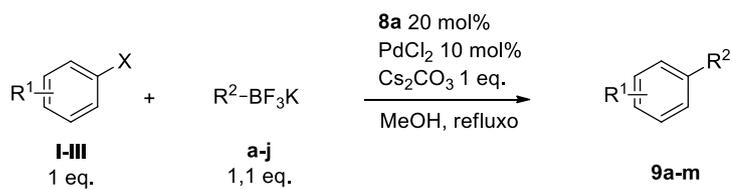
**Esquema 34.** Formação do complexo **8b**.



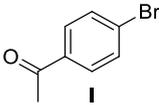
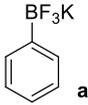
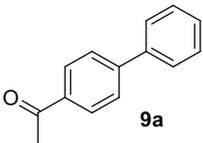
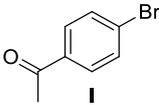
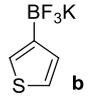
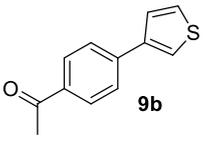
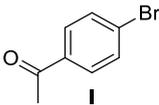
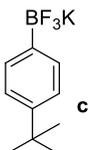
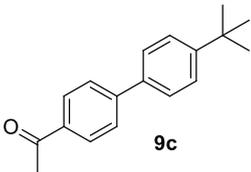
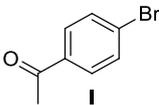
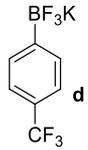
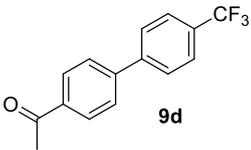
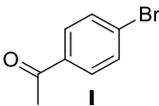
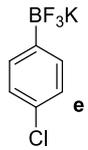
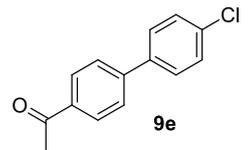
**Figura 24.** Difração de raios-x do cristal obtido do complexo **8b**.

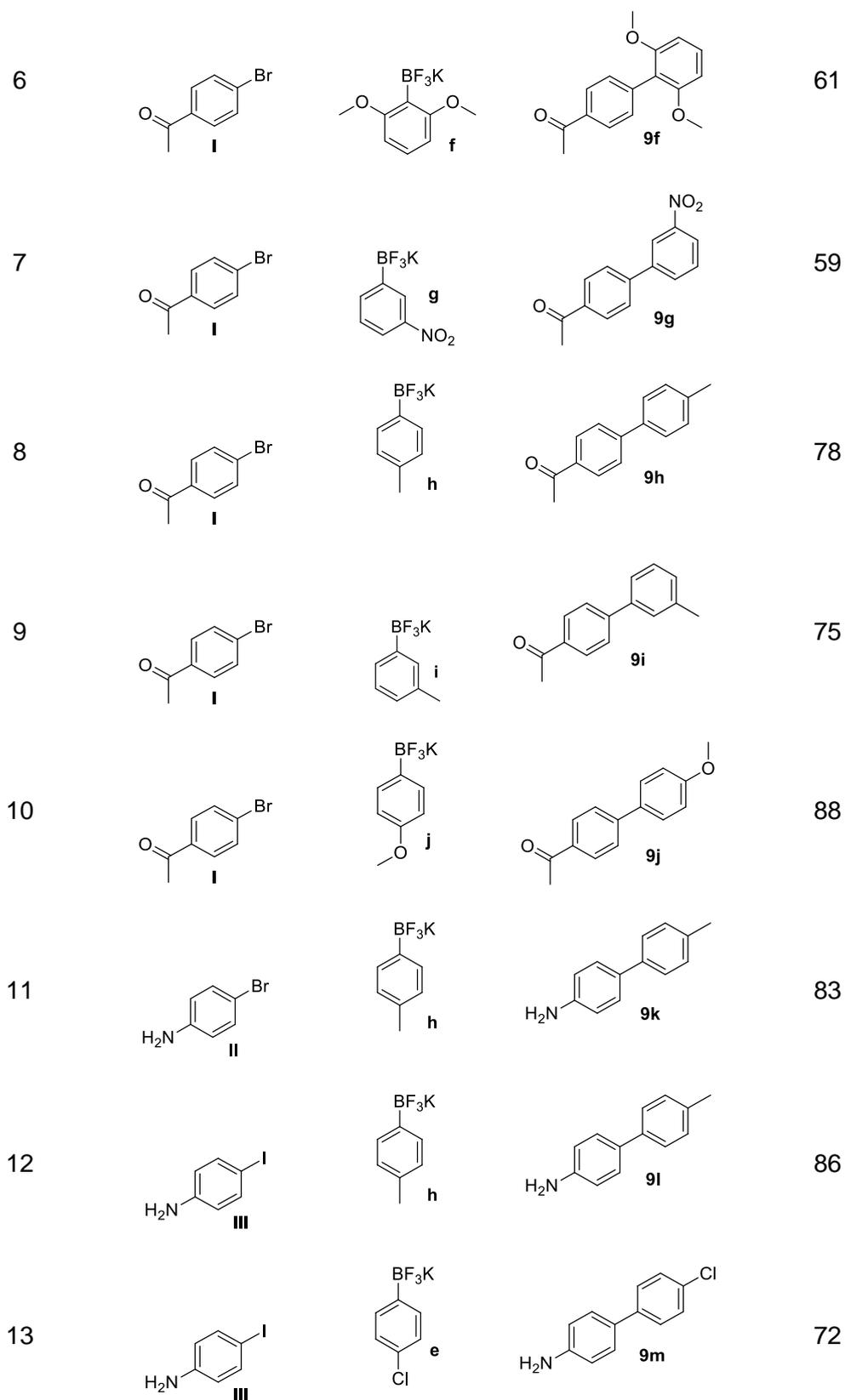
Com as condições reacionais determinadas, verificou-se que a utilização de um ligante foi necessária para a obtenção do produto de acoplamento, sendo o ligante **8a** o que melhor conduziu ao composto **9a**. Diante desses resultados, foi possível utilizá-lo em reações de Suzuki-Miyaura com diferentes haletos de arila e sais de heteroariltrifluoroboratos de potássio. Os exemplos obtidos estão expostos na Tabela 6.

**Tabela 6.** Exemplos de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura utilizando o ligante **8a**.



R<sup>1</sup> = Alquila  
 R<sup>2</sup> = Arila, Heteroarila  
 X = Br, I

Entrada <sup>a</sup>	Ar-X	R-BF <sub>3</sub> K	Produto	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1				95
2				90
3				91
4				69
5				64



[a] Condições reacionais: escala 0,2 mmol, 1 eq. do haleto de arila (**I-III**), 1,1 eq. do R-BF<sub>3</sub>K (**a-j**), 1 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mol% PdCl<sub>2</sub>, 20 mol% **8a**, 1 mL solvente, refluxo. O tempo reacional foi monitorado por conversão do consumo do material de partida **I-III** por meio de cromatografia gasosa (CG-FID), o tempo reacional variou de 10 a 24 h. [b] Rendimento isolado.

Os exemplos obtidos a partir da reação de Suzuki-Miyaura utilizando o ligante 2-oxazolina **8a**, se mostraram promissores utilizando nucleófilos possuindo grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como, espécies impedidas.

Avaliando os sais de organotrifluoroboratos de potássio utilizados, pudemos observar que aqueles que possuíam grupamentos retiradores de elétrons como: **d**, **e** e **g** resultaram em rendimentos moderados (Tabela 6, entradas 4, 5 e 7), sendo o produto **9g** com menor rendimento de 59% possuindo o grupo *m*-nitro em sua estrutura. (Tabela 6, entrada 7). O nucleófilo **f** conduziu ao produto **9f** com apenas 61% de rendimento isolado (Tabela 6, entrada 7), esse resultado pode ser avaliado por ser um nucleófilo fortemente impedido, dificultando a formação do produto final.

O sal de R-BF<sub>3</sub>K **b** contendo o anel heterocíclico tiofeno levou ao produto **9b** com 90% de rendimento (Tabela 6, entrada 2), os grupos doadores levaram aos melhores rendimentos, outros nucleófilos como: **c**, **h**, **i** e **j** levaram aos produtos com rendimentos que variaram de 75% a 91% (Tabela 6, entradas 3, 8-10), onde, o produto **9c** obtido com maior rendimento a partir do nucleófilo **c** possuindo o grupamento *p*-*tert*-butila (Tabela 6, entrada 3). Os nucleófilos **h** e **i** que possuem o grupo metila nas posições *para* e *meta* respectivamente, não mostraram diferenças significativas, levando aos produtos **9h** e **9i** com 78% e 75% de rendimento respectivamente (Tabela 6, entradas 8 e 9).

Outros haletos de arila foram empregados, como a *p*-bromoanilina (**II**) e a *p*-iodoanilina (**III**), os resultados utilizando esses haletos levaram a produtos em bons rendimentos. Comparando com os resultados em relação a *p*-bromoacetofenona (**I**), empregando os mesmos sais de organotrifluoroboratos de potássio, houve uma melhora significativa nos rendimentos isolados. Utilizando o nucleófilo **h**, os resultados foram 78%, 83% e 86% para **I**, **II** e **III** respectivamente (Tabela 6, entradas 9, 11 e 12).

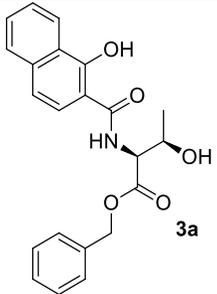
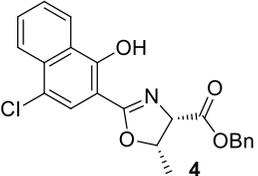
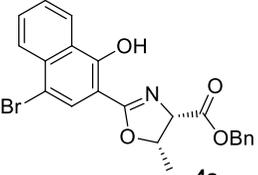
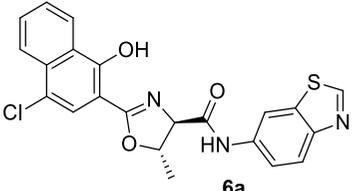
Quando empregado o nucleófilo **e** que atua como retirador de elétrons, os resultados foram de 64% e 72% para **I** e **III** nesta ordem (Tabela 6, entrada 5 e 13), desta forma observou-se que o grupo NH<sub>2</sub> atuando com doador de elétrons e o iodo como halogênio mais reativo, influenciaram nos resultados dos produtos **9k-m** (Tabela 6, entradas 11-13).

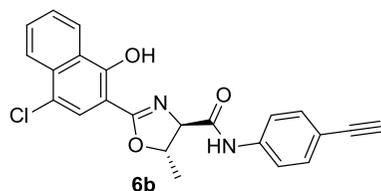
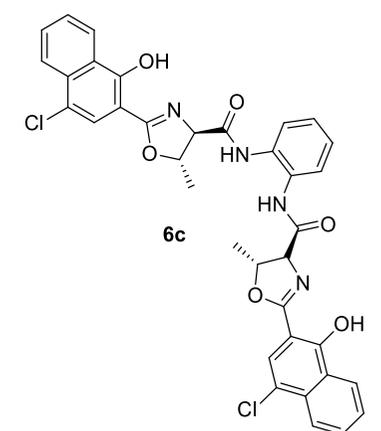
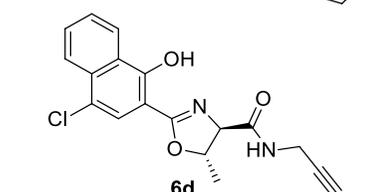
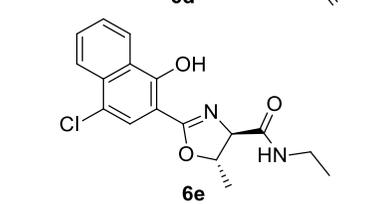
### 4.3 TESTES BIOLÓGICOS

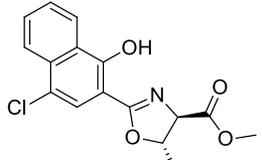
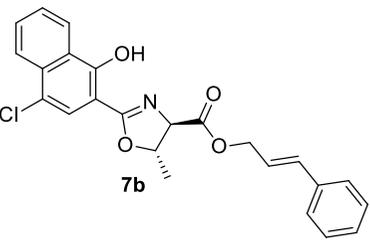
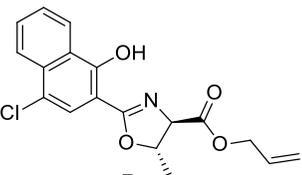
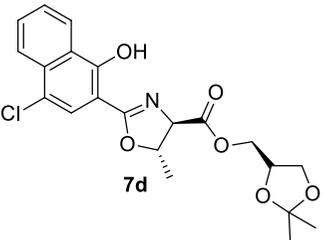
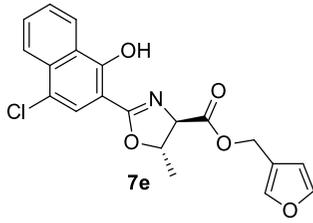
Os compostos 2-oxazolínicos apresentam uma diversidade imensa de atividades biológicas, por esse motivo, há um grande interesse em sua síntese e subseqüente testes que envolvam suas características biológicas, na busca por novos medicamentos.<sup>3-10</sup>

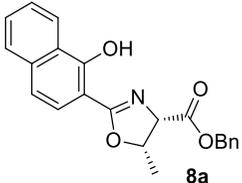
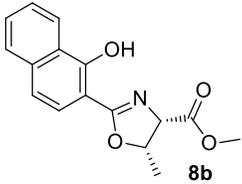
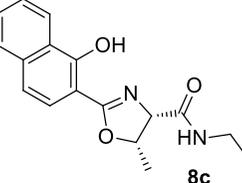
Com isso, testes com a finalidade de avaliar a atividade antifúngica foram realizados. Para isso, contamos com a colaboração da Dra. Kelly Ishida do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP/SP) e do aluno Luis Miguel Zaravia Argomedo da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP/SP) que realizaram todos os testes iniciais com os compostos **3a**, **4**, **4a**, **6a-e**, **7a-e**, **8a-c**, onde os resultados obtidos estão descritos na Tabela 7.

**Tabela 7.** Atividade antifúngica dos compostos 2-oxazolínicos **3a**, **4**, **4a**, **6a-e**, **7a-e**, **8a-c** contra cepas de diferentes fungos, comparadas aos medicamentos de referência como: Fluconazol, Anfotericina B e Caspofungina.

Entrada	Composto	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019		<i>C. krusei</i> ATCC 6258		<i>C. tropicalis</i> ATCC 200956	
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
1	 <chem>CC(O)C(=O)OCc1ccccc1NC(=O)c2ccc(O)c3ccccc23</chem> <b>3a</b>	>16	>16	>16	>16	>16	>16	8	8
2	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC[C@H]2O[C@H](C3=CC=C(O)C=C3Cl)N2</chem> <b>4</b>	0,06	0,5	0,12	0,12	0,06	0,25	0,06	0,06
3	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC[C@H]2O[C@H](C3=CC=C(O)C=C3Br)N2</chem> <b>4a</b>	0,12	0,5	0,12	0,5	0,06	0,25	0,12	0,25
4	 <chem>Cc1cc2ncsc2cc1NC(=O)[C@H]2O[C@H](C3=CC=C(O)C=C3Cl)N2</chem> <b>6a</b>	0,06	2	0,06	0,25	0,03	0,03	0,03	0,06

5	 <b>6b</b>	0,25	0,5	0,06	0,12	0,03	0,06	0,06	0,06
6	 <b>6c</b>	4	8	0,5	2	0,25	4	0,25	0,5
7	 <b>6d</b>	0,12	2	0,12	8	0,06	0,5	0,03	0,12
8	 <b>6e</b>	1	2	1	2	0,5	1	0,25	0,5

9	 <b>7a</b>	0,06	8	8	8	4	8	1	4
10	 <b>7b</b>	0,12	1	0,25	0,5	0,12	0,25	0,25	0,25
11	 <b>7c</b>	0,5	4	0,5	2	1	1	0,25	0,5
12	 <b>7d</b>	1	4	8	16	0,5	0,5	0,25	2
13	 <b>7e</b>	0,5	2	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25

14	 <b>8a</b>	0,25	2	0,12	0,25	0,12	0,25	0,12	0,25
15	 <b>8b</b>	8	16	16	16	8	8	4	8
16	 <b>8c</b>	0,12	4	1	2	0,06	0,06	0,03	0,03
17	<b>Fluconazol</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>&gt;128</b>	<b>&gt;128</b>	<b>&gt;128</b>	<b>&gt;128</b>
18	<b>Anfotericina B</b>	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>0,25</b>	<b>0,25</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>
19	<b>Caspofungina</b>	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,12</b>	<b>0,5</b>

MIC indica a concentração mínima necessária do composto analisado para inibir o crescimento do fungo em 50% para MIC<sub>50</sub> e 90% para MIC<sub>90</sub>, onde os valores são dados em µg/mL

Neste estudo, foram utilizados espécies de fungos que exibiam susceptibilidade e resistência ao fluconazol durante testes *in vitro*: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida tropicalis* (ATCC 200956). Os fungos isolados foram mantidos em agar de dextrose Sabouraud até à sua utilização nos experimentos. As leveduras foram incubadas durante 48 horas antes dos testes para atingir um número apropriado de células.<sup>100</sup>

Os testes microbiológicos de susceptibilidade *in vitro* para todos os compostos sintetizados foram realizados com diferentes cepas entre elas: *C. albicans* e *C. parapsilosis*, e cepas resistentes *C. krusei* *C. tropicalis*, empregando como padrão os valores de MIC<sub>50</sub> e MIC<sub>90</sub> dos fármacos Fluconazol, Anfotericina B e Caspofungina (Tabela 7, entradas 17-19 respectivamente). Segundo os testes realizados, os compostos não apresentaram atividade fungicida e sim atuaram na inibição do crescimento fúngico.

De acordo com os testes realizados pôde se observar que todos os compostos 2-oxazolínicos tiveram uma atividade antifúngica significativa, inclusive para cepas resistentes (*C. krusei* *C. tropicalis*) apenas a amida **3a** (precursor na síntese desses heterocíclicos) que foi utilizada como controle não apresentou resultados satisfatórios, com valores de MIC (concentração mínima inibitória) acima dos valores dos fármacos utilizados como padrão (Tabela 7, entrada 1), evidenciando que o núcleo 2-oxazolínico foi o principal responsável pela atividade biológica.

A atividade biológica dos compostos se mostraram altamente promissoras, devido aos seus valores tanto de MIC<sub>50</sub> quanto de MIC<sub>90</sub> serem inferiores aos valores dos fármacos utilizados como padrão, ou seja, a quantidade necessária dos compostos 2-oxazolínicos para inibir o crescimento dos fungos foi menor comparado aos padrões. Contudo, para o Fluconazol que é dos um medicamentos mais utilizados para o tratamento de fungos, a maioria dos compostos testados foram extremamente mais ativos, além de exibirem alta inibição para cepas resistentes (Tabela 7).

---

<sup>100</sup> (a) Luize, P. S.; Tiunan, T. S.; Morello, L. G.; Maza, P. K.; Nakamura, T. U.; Filho, B. P. D.; Cortez, D. A. G.; Mello, J. C. P.; Nakamura, C. V. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2005**, *41*, 85. (b) Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272. (c) Ishida, K.; Yamaguchi, M. U.; Ogatta, S. F. Y.; Nakamura, T. U.; Svidizinski, T. I. E.; Nakamura, C. V. *Acta Scientiarum* **2013**, *35*, 1. (d) Ellis, D. J. *Antimicrob. Chemother.* **2002**, *49*, 7. (e) Ishida, K.; Mello, J. C. P.; Cortez, D. A. G.; Filho, B. P. D.; Nakamura, T. U.; Nakamura, C. V. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *58*, 942.

Os perfis de atividade biológica variaram de acordo com a estrutura das moléculas. Os compostos que apresentavam o substituinte amida no resíduo treonínico (Tabela 7, entradas 4-8, 16) foram mais ativos em relação aos que possuíam o grupamento éster (Tabela 7, entradas 2, 3, 9-15). Dentre esses grupos, os compostos clorados apresentaram atividades superiores comparados aos que não possuíam esse substituinte para os quatro tipos de fungos, como por exemplo, os compostos **4** e **8a** (Entradas 2 e 14) e os compostos **8b** e **7a** (Tabela 7, entradas 9 e 15). Comparando os compostos Cl-HNO (**4**) e Br-2-HNO (**4a**) que se diferenciam apenas pelo halogênio, o cloro apresentou resultados de MIC<sub>50</sub> e MIC<sub>90</sub> mais ativos em relação ao composto contendo o bromo (Tabela 7, entradas 2 e 3).

As 2-oxazolininas que apresentaram melhores atividades na inibição do crescimento fúngico das cepas testadas, foram os que continham em sua estrutura o grupamento amida, sendo eles os compostos **6a** possuindo o substituinte amida benzotiazol, **6b** e **6d** que apresentaram amidas substituídas com alquinos terminais, expressando valores de MIC<sub>50</sub> entre 0,03-0,5 µg/mL (Tabela 7, entradas 4, 5 e 7). Comparando com os valores de MIC<sub>50</sub> entre 0,12-128 µg/mL para os fármacos de referência nos diferentes fungos, notou-se uma atividade inibitória expressivamente maior principalmente em cepas resistentes, para os compostos 2-oxazolinínicos.

Os dados obtidos até o momento foram consideravelmente promissores, uma vez, que entre os produtos 2-oxazolinínicos testados, pudemos obter compostos mais ativos que os medicamentos de referência utilizados atualmente (Fluconazol, Anfotericina B e Caspofungina), principalmente resultados expressivos para cepas resistentes como *C. krusei* e *C. tropicalis*. Entretanto, mesmo com estes resultados animadores, estudos mais aprofundados a fim de avaliar outros parâmetros necessários para um bom desempenho biológico precisam ser avaliados.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No trabalho aqui descrito, desenvolvemos uma metodologia simples para obtenção de compostos Cl-HNO em apenas duas etapas reacionais comparando com cinco etapas em relação à abordagem sintética tradicional, se aproximando dos princípios da química verde. A primeira etapa realizada para formação da amida foi conduzida em equipamento ultrassônico. O uso do reagente  $\text{SOCl}_2$  em excesso, promoveu uma reação *one-pot* para ciclização do anel e simultânea introdução de um átomo de cloro na porção hidroxi-naftóica seletivamente na posição *para* em relação a hidroxila.

A partir do precursor gerado, exemplos foram obtidos a partir de reações de amidação e esterificação, os mesmos foram submetidos a análises fotofísicas e todos os compostos apresentaram fluorescência. Com base na difração de raios-x e dados de RMN, foi possível determinar a configuração geométrica dos compostos obtidos.

Um possível mecanismo para a formação do (4*S*,5*S*)-benzil 2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4**), foi proposto, com base em dados de espectrometria de massas de alta resolução e cálculos teóricos.

Ligantes 2-oxazolínicos HNO também foram preparados em apenas duas etapas de acordo com a metodologia aqui desenvolvida, neste caso, empregando o reagente Deoxo-Flúor<sup>®</sup> para ciclização do anel 2-oxazolínico. Três diferentes ligantes foram preparados e testados em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura, entre eles, um apresentou maior efetividade como ligante na formação do complexo catalítico com paládio e levou aos produtos de acoplamento em bons rendimentos isolados. A provável estrutura formada pelo ligante e o paládio pôde ser proposta por dados de RMN e difração de raios-x, entretanto, por se tratar de um trabalho ainda em estágio inicial, estudos mais aprofundados serão realizados.

Resultados preliminares demonstraram atividade antifúngica promissora dos compostos obtidos, principalmente contra cepas resistentes, entretanto, testes mais específicos estão sendo realizados.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 MATERIAIS

Todas as reações sensíveis ao ar e/ou a água foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio ( $N_2$ ) e em condições anidras. Os solventes  $CH_2Cl_2$  e THF utilizados nas reações foram obtidos do purificador de solventes, modelo MBraun MB-SPS-800-Auto. O restante dos solventes e os reagentes foram obtidos por meio de fontes comerciais sem a necessidade de purificação antes do uso.

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV<sub>254</sub> (0,20 mm), foram obtidas comercialmente (Merck, TLC sílica gel F<sub>254</sub>). Para o método de revelação dos produtos obtidos, foi utilizado cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material utilizado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – Merck) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

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

Os dados de ressonância magnética nuclear de  $^1H$  RMN e  $^{13}C$  RMN, foram obtidos em um aparelho Bruker ADVANCE DPX-300 que opera na frequência de 300 MHz e 75 MHz, respectivamente. Em experimentos de  $^1H$  RMN, os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Os espectros de  $^{13}C$  RMN foram calibrados considerando o pico do  $CHCl_3$  como 77,0 ppm (pico central) ou o pico do DMSO como 39,5 ppm (pico central). As abreviações utilizadas para a multiplicidade são: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), multiplete (m), duplo duplete (dd), duplete de duplete de duplete (ddd), duplo tripleto (dt) e triplo duplete (td). A constante de acoplamento ( $J$ ) é dada em Hertz (Hz).

Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferido.

A técnica de cromatografia em fase gasosa foi utilizada tanto no acompanhamento reacional quanto na verificação da pureza dos compostos obtidos, e foi realizada em um cromatógrafo gasoso Hewlett Packard GC/HP 6890, equipado

com uma coluna HP-5 (Crosslinked PH ME Siloxano – 30m x 0,32 mm x 0,25  $\mu$ m), utilizando-se  $N_2$  como fase móvel e detectores por ionização de chama.

As reações em ultrassom foram feitas em aparelho Branson Ultrasonic Cleaner 3510R-DTH.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados rota-  
evaporadores Büchi R 210 e R 205; linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-  
vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane.

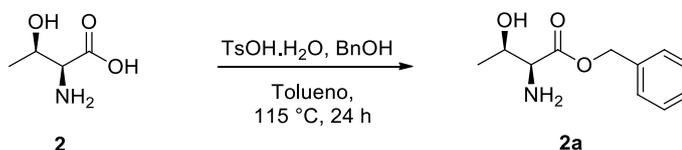
As rotações ópticas específicas ( $[\alpha]_D^{20}$ ) foram obtidas utilizando AcOEt (acetato de etila) em diferentes concentrações para cada produto analisado, em polarímetro Anton Paar MCP 200.

Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro Agilent Technologies modelo Cary 630 FTIR.

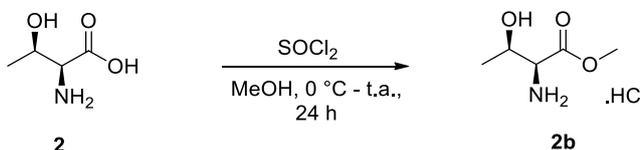
A espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) foi obtida em aparelho ESI-IT-TOF (Shimadzu Co., Japão), os espectros foram obtidos na faixa de 50 a 2000 m/z. As análises foram realizadas pelo Dr. Daniel Carvalho de Pimenta no Instituto Butantã.

Os espectros de absorção e fluorescência foram obtidos em espectrofotômetro Varian Cary 50 Bio UV-Vis e Varian Cary Eclipse, respectivamente. As análises foram realizadas pelo Prof. Dr. Erick Leite Bastos e a aluna Ana Clara Rodrigues do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

## 6.2 MÉTODOS

Síntese do (2*S*,3*R*)-benzil 2-amino-3-hidroxiobutanoato (**2a**)

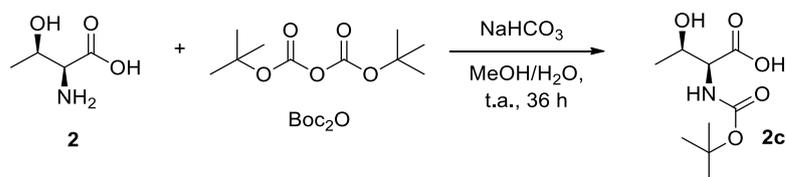
Em um balão de uma boca, 50 mL equipado com aparelho de Dean-Stark e condensador, foi adicionado a *L*-treonina (**2**) (238 mg, 2 mmol), e uma solução de 4:1 de tolueno (8 mL): álcool benzílico (2 mL) e em seguida o TsOH (418 mg, 2,2 mmol), a mistura foi agitada vigorosamente a 115 °C por 24 horas. A mistura foi então resfriada a temperatura ambiente e o tolueno removido sob pressão reduzida e extraída com H<sub>2</sub>O e AcOEt (2 x 20 mL), a fase aquosa foi separada (o qual contém o produto), e então a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (4 x 10 mL), toda a fase aquosa foi separada e basificada para pH >9 utilizando KOH. Após a basificação, a extração foi realizada com AcOEt, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida e bomba de vácuo. O (2*S*,3*R*)-benzil 2-amino-3-hidroxiobutanoato (**2a**) foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento bruto de 74%, 155 mg.<sup>88</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 – 7,29 (m, *J* = 4.5 Hz, 5H); 5,14 (s, 2H); 4,12 – 3,68 (m, 1H); 3,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 1,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,02; 135,52; 128,62; 128,41; 128,40; 127,30; 126,88; 68,32; 66,89; 60,11; 19,92. p. f. = 63-65 °C (literatura p. f. = 67-68 °C).

Síntese do (2*S*,3*R*)-metil 2-amino-3-hidroxiobutanoato (**2b**)

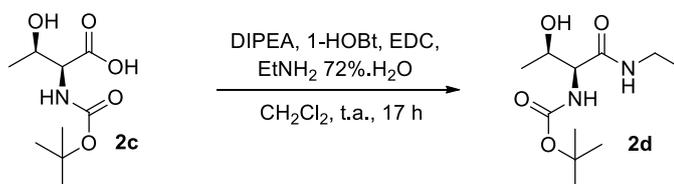
Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado a *L*-treonina (**2**) (119 mg, 1 mmol) e MeOH (3 mL), em seguida a reação foi resfriada a 0 °C e o SOCl<sub>2</sub> foi adicionado gota a gota (73 μL, 1 mmol), logo após, a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e bomba de vácuo. O (2*S*,3*R*)-metil 2-amino-3-hidroxiobutanoato (**2b**) foi obtido na forma de um óleo amarelo com

rendimento bruto de 99%, 167 mg.<sup>101</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 2H); 4,18 – 4,07 (m, 2H); 3,89 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ 168,43; 65,08; 57,91; 52,64; 19,88.

#### Síntese do (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-etil-3-hidroxiбутanamida (**2e**)



Em um balão de uma boca, 25 mL foram adicionados a *L*-treonina (**2**) (119 mg, 1 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (126 mg, 1,5 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL), MeOH (2 mL) e Boc<sub>2</sub>O (327 mg, 1,5 mmol), a solução foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 36 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e acidificada com HCl 1% para pH 2, que então foi diluída em AcOEt e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL), a fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida e bomba de vácuo. O Ácido (2*S*,3*R*)-2-((amino (*tert*-butoxicarbonila))-3-hidroxiбутано́ico (**2c**) foi obtido na forma de um óleo incolor com rendimento bruto de 98%, 270 mg.<sup>102</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,61 (s, 1H); 5,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 4,37 – 4,29 (m, 1H); 4,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 1,38 (s, 9H); 1,22 – 1,14 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,40; 156,62; 80,43; 60,46; 58,66; 28,27 (3 C); 19,29.

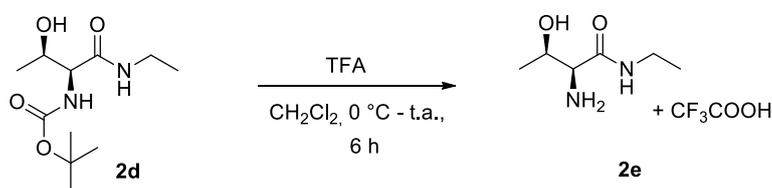


Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado **2c** (220 mg, 1 mmol), DIPEA (209 μL, 1,2 mmol), 1-HOBT (162mg, 1,2 mmol), EtNH<sub>2</sub> 72%.H<sub>2</sub>O (68 μL, 1,2 mmol), EDC (230 mg, 1,2 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), a solução foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura reacional foi diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub>, a fase

<sup>101</sup> Gu, K.; Bi, L.; Zhao, M.; Wang, C.; Ju, J.; Peng, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6273.

<sup>102</sup> Solorzano, C.; Antonietti, F.; Duranti, A.; Tontini, A.; Rivara, A.; Vacondio, F.; Tarzia, G.; Piomelli, D.; Mor, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5770.

orgânica foi recolhida, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* (hexano/AcOEt 2:8). A *terc*-butila ((2*S*,3*R*)-1-(etilamino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato (**2d**) foi obtida na forma de sólido branco com rendimento isolado de 80%, 176 mg.<sup>103</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,67 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 4,23 – 4,87 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,10 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,07; 156,47; 80,15; 66,93; 60,32; 34,29; 28,25 (3 C); 18,27; 14,55. p. f.: = 87-89 °C (literatura p. f.: 83-84 °C).

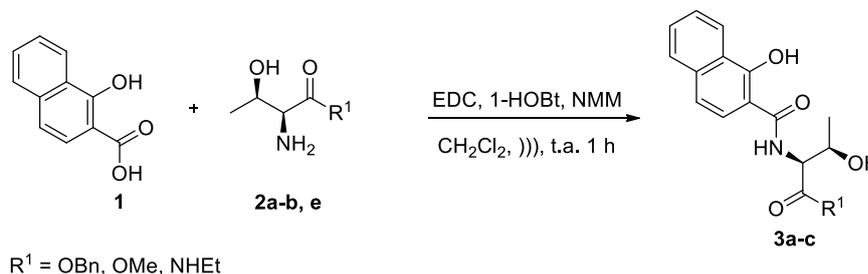


Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado **2d** (176 mg, 1 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 mL), em seguida a solução foi resfriada a 0 °C e então adicionado o TFA gota a gota (1,5 mL, 1 mmol), a mistura reacional foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 6 horas e então o solvente foi removido sob pressão reduzida. O (2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-etil-3-hidroxiбутanamida (**2e**) foi purificado em aquecimento a 60 °C em bomba de vácuo por 3 horas e obtido na forma de uma pasta marrom com rendimento bruto de 99%, 171 mg.<sup>104</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,49 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 5,46 (s, 2H); 4,22 – 3,92 (m, 1H); 3,87 (m,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 3,13 (ddd,  $J = 14,7, 12,8, 10,3$  Hz, 2H); 1,14 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 1,07 – 0,97 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  168,01; 66,02; 65,66; 39,98; 19,79; 14,37.

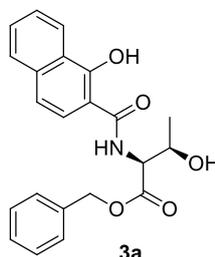
<sup>103</sup> Ghosh, K. A.; Rao, V. K.; Yadav, D. N.; Anderson, D. D.; Gavande, N.; Huang, X.; Terzyan, S.; Tang, J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9195.

<sup>104</sup> Davis, F. A.; Prasad, R. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7540.

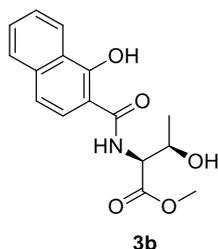
Procedimento geral para formação das amidas **3a-c**.



