

MURILO BELINI MARCONDES DE MELLO

**TRANSFORMAÇÕES FUNCIONAIS DE ALFA-METILENO-HIDRÓXI-2-
OXAZOLINAS.**

CURITIBA 2011

MURILO BELINI MARCONDES DE MELLO

**TRANSFORMAÇÕES FUNCIONAIS DE ALFA-METILENO-HIDRÓXI-2-
OXAZOLINAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química, Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

CURITIBA 2011

Agradecimentos

- Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira pela oportunidade de aprender com ele;
- Prof. Dr. Cristiano Raminelli, Prof. Paulo Henrique Gottardi Zarbim pela participação na banca avaliadora;
- Prof. Dr. Andersson Barison pela contribuição na banca de qualificação e auxílio em espectroscopia de RMN;
- A minha família Wanda Cristina Belini de Mello, Serena Belini Marcondes de Mello e Eduardo Marcondes de Mello (*in memoriam*);
- Aos membros do laboratório de síntese orgânica e amigos: Daiane Szczerbowski, Guilherme Purcote dos Santos, Flávia Wohl, Leonardo Lordello, Cléverson Princival;
- Prof. Dr. José Augusto Ferreira Perez Villar, Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos, Prof. Dr. Giuliano Closóski, Prof. Dr. Marcio Perez Araujo
- Ao grupo do Prof. Paulo Zarbim pela infra-estrutura do seu laboratório em algumas análises;
- Aos alunos do laboratório de RMN, em especial Clebson, Caroline, Mayara;
- Ao amigo Rafael Augusto Soldi;
- Aos amigos Diogo Vidal, Sérgio Domingues, Francisco Dinis, Agne Carvalho, Mayara Vendramin, Clebson Veber
- Ao Rogério Aparecido Gariani pelo acesso a infra-estrutura do IQ-USP.
- A Juliana Paula da Silva, pela cumplicidade, amor e compreensão;
- Todos que colaboraram de alguma maneira com o desenvolvimento do trabalho
- Órgãos CAPES e UFPR.

Dedico esse trabalho a Eduardo Marcondes de Mello (*in memmoriã*), pelo exemplo de vida.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- CDCl₃ - clorofórmio deuterado;
- AcCN – acetonitrila;
- LDA – di-isopropil amideto de lítio;
- THF – tetrahidrofurano;
- n-BuLi – n-butil lítio;
- EtLi – etil-lítio;
- CH₃OD – metanol deuterado d₁;
- Sec-BuLi – sec-butil lítio;
- ClPPh₃ – cloro difenil-fosfina;
- p-TSA – ácido p-tolueno sulfônico;
- MeNO₂ – nitro-metano;
- Nu⁻ - nucleófilo;
- LG – grupo abandonador;
- TsCl – cloreto de tosila;
- OTs – p-tolueno sulfonato;
- MsCl – cloreto de mesila;
- OMS – mesilato;
- RMN ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio;
- RMN ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13;
- RMN ⁷⁷ Se - ressonância magnética nuclear de selênio 77;
- RMN ¹²⁵ Te - ressonância magnética nuclear de telúrio 125;
- e.e. – excesso enantiomérico;
- ppm- parte por milhão;
- Hz – hertz;
- J – constante de acoplamento;
- GC-MS – cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas;
- HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência;
- DPDS – difenil disseleneto.
- S – simpleto
- d- duplete;

t – tripleto;

m – multipleteo

dd – duplo dupleteo;

ddd- duplo duplo dupleteo;

dqq – duplo quarteto de quarteto.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE ESQUEMAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	V
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS	17
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
III. 1. Síntese de hidróxi-metileno 2-oxazolininas (50) e (94).	18
III. 2. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolininas (96) e (97).	20
III. 3. Síntese de mesil-metileno 2-oxazolinina (98).....	22
III. 4. Síntese de halo-metileno 2-oxazolininas (99) e (100)	23
III.5. Síntese do dímero olefínico bis-oxazolinínico (42).....	26
III. 6. Síntese de éteres-2-oxazolinínicos	28
III. 7. Síntese de (bis-oxazolinil)-calcogenetos.....	34
III. 8. Síntese da série butil-calcogeneto-oxazolinínico	47
III.9. Síntese de outros derivados de metileno 2-oxazolininas.....	52
IV. CONCLUSÕES	54
V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	55
V. 1. Aspectos Gerais.....	55
V. 2. Síntese de hidróxi-metileno 2-oxazolinina (50).....	56
V. 3. Síntese de hidróxi-metileno 2-oxazolinina (94).....	56
V.4. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolinina (96).	57
V. 5. Síntese de mesil-metileno 2-oxazolinina (98).	58

V. 6. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolina (97).....	58
V.7. Síntese da bromo-metileno 2-oxazolina (99).....	59
V.8. Síntese da iodo-metileno 2-oxazolina (100).....	59
V.9. Síntese do oxazolinil-butil-éter (101).....	60
V.10. Síntese do oxazolínil-mentil-éter (105).....	61
V.11. Síntese do oxazolínil-mentil-éter (106).....	61
V.12. Síntese do oxazolinil-fenil-éter (104).	62
V.13. Síntese do oxazolinil-alil-éter (102).	62
V.14. Síntese do homopropargil-oxazolinil-éter (103).	63
V.15. Síntese do oxazolinil-butil-sulfeto (116).	63
V.16. Síntese do oxazolinil-butil-seleteto (117).....	64
V.17. Síntese do oxazolinil-butil-telureto (118).	65
V.18. Síntese da bis-oxazolinil-éter (107).....	65
V.20. Síntese do bis-oxazolinil-éter assimétrico (109).....	66
V.21. Síntese do bis-oxazolinil-éter (108).....	66
V.22. Síntese da bis-oxazolinil-sulfeto (110).	67
V. 23. Síntese do bis-oxazolinil-sulfeto quirál (111).....	67
V.24. Síntese do bis-oxazolinil-seleneto (112).....	68
V.25. Síntese do bis-oxazolinil-seleneto quirál (114).....	68
V. 26. Síntese do bis-oxazolinil-diseleneto (113).....	69
V. 27. Síntese do seleneto oxazolínico (123).....	69
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 01. Síntese de metileno 2-oxazolinas catalisada com ácido bórico.	1
Esquema 02. Síntese de metileno 2-oxazolinas a partir de amidas.	2
Esquema 03. Sínteses de metileno 2-oxazolinas e tiazolinas catalisadas por óxido de molibdênio.	2
Esquema 04. Pirólise do éster de boro. Formação de 2-oxazolinas	2
Esquema 05. Alquilação da posição α -oxazolínica.	3
Esquema 06. Formação do ânion α -oxazolínico	3
Esquema 07. Indução assimétrica em alquilações de 2-oxazolinas	4
Esquema 08. Síntese alquilação de naftil-oxazolinas.	5
Esquema 09. Racemização do composto deuterado (30).	7
Esquema 10. Indução assimétrica de aza-enolatos de boro.	7
Esquema 11. Síntese de γ -butiro-lactonas a partir da indução assimétrica de anions derivados de oxazolinil-oxiranas.	8
Esquema 12. Síntese do dímero (42) a partir do derivado clorado (38).	8
Esquema 13. Estudo do derivado cuprato (43) na síntese de produtos biologicamente ativos.	9
Esquema 14. Estudo do derivado de zinco (47) na síntese do rolipran (49).	9
Esquema 15. Método de obtenção de ligantes aza-(bis-oxazolínicos) (58).	11
Esquema 16. Catálise organo-metálica de indol-oxazolinas.	11
Esquema 17. Síntese de ligantes funcionalizados com selênio.	12
Esquema 18. Síntese de bis-oxazolinas não simétricas.	15
Esquema 19. Obtenção de α -hidroxi-metileno 2-oxazolinas (50) e (94).	19
Esquema 20. Esquema de síntese dos compostos derivados tosilatos (95) e (96).	21

Esquema 21. Obtenção das α -halo-oxazolinias (99) e (100).	24
Esquema 22. Mecanismo de síntese do dímero oxazolínico olefínico (42).	27
Esquema 23. Síntese do oxazolinil-butil-éter (101).	29
Esquema 24. Formação do (bis-oxazolinil)-éter (107).....	35
Esquema 25. Mecanismo de obtenção do (bis-oxazolinil)-éter (107).....	36
Esquema 26. Mecanismo de síntese do (bis-oxazolinil)-éter (109).	37
Esquema 27. Esquema de síntese do (bis-oxazolinil)-sulfeto (110).....	40
Esquema 28. Esquema de síntese do composto bis-oxazolínico (111).	40
Esquema 29. Esquema de síntese do (bis-oxazolinil)-seleneto (112).	41
Esquema 30. Síntese dos derivados bis-oxazolínicos mono seleneto (114) e disseleneto (115).	44
Esquema 31. Síntese do disseleneto (113).	46
Esquema 32. Síntese dos derivados butil-calcogenetos oxazolínicos (116), (117) e (118).	47
Esquema 33. Foto-degradação do derivado telureto (118).....	51
Esquema 34. Síntese do derivado seleneto (123).	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01. Métodos de obtenção de 2-oxazolinas	1
Figura 02. Método indireto de síntese de 2-oxazolinas.....	3
Figura 03. Estado intermediário proposto para indução assimétrica da alquilação de 2-oxazolinas.	4
Figura 04. Alquilação assimétrica de sistemas 2-oxazolinas π -conjugados.....	5
Figura 05. Acoplamento aromático com seleção estérica induzida por 2-oxazolinas.....	6
Figura 06. Ligantes funcionalizados com átomo de fósforo	10
Figura 06B. Ligantes do tipo N, O.	12
Figura 07. Outros exemplos de ligantes 2-oxazolinas.....	13
Figura 08. Box e pybox: ligantes para catálise organometálica de várias reações.....	14
Figura 09. Síntese de Henry catalisada por complexos de cobre com bis-oxazolinas. .	15
Figura 10. Principais ligantes derivados bis-oxazolinas.....	16
Figura 11. Porção do espectro de RMN de ^1H de (94). Destaque para os sinais do grupo iso-propil do resíduo de L-valina.	19
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos (50) e (94).....	20
Figura 13. Comparação dos sinais de RMN de ^1H dos hidrogênios α dos compostos (96) e (97). Destaque para 2 dupletos próximos na estrutura (97).	22
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do mesilado (98).....	23
Figura 15. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H dos derivados halogenados (99) e (100).....	25
Figura 16. Ampliação na região de carbinólicos do espectro de RMN de ^1H do composto oxazolinil-alil-éter (102).	29
Figura 17. Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto (104).	30

Figura 18. Ampliação na região carbinólica do espectro de RMN de ^1H do composto (105).	31
Figura 19: Ampliação na região carbinólica do espectro de RMN de ^1H do éter (106).	32
Figura 20: Comparação do efeito telhado nos sinais de RMN de ^1H dos compostos (97), (105) e (106) com detalhe para os acoplamentos nos dupletos do composto (106).	33
Figura 21. Éteres derivados de 2-oxazolininas sintetizados.	33
Figura 22. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do (bis-oxazolinil)-éter (107).	34
Figura 23. Espectro de massas de alta resolução do (bis-oxazolinil)-éter (107).	35
Figura 24: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do álcool (94) acima e do (bis-oxazolinil)-éter (108) abaixo.	36
Figura 25. Ampliação da região alifática do espectro de RMN de ^1H do (bis-oxazolinil)-éter (108).	38
Figura 26: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do (bis-oxazolinil)-sulfeto (110).	39
Figura 27 Espectro de massas de alta resolução do íon molecular $[\text{M}+1]$ do (bis-oxazolinil)-sulfeto (110).	39
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do derivado (bis-oxazolinil)-sulfeto (111) e ampliação da região carbinólica.	41
Figura 29. Problemas encontrados na redução do selênio elementar (vias laterais e acima) e formação do (bis-oxazolinil)-seleneto (112) (via abaixo).	42
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do derivado (bis-oxazolinil)-seleneto (acima) e da mistura com o derivado bis-oxazolina disseleneto (113) – sinal em aproximadamente 3,7 ppm (abaixo).	43
Figura 31. Espectro de massas de alta resolução do íon molecular $[\text{M}+1]$ do composto (112).	43
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H da mistura (114) e (115) com destaque para a região carbinólica.	45
Figura 33. Espectro de RMN de ^{77}Se da mistura (114) e (115).	45
Figura 35. Compostos (bis-oxazolinil)-calcogênicos sintetizados	47

Figura 36. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H expandido na região carbinólica dos derivados (116), (117) e (118).	48
Figura 37. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{125}Te da indução da foto-degradação do composto (118).	50
Figura 38. Espectro de massas de alta resolução do composto $[\text{M}+1]$ de (118).	50
Figura 39. Cromatograma dos produtos de foto-degradação do composto (118).	52

RESUMO

O presente trabalho apresenta resultados de substituições nucleofílicas na posição α de 2-oxazolinias funcionalizadas com grupos abandonadores. Os produtos de substituição com alcóxidos apropriados produziram uma nova classe de compostos com estruturas de ligantes 2-oxazolinias bidentados do tipo N, O não simétricos. Através da mesma transformação foram obtidas estruturas bis-oxazolinias do tipo N, X, N, onde X = O, S, Se. Também são apresentados dados da foto-degradação de um derivado oxazolinil-butil-telureto.