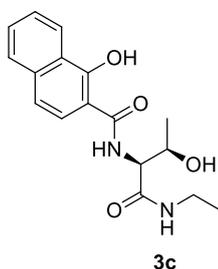
Em um balão de uma boca, foi adicionado o ácido 1-hidroxi-naftóico **1** (188 mg, 1 mmol), a treonina substituída (1 mmol), EDC (250 mg, 1,3 mmol), 1-HOBt (162 mg, 1,2 mmol), NMM (165  $\mu$ L, 1,5 mmol) foram dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente em banho ultrassônico até o consumo total do material de partida (CCD) (1 – 2,5 h). A mistura reacional foi diluída em AcOEt e lavada com solução de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* com mistura de solventes de AcOEt/hexano (5-10% de AcOEt em hexano).<sup>89</sup>



(2*R*,3*R*)-benzil 3-hidroxi-2-(1-hidroxi-2-naftamido)butanoato (**3a**). A síntese foi realizada utilizando a treonina **2a**, e o produto obtido como óleo marrom, 87%, 330 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,66 (s, 1H); 8,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,66 – 7,50 (m, 4H); 7,40 (s, 5H); 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 5,31 (s, 2H); 5,10 – 4,97 (m, 1H); 4,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H); 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H); 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171,40; 171,14; 160,80; 136,56; 135,21; 129,09; 128,74 (2 C); 128,60; 128,21 (2 C); 127,46; 125,91; 125,52; 123,87; 121,39; 118,51; 106,49; 68,23; 67,73; 57,69; 20,32, IR (filme) cm<sup>-1</sup>: 3394,82; 3037,88; 3067,88; 2981,82; 2933,80; 2854,85; 1737,49; 1529,88; 1287,41; 795,46. HRMS (ESI): (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 380,1498, encontrado 380,1293. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c = 0,33 em AcOEt): +9,09 °.

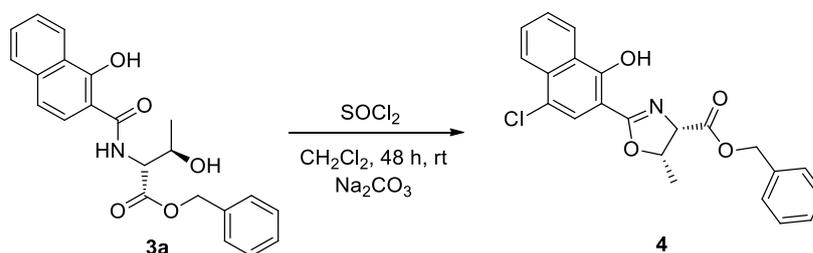


(2*S*,3*R*)-metil 3-hidroxi-2-(1-hidroxi-2-naftamido)butanoato (**3b**). A síntese foi realizada utilizando a treonina **2b**, e o produto obtido como sólido marrom, 79%, 240 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,36 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,50 – 7,35 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 4,84 – 4,72 (m, 1H); 4,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,25 (s, 1H); 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,46; 171,08; 160,84; 136,50; 129,06; 127,34; 125,88; 125,54; 123,87; 121,10; 118,38; 106,28; 68,14; 57,14; 52,84; 20,15, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 3432,86; 2980,87; 1739,67; 1622,65; 1531,58; 1505,67; 1395,66; 1287,65; 1095,77; 795,72. HRMS (ESI): (*m/z*) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 304,1234, encontrado 304,1327. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*c* = 0,19 em AcOEt): +68,42 °. p. f. 121-125 °C.



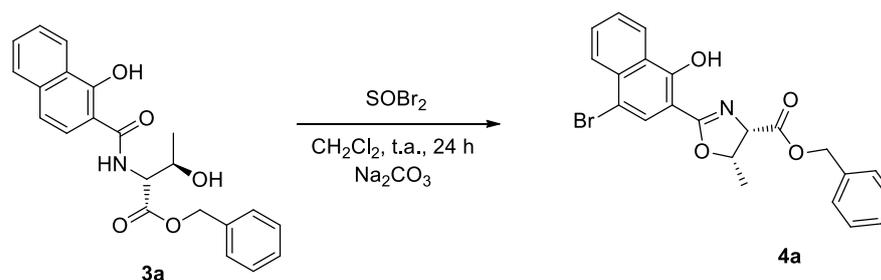
*N*-((2*S*,3*R*)-1-(etilamino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)-1-hidroxi-2-naftamida (**3c**). A síntese foi realizada utilizando a treonina **2e**, e o produto foi obtido como um sólido rosa, 71%, 224 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,43 (s, 1H); 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,61 – 7,50 (m, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 6,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H); 4,59 – 4,56 (m, 2H); 3,98 (s, 1H); 3,42 – 3,29 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,32; 170,50; 160,75; 136,55; 129,15; 127,40; 125,96; 125,49; 123,80; 121,04; 118,58; 106,18; 66,53; 56,70; 34,60; 18,36; 14,60, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 2985,88; 1737,34; 1449,88; 1374, 58; 1449,76; 1543,98; 1235,30; 1132,66; 1046,22; 789,89. HRMS (ESI): (*m/z*) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 317,1574, encontrado 317,1221. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*c* = 0,1 em AcOEt): +11 °. p. f.: 152-154 °C.

Síntese de Cl-HNO (4S,5S)-benzil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4**)



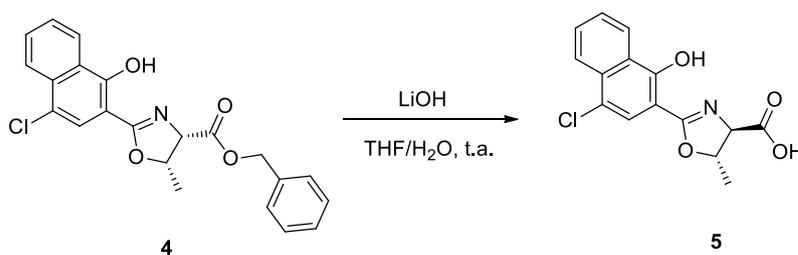
Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado **3a** (380 mg, 1 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), em seguida o SOCl<sub>2</sub> gota a gota (2,9 mL, 40 mmol), a mistura reacional foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 48 horas. Em seguida, foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> até que a solução se tornasse básica. O sólido inorgânico foi removido por filtração, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* (hexano/AcOEt 9:1). A 2-oxazolina (4S,5S)-benzil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4**) foi obtida na forma de cristais verdes com rendimento isolado de 75%, 296 mg.<sup>24</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,00 (s, 1H); 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,68 – 7,62 (m, 1H); 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,35 (s, 5H); 5,21 (s, 2H); 5,08 – 5,01 (m, 2H); 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,00; 167,64; 158,22; 135,13; 133,25; 129,60 (2 C); 128,67 (4 C); 128,62; 126,25 (2 C); 125,88; 124,31 (2 C); 123,06; 121,08; 103,25; 77,81; 70,08; 67,21; 16,01, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 3275,86; 3093,91; 2933,89; 2977,88; 1655,67; 1626,66; 1562,70; 1395,73; 1242,67; 1145,66. HRMS (ESI): (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 396,1002, encontrado 396,0834. p. f.: 141-143 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c = 0,33 em AcOEt): -25,76 °.

Síntese de Br-HNO (4S,5S)-benzil 2-(4-bromo-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4a**)



Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado **3a** (380 mg, 1 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), em seguida o SOBr<sub>2</sub> gota a gota (772 μL, 10 mmol), a mistura reacional foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> até que a solução se tornasse básica. O sólido inorgânico foi removido por filtração, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* (hexano/AcOEt 9:1). A 2-oxazolina (4*S*,5*S*)-benzil-2-(4-bromo-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**4a**) foi obtida na forma de cristais verdes com rendimento isolado de 83%, 364 mg.<sup>24</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,01 (s, 1H); 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H); 7,64 – 7,52 (m, 1H); 7,37 (s, 5H); 5,24 (s, 2H); 5,12 – 5,03 (m, 2H); 1,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,99; 167,66; 158,22; 135,10; 133,27; 129,60; 128,66; 128,62 (3 C); 126,25; 125,88; 124,32 (2 C); 124,30; 123,05; 121,09; 103,24; 77,80; 70,08; 67,21; 15,99, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 2985,84; 1737,20; 1629,89; 1451,83; 1374,48; 1235,17; 1100,78; 1046,26; 940,81; 849,78. HRMS (ESI): (*m/z*) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 440,0519, encontrado 440,0154. p. f.: 148-150 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c = 0,1 em AcOEt): -50 °.

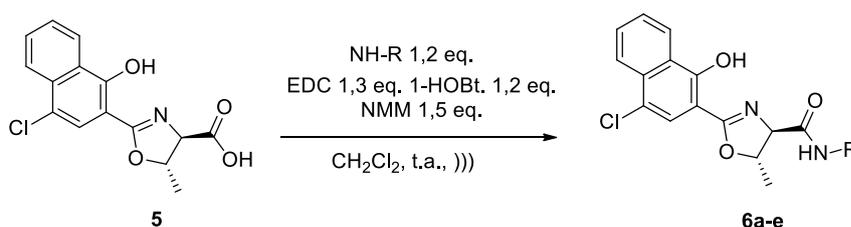
Síntese do Ácido carboxílico-4-(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol (**5**)



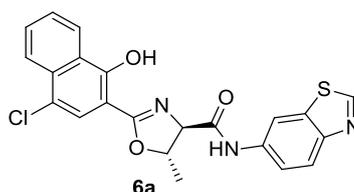
Em um balão de uma boca, 25 mL, foi adicionado **4** (395 mg, 1 mmol), LiOH (84 mg, 3,5 mmol) e uma mistura de THF/H<sub>2</sub>O 8:2 (8 mL/2 mL), a solução foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, a mistura reacional foi acidificada com uma solução aquosa de NaHSO<sub>4</sub> (bissulfato de sódio) 1 M, e então a mistura foi extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O e NaHCO<sub>3</sub> e então recolhida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O ácido carboxílico-4-(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol

(5) foi obtido como um sólido verde com 92% do bruto, 281 mg, o qual foi utilizado em outras reações sem purificação.<sup>93</sup> IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2985,89; 1739,52; 1629,88; 1251,89; 1347,68; 1238,50; 1046,57; 940,86; 849,85; 769,86. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  306,0533, encontrado 306,0333. p. f: 191-193 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,24 em DMSO): +64,5 °.

Procedimento geral para formação das amidas **6a-e**.

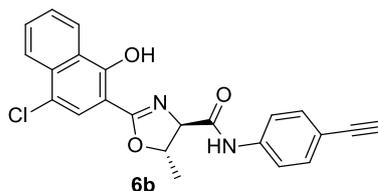


Em um balão de uma boca, foi adicionado o ácido 2-oxazolinico **5** (305 mg; 1 mmol), amina (1,2 mmol), EDC (250 mg, 1,3 mmol), 1-HOBt (162 mg, 1,2 mmol), NMM (165  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol) e foram dissolvidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente em banho ultrassônico até o consumo total do material de partida (CCD) (1 – 3.5 h). A mistura reacional foi diluída em AcOEt e lavada com solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* com mistura de solventes de AcOEt/hexano (30-50% de AcOEt em hexano).<sup>89</sup>

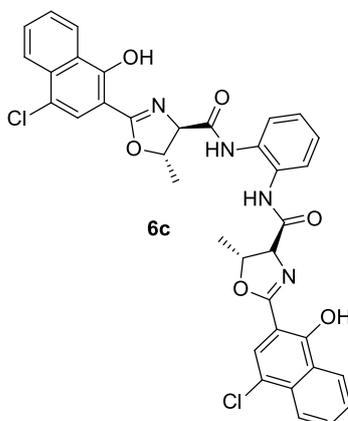


(4*R*,5*S*)-*N*-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida (**6a**). A síntese foi realizada utilizando o 6-aminobenzotiazol (180 mg, 1,2 mmol), e o produto obtido como um sólido amarelo, 271 mg, 62%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,52 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,74 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,45 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 5,13 - 5,04 (m, 1H); 4,64 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 1,73 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75

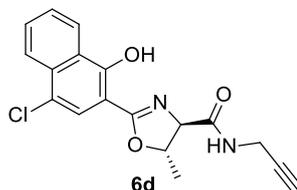
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,66; 167,89; 157,76; 153,67; 150,41; 134,80; 134,56; 133,52; 130,04; 126,64; 125,63; 124,54; 124,11; 123,74; 122,97; 121,98; 119,17; 112,75; 103,33; 80,21; 74,55; 21,81, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3244,93; 3235,93; 1620,88; 1669,89; 1531,89; 1367,87; 1203,86; 1028,86; 845,86. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  438,0679, found 438,0184. p. f.: 232-234 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,06 em AcOEt): +128,33 °.



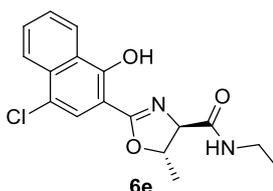
(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-*N*-(4-etinilfenil)-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxamida (**6b**). A síntese foi realizada utilizando a 4-etinilanilina (141 mg, 1,2 mmol) e o produto obtido como um sólido amarelo, 287 mg, 71%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 8,20 (d,  $J = 13,3$  Hz, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,61 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 5,09 - 5,01 (m, 1H); 4,58 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 3,05 (s, 1H); 1,70 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,49; 167,81; 157,71; 137,20; 133,49; 133,00 (2 C); 130,01; 126,62; 125,60; 124,53; 124,08; 122,96; 121,95; 119,59 (2 C); 118,47; 103,31; 83,17; 80,12; 77,10; 74,54; 21,78, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3287,82; 1737,40; 1622,24; 1458,51; 1378,30; 1238,33; 1177,27; 1043,38; 1030,36; 760,16. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  405,1006, encontrado 405,1094. p. f.: 226-228 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,1 em AcOEt): +100,0 °.



(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-*N*-(2-((4*R*,5*R*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida)fenil)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida (**6c**). A síntese foi realizada utilizando a 1,2-diaminobenzeno (118 mg, 1,1 mmol) e para esta reação foi necessário utilizar EDC (500 mg, 2,6 mmol), 1-HOBt (324 mg, 2,4 mmol), NMM (330  $\mu$ L, 3 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), o produto foi obtido como sólido amarelo, 375 mg, 55%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,51 (s, 2H); 8,66 (s, 2H); 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,62 (s, 4H); 7,49 (dd, *J* = 15,6, 7,8 Hz, 4H); 7,14 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H); 4,87 - 4,78 (m, 2H); 4,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 1,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169,55 (2 C); 167,54 (2 C); 157,66 (2 C); 133,44 (2 C); 129,92 (2 C); 129,50 (2 C); 126,74 (2 C); 126,51 (2 C); 125,64 (2 C); 125,19 (2 C); 124,52 (2 C); 124,11 (2 C); 123,04 (2 C); 121,80 (2 C); 103,37 (2 C); 80,04 (2 C); 74,50 (2 C); 21,51 (2 C), IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 3240,97; 1702,95; 1669,88; 1622,88; 1601,91; 1382,90; 1240,93; 1091,94; 761,83; 730,91. HRMS (ESI): (*m/z*) calculado para C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [*M* + *H*]<sup>+</sup> 683,1464, encontrado 683,1455. p. f.: 229-231 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*c* = 0,22 em AcOEt): +97,73 °.

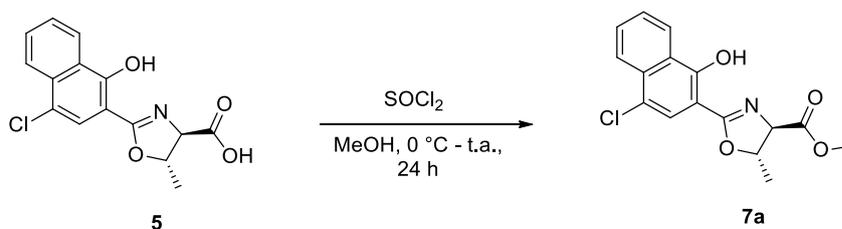


(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida (**6d**). A síntese foi realizada utilizando propargilamina (77  $\mu$ L, 1,2 mmol), e o produto foi obtido como sólido amarelo, 277 mg, 81%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,50 (s, 1H); 8,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,69 – 7,56 (m, 2H); 7,51 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 4,94 – 4,79 (m, 1H); 4,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,14 – 3,91 (m, 2H); 2,17 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H); 1,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169,04; 166,39; 156,57; 132,33; 128,82; 125,48; 124,55; 123,45; 122,96; 121,93; 120,69; 102,33; 78,93; 77,90; 73,00; 70,97; 28,03; 20,62, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 3300,83; 3261,81; 2920,83; 1556,74; 1661,70; 1382,74; 1231,69; 1015,64; 761,61; 665,63. HRMS (ESI): (*m/z*) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*M* + *H*]<sup>+</sup> 343,0849, encontrado 343,0315. p. f.: 170-172 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*c* = 0,19 em AcOEt): +50,53 °.



(4*R*,5*S*)-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-*N*-etil-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida (**6e**). A síntese foi realizada utilizando etilamina (67  $\mu$ L, 1,2 mmol), e o produto foi obtido como cristais verdes, 252 mg, 76%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,72 (s, 1H); 8,41 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 8,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,69 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 7,59 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,45 (s, 1H); 5,01 – 4,86 (m, 1H); 4,43 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 3,35 (dt,  $J = 20,4, 13,5, 7,1$  Hz, 2H); 1,65 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 1,18 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,18; 167,18; 157,55; 133,28; 129,81; 126,49; 125,57; 124,48; 123,93; 122,99; 121,65; 103,45; 80,21; 74,06; 34,29; 21,78; 14,79. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200,08; 2918,96; 2849,96; 1654,94; 1553,95; 1203,94; 1151,94; 1017,93; 761,91; 661,91. HRMS (ESI): ( $m/z$ ) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  333,1006, encontrado 333,0787. p. f.: 63-65  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ( $c = 0,09$  em AcOEt): +81,11  $^\circ$ .

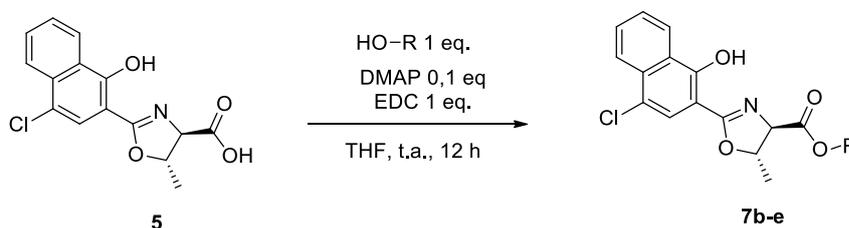
Síntese de (4*R*,5*S*)-metil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7a**)



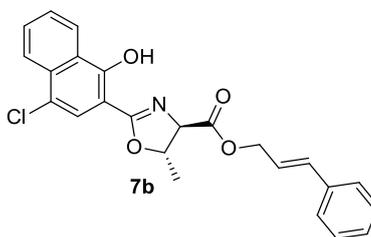
Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado o ácido 2-oxazolina (**5**) (305 mg, 1 mmol) e MeOH (3 mL), em seguida a reação foi resfriada a 0  $^\circ\text{C}$  e o  $\text{SOCl}_2$  foi adicionado gota a gota (73  $\mu$ L, 1 mmol), logo após, a solução foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* (hexano/AcOEt 9:1). O produto (4*R*,5*S*)-metil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7a**) foi obtido na forma de um sólido amarelo com rendimento isolado de 74%, 234 mg.<sup>101</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,96 (s, 1H); 8,43 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 8,16 (d,  $J = 8,4$

Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,72 – 7,64 (m, 1H); 7,61 – 7,53 (m, 1H); 5,09 – 4,96 (m, 1H); 4,55 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 1,58 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,77; 166,91; 158,00; 133,22; 129,60; 126,27; 125,80; 124,32; 124,20; 123,01; 121,16; 103,33; 78,91; 73,44; 52,73; 20,80, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2959,79; 1736,57; 1618,51; 1600,56; 1439,65; 1378,54; 1203,48; 1091,59; 1024,54; 761,39. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320,0689, encontrado 320,0512. p. f.: 220-222 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,16 em AcOEt): +34,37 °.

Procedimento geral para síntese dos ésteres **7b-e**.

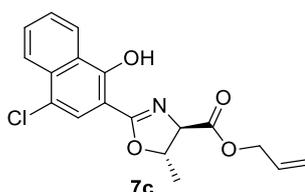


Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado o ácido 2-oxazolínico (**5**) (305 mg, 1 mmol), o álcool correspondente (1 mmol), DMAP (4-dimetilaminopiridina) (12 mg, 0,1 mmol), EDC (192 mg, 1 mmol) e THF (5 mL) a solução foi agitada vigorosamente por 12 horas. A mistura reacional foi diluída em AcOEt e lavada com solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* com mistura de solventes de AcOEt/hexano (10-25% de AcOEt em hexano).<sup>95</sup>

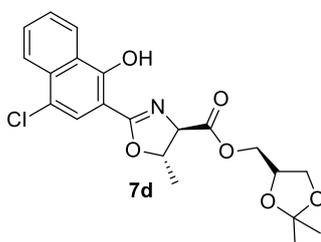


(4*R*,5*S*)-cinamil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7b**). A síntese foi realizada utilizando álcool cinâmico (134 mg, 1 mmol), e o produto foi obtido como óleo verde, 270 mg, 64%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,98 (s, 1H); 8,45 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 8,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,70 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,58 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 7,40 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 7,33 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 7,31 – 7,24 (m, 2H); 6,70 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,41 – 6,18 (m, 1H); 5,10 – 5,01 (m, 1H); 4,87 (d,  $J$

= 6,5 Hz, 2H); 4,59 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 1,60 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,11; 166,96; 158,04; 135,96; 135,06; 133,27; 129,61; 128,62 (2 C); 128,26; 126,71 (2 C); 126,28; 125,84; 124,35; 124,24; 123,05; 122,21; 121,19; 103,37; 78,90; 73,62; 66,27; 20,85, IR (filme)  $\text{cm}^{-1}$ : 3028,78; 2980,77; 2933,77; 1737,40; 1622,25; 1452,54; 1378,30; 1203,34; 1179,27; 730,21. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 422,1159$ , encontrado 422,0976.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ( $c = 0,68$  em  $\text{AcOEt}$ ):  $+5,88^\circ$ .

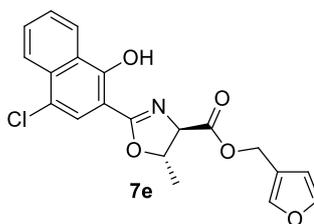


(4*R*,5*S*)-alil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7c**). A síntese foi realizada utilizando álcool alílico (68  $\mu\text{L}$ , 1 mmol), e o produto foi obtido como óleo verde, 265 mg, 77%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,87 (s, 1H); 8,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 8,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,65 – 7,41 (m, 2H); 5,96 – 5,76 (m, 1H); 5,34 – 5,11 (m, 2H); 5,16 – 4,92 (m, 1H); 4,66 – 4,57 (m, 2H); 4,48 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 1,50 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,97; 166,94; 158,02; 133,24; 131,41; 129,60; 128,22; 126,27; 124,33; 124,23; 123,03; 121,17; 119,03; 103,34; 78,90; 73,57; 66,25; 20,81, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3075,85; 2982,81; 1737,41; 1622,24; 1460,84; 1378,30; 1238,33; 1181,28; 1030,36; 761,18. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 346,08469$ , encontrado 346,0860.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ( $c = 0,18$  em  $\text{AcOEt}$ ):  $+25^\circ$ .



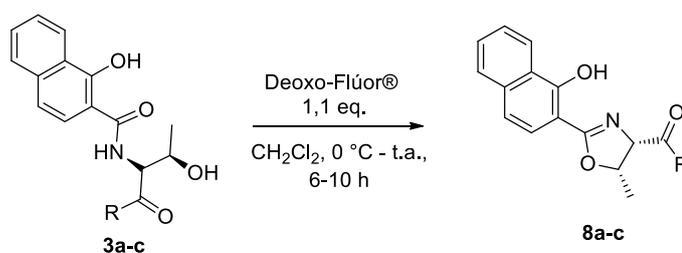
(4*R*,5*S*)-((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-2-(4-cloro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7d**). A síntese foi realizada utilizando o álcool (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (132 mg, 1 mmol), e o produto foi obtido como óleo verde, 276 mg, 66%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,82 (s, 1H); 8,36 (dd,  $J = 8,3, 1,3$  Hz, 1H); 8,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,66 – 7,43 (m, 2H); 5,00 – 4,91 (m, 1H); 4,50 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 4,26 (dd,  $J = 11,0, 5,0$  Hz, 1H); 4,19 (dd,  $J = 5,0, 2,6$

Hz, 2H); 4,01 (dd,  $J = 8,6, 6,3$  Hz, 1H); 3,72 (dd,  $J = 8,5, 5,8$  Hz, 1H); 1,51 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,10; 167,02; 158,00; 133,24; 129,63; 126,29; 125,79; 124,32; 124,23; 123,00; 121,19; 109,91; 103,28; 78,85; 73,44; 73,32; 66,14; 65,49; 26,64; 25,35; 20,77, IR (filme)  $\text{cm}^{-1}$ : 2985,77; 2887,82; 1743,52; 1622,33; 1374,34; 1203,36; 1186,35; 1048,35; 840,48; 763,28. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 420,1213$ , encontrado 420,1280.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ( $c = 0,12$  em AcOEt):  $+28,33^\circ$ .



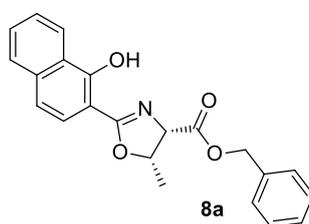
(4*R*,5*S*)-furan-3-il-metil-2-(4-cloro-1-hidroxnafaleno-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**7e**). A síntese foi realizada utilizando o álcool furfúrico (87  $\mu\text{L}$ , 1 mmol), e o produto foi obtido como óleo verde, 231 mg, 60%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H); 8,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 8,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,58 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,47 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 6,32 (d,  $J = 23,4$  Hz, 1H); 5,12 (dd,  $J = 13,0, 6,6$  Hz, 2H); 4,94 – 4,88 (m, 1H); 4,47 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 1,47 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,97; 167,00; 158,02; 148,75; 143,54; 133,24; 129,60; 126,27; 125,81; 124,32; 124,24; 123,04; 121,16; 111,25; 110,68; 103,34; 78,86; 73,47; 59,16; 20,78, IR (filme)  $\text{cm}^{-1}$ : 3075,85; 2980,82; 1739,44; 1622,26; 1505,61; 1460,57; 1378,32; 1151,25; 1018,38; 735,20. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 386,0795$ , encontrado 386,0792.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ( $c = 0,16$  em AcOEt):  $+15^\circ$ .

#### Procedimento geral para síntese de HNO (**8a-c**)

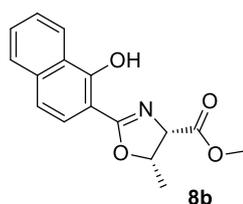


R = OBn, OMe, NH<sub>2</sub>Et

Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado a amida (**3a-c**) (1mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), em seguida a reação foi resfriada a 0 °C e o Deoxo-Flúor® (254 µL, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota, logo após, a solução foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente até o consumo total do material de partida (CCD) (6 – 10 h). A mistura reacional foi diluída em AcOEt e lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* com mistura de solventes de AcOEt/hexano (3-35% de AcOEt em hexano).<sup>48</sup>

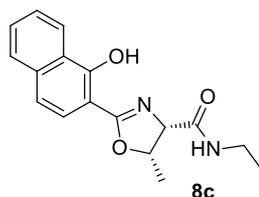


(4*S*,5*S*)-benzil-2-(1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**8a**). A síntese foi realizada utilizando a amida **3a** (380 mg, 1 mmol), e o produto foi obtido como um sólido verde claro, 321 mg, 89%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,95 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,48 – 7,31 (m, 2H); 7,24 (s, 5H); 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,97 – 4,84 (m, 2H); 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,27; 168,54; 159,15; 136,44; 135,26; 128,67; 128,62 (2 C); 128,60; 127,51; 125,52 (2 C); 124,83; 123,90; 123,49 (2 C); 118,15; 103,29; 77,52; 70,14; 67,13; 16,07, IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 2982,95; 1734,83; 1626,82; 1307,85; 1590,43; 1192,78; 1147,81; 1046,80; 802,82; 752,74. HRMS (ESI): (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 362,1472, encontrado 362,1068. p. f.: 110-113 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c = 0,23 em AcOEt): -47,83 °.



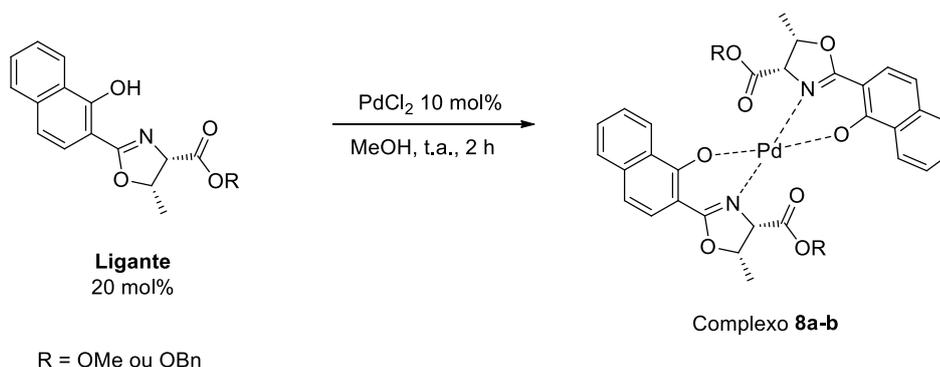
(4*S*,5*S*)-metil-2-(1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxilato (**8b**). A síntese foi realizada utilizando a amida **3b** (303 mg, 1 mmol), e o produto foi obtido como um sólido amarelo, 237 mg, 83%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,03 (s, 1H);

8,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,61 – 7,44 (m, 2H); 7,28 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 5,16 – 4,98 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,44 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,85; 168,48; 159,07; 136,39; 128,57; 127,45; 125,48; 124,77; 123,82; 123,40; 118,11; 103,23; 77,42; 70,21; 52,17; 16,07, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3062,94; 2952,91; 1752,69; 1626,48; 1471,83; 1391,70; 1203,68; 1156,68; 1048,71; 814,78. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 286,1176$ , encontrado 286,1173. p. f.: 108-110 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,13 em AcOEt):  $-36,92^\circ$ .

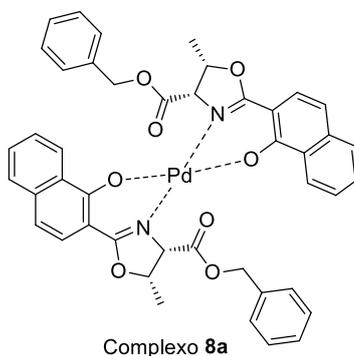


(4*S*,5*S*)-*N*-etil-2-(1-hidroxi-naftalen-2-il)-5-metil-4,5-diidrooxazol-4-carboxamida (**8c**). A síntese foi realizada utilizando a amida **3c** (316 mg, 1 mmol), e o produto foi obtido como um sólido verde claro, 233 mg, 78%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,67 (s, 1H); 8,33 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,71 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,58 – 7,40 (m, 2H); 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 6,47 (s, 1H); 5,23 – 5,06 (m, 1H); 4,90 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H); 3,28 (dd,  $J = 20,5, 6,8$  Hz, 2H); 1,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,69; 168,59; 158,73; 136,51; 128,86; 127,58; 125,77; 124,56; 123,59; 123,36; 118,62; 103,27; 78,33; 70,87; 34,19; 16,02; 14,90, IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280,86; 2935,95; 1654,60; 1628,75; 1562,83; 1395,87; 1257,85; 1244,87; 1145,86; 808,88. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 299,1456$ , encontrado 299,1584. p. f.: 219-221 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 0,11 em AcOEt):  $-101,82^\circ$ .

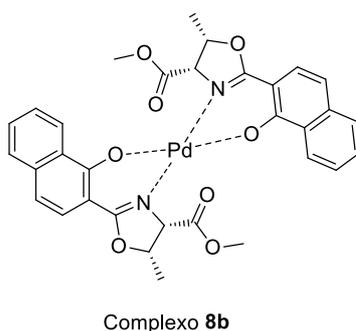
Procedimento para síntese dos complexos **8a-b**.



Em um balão de duas bocas, 25 mL, foi adicionado o ligante 2-oxazolínico (0,20 mmol), PdCl<sub>2</sub> (17 mg, 0,10 mmol) e MeOH (5 mL) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Após o consumo do material de partida (monitorado por CCD) a solução foi transferida para um frasco até que todo o solvente fosse evaporado. Este procedimento foi preparado somente a título de obtenção de quantidade necessária do provável complexo formado entre o ligante e o PdCl<sub>2</sub>, para que as devidas análises fossem realizadas com o intuito de identificação da sua possível estrutura.<sup>70</sup>

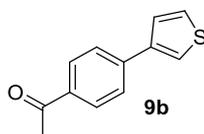


**Complexo 8a.** A síntese foi realizada utilizando o ligante **8a** (72 mg, 0,20 mmol), e o produto foi obtido como um cristal amarelo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,50 (dd, *J* = 12,1, 7,9 Hz, 4H); 7,29 (td, *J* = 5,7, 2,9 Hz, 6H); 7,08 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 6H); 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 5,26 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H); 5,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H); 4,89 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H); 4,66 – 4,49 (m, 2H); 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,60 (2 C); 167,33 (2 C); 164,31 (2 C); 136,82 (2 C); 134,99 (2 C); 128,76 (4 C); 128,58 (2 C); 128,49 (2 C); 128,07 (4 C); 127,89 (2 C); 126,84 (2 C); 125,84 (2 C); 125,30 (2 C); 124,56 (2 C); 114,49 (2 C); 101,67 (2 C); 78,40 (2 C); 67,11 (2 C); 66,79 (2 C); 15,90 (2 C). IR (sólido) cm<sup>-1</sup>: 1743,93; 1680,77; 1601,72; 1567,99; 1426,88; 1406, 83; 1341,51; 1261,90; 1171,87; 739,92. p. f.: 196-199 °C.

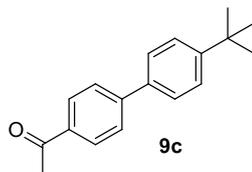




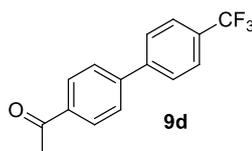
128,22 (2 C); 127,26; 127,20 (2 C); 26,62. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2985,86; 1737,18; 1449,85; 1374,48; 1235,14; 1100,81; 1046,24; 940,82; 849,79; 789,88. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  197,1076, encontrado 197,0844. p. f.: 102-104 °C.