ABSTRACT

The present work shows the results obtained with nucleophilic substitution reactions in a 2-oxazoline system bearing a leaving group on the α -position. The products represent a new class of compounds with N,O ligand positions. Using the same transformations was possible to synthesize bis-oxazolines structures with N, X, N ligand spots, where X = O, S or Se. Also a photo-degradation of an oxazolinyl-butyl-telluride derivative is reported for the first time for this type of compound.

I. Introdução

Funções 2-oxazolininas são grupos de construção conhecidos em síntese orgânica. Nos artigos de revisão mais citados sobre o tema, enfatiza-se a propriedade de grupamentos 2-oxazolinínicos como grupos protetores de ácidos carboxílicos^[1] e intermediários sintéticos^[2], além de alguns compostos naturais^[3] ou mesmo novos materiais^[4].

Existem basicamente duas estratégias de síntese de 2-oxazolininas que são utilizadas: 1) o método direto, no qual os reagentes não se caracterizam como 2-oxazolininas; e 2) método indireto, que envolve a transformação na estrutura da 2-oxazolinina pré-existente. A figura 01 abaixo ilustra as estratégias de síntese de 2-oxazolininas:

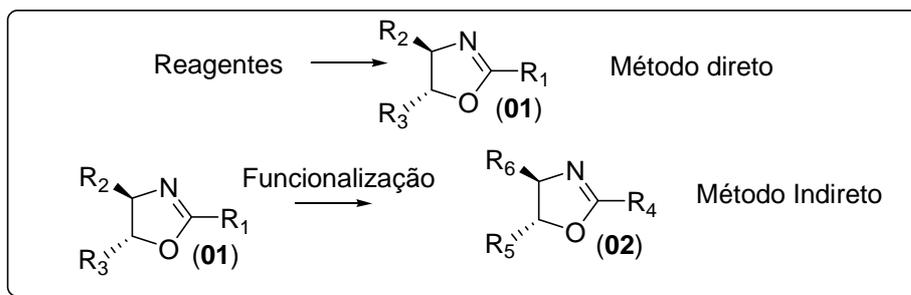
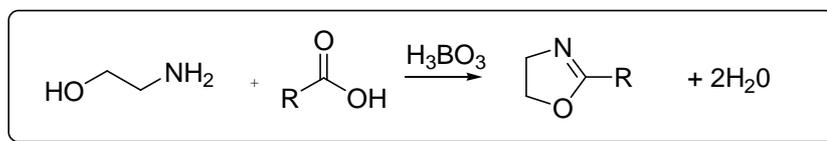


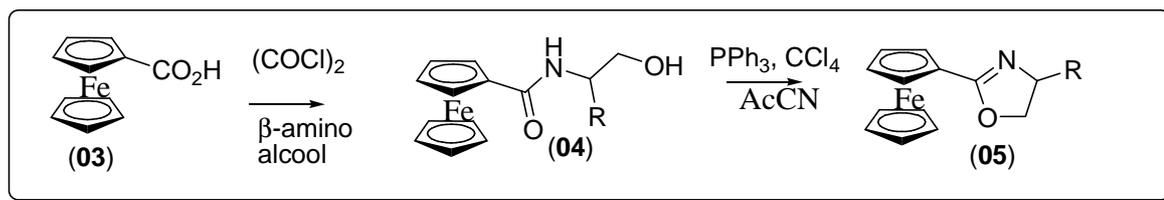
Figura 01. Métodos de obtenção de 2-oxazolininas.

Um dos métodos diretos mais utilizados em síntese é a condensação seguida de desidratação de ácidos carboxílicos com β -amino-álcoois. Barton adaptou a essa metodologia o ácido bórico como catalisador^[5], como mostrado no esquema 01:



Esquema 01. Síntese de 2-oxazolininas catalisadas com ácido bórico.

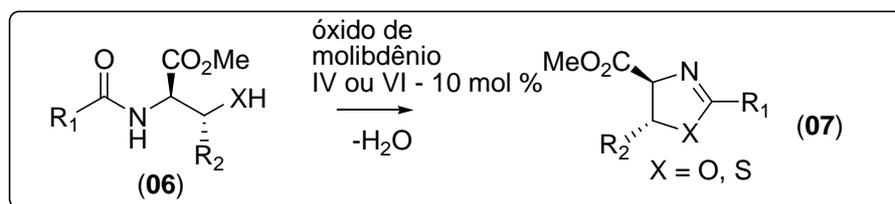
A partir de uma amida estável, a desidratação em meio de PPh₃ e CCl₄, fornece 2-oxazolininas, como pode ser visto no esquema 02 abaixo, estudado por Vorbruggen^[6, 7] e colaboradores.



Esquema 02. Síntese de 2-oxazolinonas a partir de amidas.

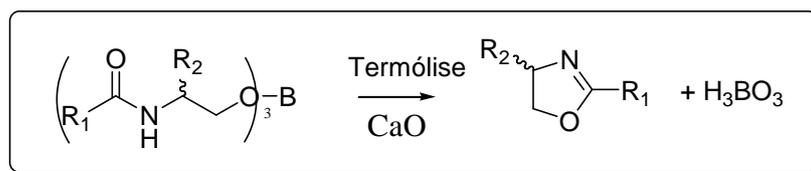
Em geral, outras funções derivadas de ácidos carboxílicos podem ser transformadas em 2-oxazolinonas, como nitrilas^[6], iminas^[8] e ésteres^[9].

Mais recentemente, Ishihara^[10] e colaboradores, desenvolveram um método de obtenção de 2-oxazolinonas, e seu análogo de enxofre tiazolina, a partir da amida correspondente, catalisada por óxido de molibdênio, mostrado no esquema 03:



Esquema 03. Síntese de 2-oxazolinonas e tiazolinonas catalisadas por óxido de molibdênio.

A pirólise^[11] de um éster de boro, formado pela desidratação de uma amida apropriada e H_3BO_3 , fornece em bons rendimentos 2-oxazolinonas funcionalizadas, como é mostrado no esquema 04:



Esquema 04. Pirólise do éster de boro. Formação de 2-oxazolinonas

Os métodos indiretos de preparação de compostos 2-oxazolinônicos são menos utilizados pois ficam restritos à funcionalização dos substituintes nas posições 2, 4 e 5 do anel. Abaixo segue a figura 02 com destaque para os substituintes presentes em funções oxazolinonas. Também as principais posições nas funções 2-oxazolinonas são mostradas:

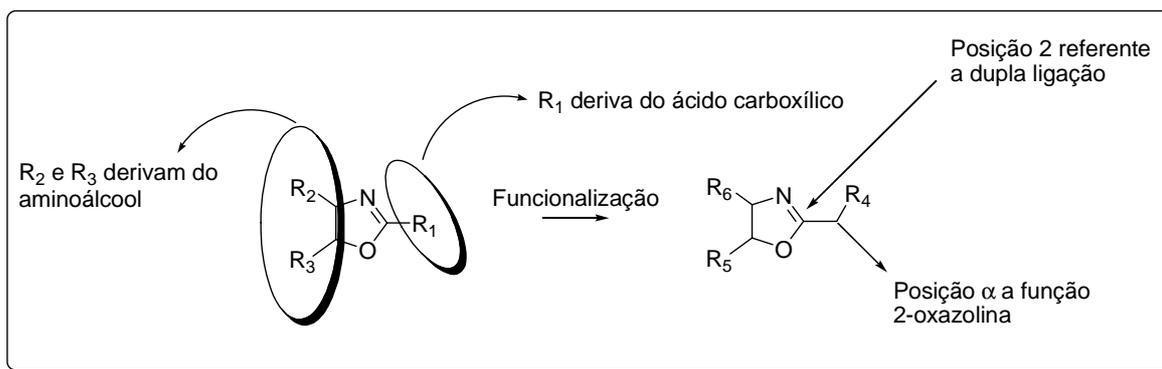
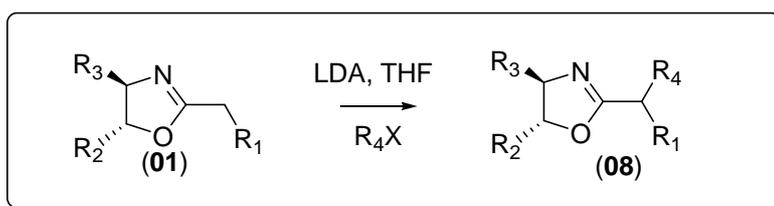


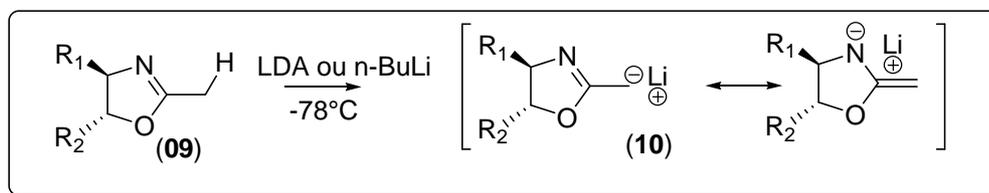
Figura 02. Método indireto de síntese de 2-oxazolinias.

O uso de 2-oxazolinias em síntese orgânica se resumiu a grupos protetores de ácidos carboxílicos desde sua descoberta por cerca de 60 anos. Apenas na década de 70 é que foram iniciados estudos^[12] mais aprofundados, como formação de ânions e o uso desses intermediários em sínteses mais elaboradas, como mostrado no esquema 05:



Esquema 05. Alquilação da posição α de 2-oxazolinias.

A formação de ânions na posição α dessas funções é promovida em meio de bases fortes, com LDA ou *n*-BuLi a baixas temperaturas. Esses hidrogênios da posição α apresentam maior acidez em relação aos outros hidrogênios alifáticos da função pois, o par de elétrons do ânion conjuga com a insaturação (ligação C=N) presente no anel heterocíclico, estabilizando a espécie. Abaixo segue esquema 06 com as estruturas de ressonância de ânions derivados de 2-oxazolinias:

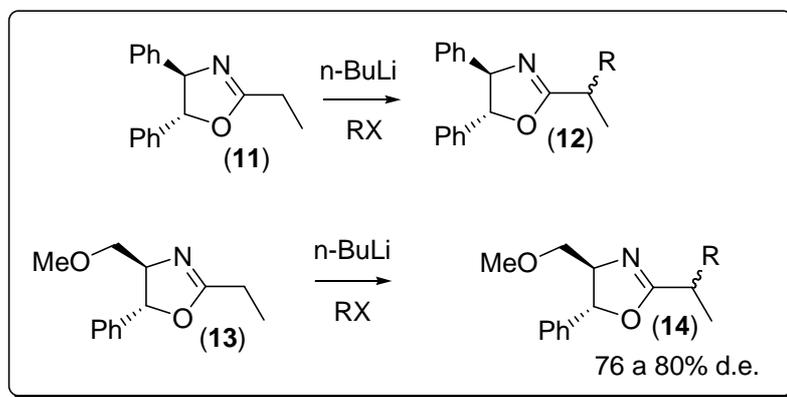


Esquema 06. Formação do ânion derivado de α oxazolinias.