1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etanona (**9b**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 36 mg, 90%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,60 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,49 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,35 (s, 2H); 2,53 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,47; 141,09; 140,19; 135,68; 129,04 (2 C); 126,74; 126,36 (2 C); 126,15; 122,01; 26,55. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3101,87; 1739,89; 1676,59; 1603,75; 1426,82; 1363,81; 1276,78; 1257,82; 836,85; 788,51. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  203,0563, encontrado 203,0103. p. f.: 148-150 °C.

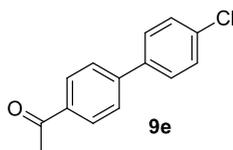


1-(4'-(*terc*-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9c**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 46 mg, 91%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (dd,  $J = 8,5, 2,8$  Hz, 2H); 7,61 (dd,  $J = 8,4, 2,8$  Hz, 2H); 7,54 – 7,46 (m, 2H); 7,47 – 7,37 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,68; 151,46; 145,63; 136,92; 135,67 (2 C); 128,88; 126,98 (2 C); 126,91 (2 C); 125,92 (2 C); 34,64; 31,31 (3 C); 26,60. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2961,84; 1739,35; 1683,74; 1603,84; 1467,82; 1374,58; 1236,31; 1046,42; 940,79; 821,70. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  253,1652, encontrado 253,1829. p. f.: 128-130 °C.

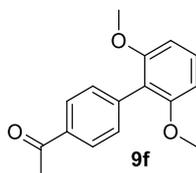


1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9d**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 36 mg, 69%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (dd,  $J = 8,3, 3,1$  Hz, 2H); 7,70

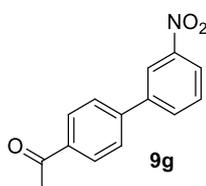
– 7,56 (m, 6H); 2,58 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,47; 144,16; 143,42; 136,65; 129,02; 127,59 (2 C); 127,44 (2 C); 125,91 (2 C); 125,86 (2 C); 77,19; 26,65. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2985,86; 1739,26; 1687,63; 1374,57; 1328,56; 1238,20; 1169,63; 1113,48; 1046,26; 825,44. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  265,0877, encontrado 265,0321. p. f.: 120-122 °C.



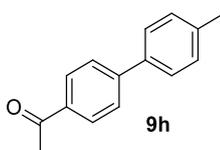
1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9e**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 30 mg, 64%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,56 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 2,56 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,53; 144,45; 138,32; 136,16; 134,48; 129,14 (2 C); 128,99 (2 C); 128,50 (2 C); 127,06 (2 C); 26,62. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3071,73; 2924,73; 1737,77; 1676,26; 1603,46; 1482,58; 1393,52; 1268,45; 1095,49; 815,20. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  231,0698, encontrado 231,0372. p. f.: 96-98 °C.



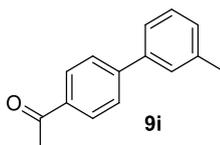
1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9f**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 31 mg, 61%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,38 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,22 (dd,  $J = 16,1, 7,7$  Hz, 1H); 6,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 3,66 (s, 6H); 2,55 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,90; 157,51; 139,73; 135,45; 131,27 (2 C); 129,36 (2 C); 127,70 (2 C); 118,44; 104,26 (2 C); 55,90 (2 C); 26,57. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2937,87; 1749,78; 1682,47; 1601,33; 1473,44; 1404,45; 1248,36; 1106,27; 1005,70; 741,68. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  257,1231, encontrado 275,0961. p. f.: 132-135 °C.



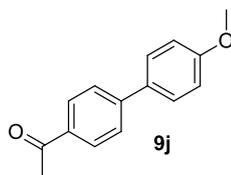
1-(3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9g**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 28 mg, 59%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 8,18 (dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz, 1H); 8,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,88 (dd,  $J = 6,5, 1,3$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,59 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,59 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,45; 148,84; 143,03; 141,59; 136,91; 133,08; 129,96; 129,19 (2 C); 127,38 (2 C); 122,88; 122,12; 26,68. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3084,90; 1683,42; 1607,64; 1531,31; 1404,76; 1350,25; 1266,43; 810,71; 717,61. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 242,0865$ , encontrado 242,0459. p. f.: 105-107  $^\circ\text{C}$ .



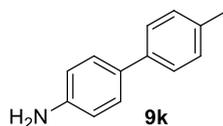
1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9h**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 33 mg, 78%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,53 (dd,  $J = 19,5, 8,4$  Hz, 4H); 6,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,70; 145,94; 139,88; 138,59; 135,83; 128,84 (2 C); 128,01 (2 C); 127,21 (2 C); 124,38 (2 C); 26,62; 21,51. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2922,89; 1745,88; 1680,42; 1603,73; 1544,87; 1400,77; 1268,73; 1363,76; 961,85; 810,35. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 211,1127$ , encontrado 211,0986. p. f.: 121-123  $^\circ\text{C}$ .



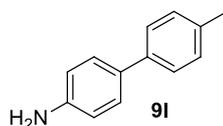
1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9i**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 32 mg, 75%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (dd,  $J = 8,0, 2,1$  Hz, 2H); 7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,35 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,27 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,15 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 2,56 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,70; 145,94; 139,88; 138,59; 135,83; 128,97; 128,84 (2 C); 128,01; 127,21 (2 C); 124,38 (2 C); 26,62; 21,51. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2983,79; 1739,32; 1685,37; 1603,65; 1374,55; 1270,54; 1238,27; 1046,39; 838,59; 788,42. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 211,1127$ , encontrado 211,0652. p. f.: 115-117  $^\circ\text{C}$ .



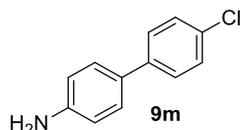
1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**9j**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 40 mg, 88%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,53 (dd,  $J = 19,5, 8,4$  Hz, 4H); 6,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,64; 159,95; 145,37; 135,34; 132,28; 128,92 (2 C); 128,35 (2 C); 126,60 (2 C); 114,43 (2 C); 55,38; 26,58. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 2959,91; 1676,64; 1601,77; 1531,84; 1402,85; 1363,83; 1247,82; 1266,79; 1035,79; 819,52. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  227,1138, encontrado 227,1200. p. f.: 153-156 °C.



4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (**9k**). O produto foi obtido como um sólido marrom, 30 mg, 83%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,25 (m, 4H); 7,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 6,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,58; 138,34; 137,92; 135,88; 131,62; 129,37 (2 C); 127,81; 126,26 (2 C); 117,29; 115,40; 21,03. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3380,96; 2985,86; 1737,31; 1629,88; 1505,77; 1347,53; 1236,25; 1046,35; 940,82; 814,68. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  184,1166, encontrado 184,1025. p. f.: 80-82 °C.



4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (**9l**). O produto foi obtido como um sólido marrom, 32 mg, 86%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (dd,  $J = 11,1, 8,2$  Hz, 4H); 7,14 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,66 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,29 (s, 8H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,57; 138,33; 135,88; 132,01; 131,63; 129,36 (2 C); 127,81; 126,26 (2 C); 116,71; 115,40; 21,02. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3378,94; 2985,86; 1737,37; 1628,84; 1505,73; 1374,56; 1236,29; 1046,39; 940,82; 814,64. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  184,1166, encontrado 184,1029. p. f.: 83-85 °C.



4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (**9m**). O produto foi obtido como um sólido amarelo, 29 mg, 72%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,28 (t,  $J = 7,3$  Hz, 4H); 6,67 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 3,66 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146,10; 139,63; 132,17; 130,27; 128,73 (3 C); 127,85 (2 C); 127,56 (2 C); 115,39. IR (sólido)  $\text{cm}^{-1}$ : 3317,90; 3218,90; 1739,88; 1609,80; 1490,78; 1398,89; 1277,86; 1100,87; 1048,92; 815,46. HRMS (ESI): (m/z) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  204,0659, encontrado 204,0646. p. f.: 125-127 °C.

## Testes Biológicos

Os procedimentos realizados para a avaliação dos testes microbiológicos contra cepas de fungos dos compostos **3a**, **4**, **4a**, **6a-e**, **7a-e**, **8a-c**, foram realizados pela Dra. Kelly Ishida do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e o Luis Miguel Zaravia Argomedo, e estão descritos a seguir.

**Amostras fúngicas:** Neste estudo, foram utilizadas quatro cepas de fungos das espécies: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida tropicalis* (ATCC 200956) que exibiam susceptibilidade e resistência ao fluconazol durante testes *in vitro*. Os fungos isolados foram mantidos em agar de dextrose Sabouraud até à sua utilização nos experimentos. As cepas foram incubadas durante 48 horas antes das análises para atingir um número apropriado de células.

Testes de susceptibilidade antifúngica: A suscetibilidade das espécies *Candida spp.* Isoladas, foram avaliadas para todas as moléculas sintetizadas acima descritas e para os medicamentos de referência: Caspofungina, Anfotericina B (Sigma Chemical Co., Missouri, EUA), e Fluconazol (Sigma Aldrich) e foram determinadas pelo método de microdiluição em caldo, tal como descrito no documento M27-A3, publicado pela

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI , 2008).<sup>105</sup> *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) foram incluídos em cada experiência como cepa padrão. A série de diluições foram feitas em duplicada para todas as moléculas sintetizadas (**3a**, **4**, **4a**, **6a-e**, **7a-e**, **8a-c**) e os medicamentos antifúngicos (Anfotericina B, Caspofungina, e Fluconazol), os testes foram realizados em meio RPMI 1640, tamponado com MOPS 0,16 M pH 7,0 (ambos da Sigma Chemical Co., Missouri, EUA) sob microtitulação em placas de 96 poços. Em seguida, a cepa inoculada para  $1-5 \times 10^6$  CFU mL<sup>-1</sup>, diluída 1:1000 e 100 µL e foi distribuído por cada poço para se obter uma concentração final de fungos de  $0.5-2.5 \times 10^3$  CFU mL<sup>-1</sup>, for 48 h a 35 °C. A concentração mínima inibitória (MIC) para a Anfotericina B foi definida como as mais baixas concentrações do antifúngico que resultou numa inibição total do crescimento (MIC<sub>90</sub>) e o fluconazol como a concentração mínima de inibição para 50% do crescimento de fungos (MIC<sub>50</sub>). Os valores de MIC<sub>50</sub> e MIC<sub>90</sub> foram determinados através da leitura de placas por meio de microtitulação em um espectrofotômetro a 492 nm (Bio-Tek® PowerWave XS) (CLSI, 2008). O Fluconazol e a Caspofungina foram utilizados padrão de acordo com o documento M27-S4 (CLSI, 2012); e para a Anfotericina B, cepa resistente foi considerada em concentrações acima de 1 µg mL<sup>-1</sup>.

Concentração fungicida mínima (MFC): Para determinar os valores de MFC, alíquotas de 10 µL foram colhidas a partir de todas as concentrações inibitórias no final de 2 dias de incubação, e foram plaqueadas em agar de dextrose Sabouraud. As placas foram incubadas durante 48 h a 35 °C, e a concentração mais baixa do antifúngico para produzir o crescimento dos fungos foi definida como o MFC.

### **Caracterização fotofísica**

As análises de caracterização fotofísicas, foram realizadas pelo Prof. Dr. Erick Leite Bastos, e pela a aluna de doutorado Ana Clara Rodrigues do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

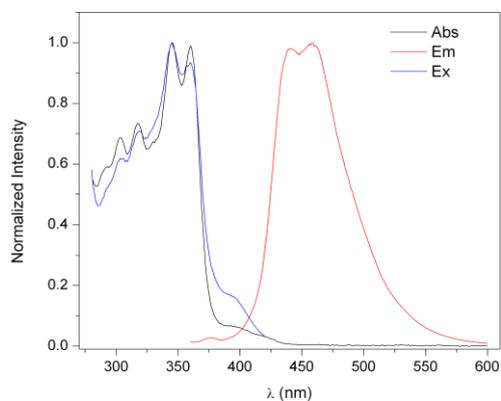
---

<sup>105</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard CLSI document M27-A3. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; **2008**.

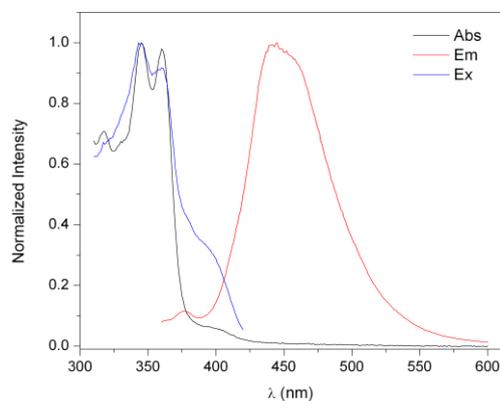
Os valores de  $\Phi_f$  (rendimento quântico de fluorescência) foram determinados de acordo com o método comparativo de Williams e colaboradores.<sup>106</sup> O sulfato de quinino (em solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $0.05 \text{ mol L}^{-1}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ), foi utilizado como padrão de fluorescência secundário ( $\Phi_f = 0,546$ , excitação (EX)  $340 \text{ nm}$  e emissão (EM)  $360 - 600 \text{ nm}$ ).<sup>107</sup> As amostras foram obtidas em THF e diluídas até uma absorvância inferior a  $0,1$  no comprimento de onda de excitação a fim de evitar efeitos de reabsorção. Os espectros de fluorescência para todas as soluções foram registrados nas mesmas condições experimentais: EX:  $340 \text{ nm}$ , EX e EM fendas:  $10 \text{ nm}$  e  $10 \text{ nm}$  e tensão do fotomultiplicador:  $600 \text{ V}$ . O  $\Phi_f$  produzido em relação ao padrão de referência foi calculado utilizando a Equação 1.<sup>87</sup>

Os espectros de absorção e emissão de fluorescência das soluções contendo os compostos 2-oxazolínicos analisados em THF como solvente estão apresentados abaixo.

4

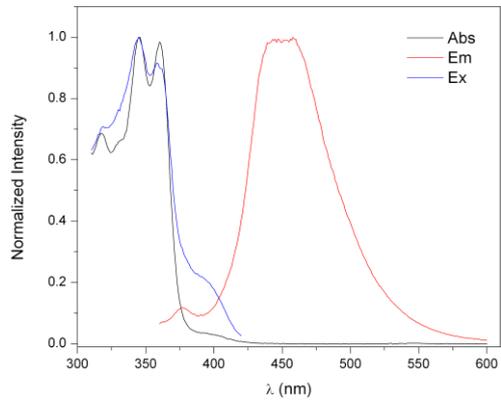
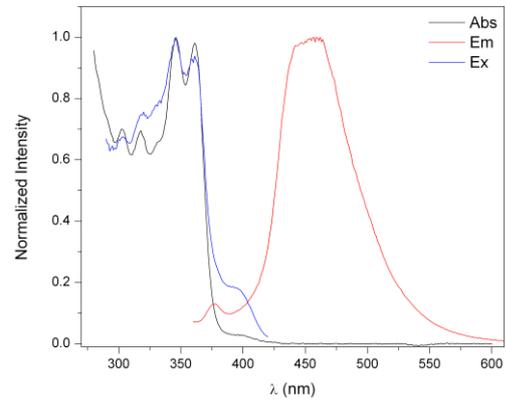
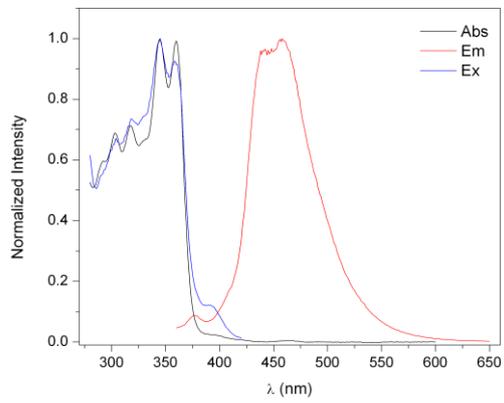
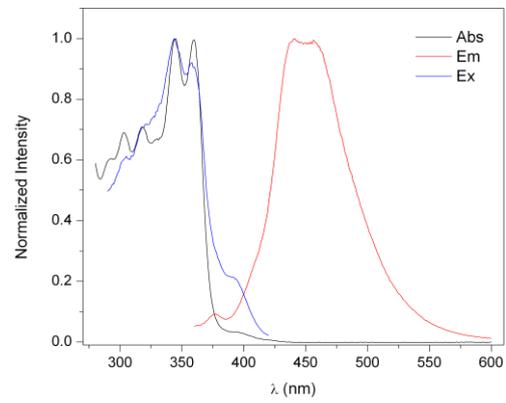
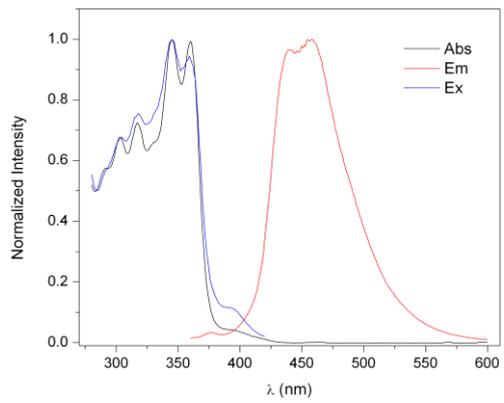
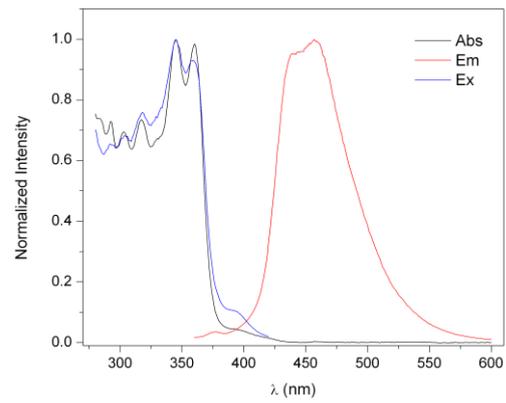


6a

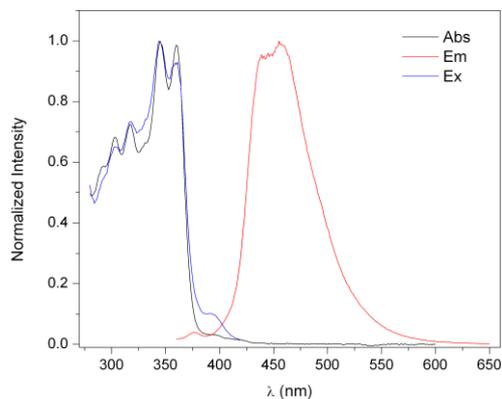


<sup>106</sup> Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, *108*, 1067.

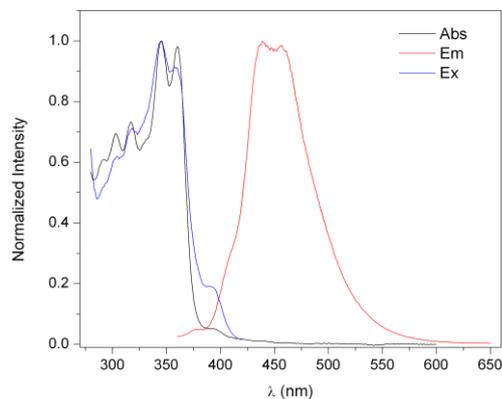
<sup>107</sup> Brouwer, A. M. *Pure and Applied Chemistry* **2011**, *83* 2213.

**6b****6c****6d****6e****7a****7b**

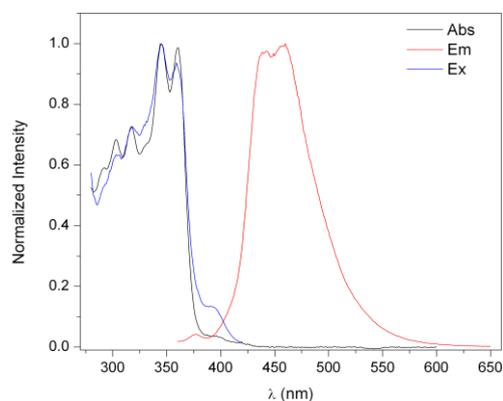
7c



7d



7e



### Cálculos teóricos para formação da espécie $\text{SCl}_3^+$

Os cálculos teóricos realizados para formação da espécie  $\text{SCl}_3^+$  utilizada como fonte eletrofílica na proposta mecanística para formação do produto **4**, foram realizadas pelo Prof. Dr. Thiago Carita Correra e seu aluno André Fernandes, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. A energia de Gibbs ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) foi calculada em equipamento SMD(DCM)/M06-2X/aug-cc-pVTZ. Os dados obtidos estão descritos abaixo.

Coordenadas para formação de  $\text{SCl}_3^+$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (SMD)

$\text{H}_2\text{O}$

8    0.769569000    0.715276000    -0.393505000

1	0.769569000	1.478788000	0.192950000
1	0.769569000	-0.048236000	0.192950000

## HCl

17	-0.000516000	0.000481000	0.000702000
1	0.666215000	-0.621242000	-0.906215000

SCl<sub>2</sub>OH<sup>+</sup>

16	-0.121026000	0.036072000	-0.383947000
8	0.244519000	0.002645000	-1.907653000
17	0.943194000	-1.469658000	0.340214000
17	0.933201000	1.600530000	0.199174000
1	-0.547296000	-0.200633000	-2.460995000

SCl <sub>3</sub> <sup>+</sup> 16	0.000316000	0.000000000	-0.403207000
----------------------------------	-------------	-------------	--------------

17	-0.896583000	-1.548135000	0.444109000
17	-0.896583000	1.548135000	0.444109000
17	1.792849000	0.000000000	0.436679000

## Product complex

16	0.637817000	0.010221000	-0.086207000
8	0.256882000	-0.964479000	-2.439739000
17	-0.616347000	-1.444160000	0.415120000
17	-0.575583000	1.476451000	-0.653423000
1	-0.543141000	-1.344569000	-2.825312000
17	1.208983000	0.662493000	1.712425000
1	0.783868000	-0.648992000	-3.185210000

TS1 – HCl attack16	0.174742000	-0.376911000	0.170344000
--------------------	-------------	--------------	-------------

8	0.303426000	-0.727088000	-1.505792000
17	-1.458113000	-1.640297000	0.325490000
17	-0.808644000	1.327723000	0.256563000

1	-0.528844000	-0.726893000	-2.054272000
17	2.194844000	0.792514000	-0.581406000
1	1.124010000	-0.110114000	-1.778078000

TS2 – H <sub>2</sub> O displacement	16	0.438051000	-0.563620000	0.135966000
-------------------------------------	----	-------------	--------------	-------------

8	0.738759000	-1.003061000	-1.775901000
17	-1.370669000	-1.686770000	0.672873000
17	-0.609595000	1.076450000	-0.199597000
1	-0.041494000	-1.436690000	-2.193865000
17	2.250962000	0.547006000	0.503527000
1	1.018366000	-0.240706000	-2.334430000

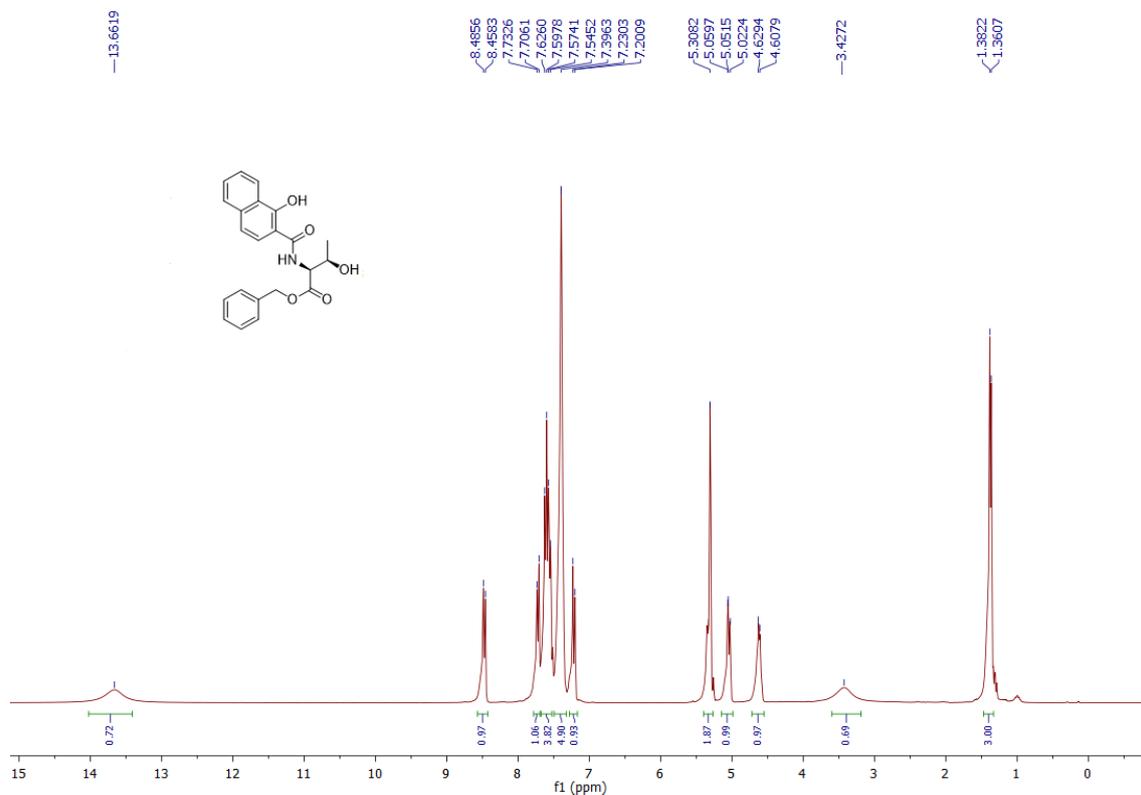
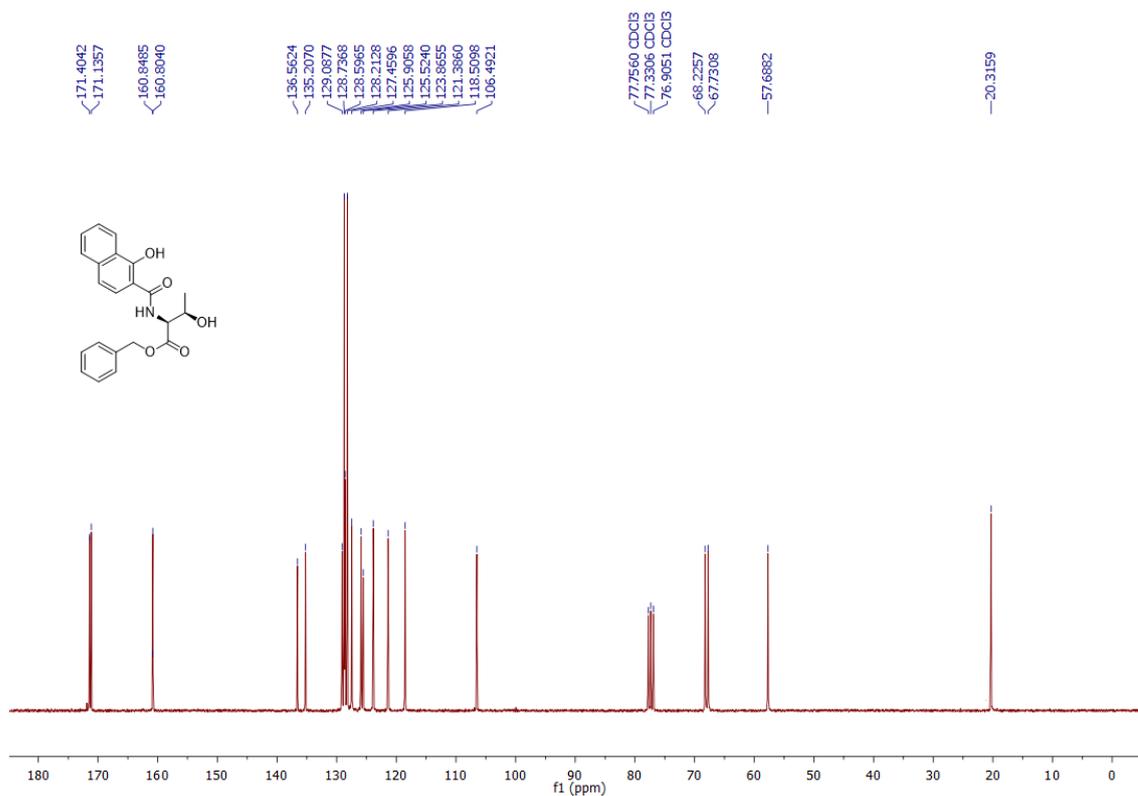
SCl<sub>3</sub>OH<sub>2</sub><sup>+</sup>

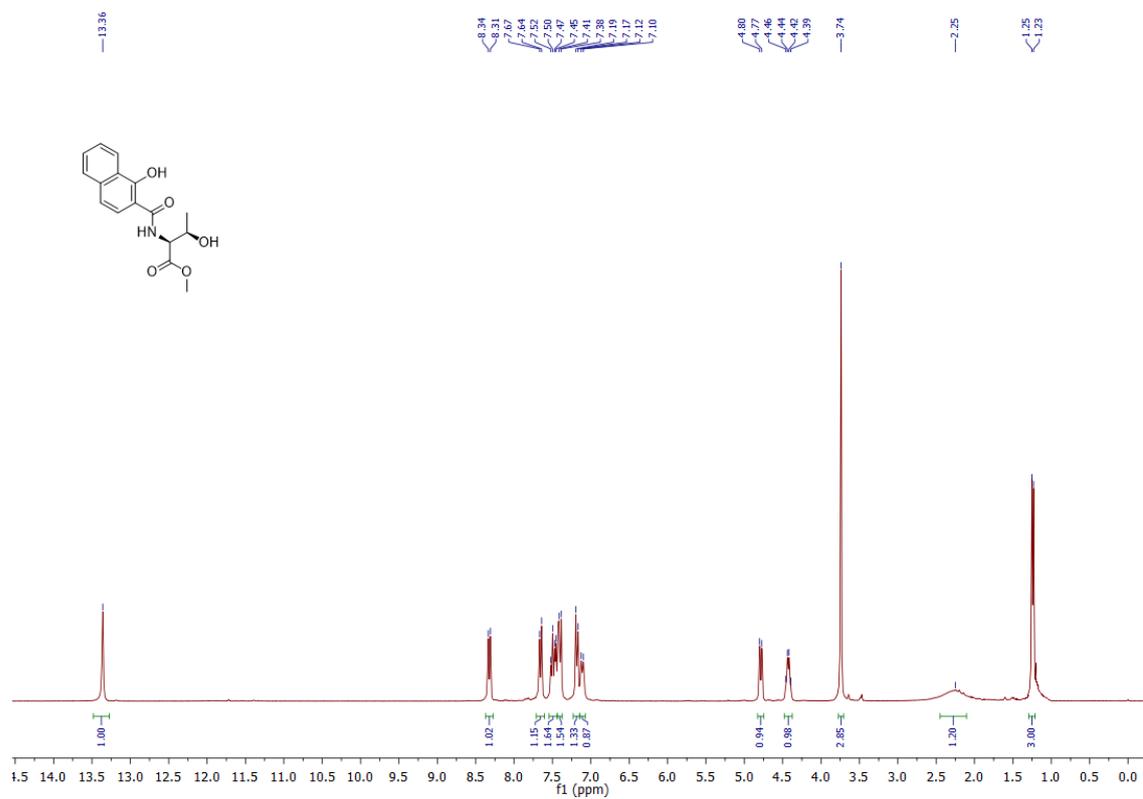
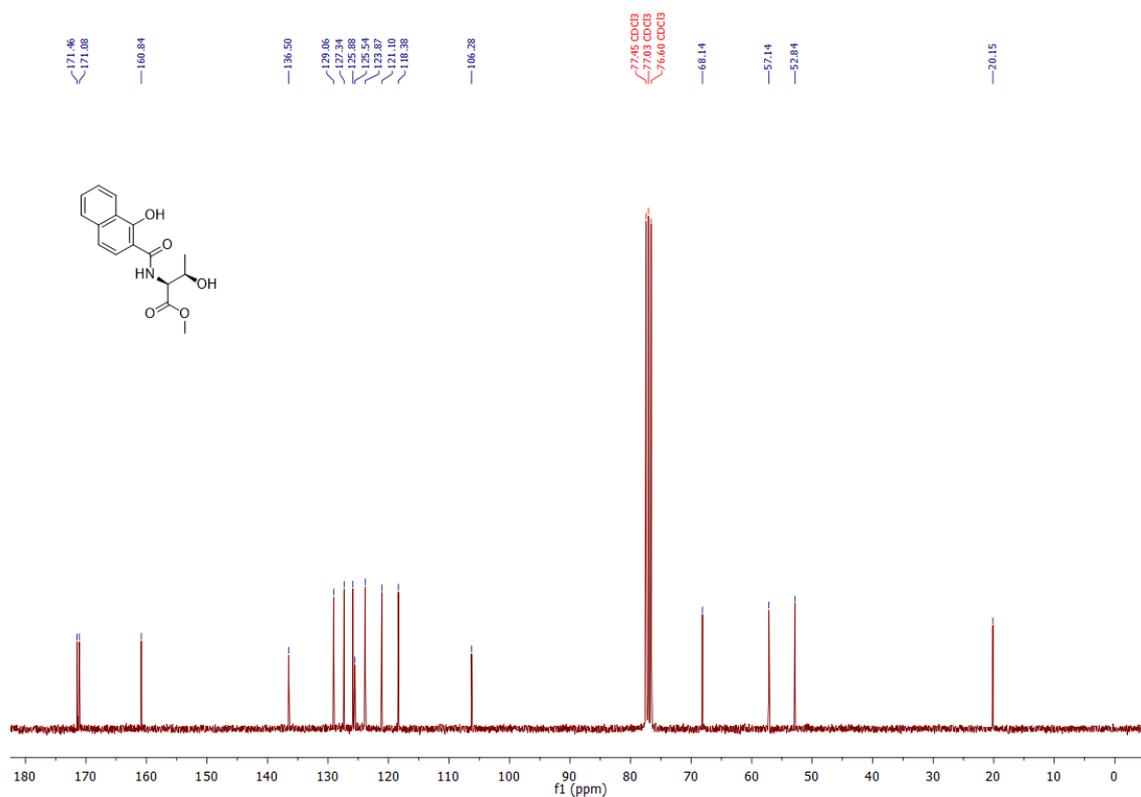
16	0.300940000	-0.277644000	0.447529000
8	0.460250000	-0.608839000	-1.280136000
17	-1.503246000	-1.518280000	0.281909000
17	-0.736009000	1.396309000	0.585037000
1	-0.371448000	-0.878438000	-1.753382000
17	2.206211000	0.785202000	0.165325000
1	1.049524000	0.015412000	-1.782331000

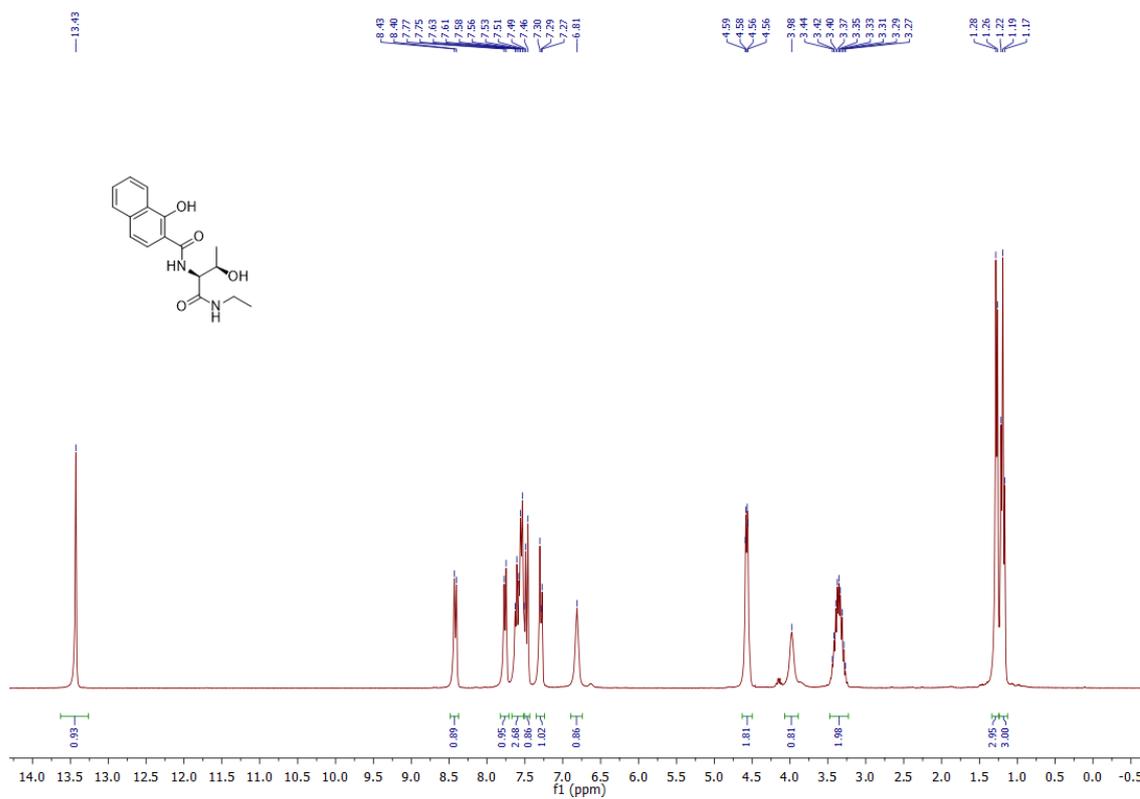
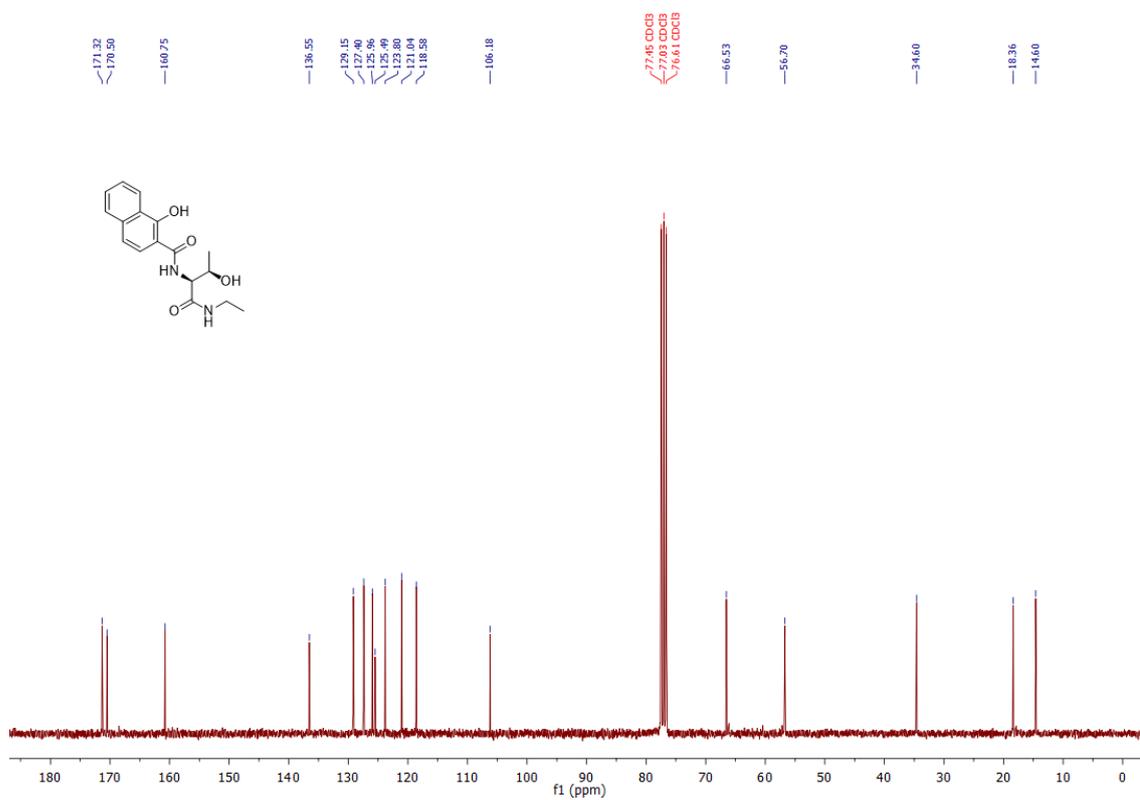
SOCl<sub>2</sub>

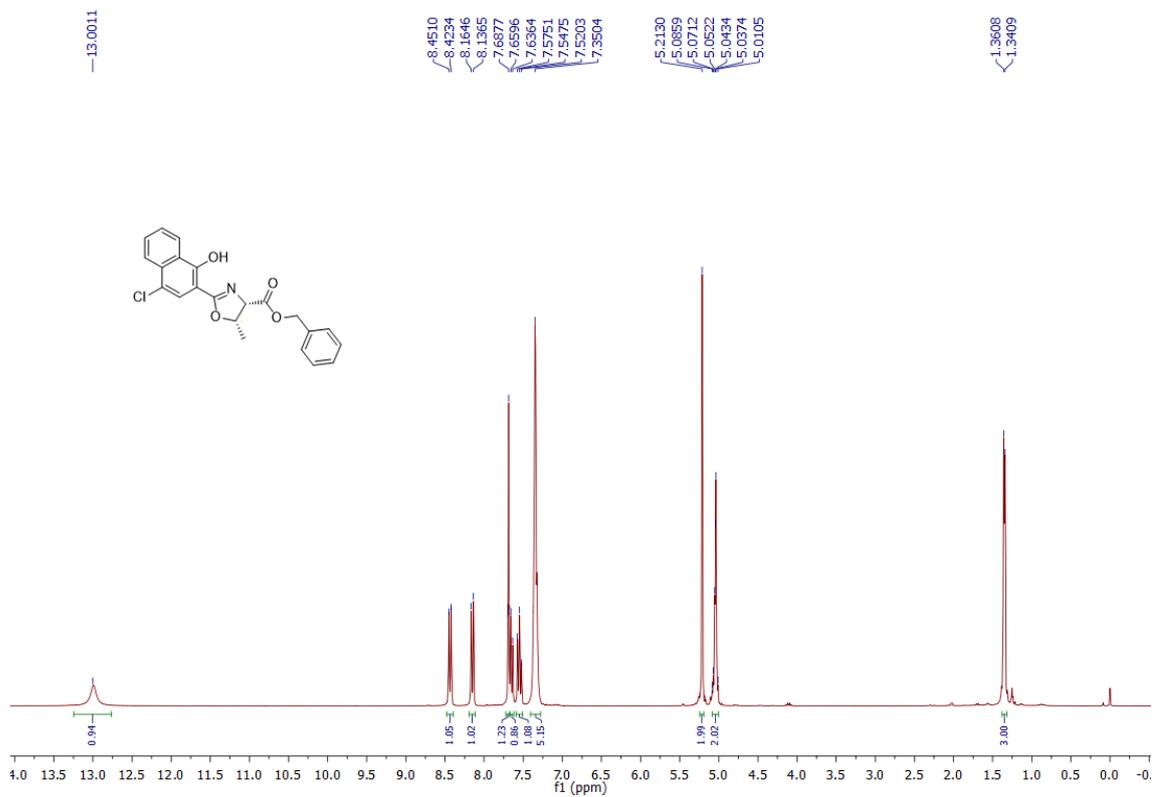
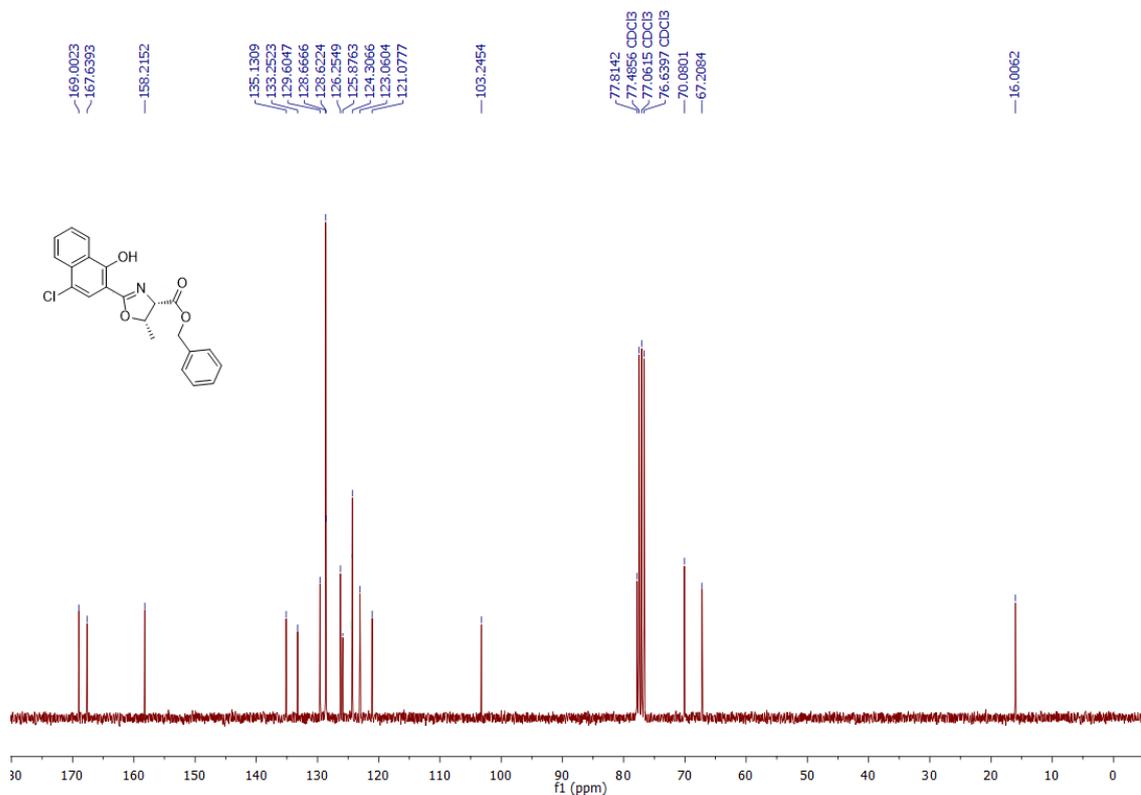
16	-0.570243000	-0.000458000	-0.540816000
8	0.146982000	-0.001974000	-1.794122000
17	0.211961000	-1.557728000	0.597475000
17	0.211300000	1.560159000	0.593345000

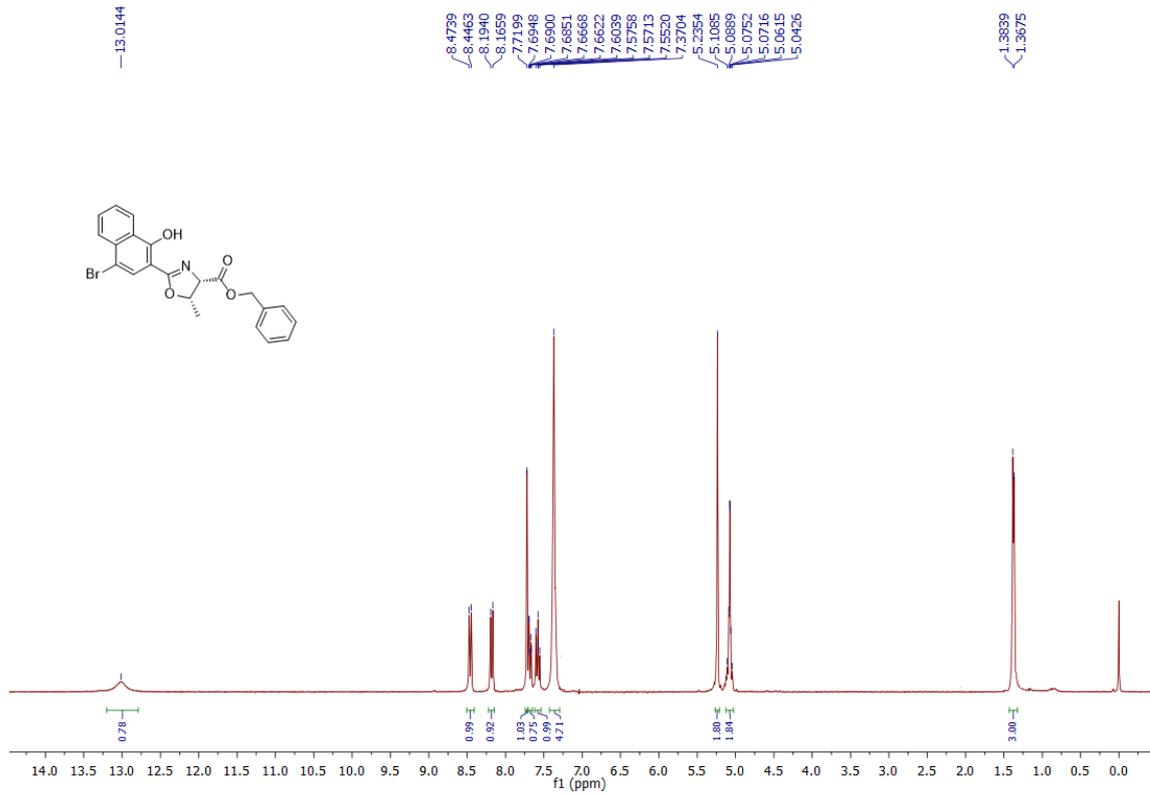
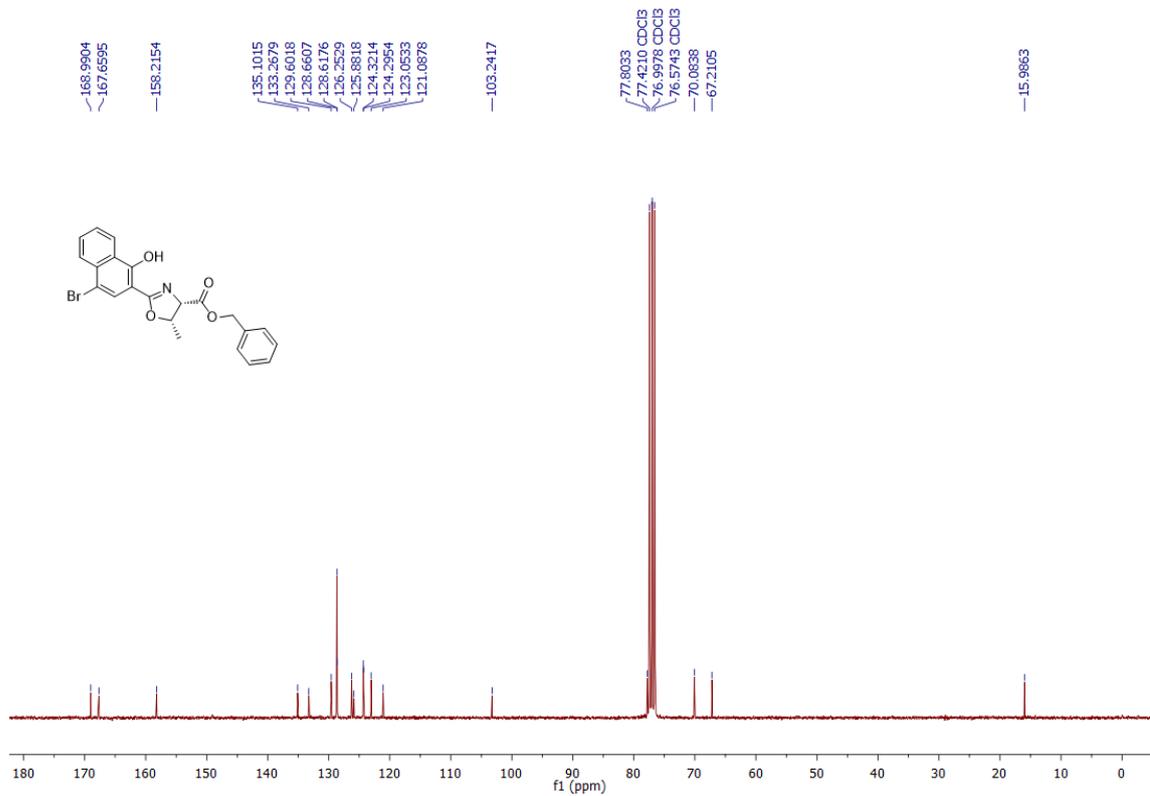
## 7. ESPECTROS SELECCIONADOS

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

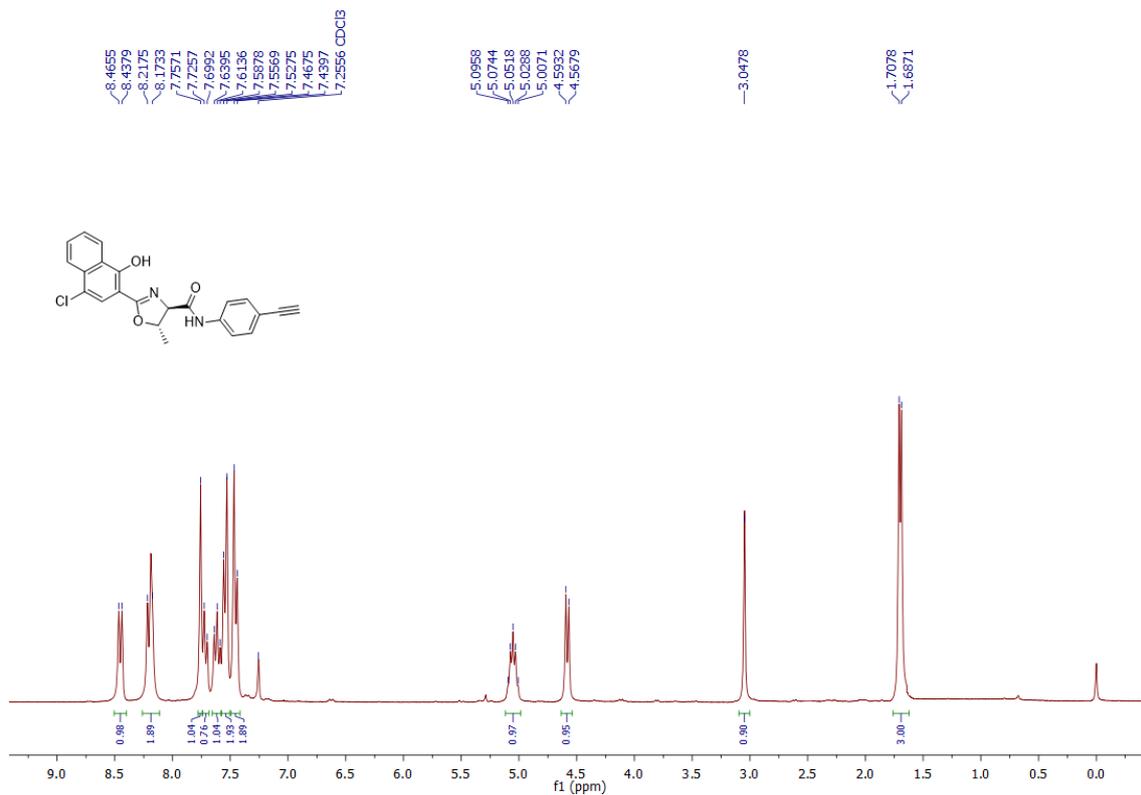
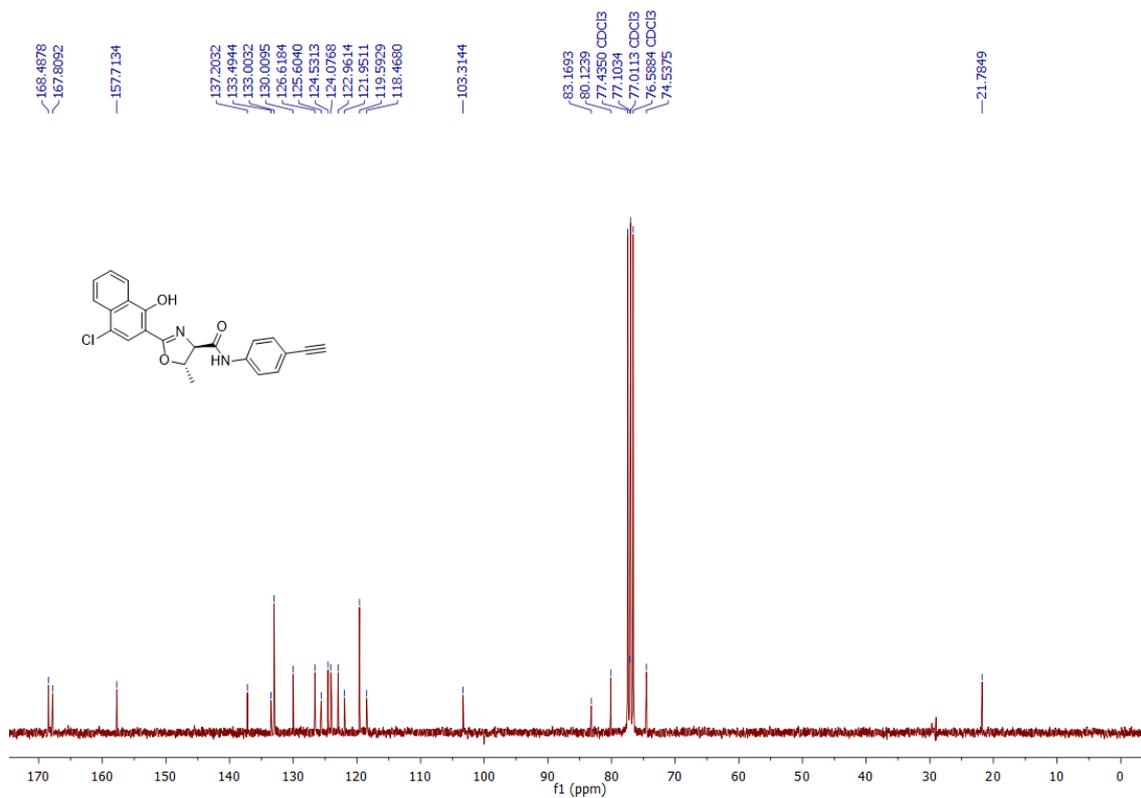
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

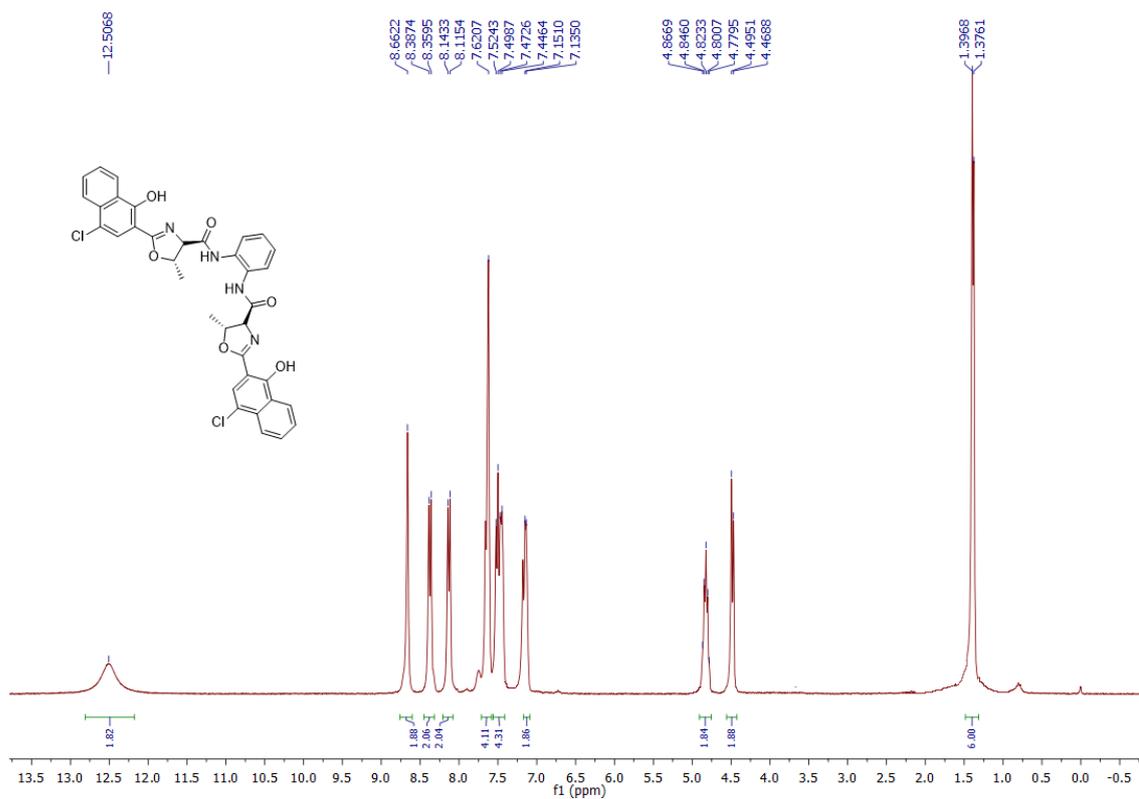
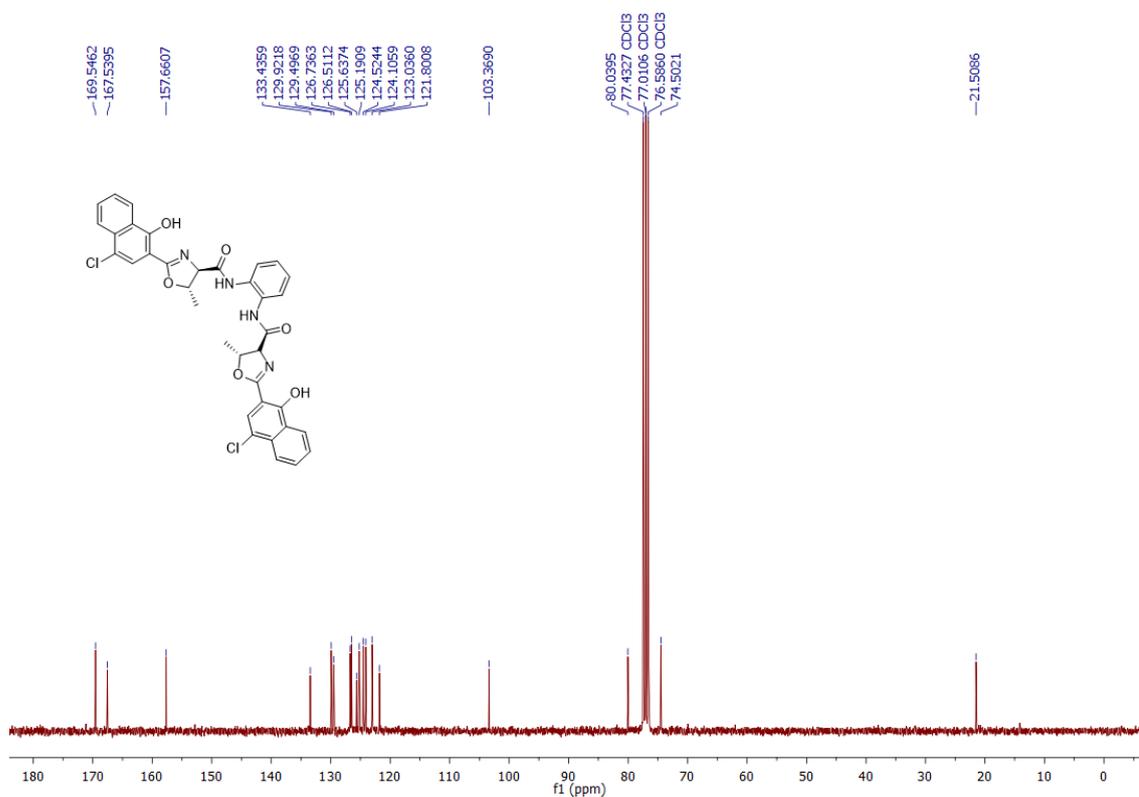
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

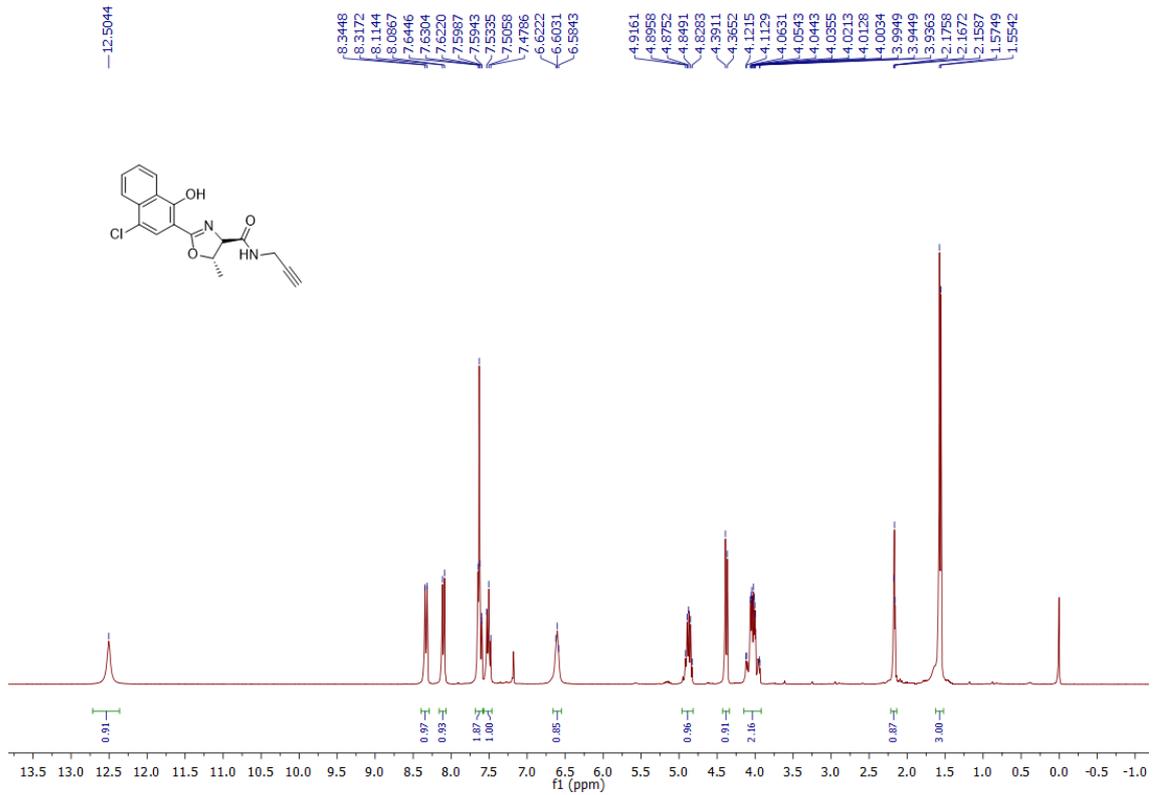
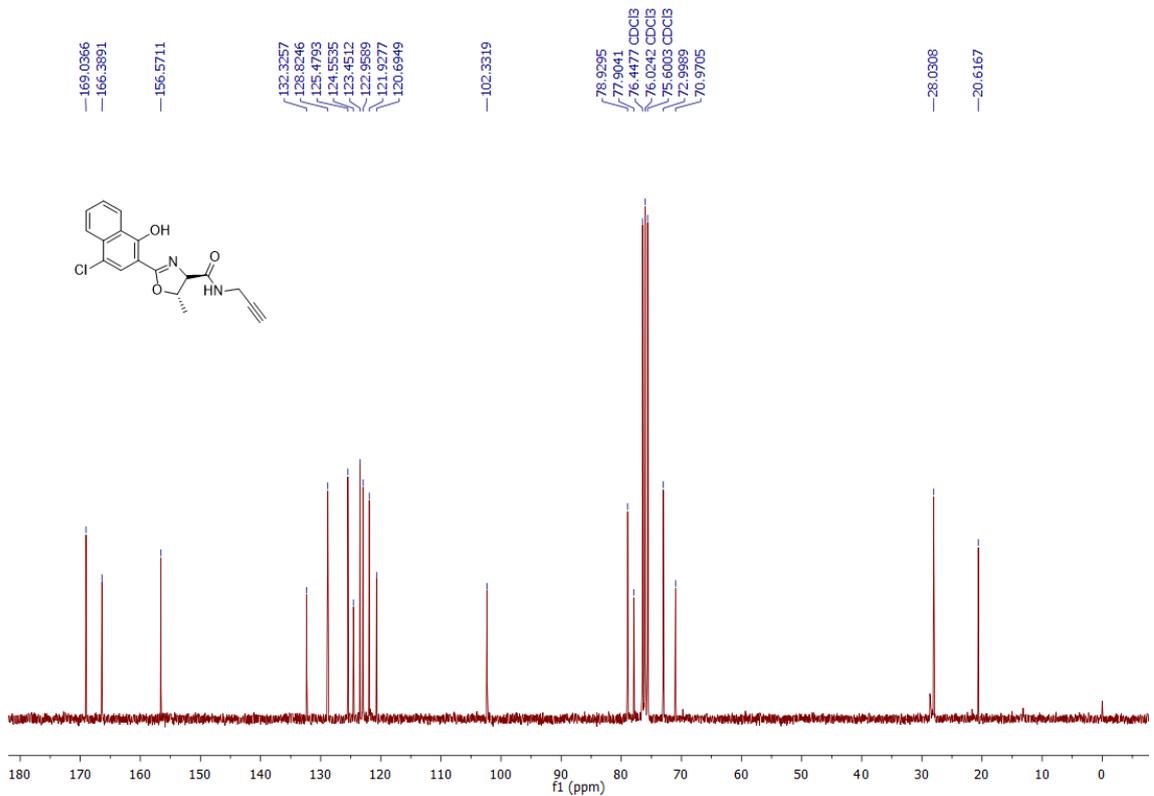
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