Estudos envolvendo a indução assimétrica^[13] em reações de alquilação com ânions de 2-oxazolinias foram iniciados logo após os mostrados acima. A presença de

centros assimétricos nas posições 4 e 5 da 2-oxazolina, que derivam de um β -aminoálcool, induziu baixa seletividade a alquilação na posição α da função oxazolina.

Entretanto com a posição 4, próxima ao nitrogênio, da função 2-oxazolina derivada do 3-metóxi-2-amino-1-propanol (**13**), a alquilação apresentou resultados promissores na indução assimétrica. Abaixo segue o esquema 07 que ilustra esse estudo.



Esquema 07. Indução assimétrica em alquilações de 2-oxazolinonas

O grupamento metileno-metóxi da oxazolina (**13**), induz a assimetria na alquilação devido a um estado de transição que envolve a complexação do ânion de lítio com o agente de alquilação, como mostrado na figura 03 abaixo:

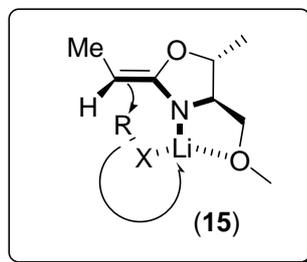


Figura 03. Estado de transição proposto para indução assimétrica da alquilação de 2-oxazolinonas.

A formação de um novo centro quiral na posição β a função 2-oxazolina também foi obtida em sistemas π -conjugados com 97% de e.e.. A orientação orbitalar é fundamental para a indução assimétrica^[14].

Abaixo segue a figura 04 ilustrando o processo.

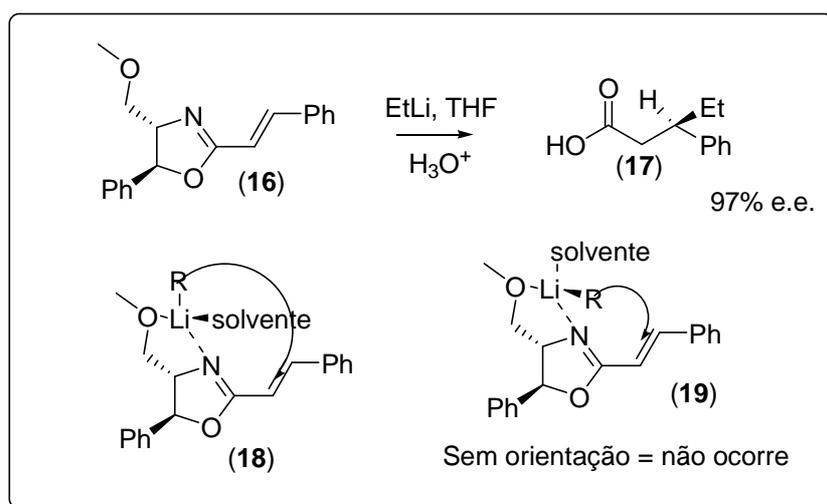
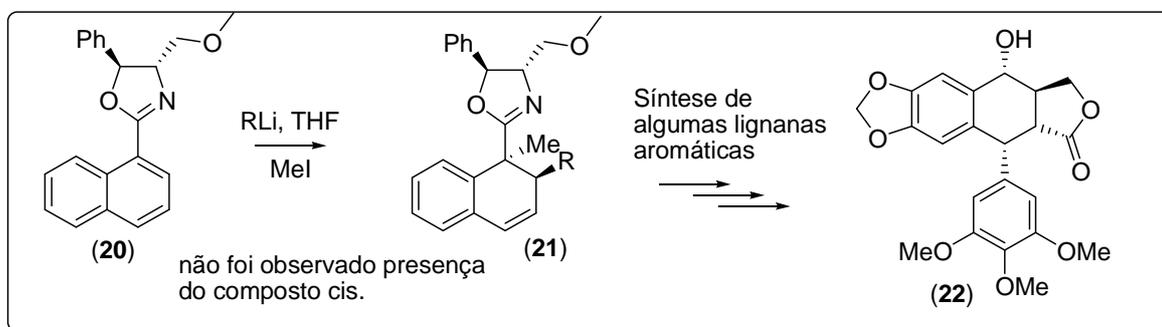


Figura 04. Alquilação assimétrica de sistemas 2-oxazolininas π -conjugados.

Também foi estudada a propriedade de indução assimétrica de naftil-oxazolininas com reagentes alquil-lítio, seguido da captura de um eletrófilo apropriado, formando produtos de adição 1,2 com uma relação diastereoisomérica de 95:5. Essa metodologia permitiu a síntese de algumas lignanas aromáticas (**22**)^[15, 16]. Segue esquema 08 que ilustra esse estudo.



Esquema 08. Síntese alquilação de naftil-oxazolininas.

Reações de acoplamentos aromáticos entre reagentes de Grignard e aril-2-oxazolininas derivados da L-valina foram testados^[17]. A aproximação do reagente de Grignard à função 2-oxazolinina se deu de maneira induzida, pelo impedimento estérico causado pelo grupo isopropil. Abaixo segue a figura 05 com o esquema de indução.

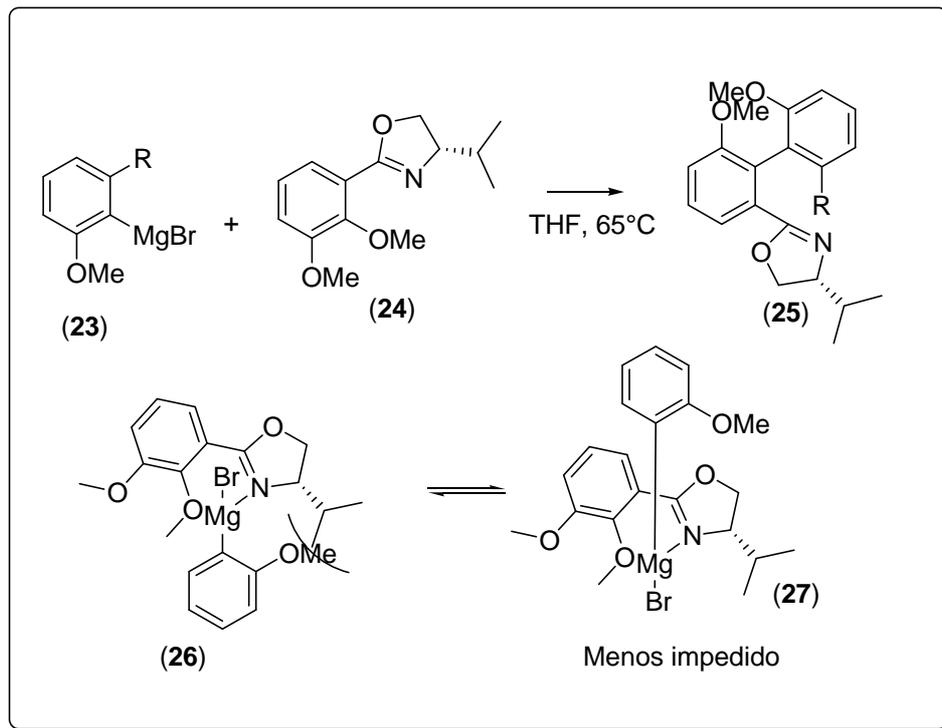
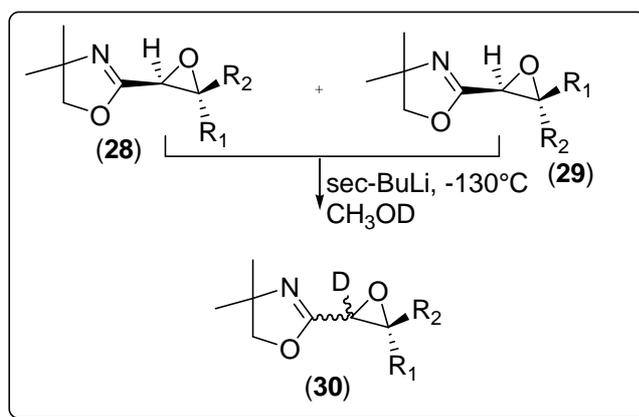


Figura 05. Acoplamento aromático com seleção estérica induzida por 2-oxazolininas.

Florio^[18] e colaboradores estudaram a formação de ânions α -oxazolínicos funcionalizados com cloretos^[19], expóxidos^[20] e aziridinas^[21], com o enfoque na estereoquímica do ânion.

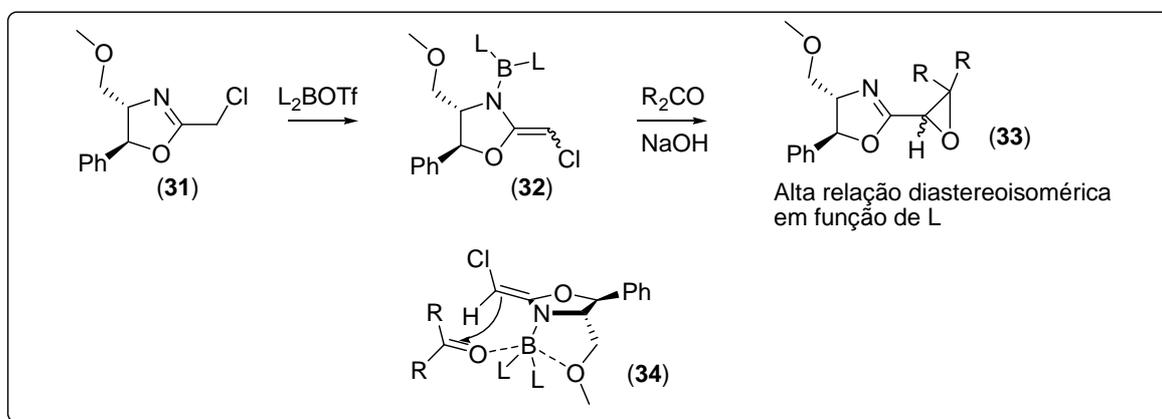
A mistura *cis* e *trans* do composto (28) derivado oxazolinil-oxirano foi reagida com *sec*-BuLi a -130°C e capturada com CH_3OD a fim de se determinar a estereoquímica do produto deuteroado final. O produto litiado derivado do composto oxazolinil-oxirano, apresentou uma barreira energética rotacional baixa, justificando a epimerização do produto final^[22]. Cálculos teóricos foram realizados para comprovar tal observação. Abaixo segue o esquema 09 ilustrando a racemização.



Esquema 09. Racemização do composto deuterado (30).

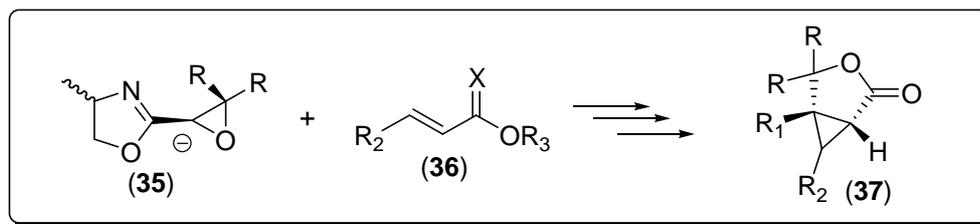
Entretanto, o composto derivado da cloro-oxazolinona (31), quando tratado com triflato de boro^[23], apresentou a formação de um aza-enolato (32) que foi capturado em por cetonas simétricas. Os produtos finais apresentaram grandes excessos enantioméricos para os compostos 2-oxazolinonas que possuíam grupos metileno-metóxi.

A complexação do átomo de boro com o grupo metileno-metóxi garantiu a formação de um intermediário mais estável, capaz de induzir a assimetria. Esses dados também foram comprovados por cálculos teóricos. Foi observado também que a indução depende do volume dos ligantes do triflato de boro. Abaixo segue o esquema 10 com a reação e os intermediários propostos.



Esquema 10. Indução assimétrica de aza-enolatos de boro.

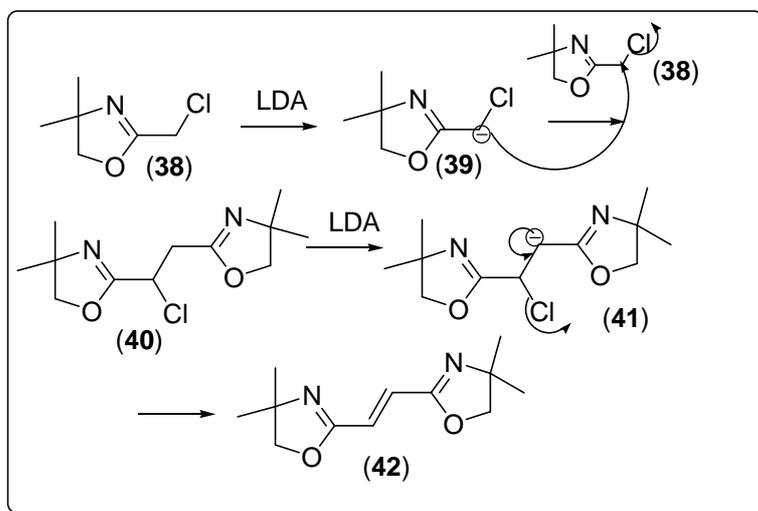
Esses estudos permitiram a síntese de uma série de γ -butiro-lactonas. Esses compostos são importantes blocos de construção em síntese orgânica e são mostrados no esquema 11 abaixo^[24].



Esquema 11. Síntese de γ -butirolactonas a partir da indução assimétrica de anions derivados de oxazolinil-oxiranas.

A acidez dos hidrogênios na posição α de 2-oxazolininas de derivados clorados foi amplamente explorada^[25, 26] para síntese dos intermediários epóxidos e aziridínicos.

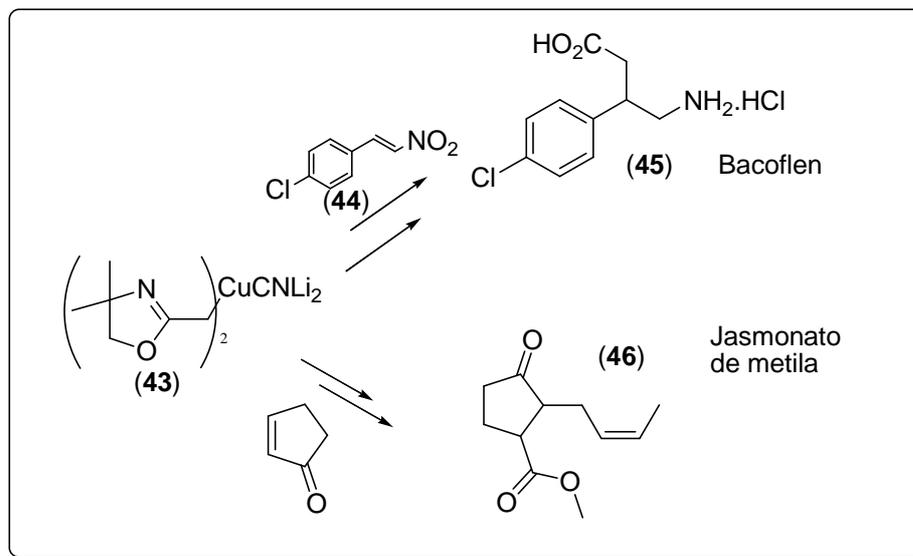
A dimerização do derivado clorado (38) foi observada quando o ânion de lítio foi exposto a temperaturas superiores a -60°C , indicando que a reação de substituição é favorável nessas condições, e que o átomo de cloro estava atuando como grupo de saída. Entretanto, a reação de substituição nucleofílica na posição α de oxazolininas não foi explorada pelo grupo. Abaixo segue o esquema 12 com o mecanismo de síntese do dímero olefínico (42) a partir de (38).



Esquema 12. Síntese do dímero (42) a partir do derivado clorado (38).

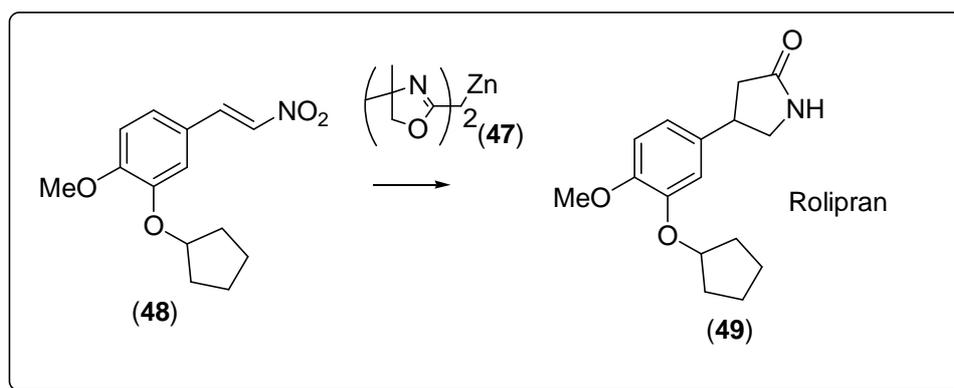
Estudos envolvendo outros derivados organometálicos de 2-oxazolininas foram desenvolvidos no nosso grupo de pesquisa nos últimos 10 anos. Cupratos de 2-oxazolininas mostraram seletividade na adição de compostos α,β -insaturados, como nitro-estirenos^[27] e cetonas^[28].

O desenvolvimento dessas metodologias permitiu a síntese de alguns produtos com atividades biológicas. Abaixo segue o esquema 13 representando o estudo.



Esquema 13. Emprego do cianocuprato (43) na síntese de produtos biologicamente ativos.

O intermediário de zinco (47) apresentou maior estabilidade térmica^[29] em relação ao seu análogo de lítio. O desenvolvimento da metodologia de adição desses ânions derivados de zinco (47) a compostos nitro-olefínicos permitiu a síntese de um fármaco conhecido. Abaixo segue o esquema 14 com a síntese do Rolipran (49), utilizando como intermediário o ânion de zinco.



Esquema 14. Emprego do reagente de zinco (47) na síntese do Rolipran (49).

O uso de 2-oxazolininas em indução assimétrica foi impulsionado pela catálise metálica nos últimos anos^[30, 31]. No início da década de 90, o uso de 2-oxazolininas em catálise organo-metálica proporcionou resultados em reações de ciclopropanação de olefinas^[32], substituições alílicas,^[33] entre outras.

Vários outros artigos de revisão^[34-38] recentes sobre o tema podem ser encontrados na literatura.

Além do átomo de nitrogênio presente em 2-oxazolinas agir como ponto de coordenação, a funcionalização dessas substâncias pode proporcionar ligantes com novos centros de coordenação (heteroátomos doadores de elétrons).

Alguns estudos foram publicados por Agostinho e colaboradores, envolvendo a síntese e caracterização de complexos com ligantes 2-oxazolinas funcionalizados com átomos de fósforo, na forma de fosfinas e fosfinitos^[39].

O ligante fosfinito (**51**) foi sintetizado a partir do álcool (**50**) e *n*-BuLi, seguido da adição de cloro-difenilfosfina. Já a fosfina^[40] (**54**) foi obtida a partir do ânion de lítio do derivado (**52**), em meio de cloro-trimetil-silano para diminuição da sua reatividade, seguido da captura do mesmo reagente de fósforo. A reação forneceu o produto bi-fosfínico (**53**) na ausência do reagente de silício. Abaixo segue a figura 06, com a síntese dos ligantes fosfínicos (**53**) e (**54**) e fosfinito (**51**).

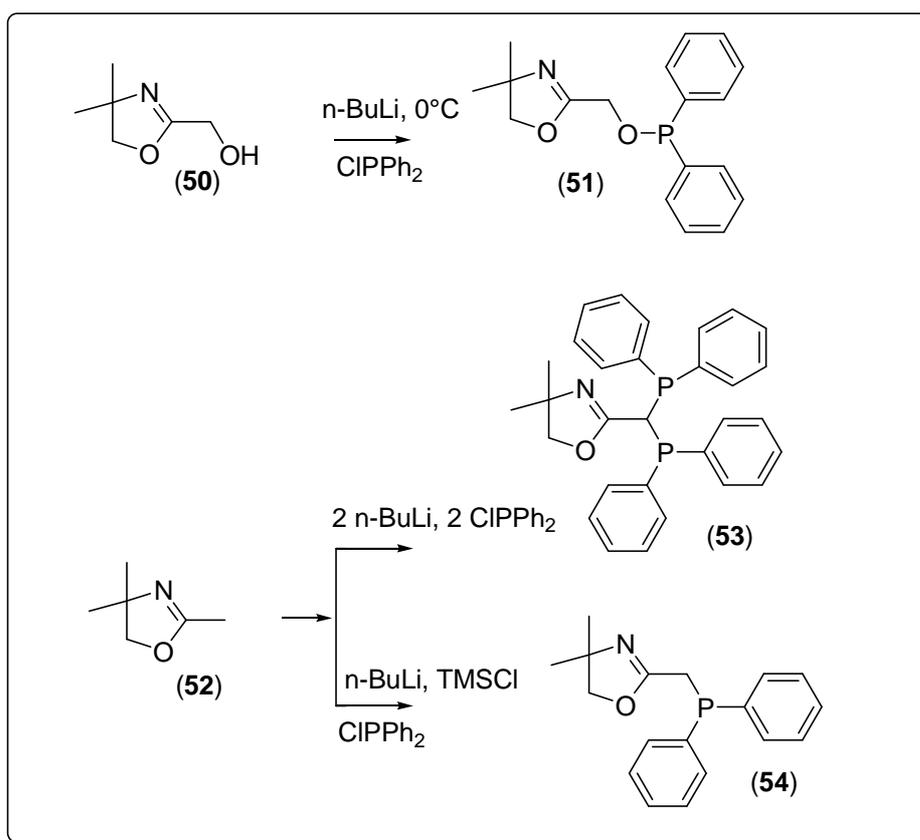
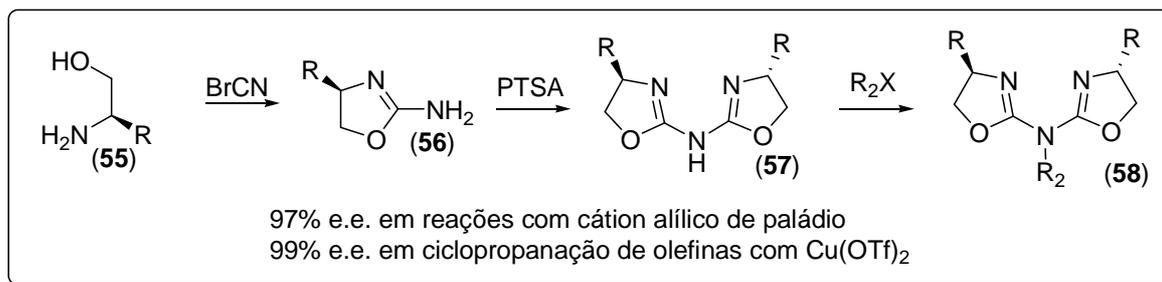


Figura 06. Ligantes funcionalizados com átomo de fósforo.