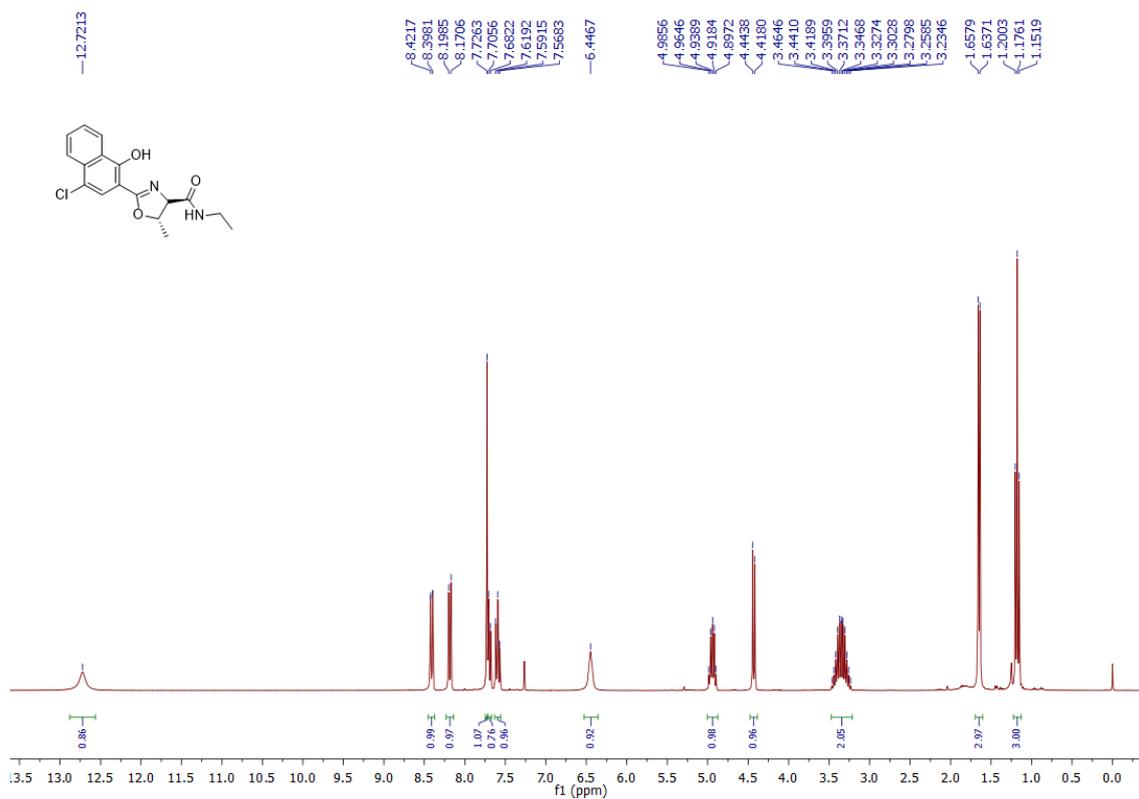
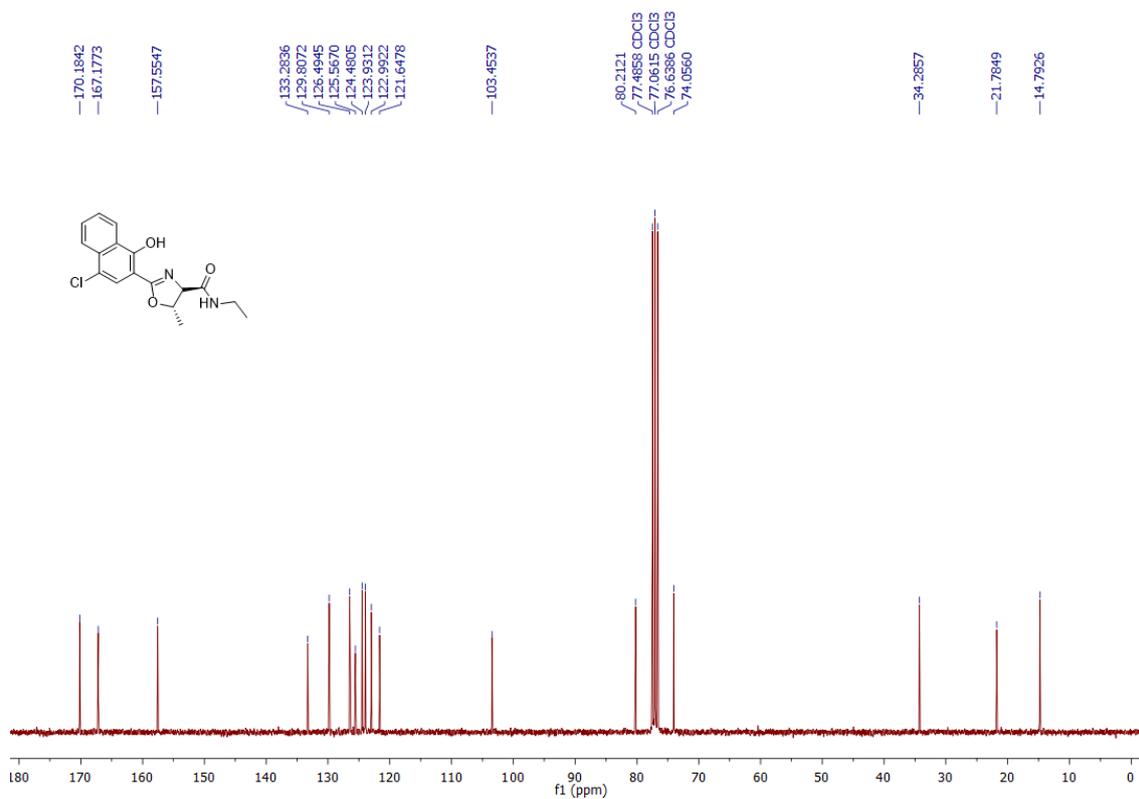
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

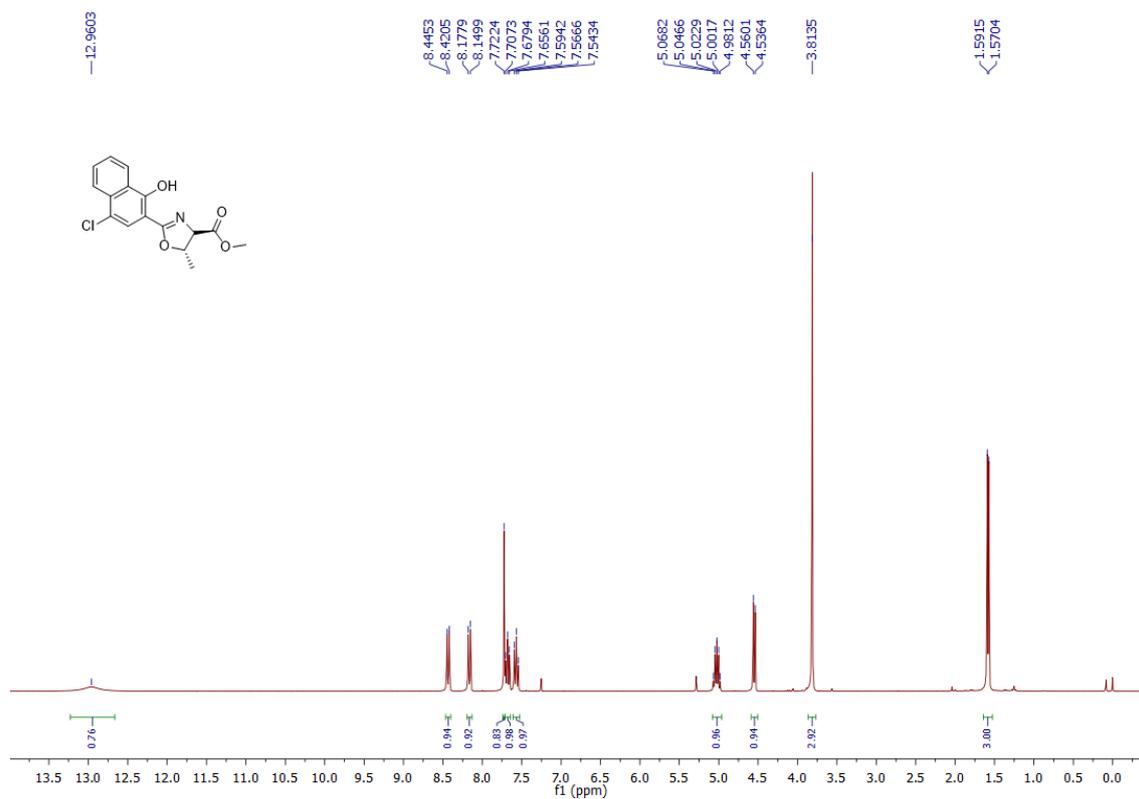
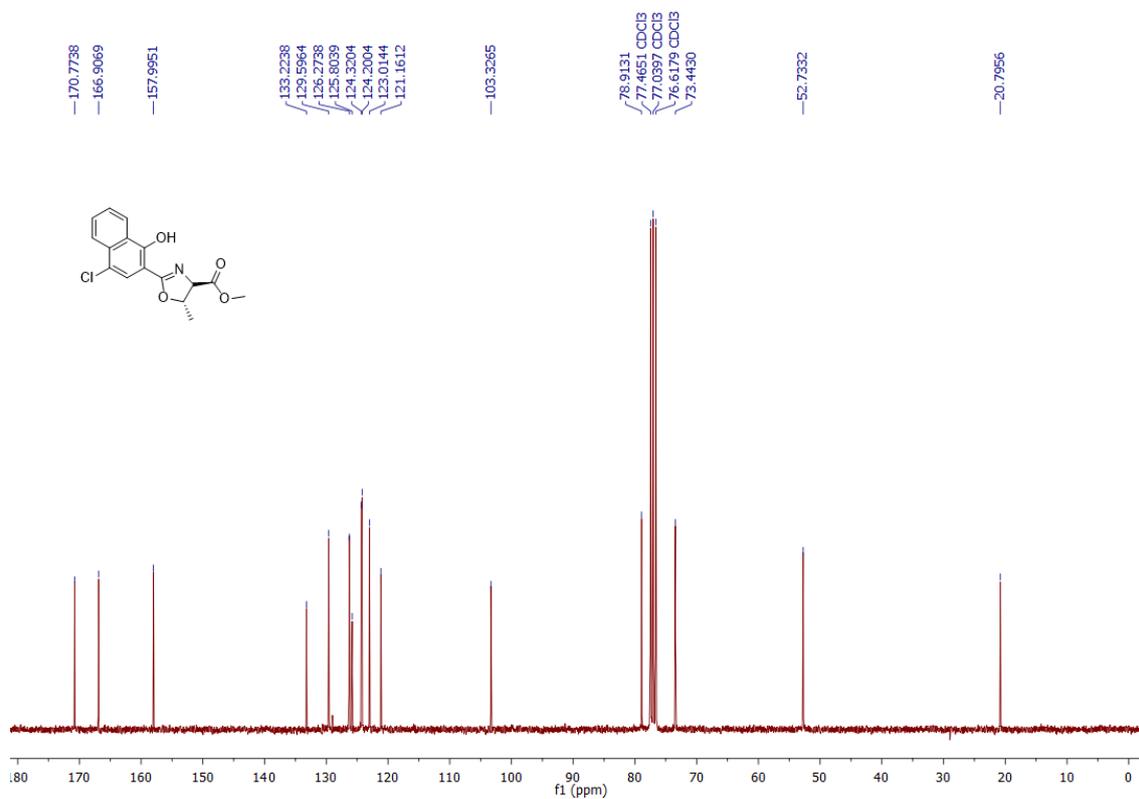


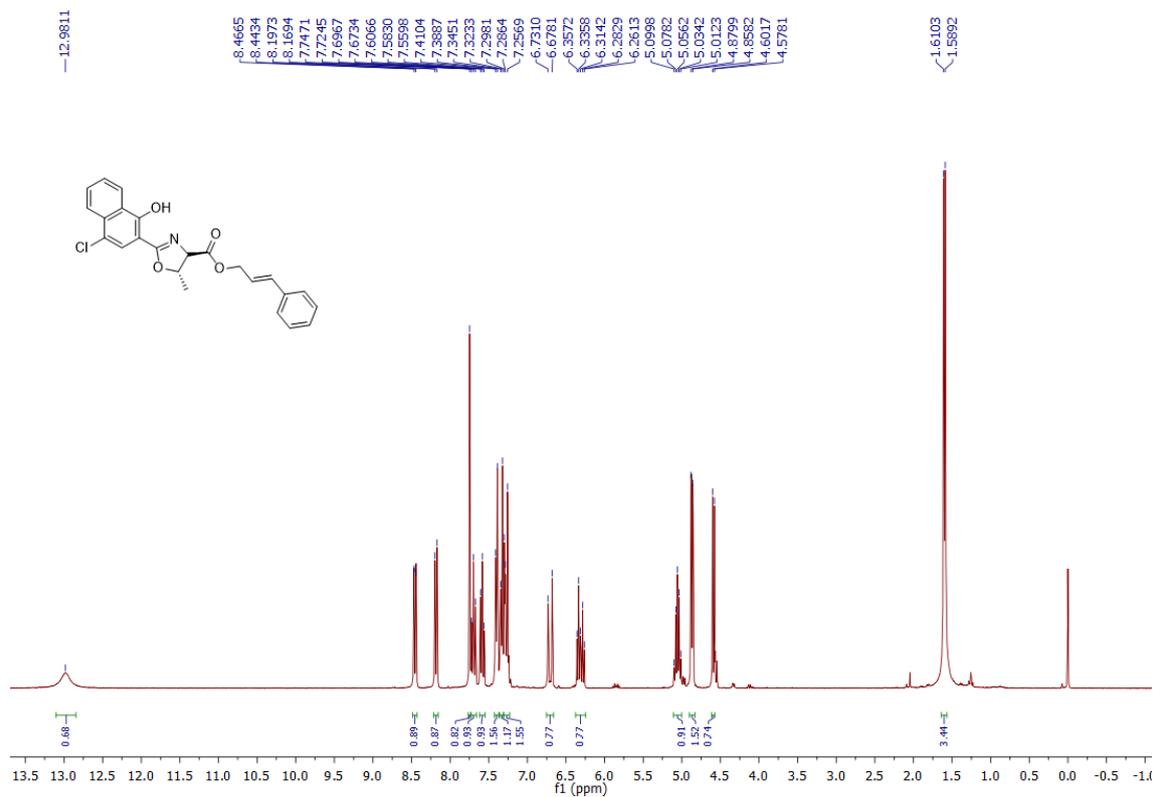
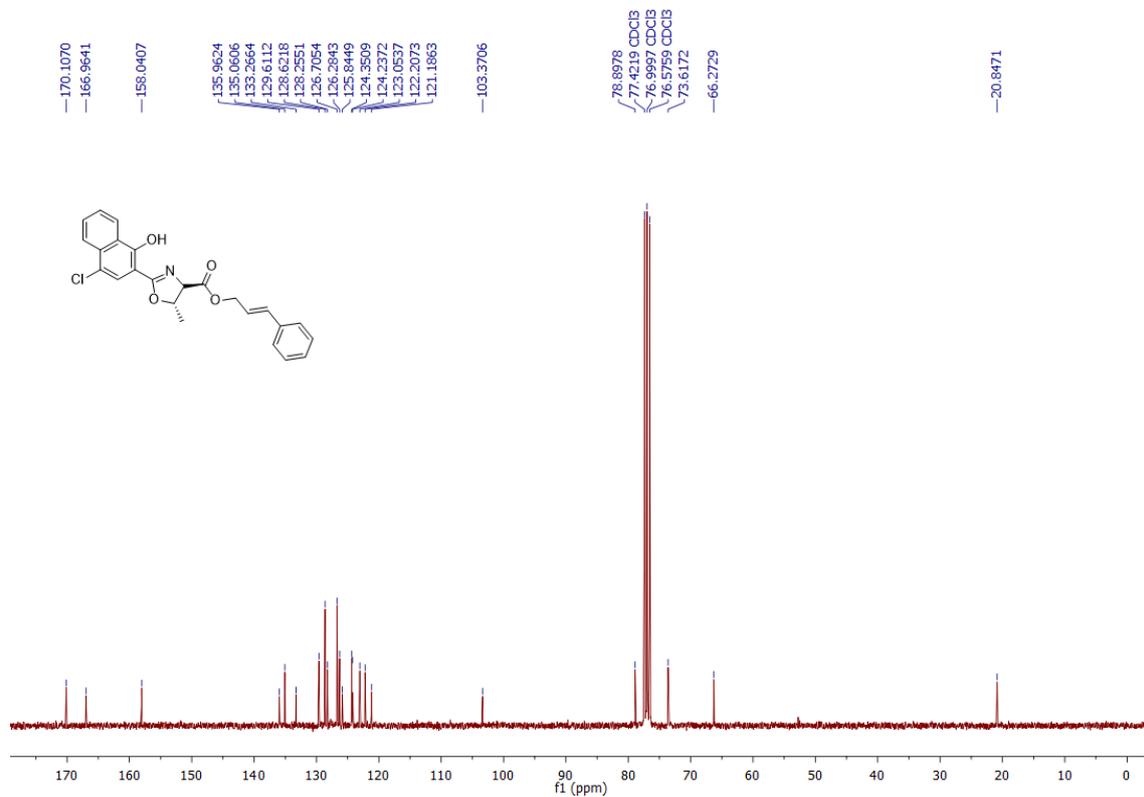
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

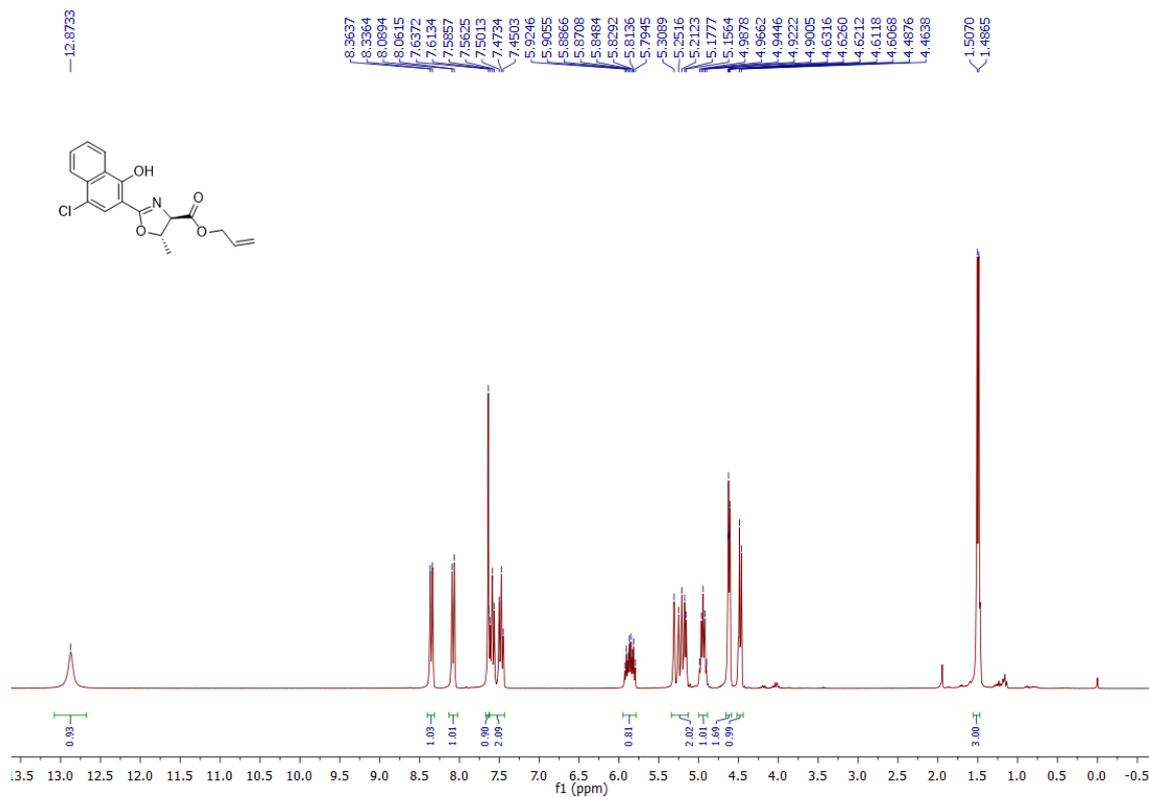
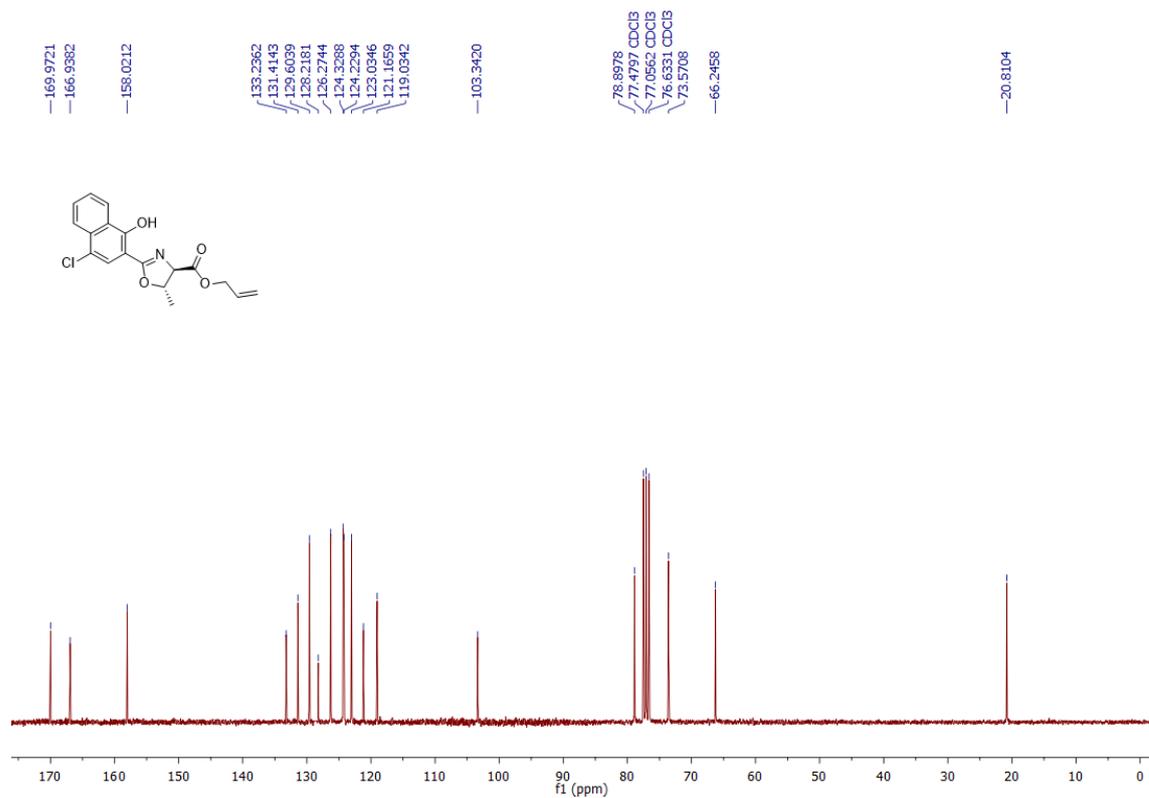
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

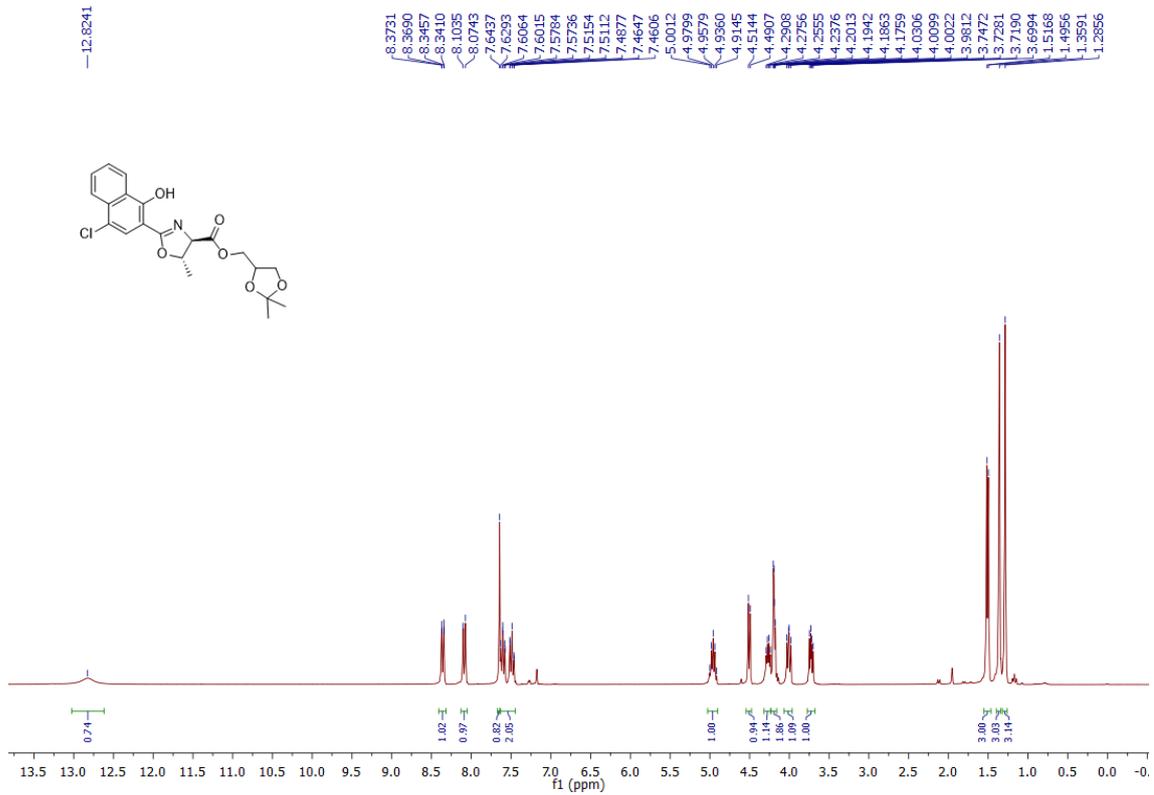
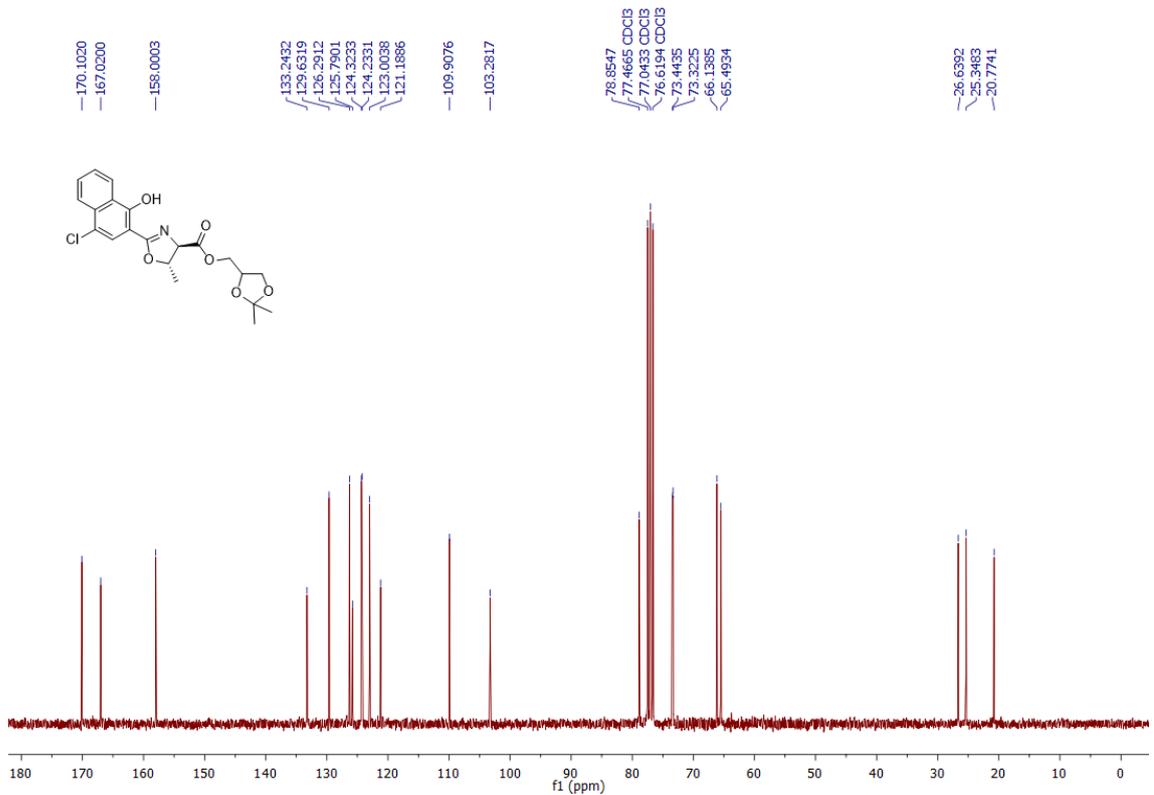
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

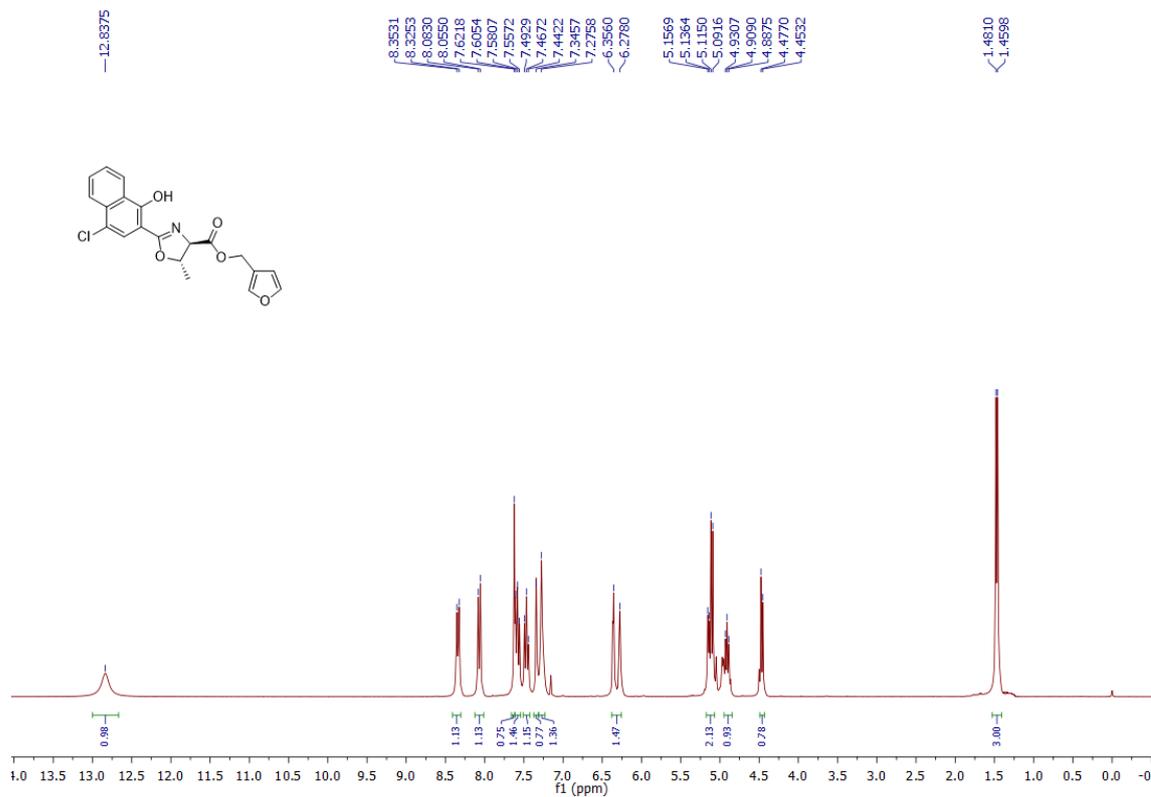
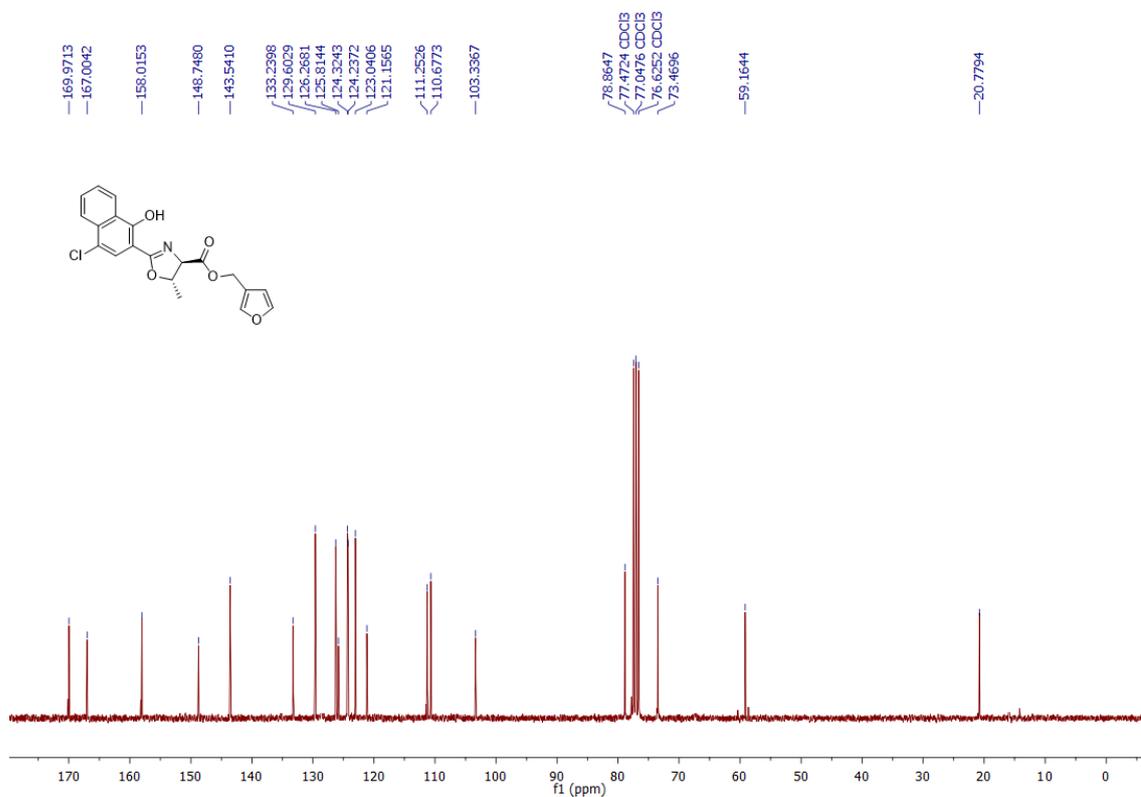
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