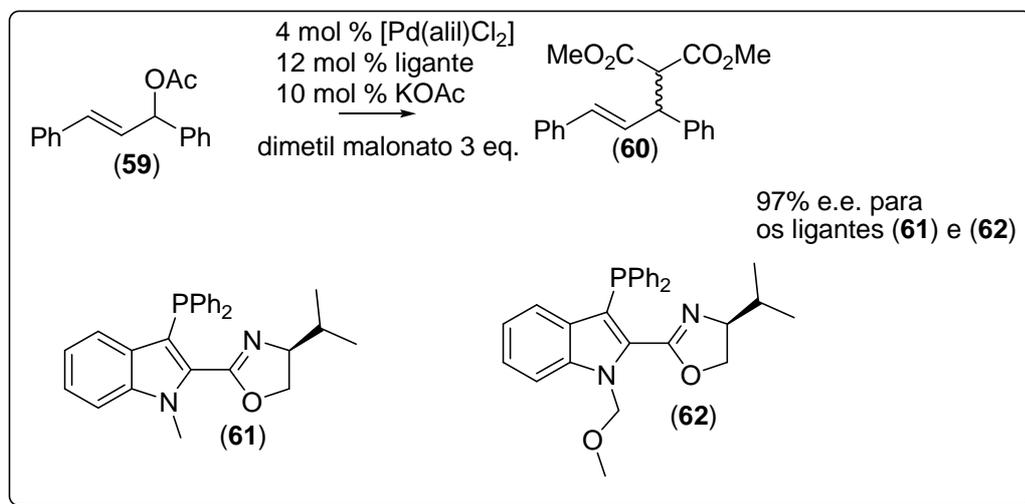
O comportamento hemilábil^[41] de ligantes derivados de 2-oxazolininas funcionalizados com fósforo foi amplamente estudado por Braunstein e colaboradores em complexos de rutênio e ródio, por exemplo, e mostrou-se fundamental para a ação do complexo em processos biológicos ou catalíticos.

Reiser^[42] sintetizou uma nova classe de ligantes aza-(bis-oxazolínicos) (**58**), que também proporcionaram alta indução assimétrica, os quais são ilustrados no esquema 15 abaixo.



Esquema 15. Método de obtenção de ligantes aza-(bis-oxazolínicos) (**58**).

Ligantes indol-oxazolininas^[43] foram complexados com paládio e empregados na alquilação alílica, com bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos. Abaixo segue o esquema 16 com os ligantes que mais induziram assimetria.



Esquema 16. Catalise organo-metálica de indol-oxazolininas.

Ligantes derivados de 2-oxazolininas e seus compostos complexos também foram amplamente estudados com vários lantanídios^[44]. Ergunes^[45] e colaboradores

desenvolveram um novo tipo de ligantes mono e bis-oxazolinas do tipo N,O com simetria do tipo C-2, mostrados na figura 6B abaixo:

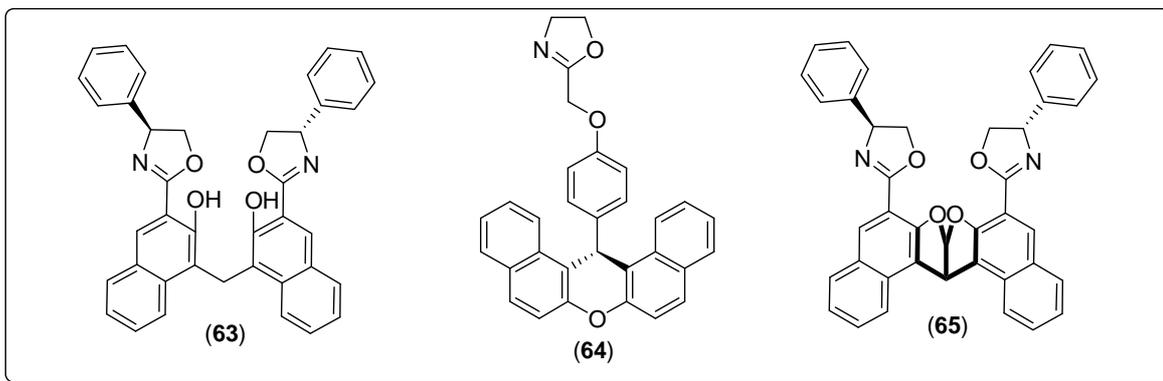
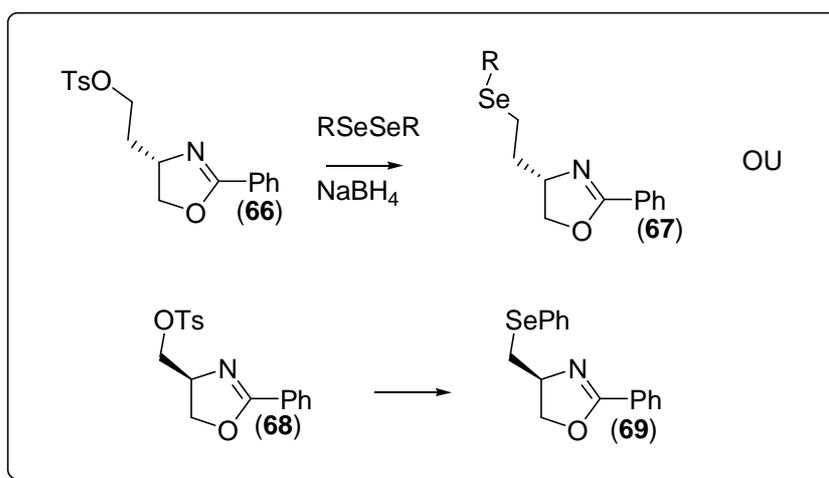


Figura 06B. Ligantes do tipo N,O.

Uma propriedade importante em ligantes derivados de 2-oxazolininas é a presença de um eixo ou plano de simetria na molécula. Eixos do tipo C-2 são comumente encontrados em ligantes bis-oxazolinínicos. A presença desse eixo de simetria reduz a quantidade de estados de transições possíveis no complexo catalisador^[46] e em geral, as estratégias de síntese desse tipo de ligante são mais simplificadas e a propriedade de simetria deriva dos reagentes^[36].

Braga^[47] e colaboradores desenvolveram uma série de ligantes derivados de 2-oxazolininas funcionalizados com átomos de selênio em duas posições diferentes em relação à função 2-oxazolina. Abaixo segue o esquema 17 de síntese dos ligantes.



Esquema 17. Síntese de ligantes funcionalizados com selênio.

As sínteses dos ligantes derivados de selênio (67) e (69) representam um exemplo de método indireto de obtenção de 2-oxazolinas, como mencionado no ítem I página 1.

A obtenção indireta depende da possibilidade das transformações funcionais dos substituintes presentes na oxazolina.

Em resumo, a possibilidade de obtenção de 2-oxazolinas funcionalizadas com átomos variados é limitada em função dos substituintes presentes na própria estrutura 2-oxazolina ou nos seus precursores. A possibilidade de síntese de ligantes através de transformações com polaridade inversa na posição α a 2-oxazolinas ainda não foram estudadas e possibilitam a formação de ligação carbono-não metal como calcogênios e haletos.

Mais alguns exemplos desses ligantes são citados na figura 07 abaixo.

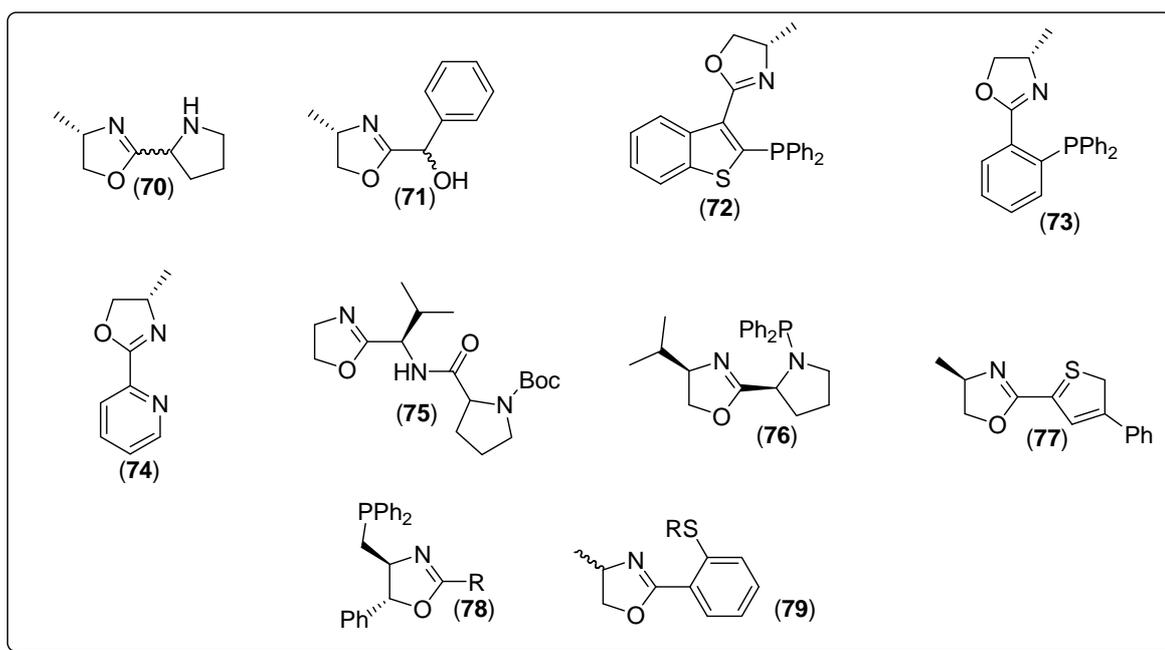


Figura 07. Outros exemplos de ligantes 2-oxazolinas.

Evans^[48-51] e colaboradores realizaram um amplo estudo envolvendo catálise organo-metálica de cobre com bis-oxazolinas (Box) e piridina-bis-oxazolinas (Pybox), mostrado na figura 08 abaixo.

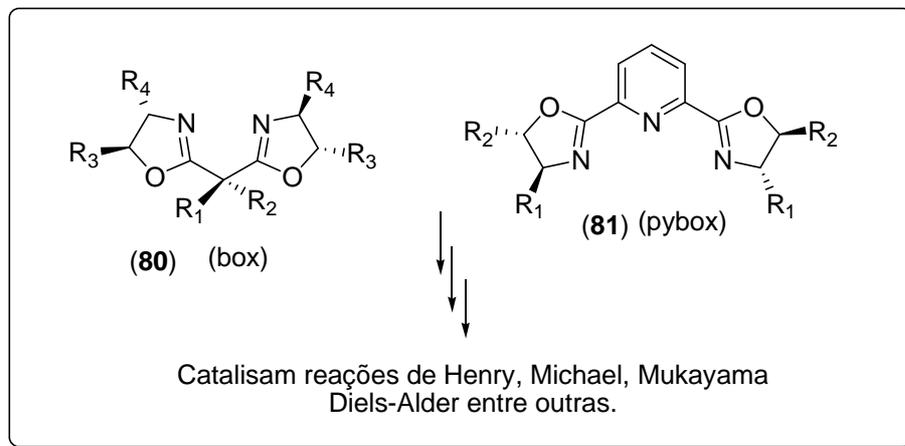


Figura 08. Box e Pybox: ligantes para catálise organometálica de várias reações.

Esses ligantes apresentaram alta capacidade de indução assimétrica nas reações testadas. Porém seu método de obtenção permite variações apenas nos substituintes das posições 4 e 5, derivadas do aminoálcool. O ligante PYBOX é tridentado da forma N, N, N doador e apresenta rigidez na sua estrutura espacial. As formas de obtenção desse tipo de ligante também são limitadas e não permitem a funcionalização com outros heteroátomos, formando ligantes do tipo N, X, N.