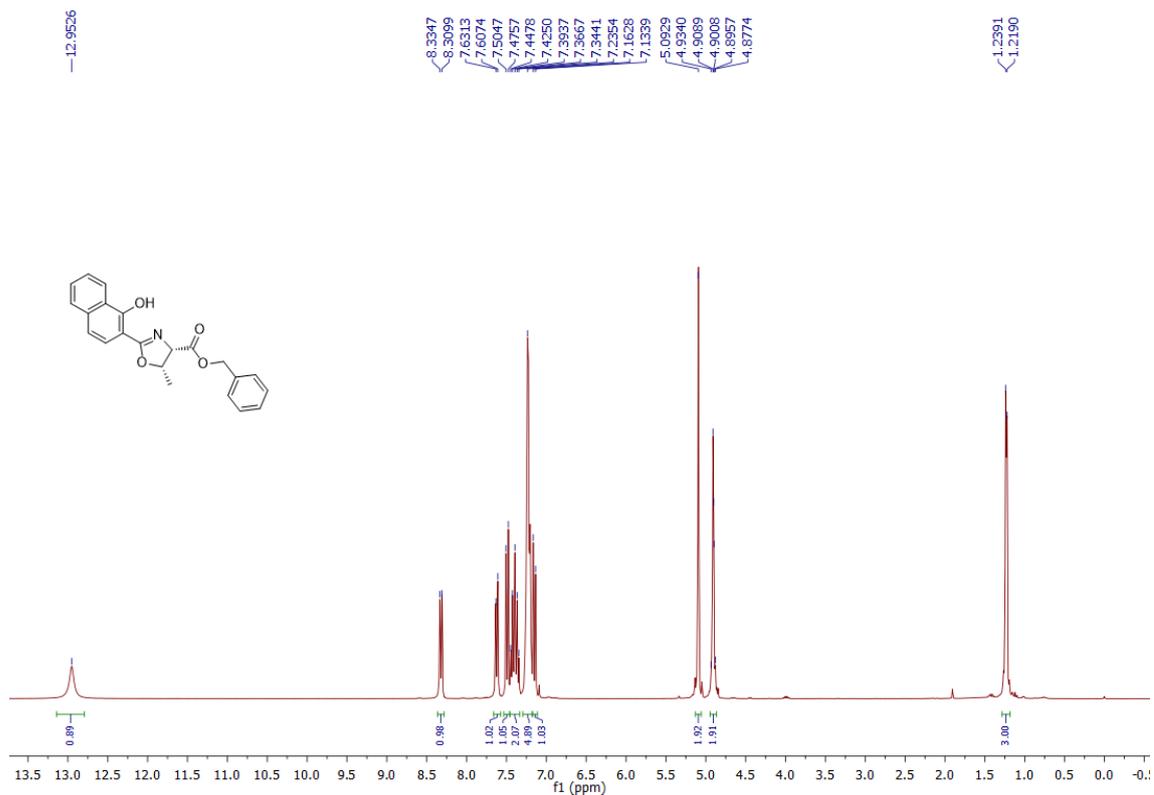
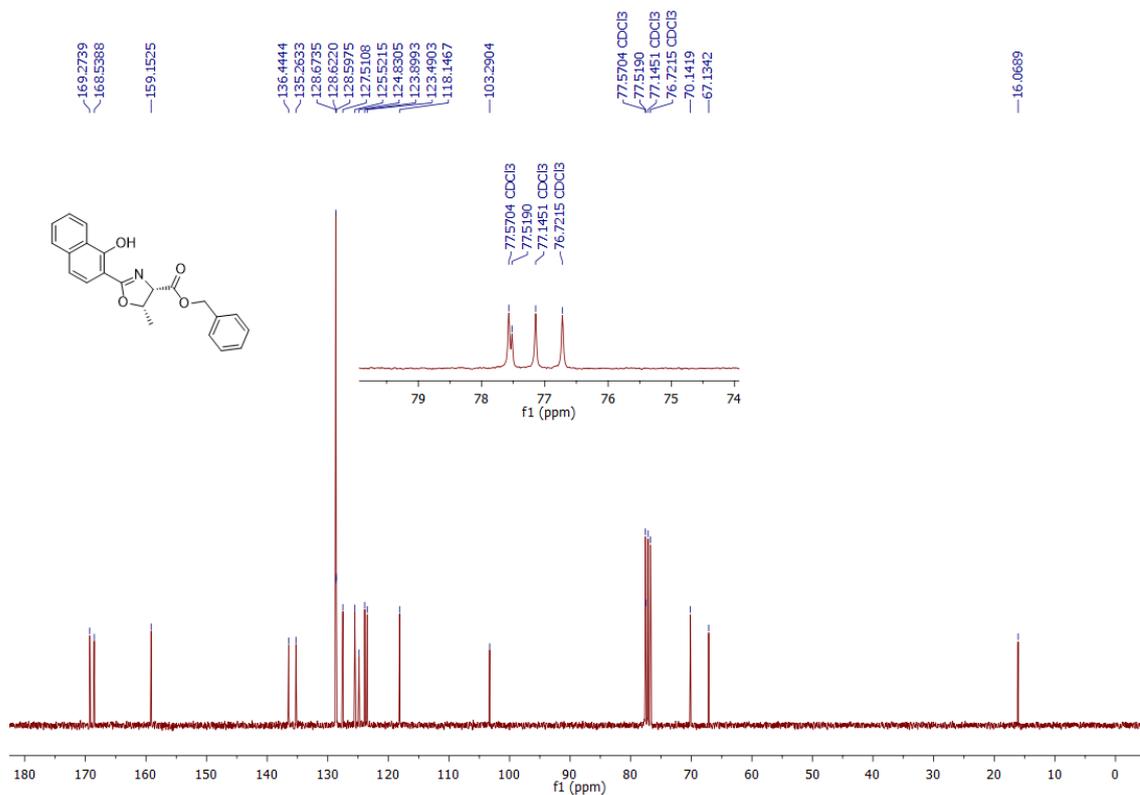
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

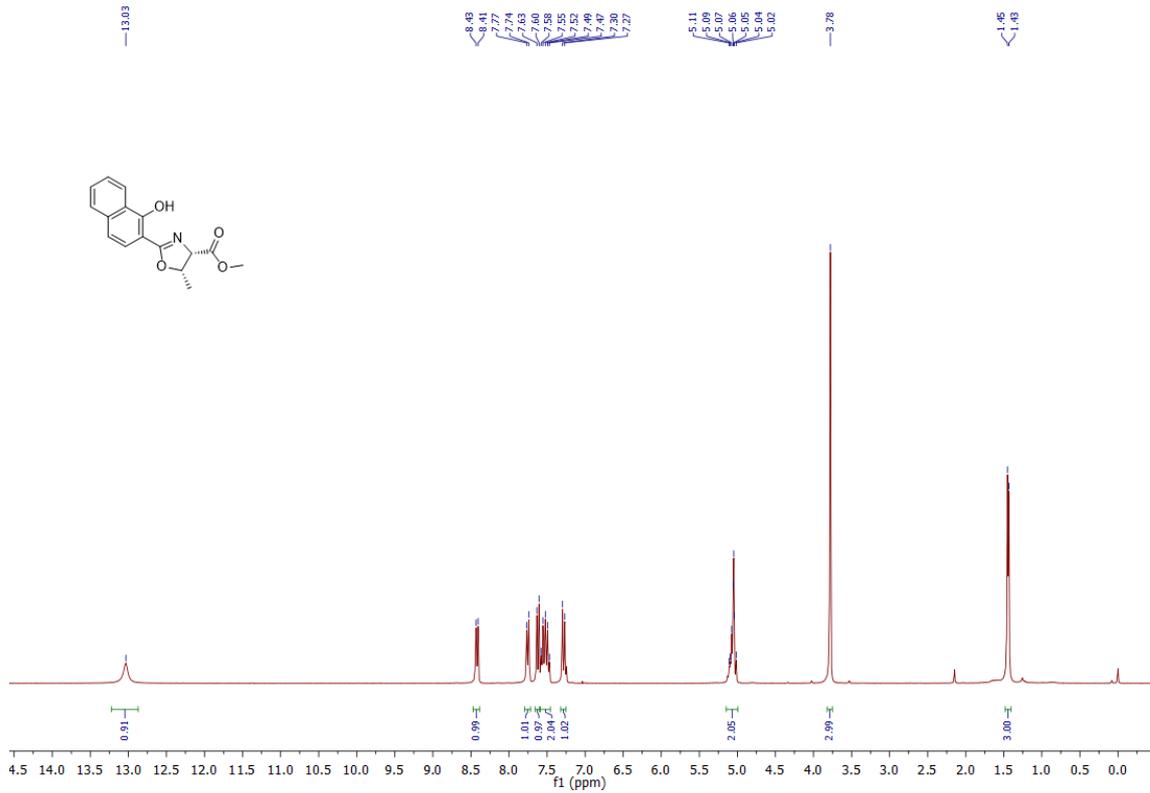
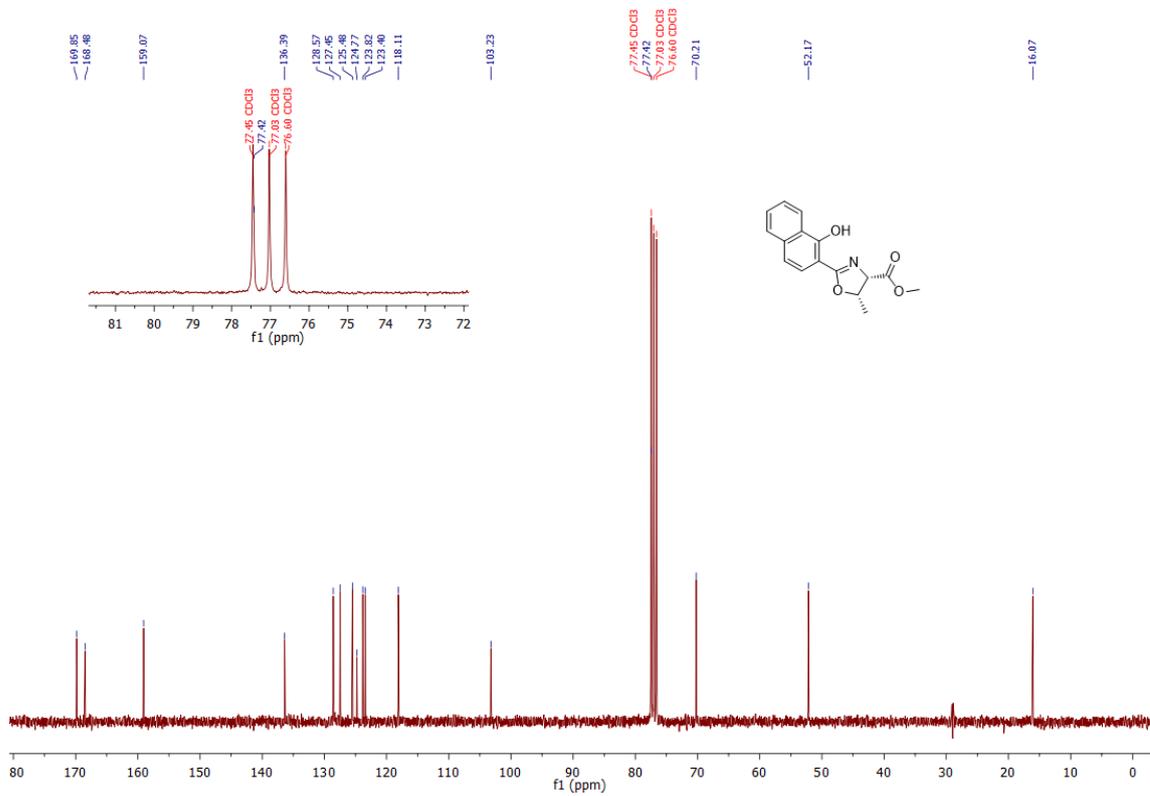
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

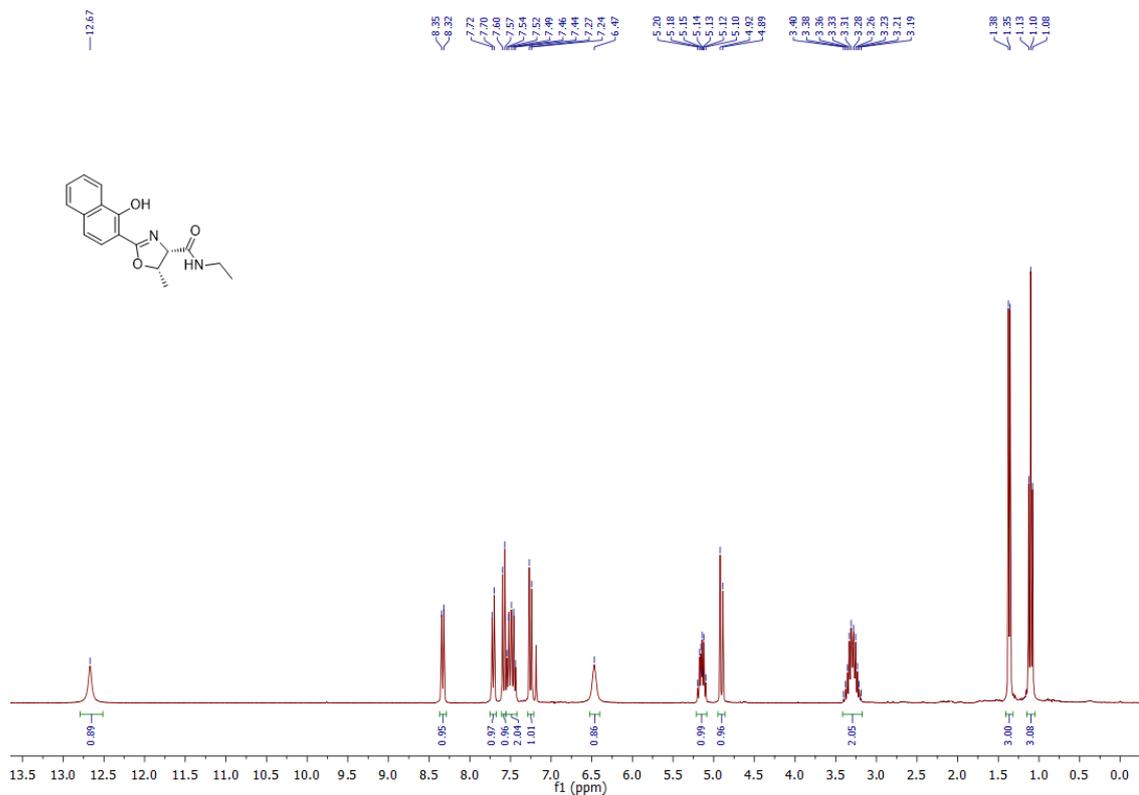
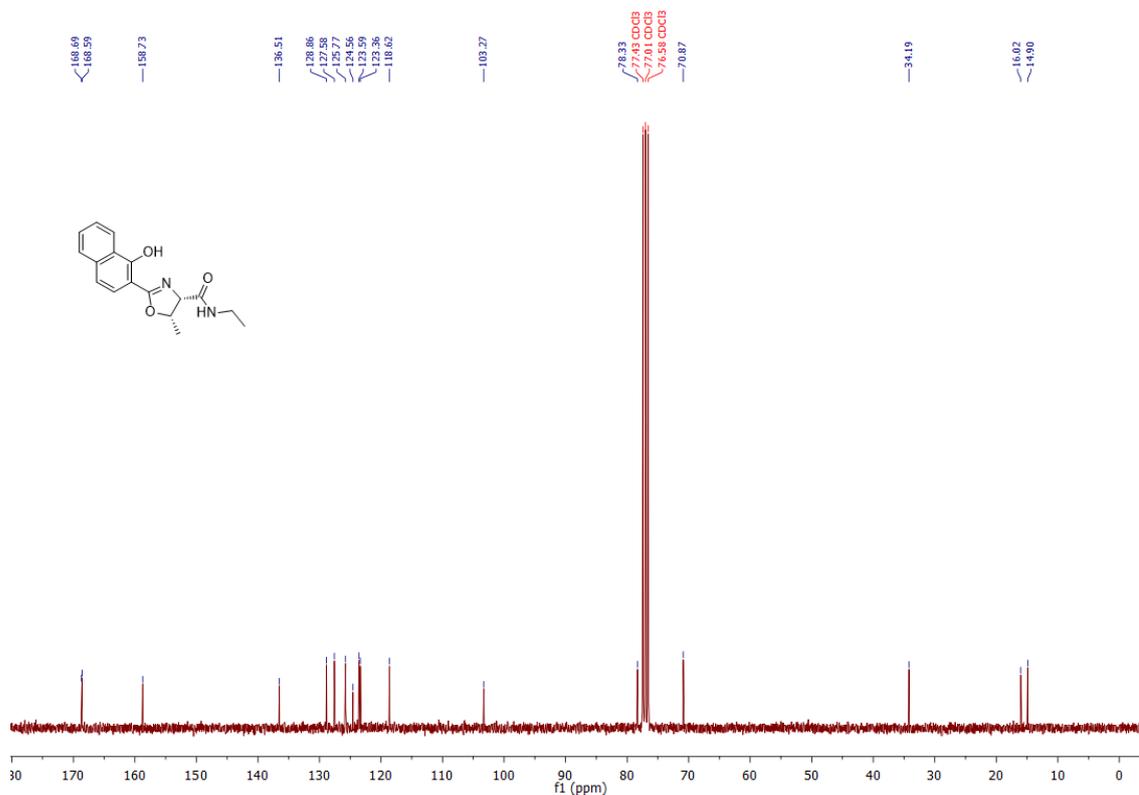
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

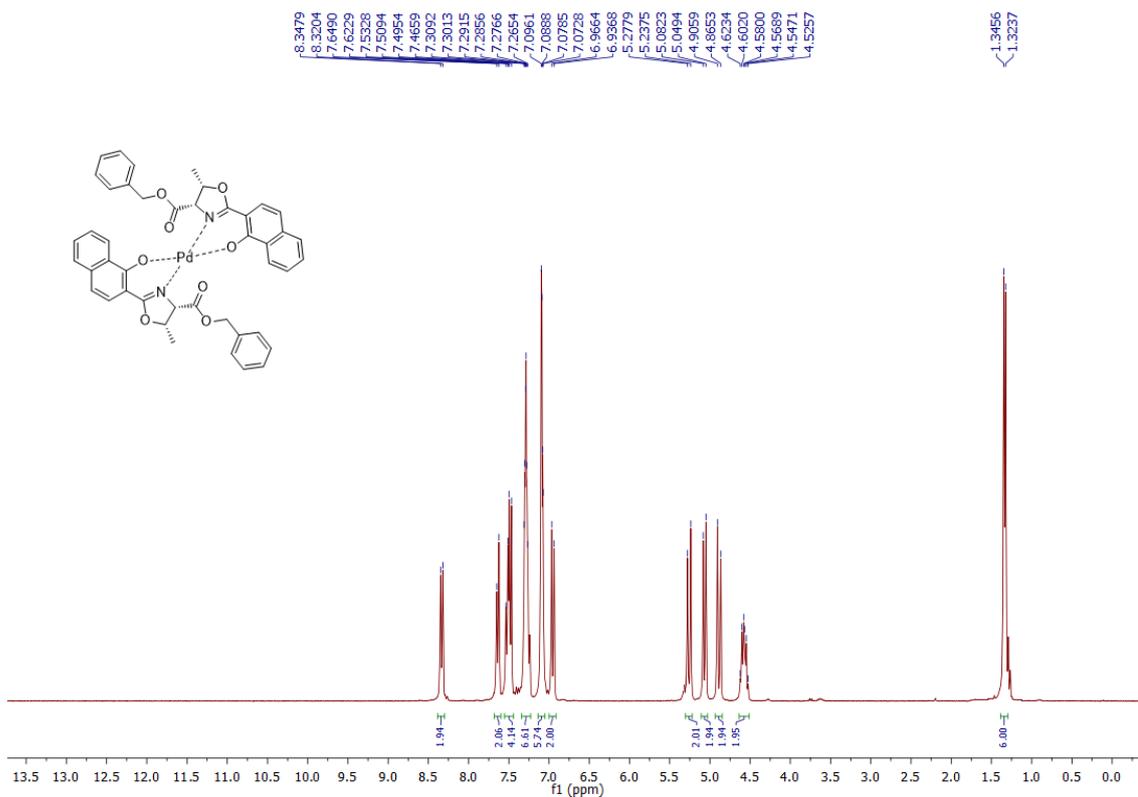
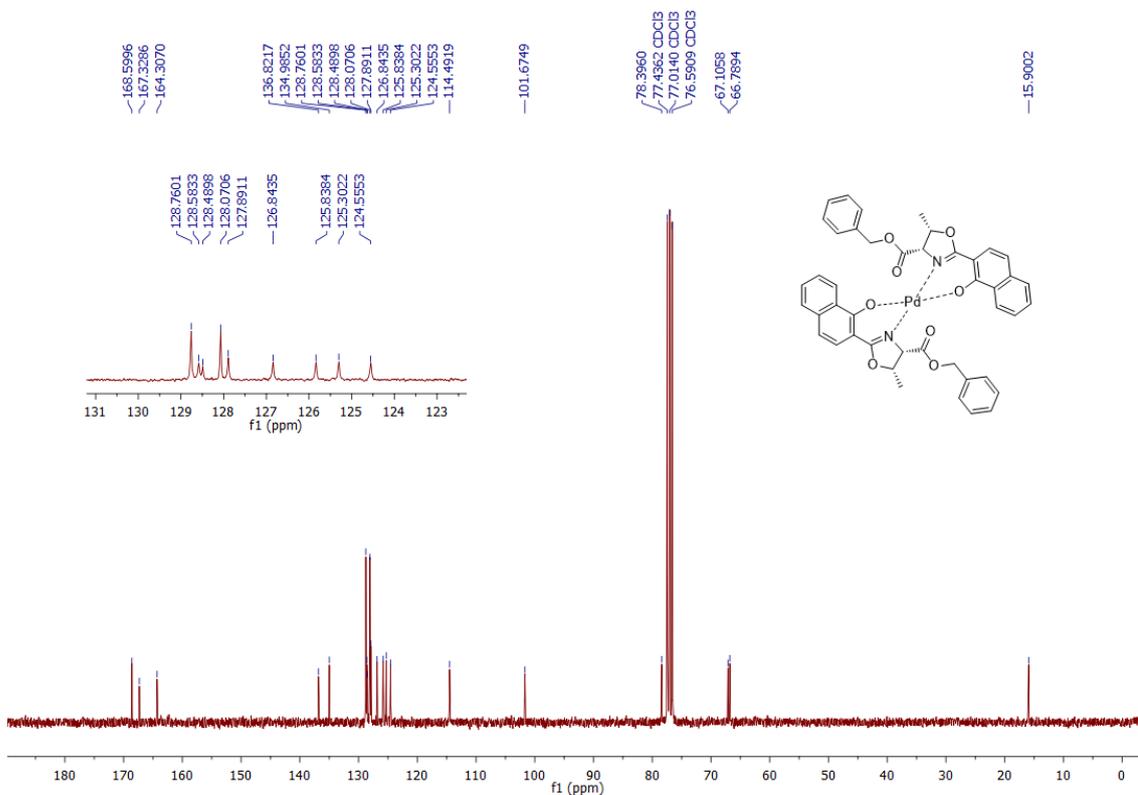
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

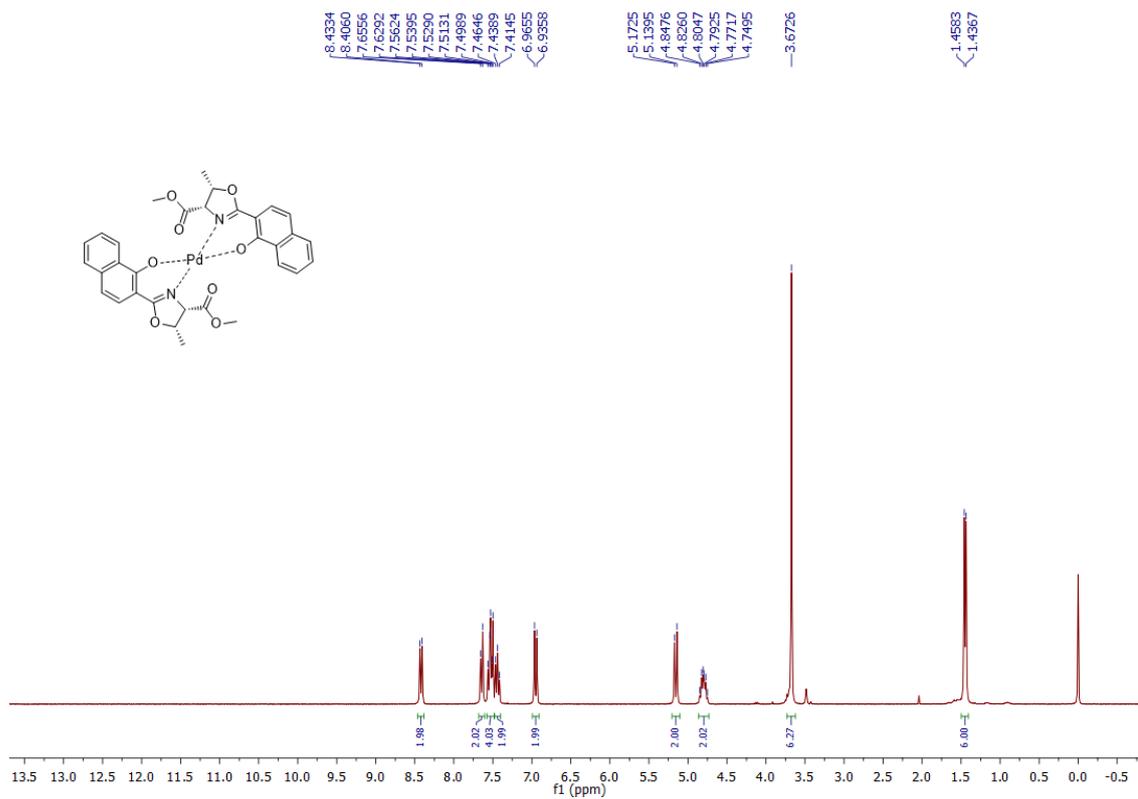
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

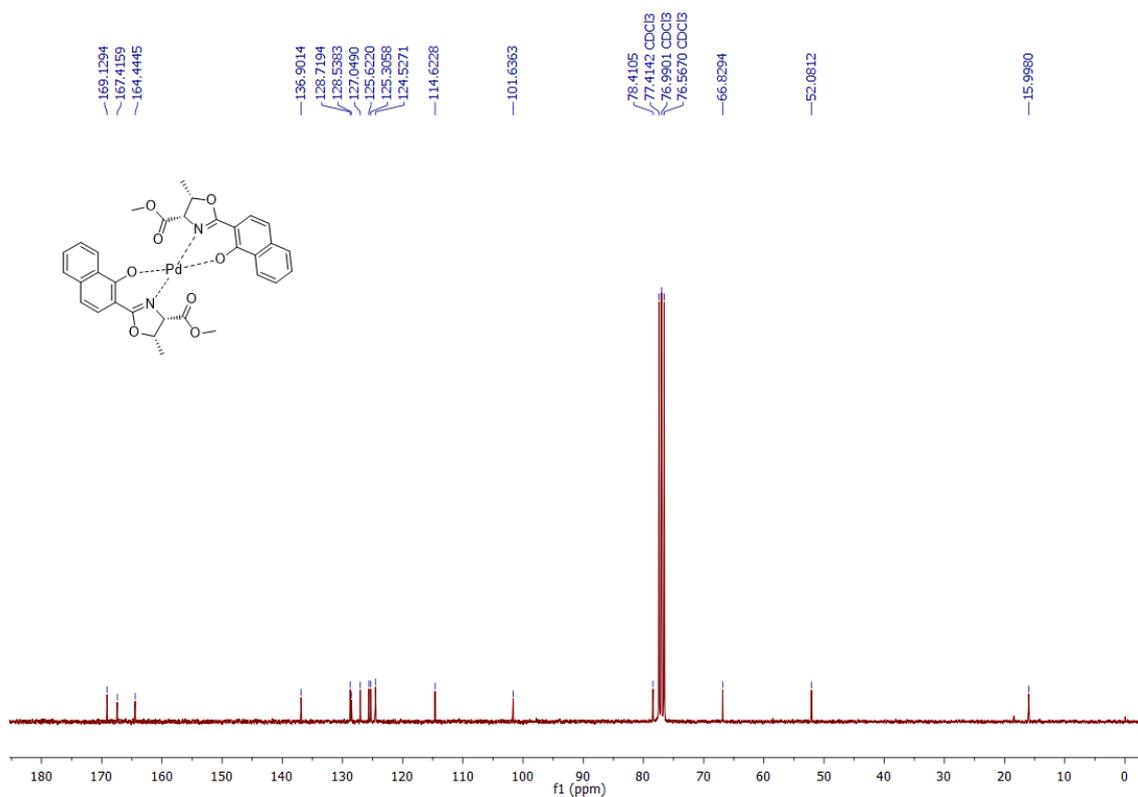
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

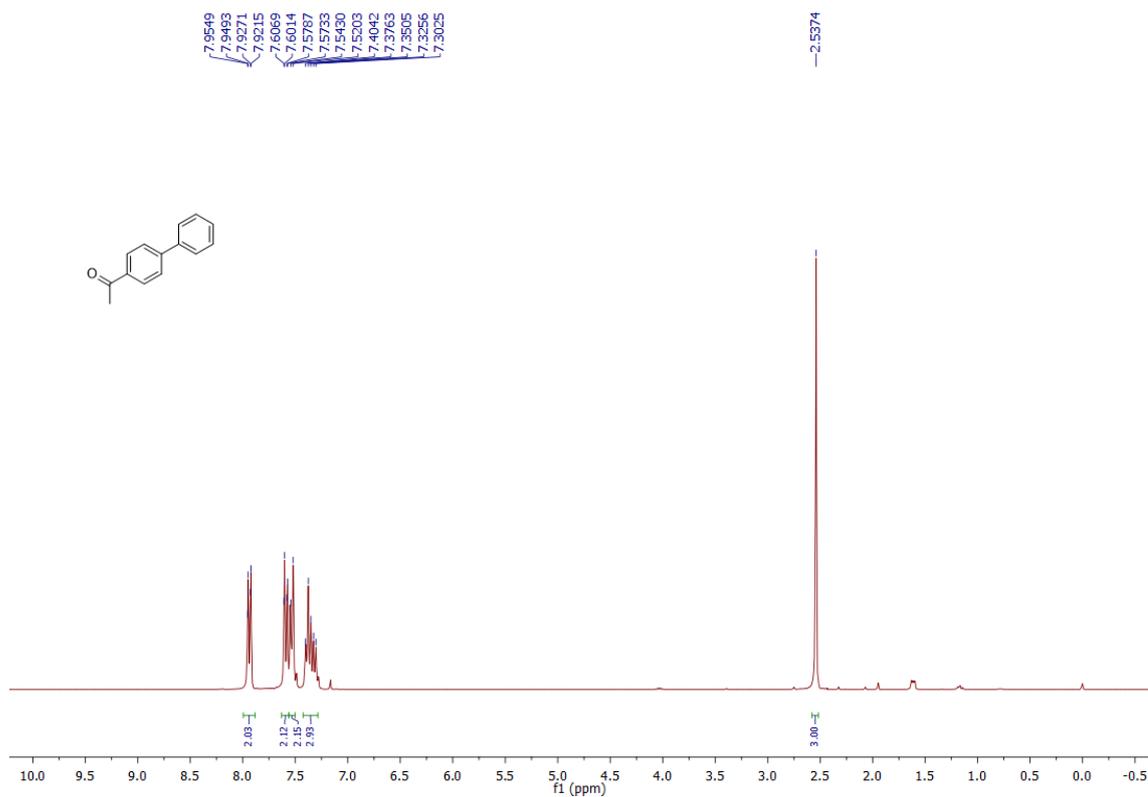
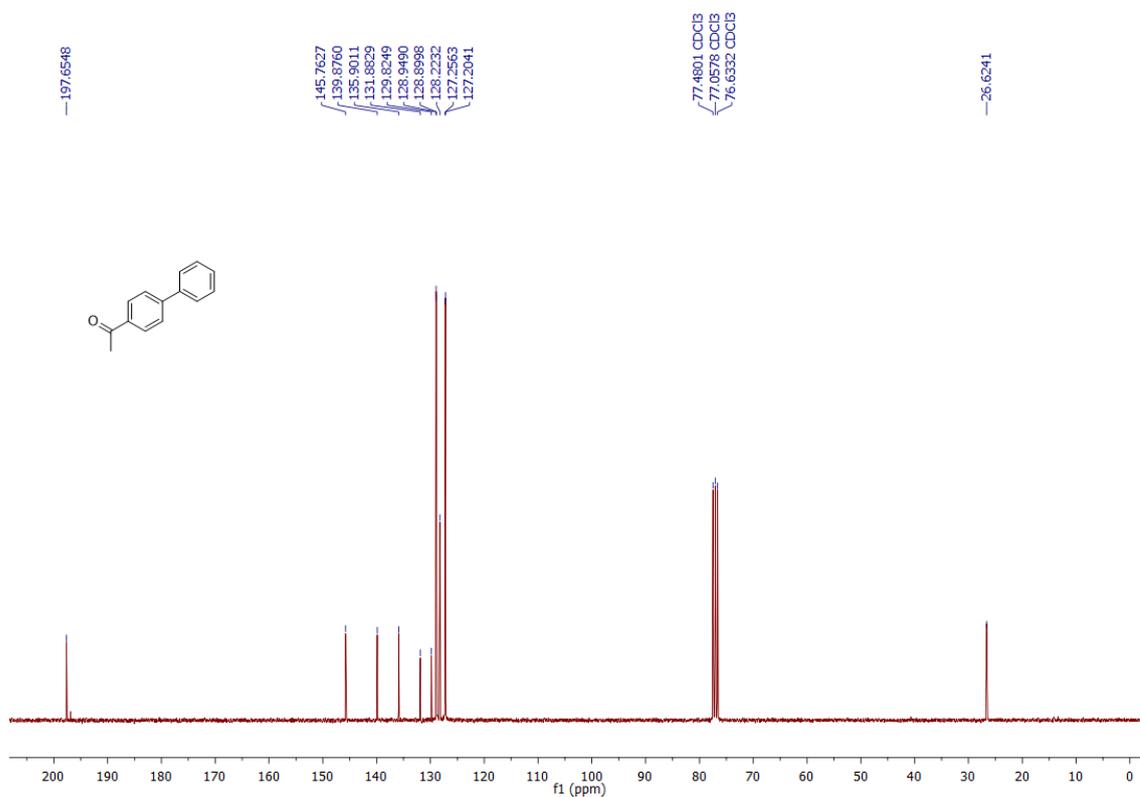
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto complexo **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto complexo **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