A reação de Henry, catalisada por complexos de cobre funcionalizados com 2-oxazolininas forneceu excessos enantioméricos de até 81% do produto final. Os autores atribuíram a indução assimétrica ao impedimento estérico causado na aproximação do composto carbonilado ao intermediário catalisador-nitrometano. A figura 09 abaixo ilustra a reação catalisada, com um intermediário proposto.

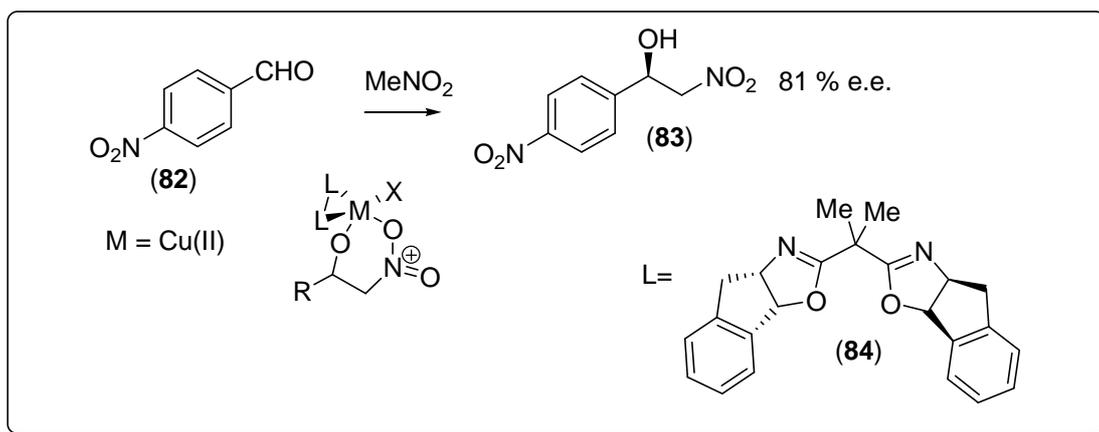
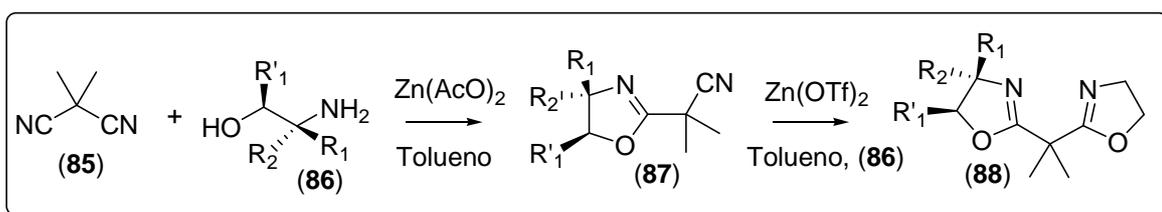


Figura 09. Síntese de Henry catalisada por complexos de cobre com bis-oxazolinas

Uma síntese não simétrica de compostos bis-oxazolinas foi descrita por Garcia e colaboradores^[52] em meio de sais de zinco em solução, como pode ser visto no esquema 18 abaixo.



Esquema 18. Síntese de bis-oxazolinas não simétricas.

Esses ligantes assimétricos são menos utilizados em induções assimétricas em parte pela possibilidade de formação de diversos complexos isoméricos, o que pode ser um fator complicante, e também pelo número restrito de métodos de sínteses que permitam a obtenção de compostos semelhantes com funcionalizações variadas.

Outros compostos ligantes derivados de 2-oxazolinas são explorados^[45, 53], como espiro-(bis-oxazolinas)^[54], amino-(bis-oxazolinas)^[55] e oxazolinas funcionalizadas com outros heteroátomos^[47].

Abaixo segue a figura 10 com as principais bis-oxazolinas utilizadas em indução assimétrica.

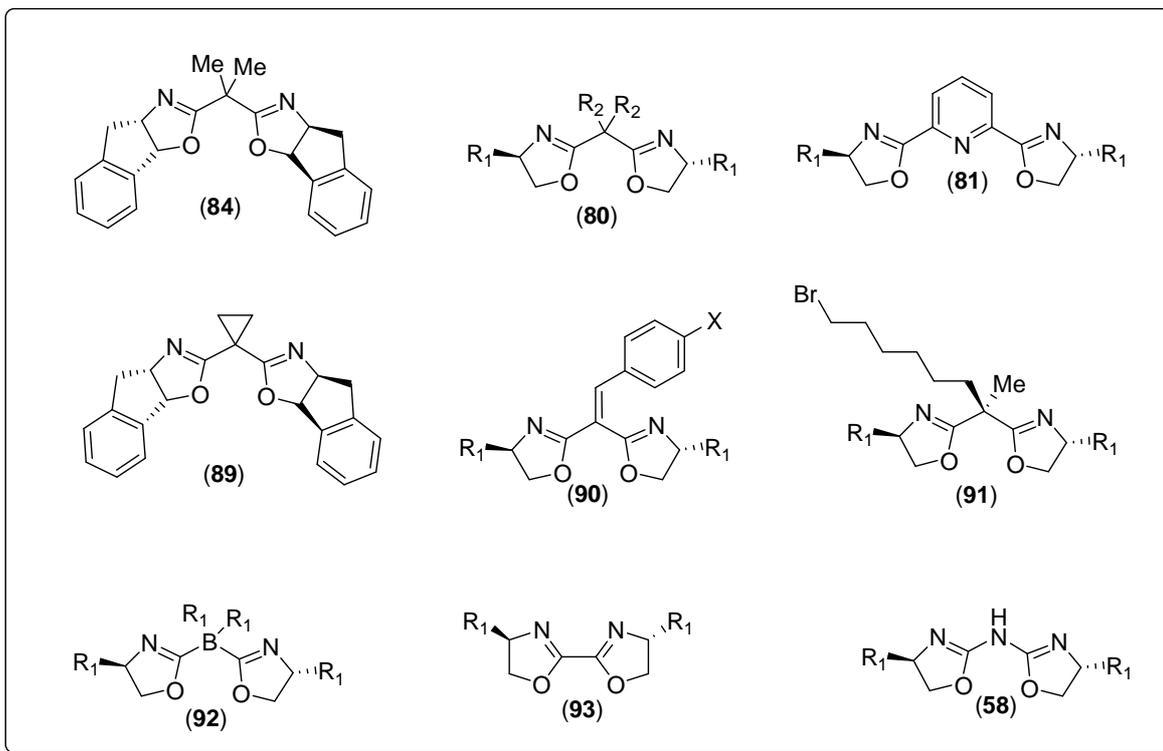


Figura 10. Principais ligantes derivados de bis-oxazolinas.

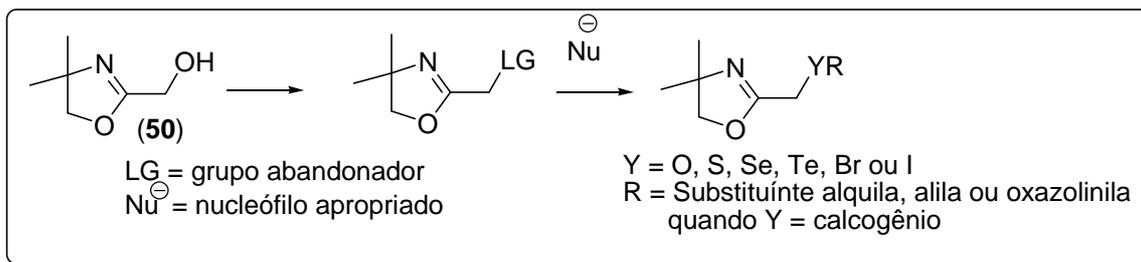
Esses ligantes apresentam as mesmas limitações de funcionalizações em suas posições estratégicas como no caso dos ligantes mostrados na figura 07, devido a poucos métodos envolvendo a transformação na posição α de oxazolinas.

II. Objetivos

O objetivo desse trabalho é explorar a reatividade na posição α de 2-oxazolinas, especialmente em reações de substituição nucleofílica. Para isso a funcionalização dessa posição com grupos abandonadores, como tosilatos e mesilatos por exemplo, foi realizada. A substituição nucleofílica na posição α a 2-oxazolinas possibilitará a síntese de ligantes bi-dentados do tipo N,X e bis-oxazolinas tri-dentadas do tipo N, X, N.

III. Resultados e Discussão

Para iniciarmos os testes de substituição nucleofílica na posição α a 2-oxazolininas, foi desenvolvida uma estratégia de síntese do derivado oxazoliníco funcionalizado com bom grupo abandonador, a partir do álcool (**50**). Com uso de nucleófilos apropriados, foi possível obter os derivados calcogenados ou halogenados, o esquema abaixo ilustra a estratégia utilizada.

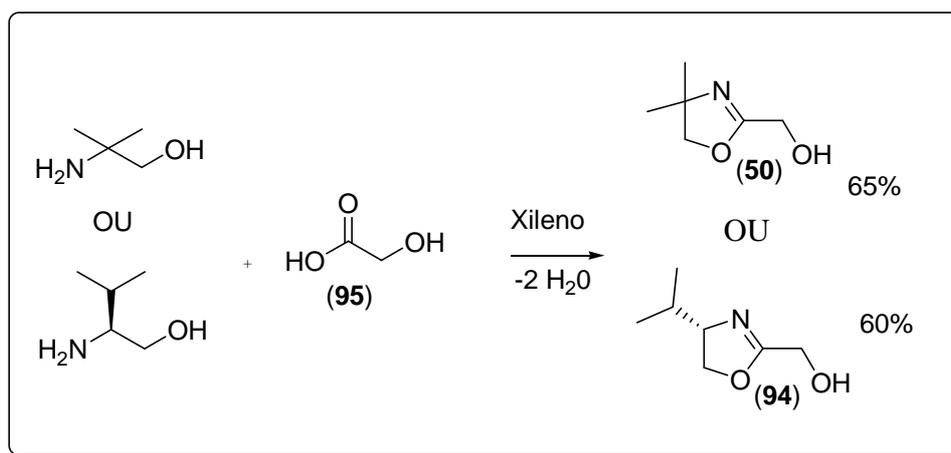


III. 1. Síntese de hidroxi-metileno 2-oxazolininas (**50**) e (**94**).

Para obtenção das α -hidroxi-oxazolininas (**50**) e (**94**) foi utilizado o método direto envolvendo a condensação do β -aminoálcool apropriado com o ácido glicólico (**95**), segundo a metodologia de Pridgen^[56] e colaboradores.

A metodologia consiste no refluxo dos reagentes em meio de xileno com remoção de água por 24 horas usando um condensador de refluxo e um aparelho de Dean-Stark, o que auxilia também no monitoramento da reação, visto que quando cessada a remoção da água do meio reacional atingiu-se o equilíbrio.

Os produtos finais brutos dessa síntese foram óleos amarelos escuros, insolúveis em xileno, que foram destilados a vácuo (cerca de 110° C em um vácuo de 1×10^{-3} mmHg) para obtenção das substâncias puras. Devido a proximidade do ponto de fusão das hidroxi-oxazolininas com a temperatura ambiente, o óleo foi destilado com um condensador resfriado a ar, e não a água como convencional, obtendo-se os rendimentos de 65% para α -hidróxi-oxazolinina (**50**) e 60% para (**94**). Abaixo segue o esquema 19 com as sínteses dos compostos (**50**) e (**94**).



Esquema 19. Obtenção de α -hidroxi-metileno 2-oxazolinas (**50**) e (**94**).