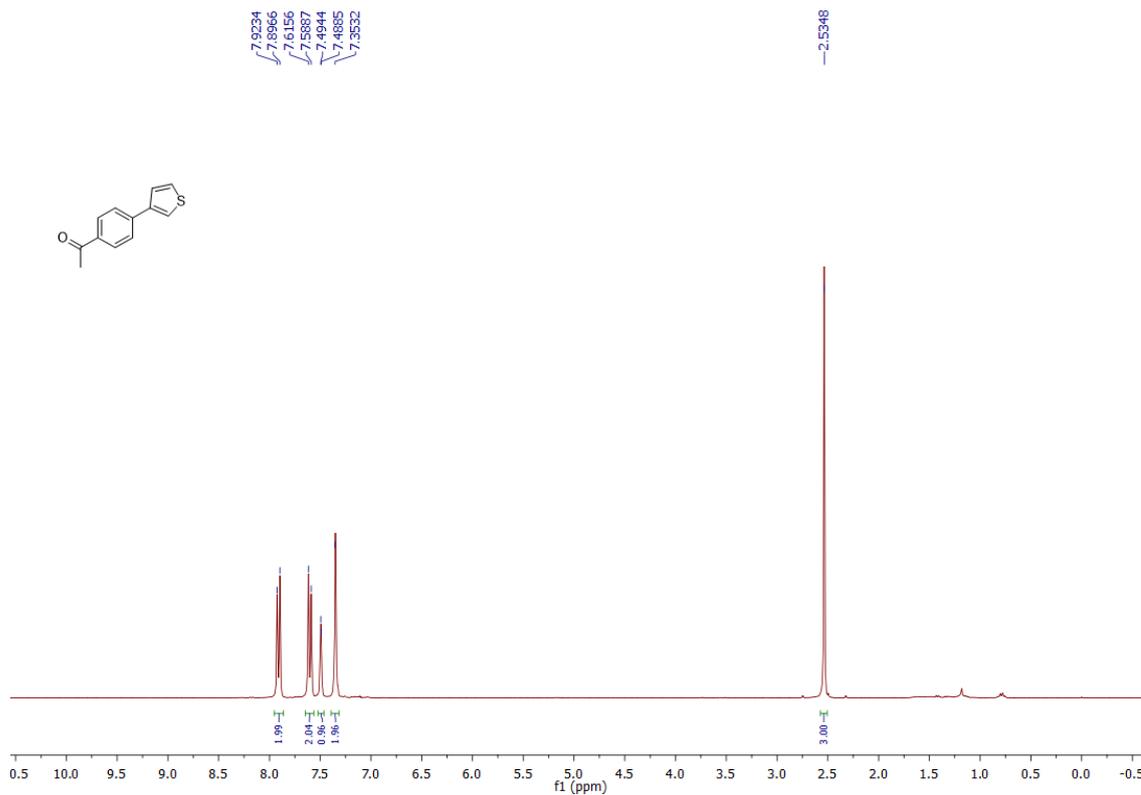
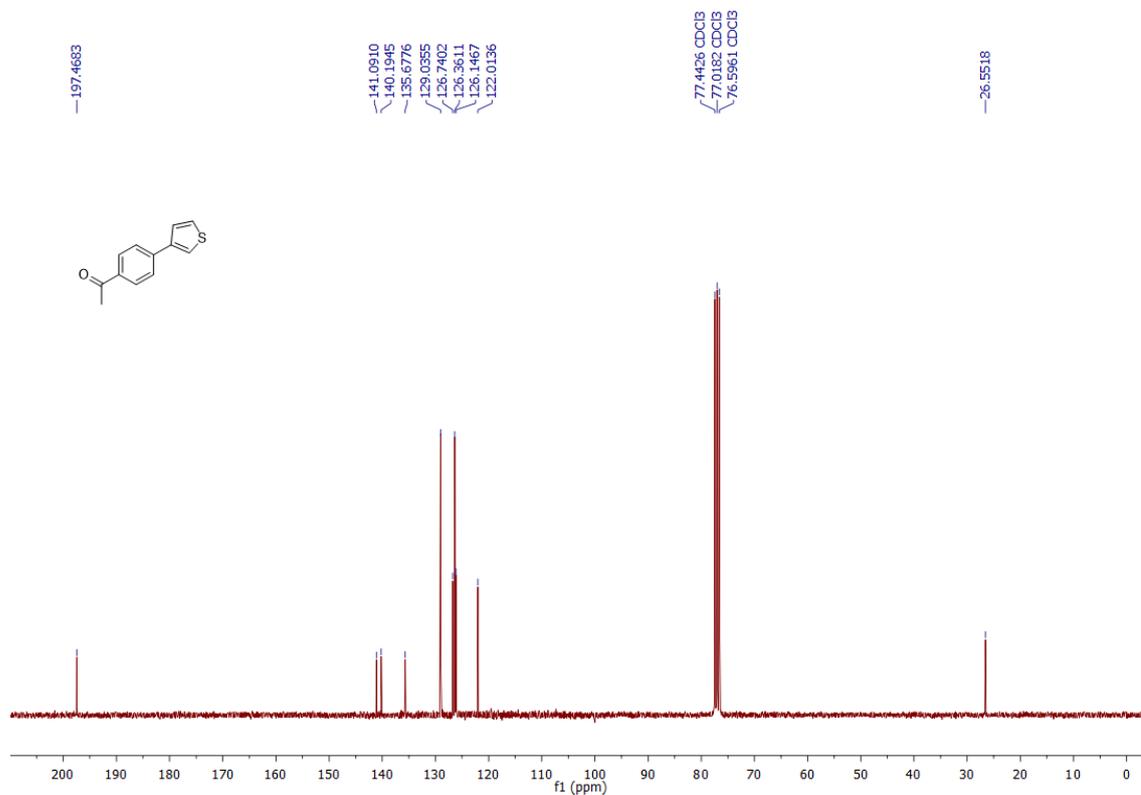
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto complexo **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

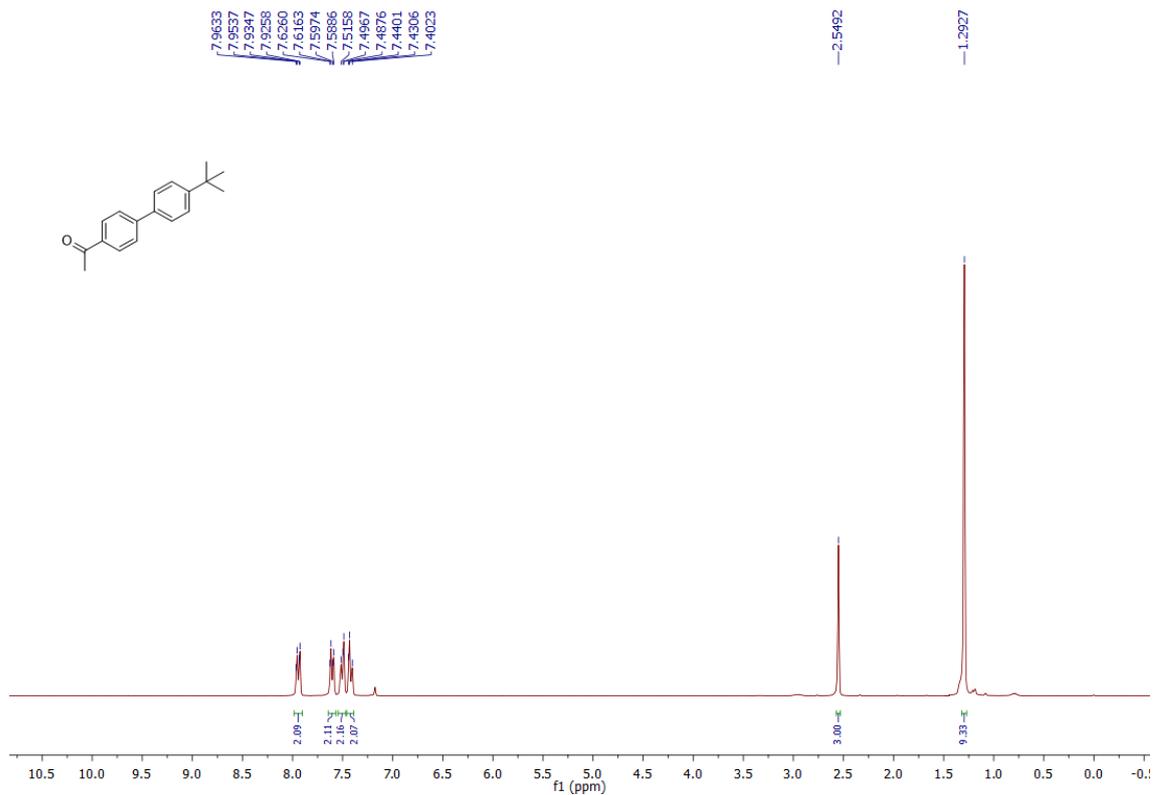
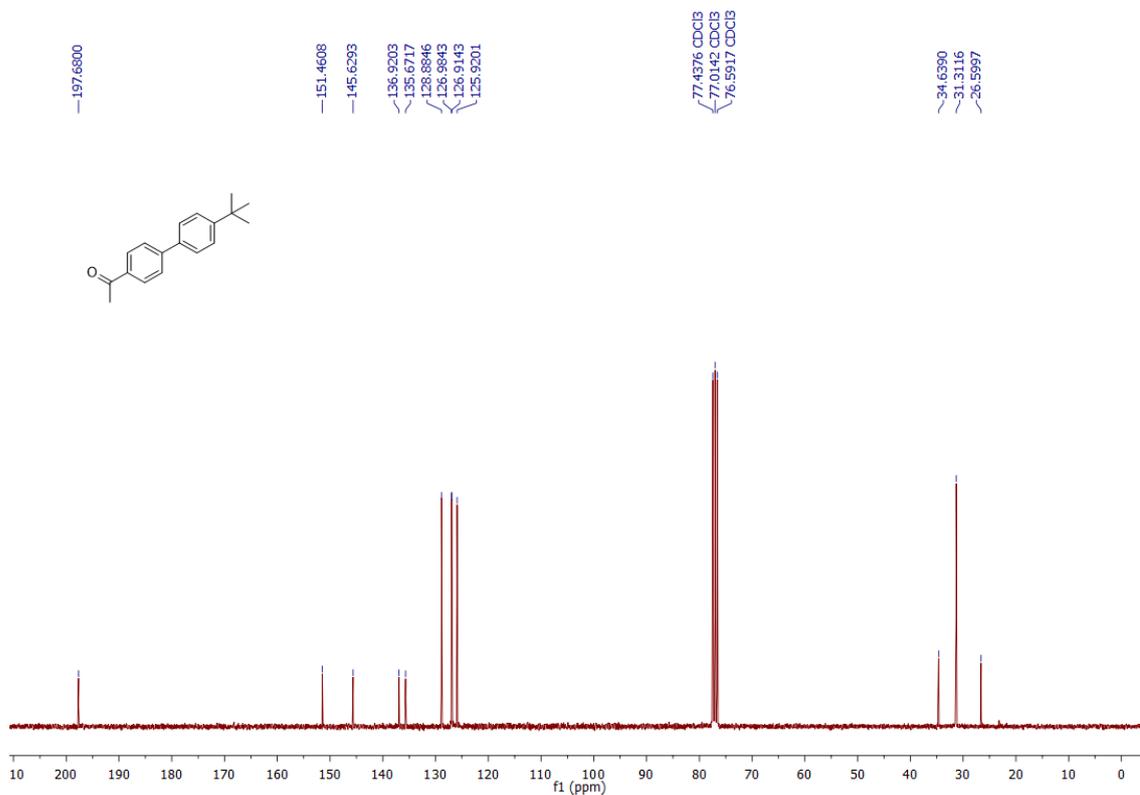


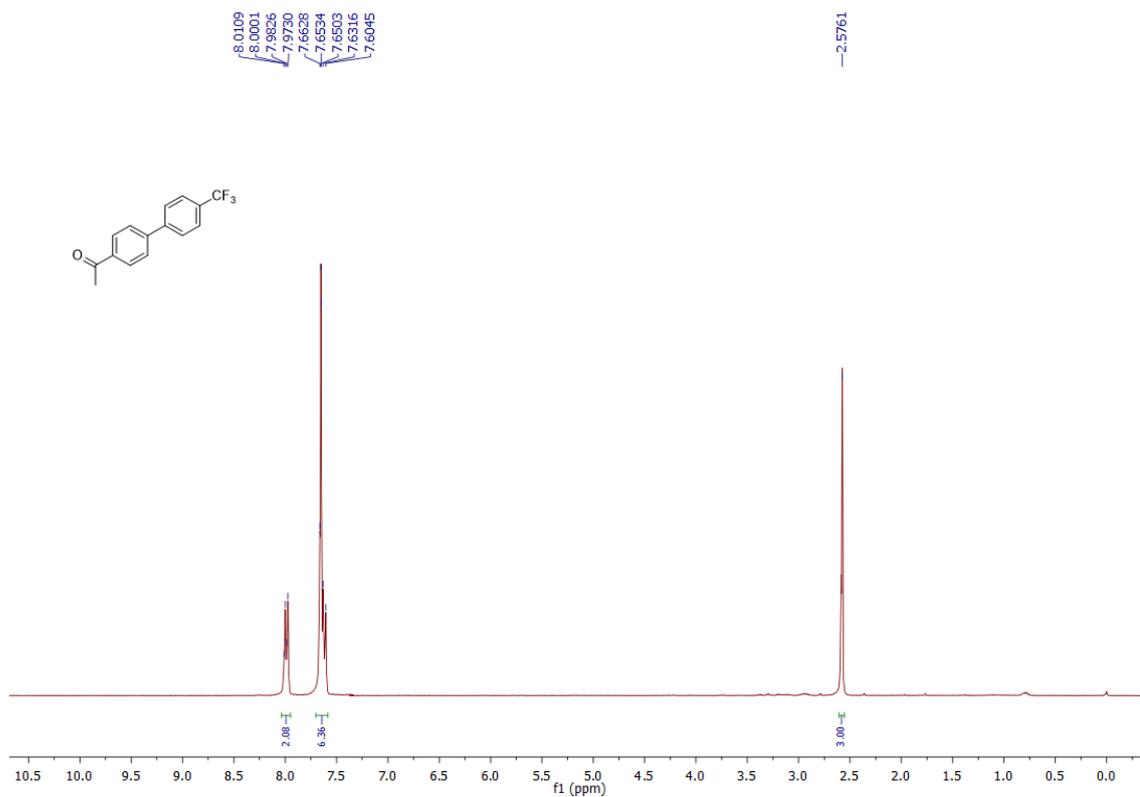
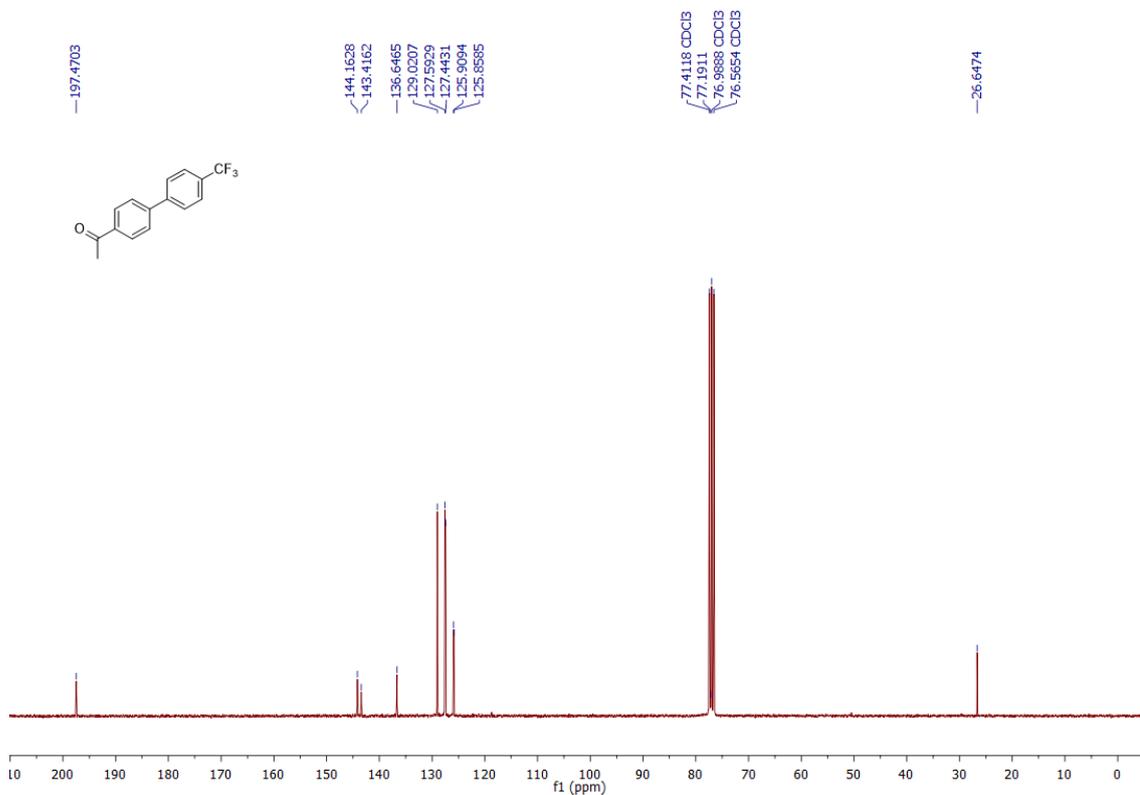
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto complexo **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

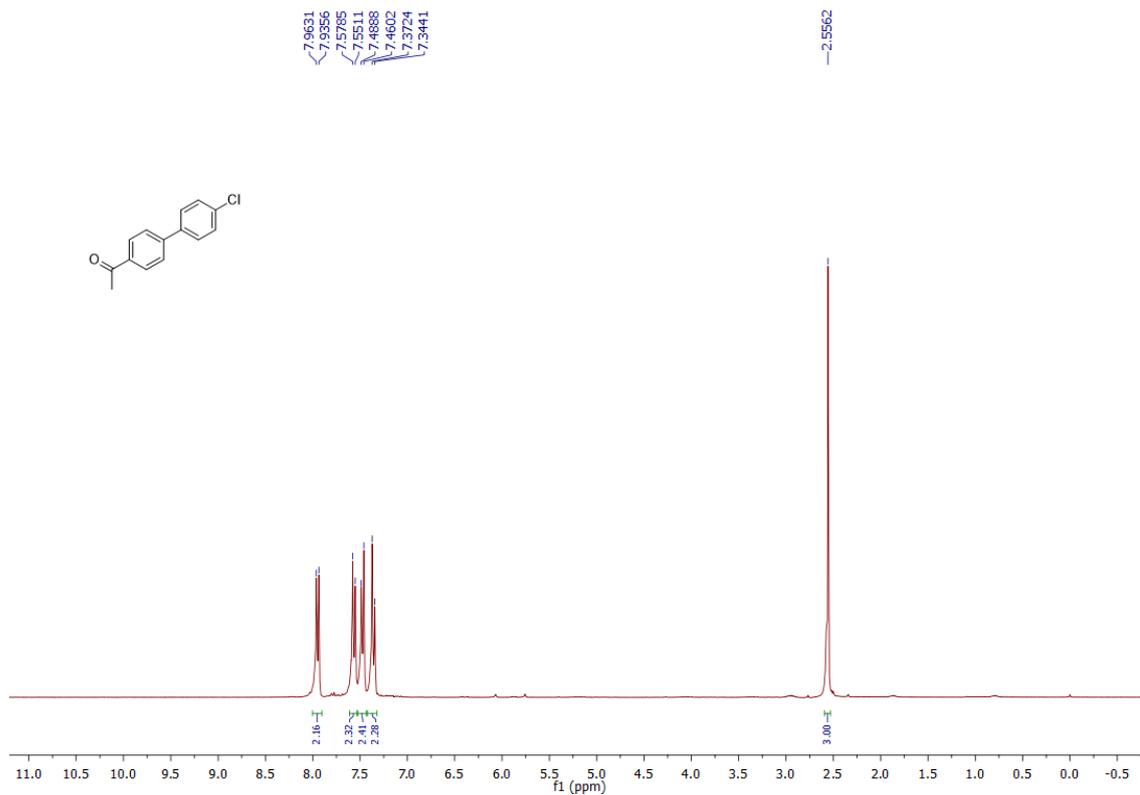
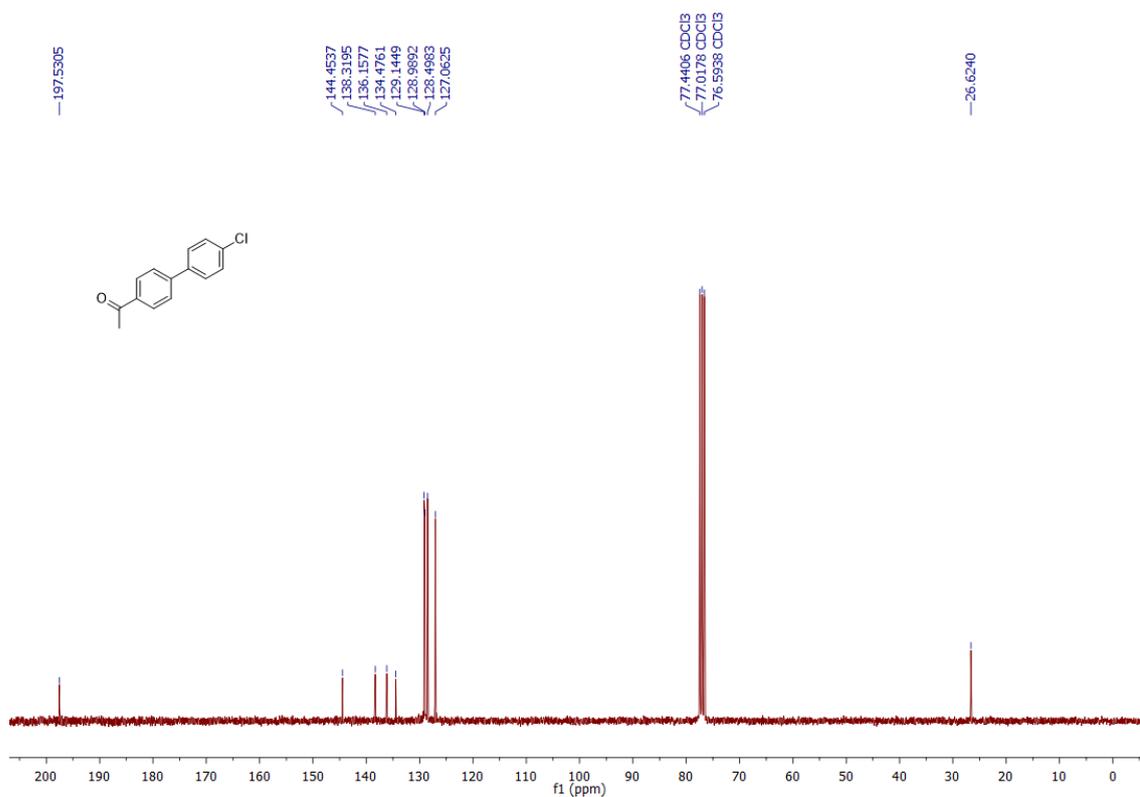


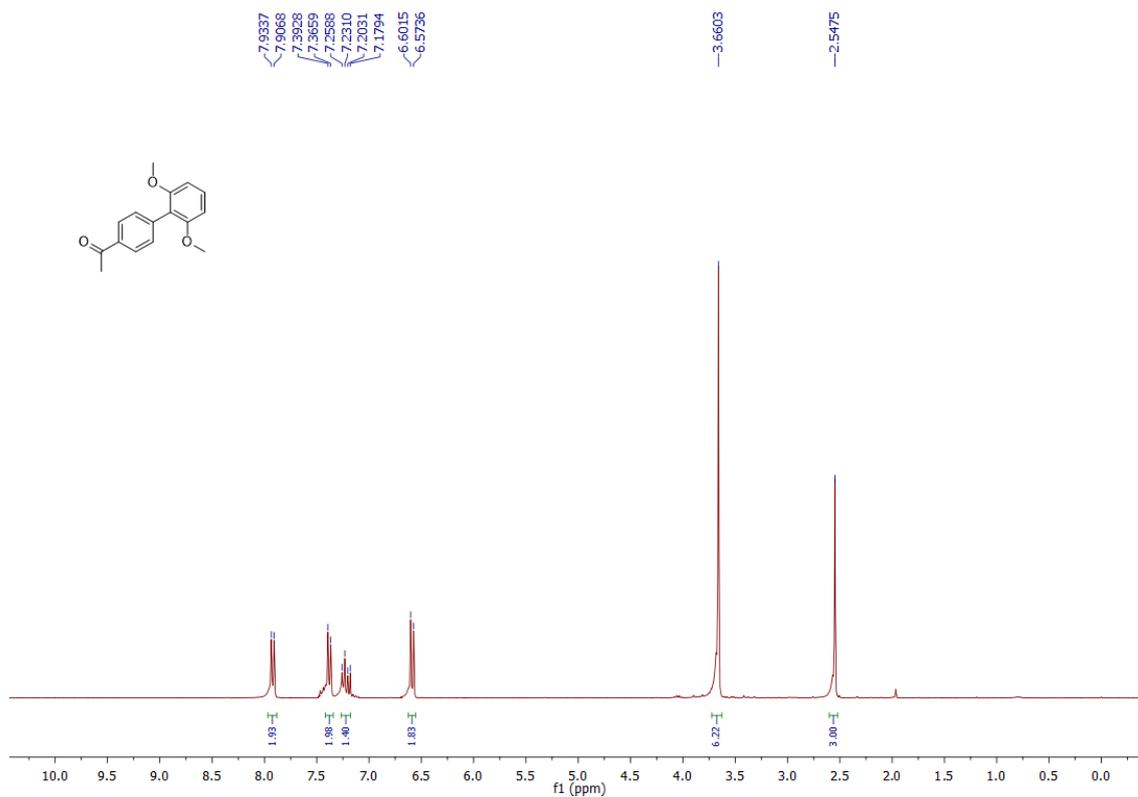
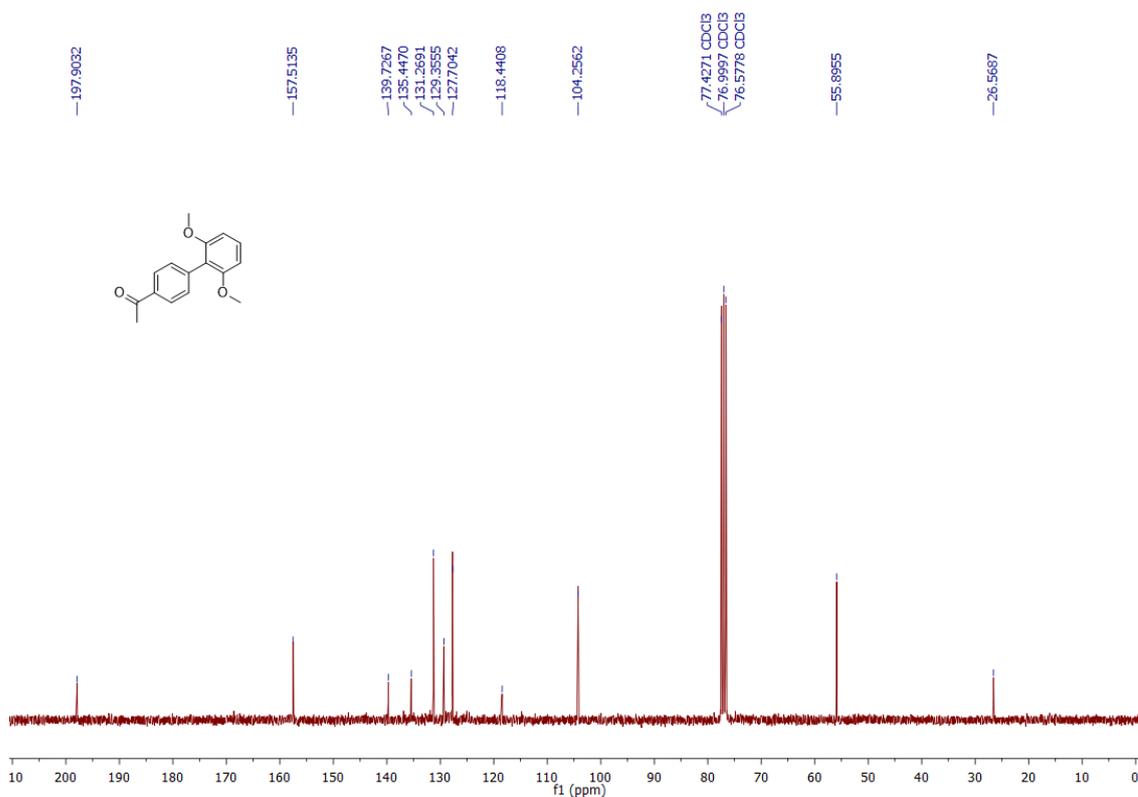
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

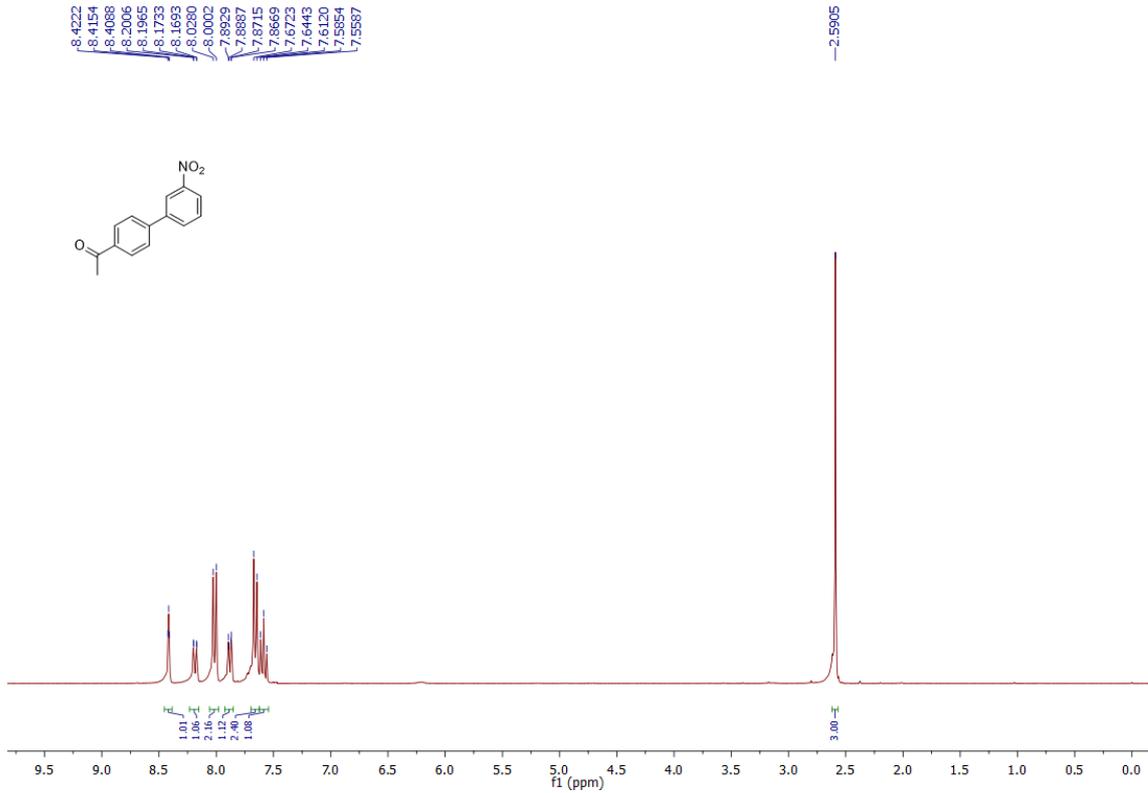
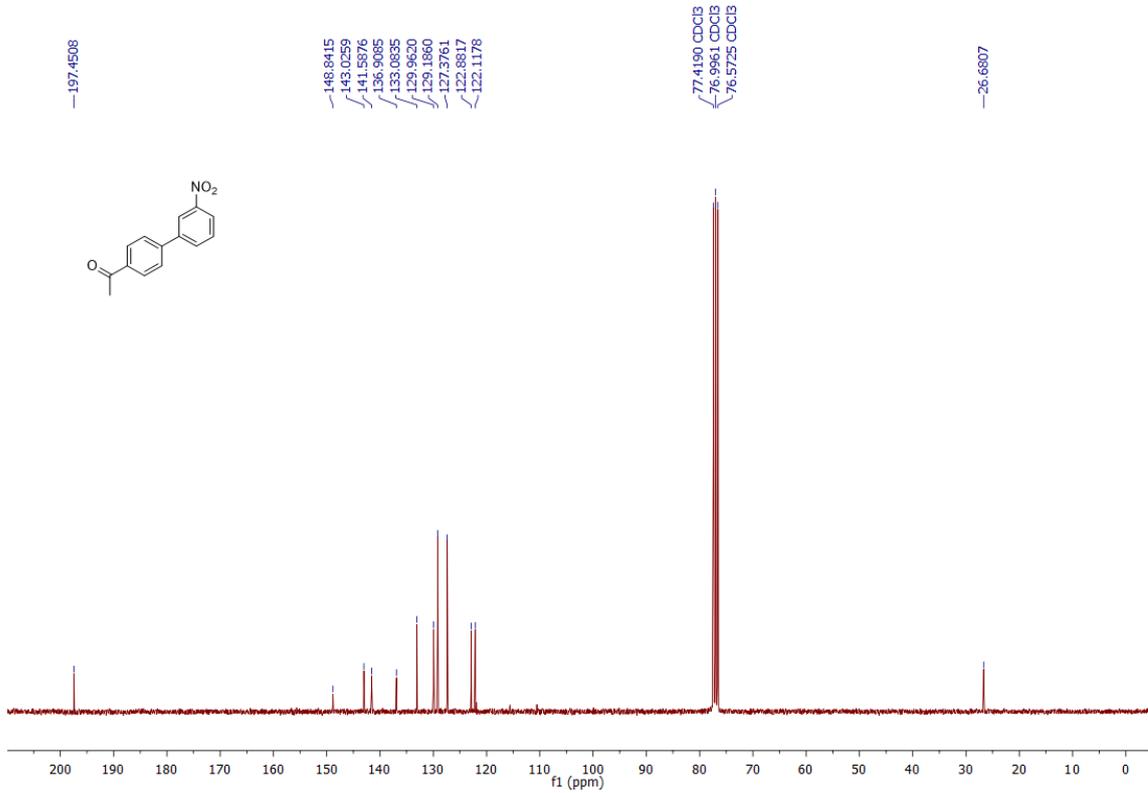
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