Os espectros de RMN de ^1H das substâncias (**50**) e (**94**) caracterizaram as estruturas. No espectro do composto (**94**), os sinais desdobrados das metilas do álcool apareceram na forma de 2 dupletos com constante de acoplamento de $J = 6,7$ Hz com o hidrogênio do grupo CH iso-propílico, que aparece na forma de um duplo-quádruplo quarteto com aparência de octeto, e são característicos de resíduos de L-Valina. Segue figura 11 com a ampliação do espectro de (**94**).

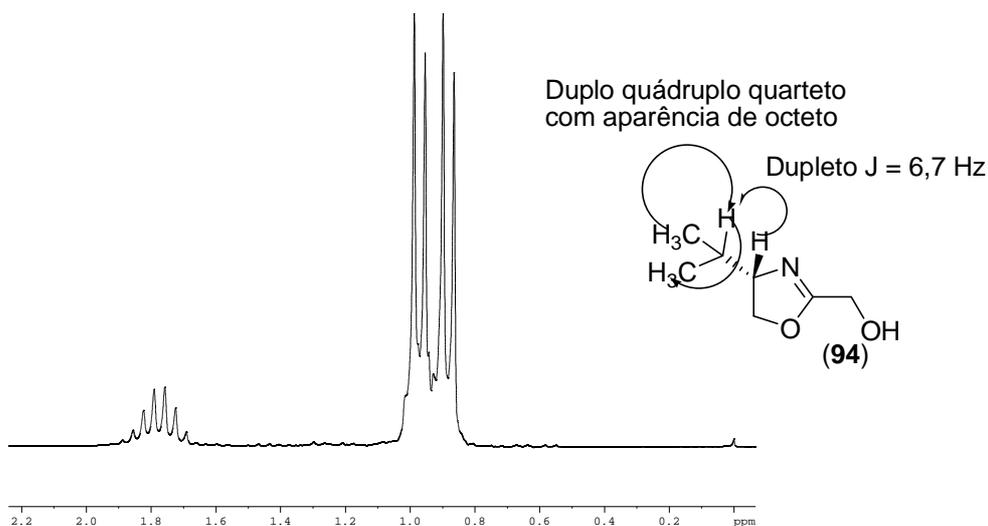


Figura 11. Porção do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de (**94**). Destaque para os sinais do grupo iso-propil do resíduo de L-Valina.

Os sinais referentes ao álcool (**50**) são 3 simples com deslocamentos de 1,30; 4,01 e 4,22 ppm. Os sinais dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (**50**) e (**94**) também confirmam as estruturas. Abaixo é mostrada a figura 12 com a sobreposição dos espectros de RMN de ^{13}C de (**50**) e (**94**).

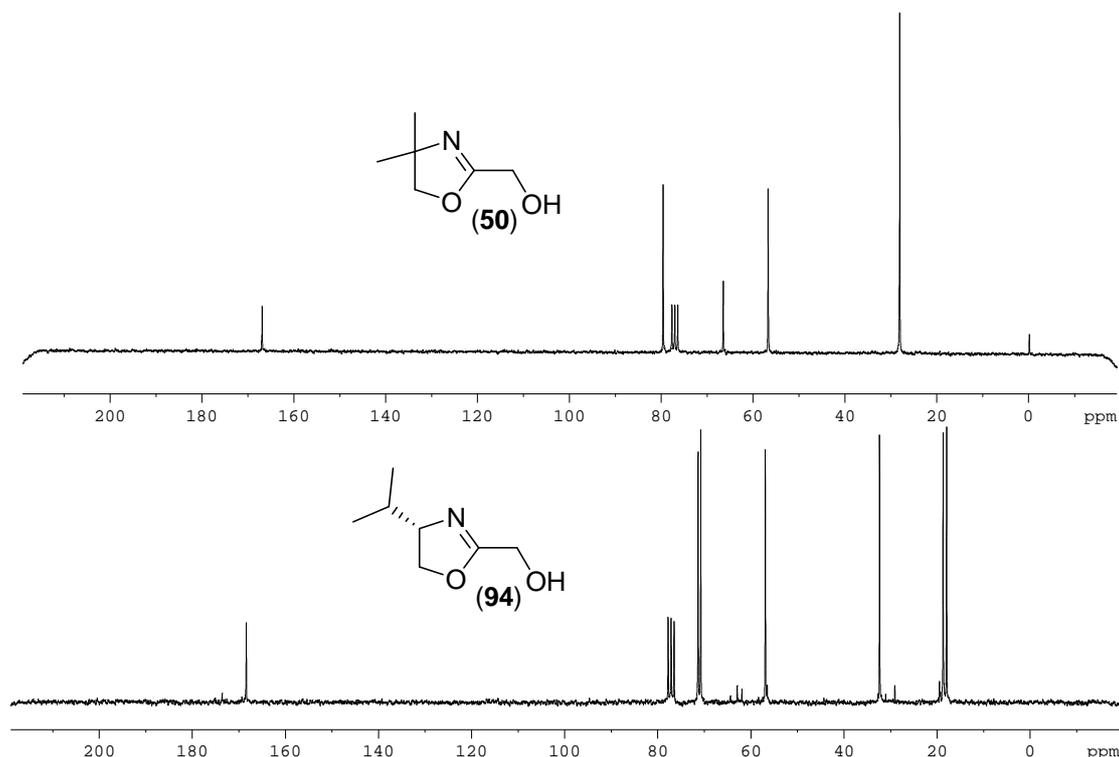


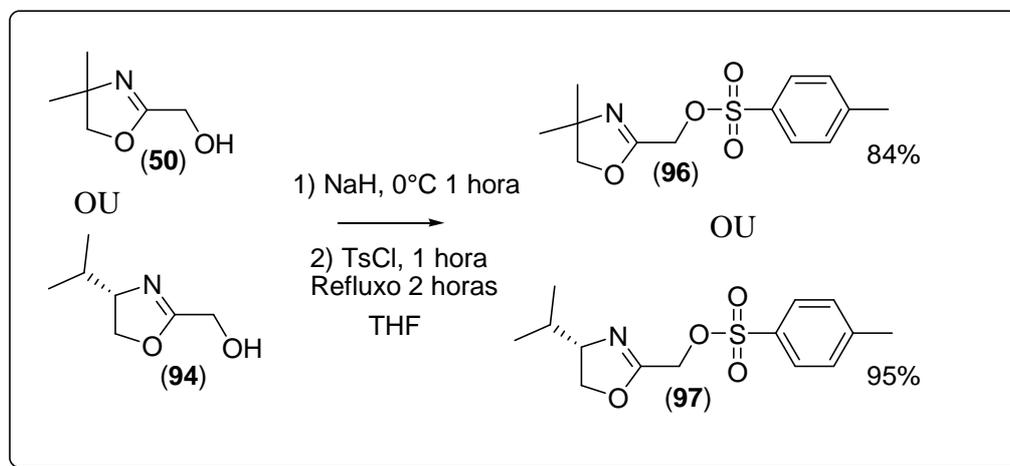
Figura 12. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (50) e (94).

III. 2. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolininas (96) e (97).

A partir dos alcoóis (50) e (94) foram obtidos os derivados tosilados (96) e (97) com rendimentos de 84% e 95% respectivamente. As primeiras tentativas de obtenção do tosilato (96) pelo método clássico da literatura^[57], que usa clorofórmio e piridina como solventes, não forneceram resultados satisfatórios. Uma possível explicação pode ser a baixa reatividade da base (piridina) com o álcool. Foi então reagido o álcool em meio de THF anidro com NaH a fim de gerar o alcóxido (50b), e a este, foi adicionado quantidade equivalente de cloreto de tosila. Entretanto os rendimentos não eram reprodutíveis e havia a formação de um subproduto, que será discutido na sessão III.6, variando muito seu rendimento de acordo com a temperatura.

O problema foi resolvido ao se resfriar a solução durante a adição do cloreto de tosila ao alcóxido (50b) e após uma hora de agitação a 0°C a solução foi aquecida e refluxada por 2 horas. O produto final resultou em um óleo que foi purificado em coluna, fornecendo 84% de um sólido branco.

A mesma metodologia de obtenção do tosilato (**96**) foi aplicada para a obtenção do tosilato (**97**), em 95% de rendimento. Abaixo segue o esquema 20 de síntese dos tosilatos (**96**) e (**97**).



Esquema 20. Esquema de síntese dos compostos derivados tosilatos (**96**) e (**97**).

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C confirmam as estruturas dos compostos (**96**) e (**97**). No espectro de RMN de ¹H de (**97**) observou-se o desdobramento dos sinais dos hidrogênios da posição α na forma de 2 dupletos de J = 13,2Hz com deslocamentos químicos muito próximos (4,66 e 4,67 ppm), suprimindo a intensidade dos componentes extremos dos dupletos por efeito telhado. O mesmo não acontece no espectro do composto (**96**). Abaixo segue a figura 13 referente à expansão da região carbinólica dos compostos (**96**) e (**97**).

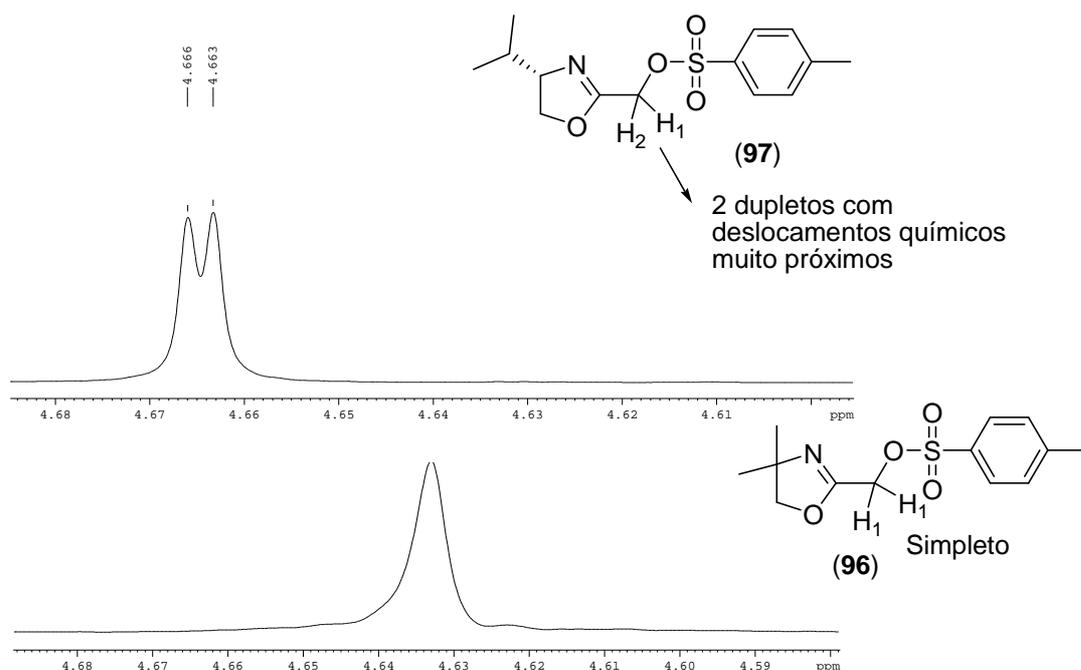


Figura 13. Comparação dos sinais de RMN de ^1H (200 MHz) dos hidrogênios α dos compostos (96) e (97). Destaque para 2 dupletos próximos na estrutura (97).

III. 3. Síntese de mesil-metileno 2-oxazolina (98)

Seguindo a mesma metodologia de síntese dos tosilatos (96) e (97), foi realizada a adição de cloreto de mesila ao alcóxido (50b) e o produto foi obtido com 70% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. Abaixo segue a figura 14 com o espectro de RMN de ^1H do composto derivado mesilado (98). O deslocamento químico dos hidrogênios na posição α aumentou em cerca de 0,2 ppm em relação aos tosilatos, aproximadamente 4,6 ppm para mais de 4,8 ppm no caso do mesilato (98), indicando um aumento de acidez.