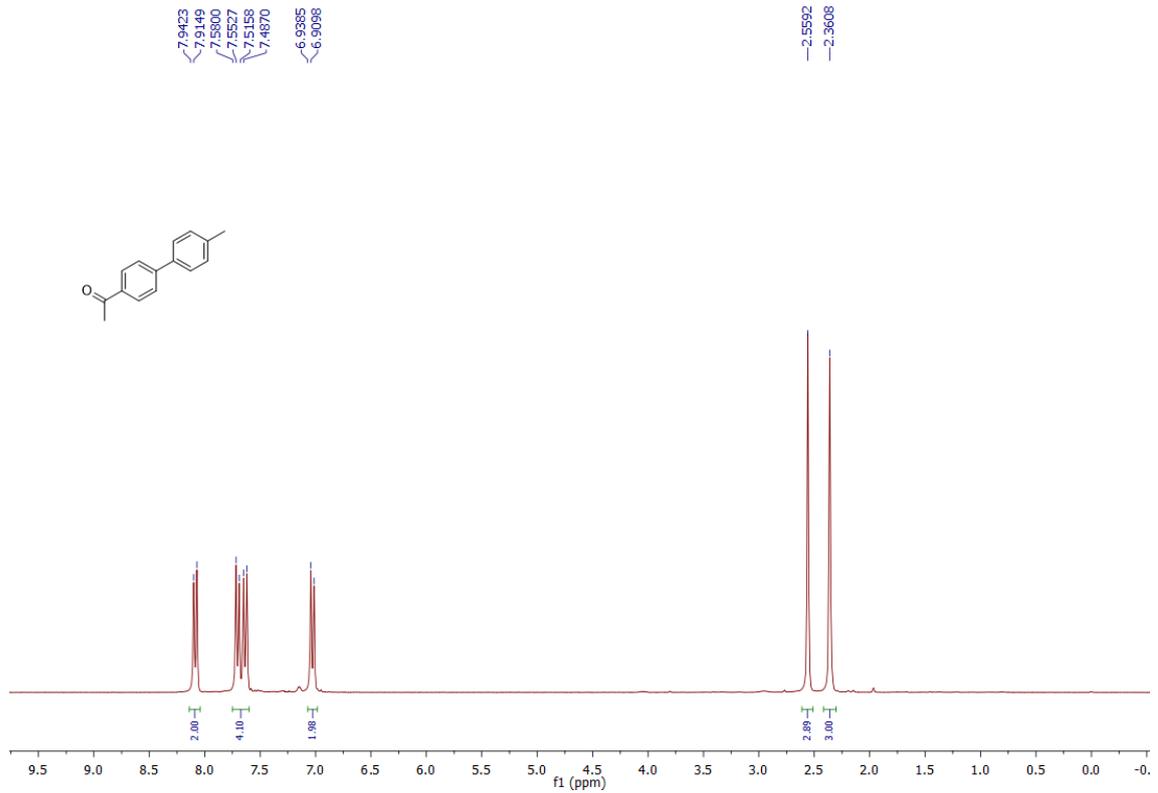
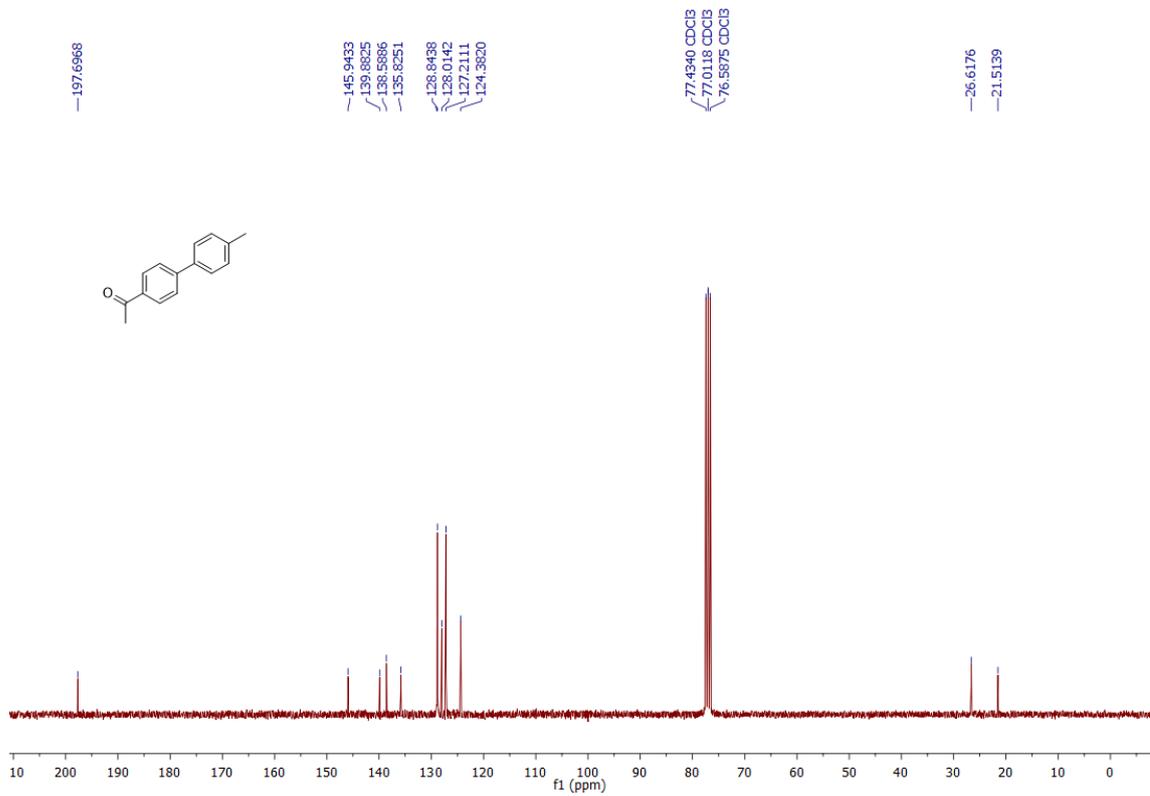
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

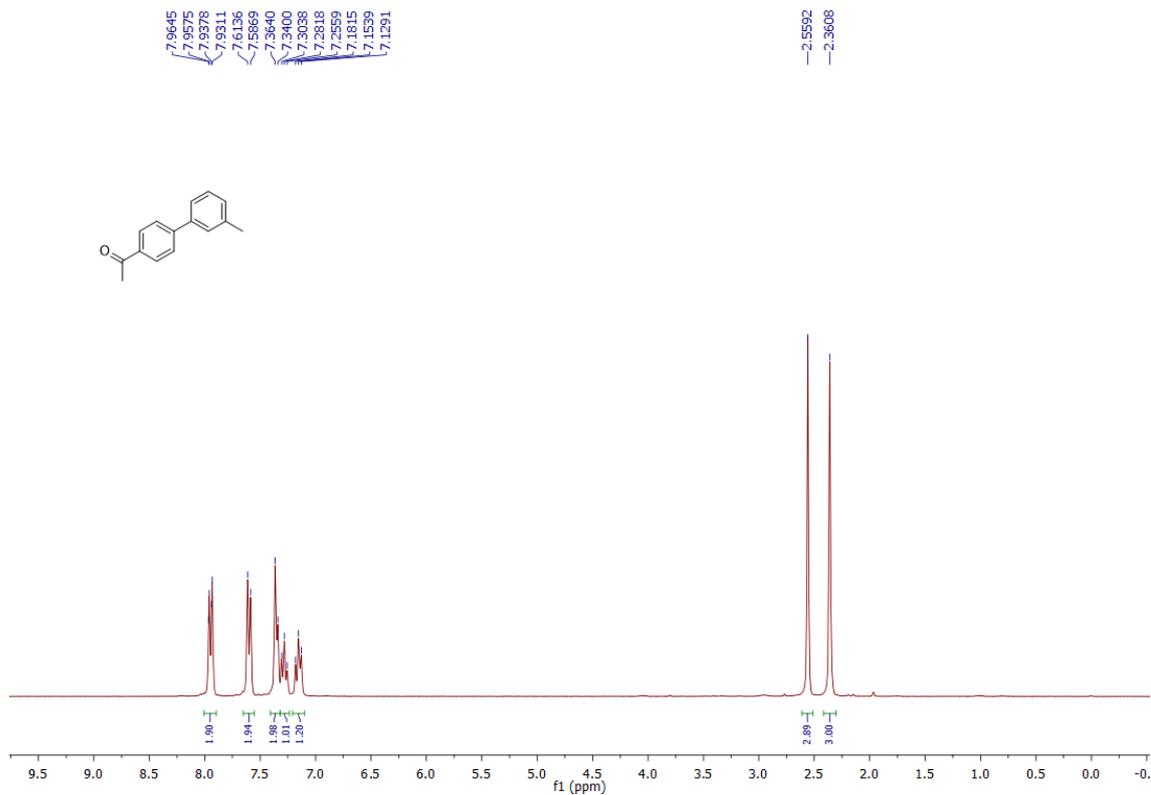
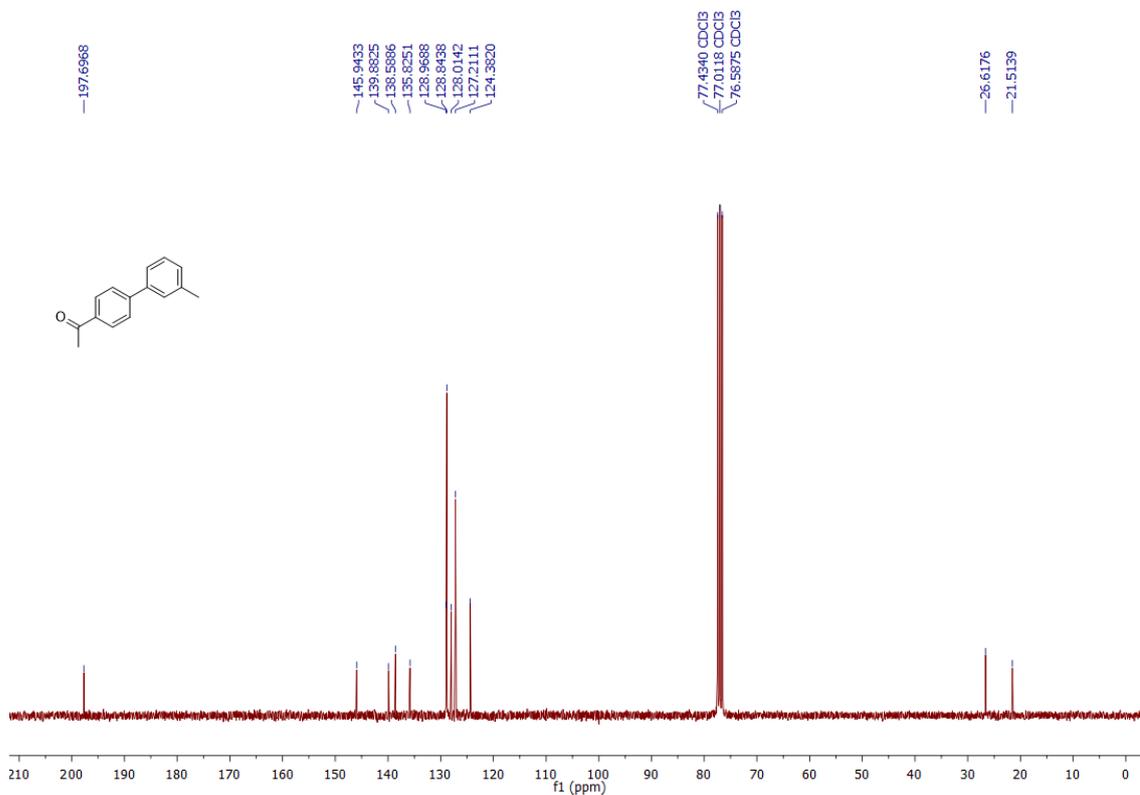
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

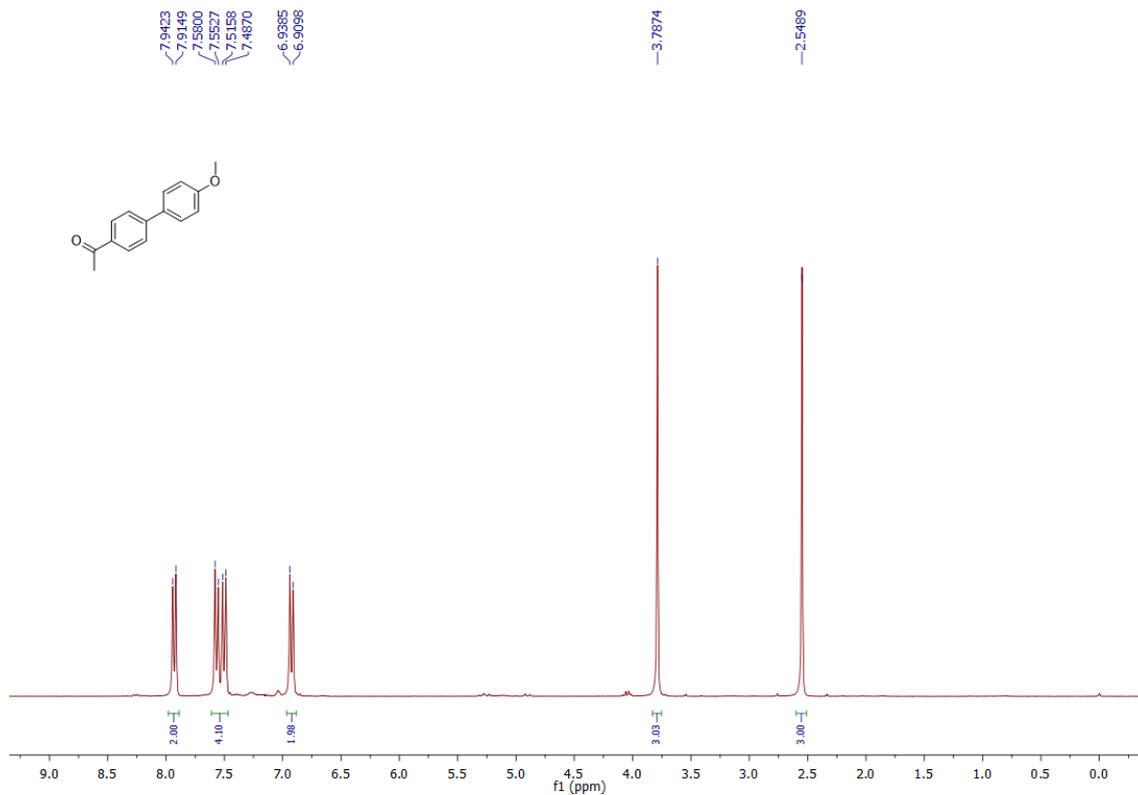
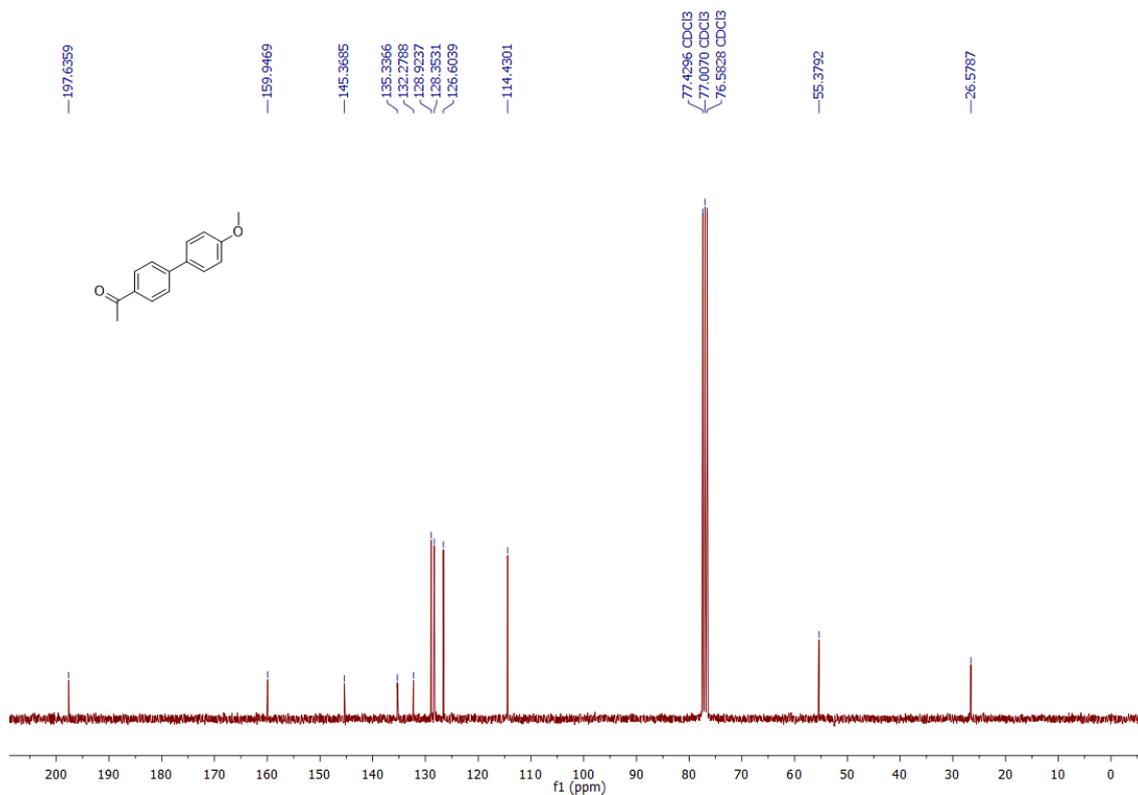
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

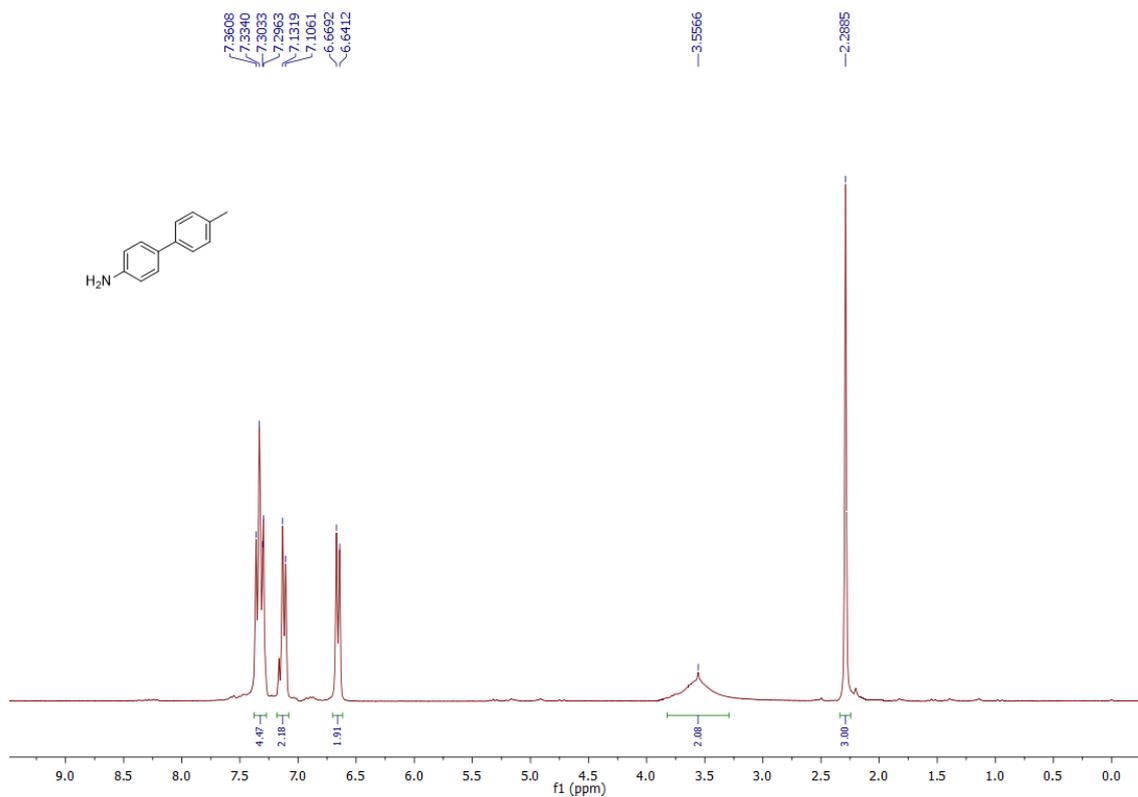
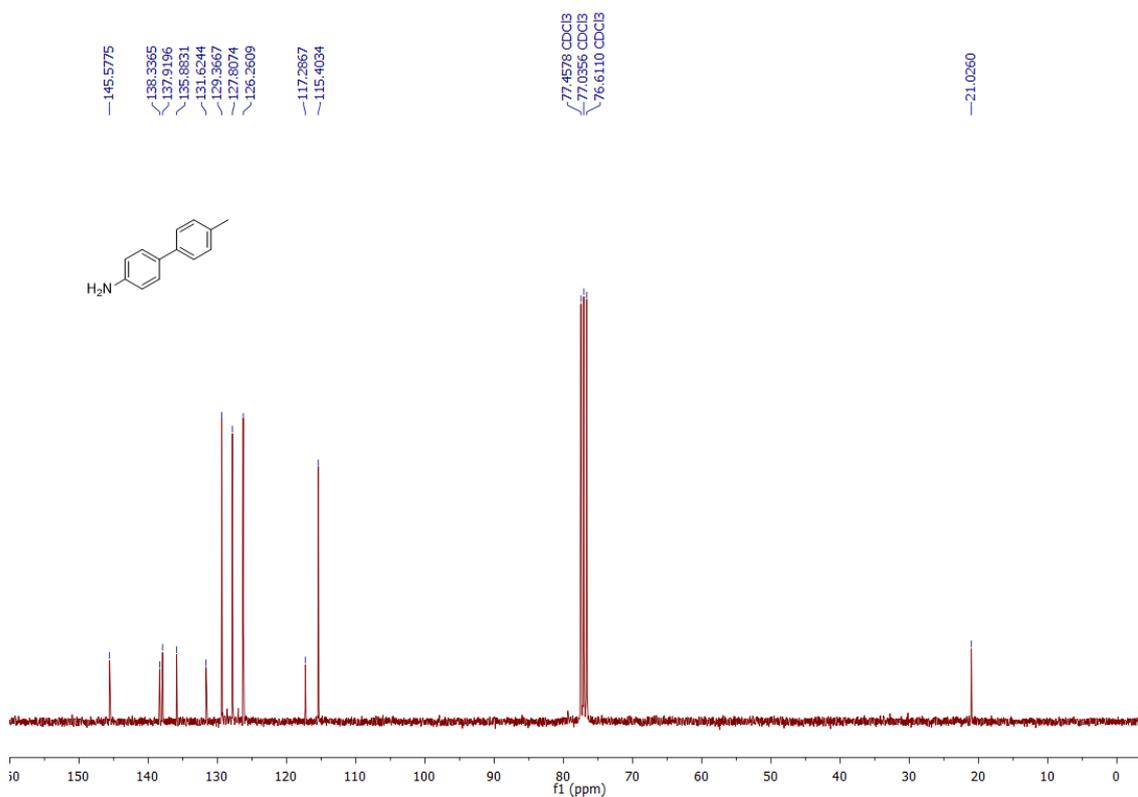
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

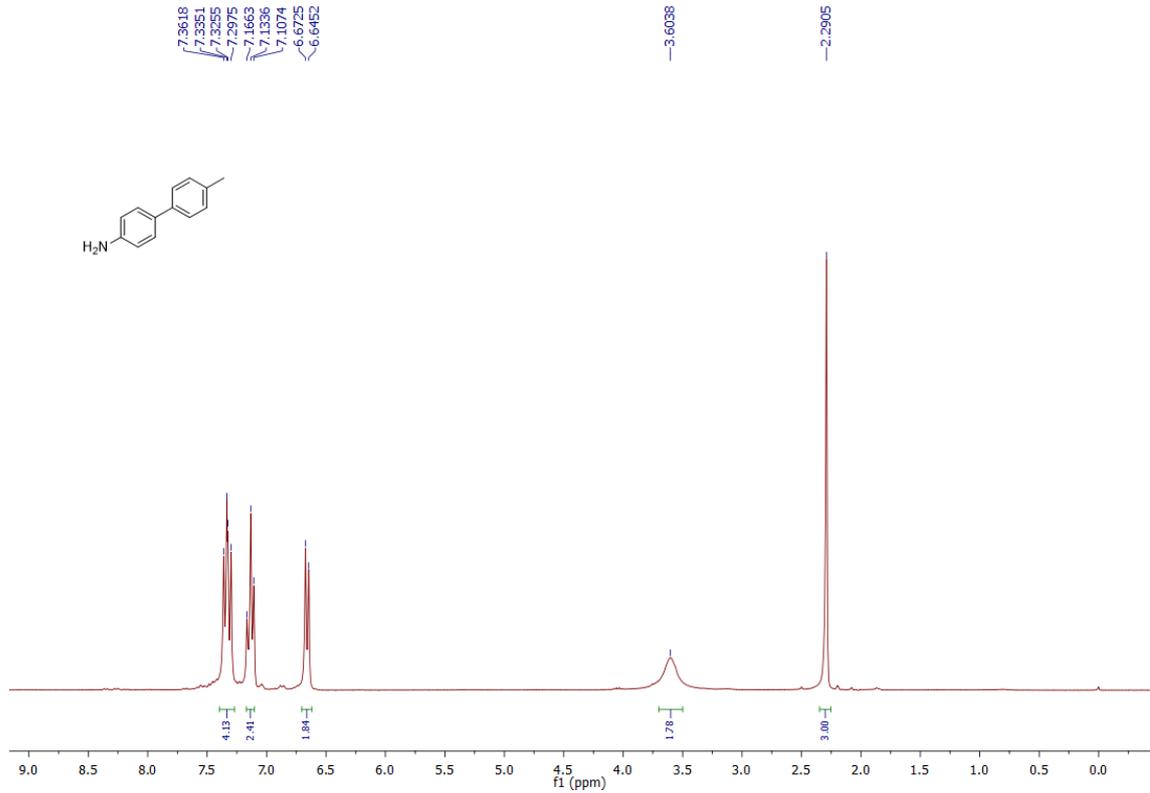
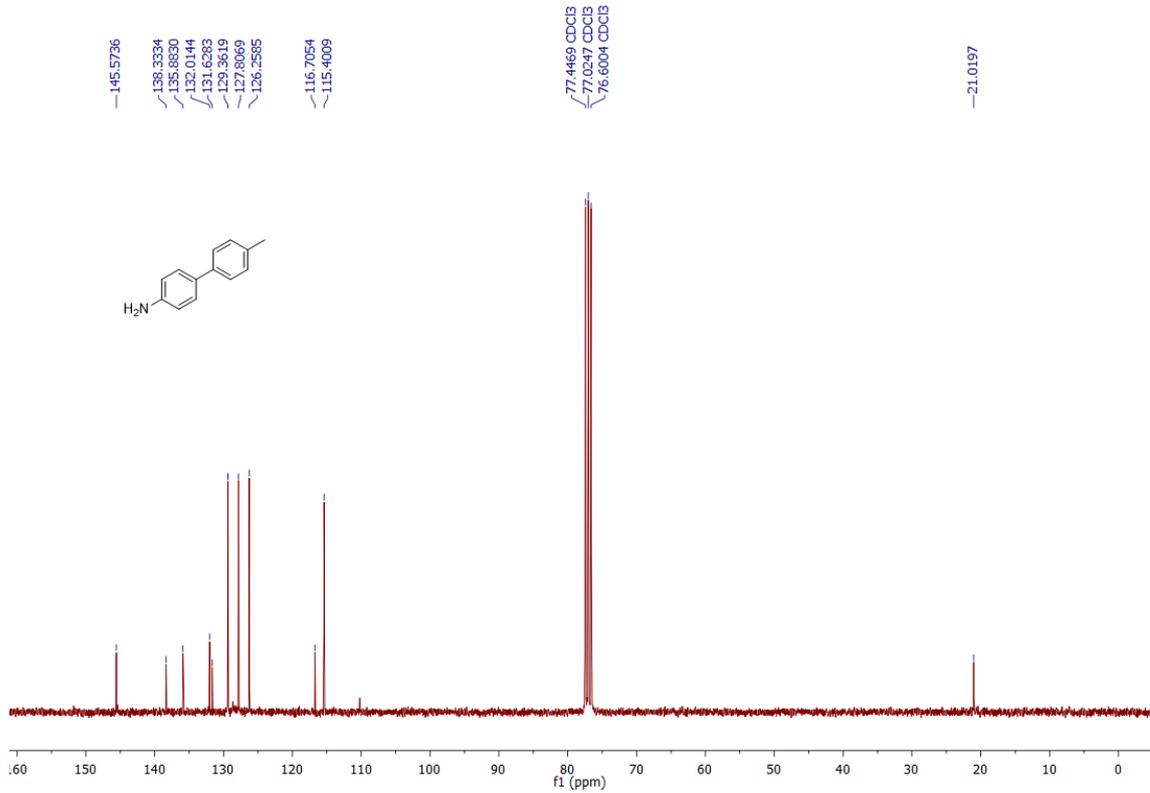
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9g** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9g** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

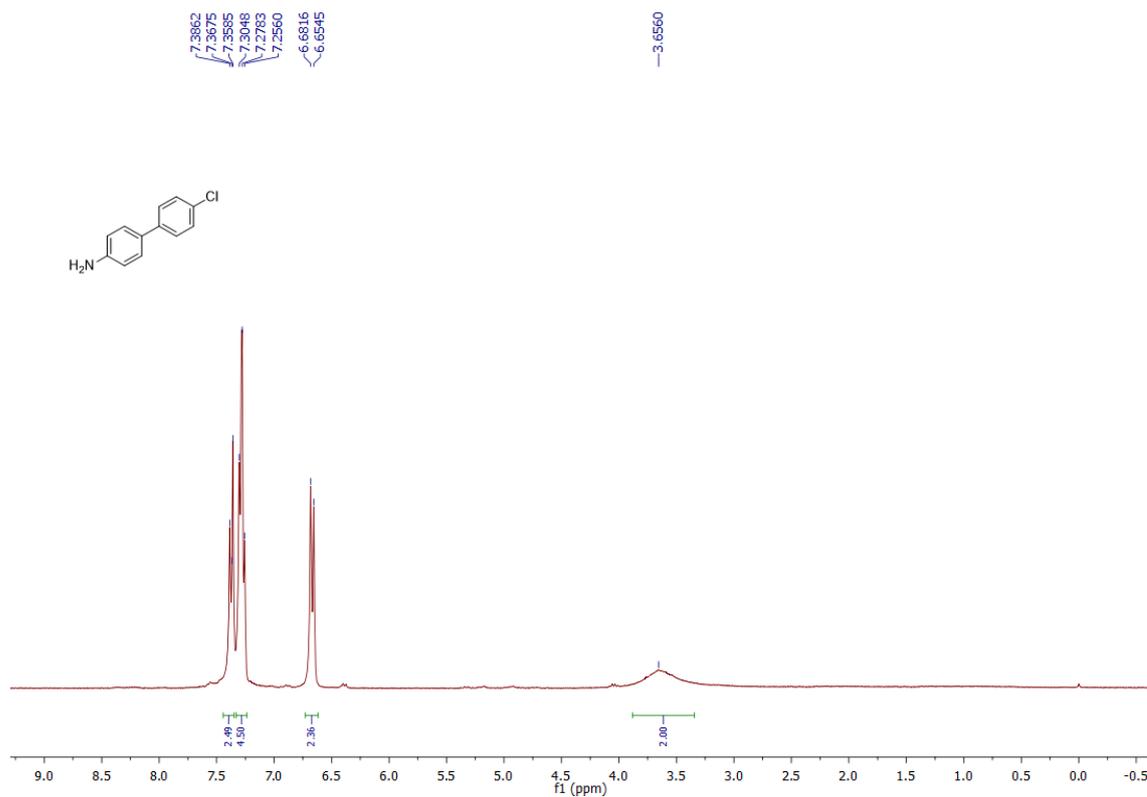
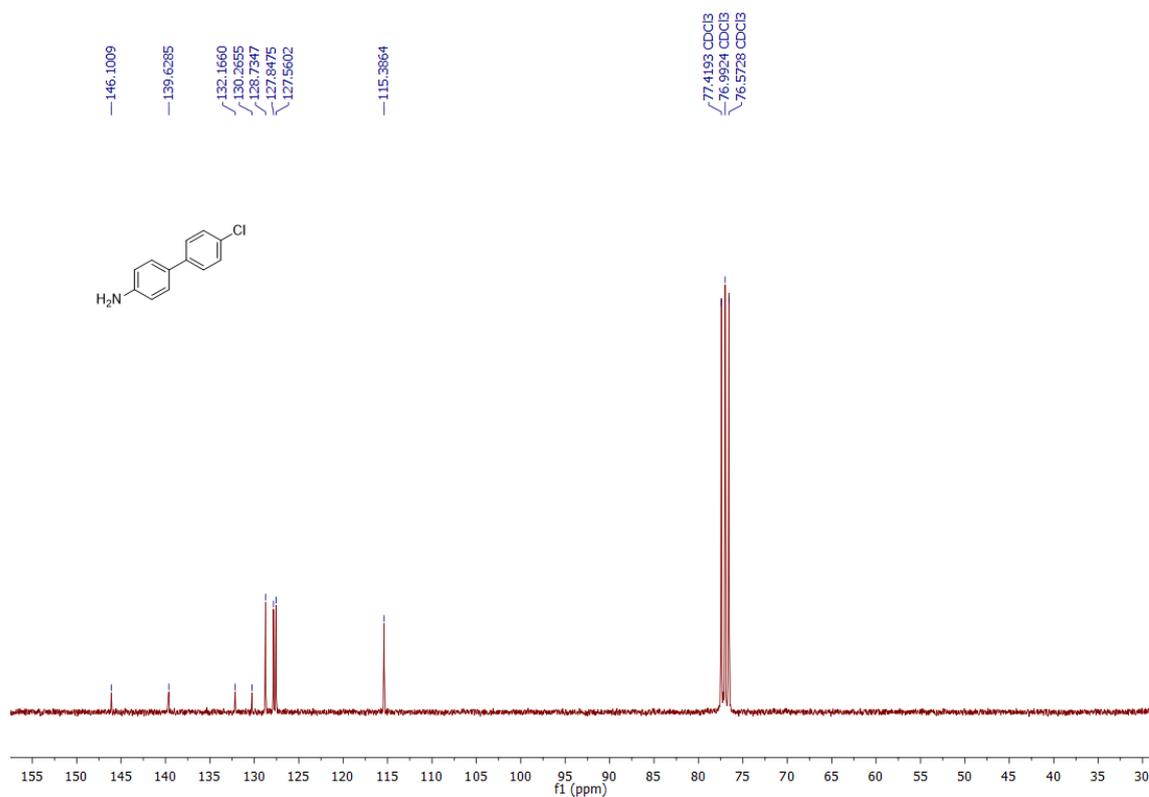
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9h** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9h** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9i** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9i** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9j** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9j** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9k** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9k** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9I** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9I** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9m** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9m** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

## 8. ANEXOS