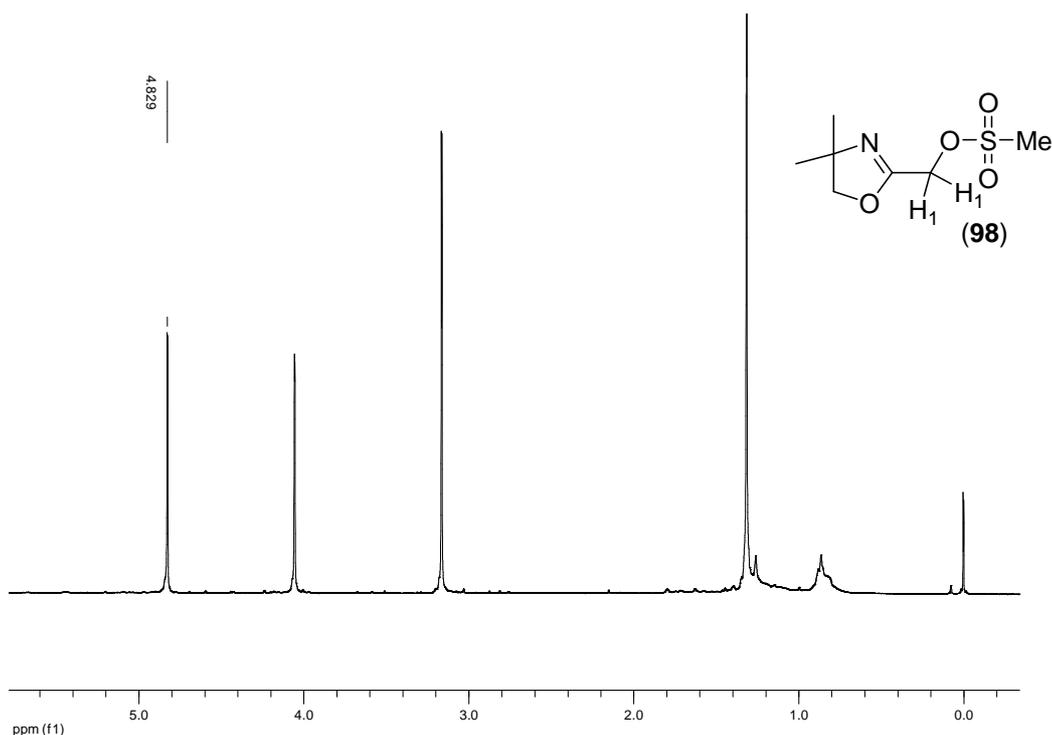
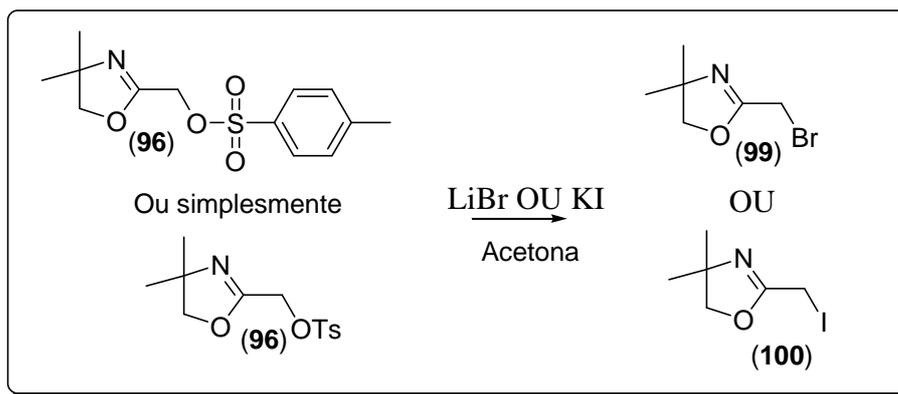


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do mesilado (**98**).

III. 4. Síntese de halo-metileno 2-oxazolininas (**99**) e (**100**)

Para testar a substituição nucleofílica do tosilato (**96**), foram realizadas algumas reações com nucleófilos apropriados. Para esses testes foram utilizados sais de haletos como LiBr e KI. Foi então obtido o composto bromado (**99**) com rendimento quantitativo determinado por RMN de ^1H refluxando o tosilato (**96**) em acetona na presença de 5 equivalentes do sal LiBr seco. Da mesma maneira foi sintetizado o derivado iodeto (**100**) a partir do refluxo de (**96**) em acetona em presença de 5 equivalentes de KI seco. Abaixo segue o esquema 21 com a síntese das α -halo-oxazolininas.



Esquema 21. Obtenção das α -halo-oxazolininas (**99**) e (**100**).

A reação do derivado tosilado (**96**) com brometo de lítio forneceu o composto bromado (**99**) em rendimento quantitativo em refluxo da mistura reacional por 1 hora. Entretanto não foi possível determinar o rendimento da reação pois o composto é volátil e possui característica fortemente lacrimojante. Foi observado no espectro de RMN de ^1H da mistura reacional bruto que não há sinais do tosilato (**96**) de partida, o que possibilita afirmar que a conversão é quantitativa.

O derivado iodo-oxazolinina (**100**) apresentou rápida degradação na presença de luz, formando uma mistura intratável cerca de 20 minutos após seu isolamento. Segue a figura 15 com a sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do brometo (**99**) e iodeto (**100**).

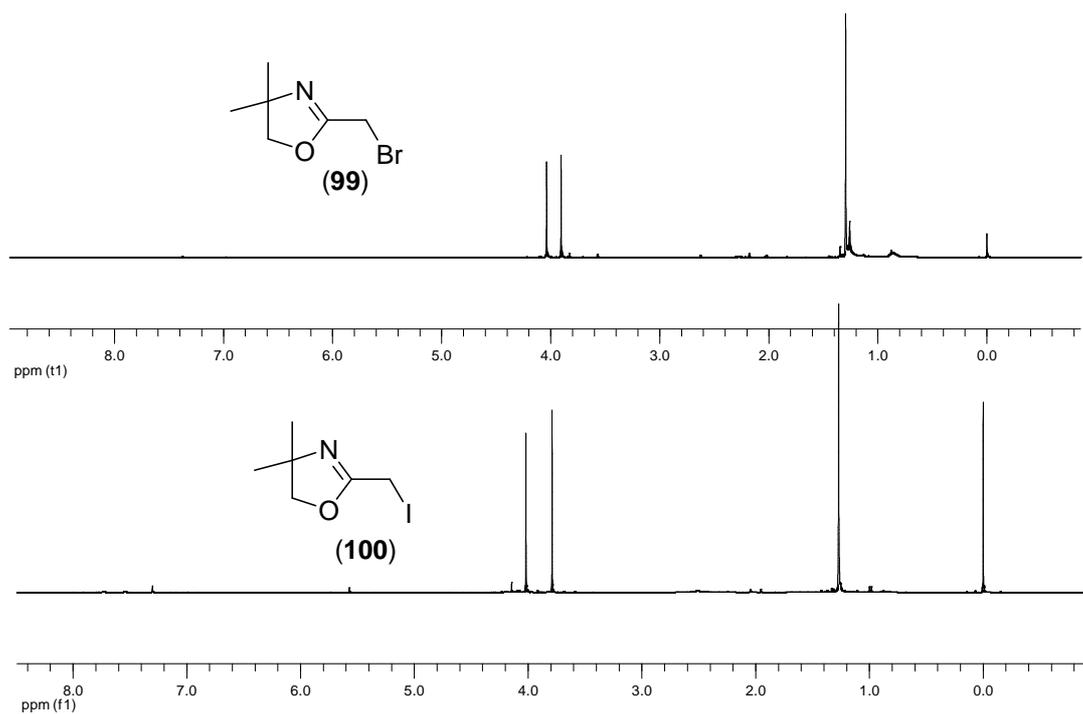
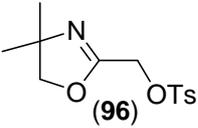
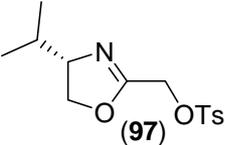
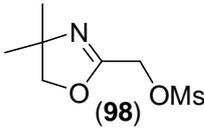
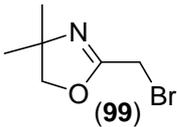
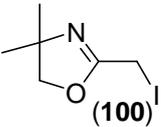


Figura 15. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹H (200 MHz) dos derivados halogenados (99) e (100).

Os espectros de RMN de ¹³C dos compostos (99) e (100) também confirmaram as estruturas com destaque para o grande abaixamento no deslocamento químico do carbono na posição α na série: tosilato (96) > tosilato (97) > mesilato (98) >> brometo (99) > iodeto (100). O deslocamento negativo, em -9,6 ppm, do átomo de carbono α -oxazolina no iodeto (100) é justificado pelo efeito do átomo pesado. Abaixo segue uma tabela com a comparação dos 5 sistemas oxazolínicos e seus respectivos deslocamentos químicos do carbono α a posição 2-oxazolina.

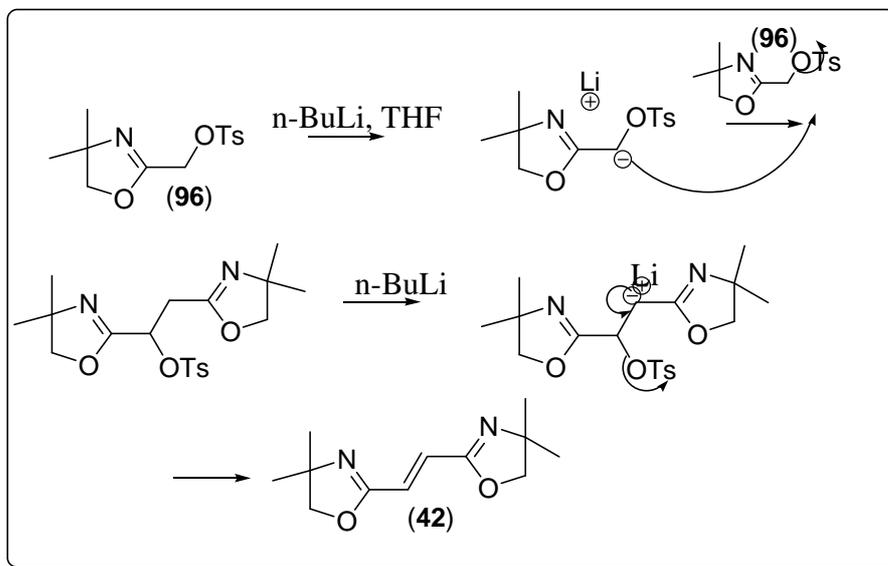
Composto	Deslocamento do carbono α (δ em ppm)
 (96)	63,1
 (97)	62,9
 (98)	62,6
 (99)	21,2
 (100)	-9,7

As oxazolinas apresentadas no quadro acima possuem caráter eletropositivo na posição α , entretanto apenas nos tosilatos **(96)** e **(97)** foram realizados testes de substituições com outros nucleófilos, pois ambos são sólidos estáveis, o que permite a fácil manipulação. O brometo **(99)** é volátil e lacrimojante, porém não se descarta a possibilidade de utilizá-lo como ferramenta sintética *in situ*. Pela instabilidade do iodeto **(100)**, foi descartada sua manipulação.

III.5. Síntese do dímero olefínico bis-oxazolina (**42**)

Ao testar substituição nucleofílica na posição α do derivado tosilado **(96)** com n-BuLi a temperatura ambiente usando THF como solvente, isolou-se o dímero **(42)**. O composto foi formado no meio reacional a partir da reação ácido-base entre o n-BuLi e

os hidrogênios α da oxazolina do tosilato (**96**), formando um intermediário aniônico de lítio que ataca outra molécula do composto tosilado (**96**). Abaixo segue o mecanismo para a formação do dímero olefínico (**42**) no esquema 22.



Esquema 22. Mecanismo de síntese do dímero oxazolínico olefínico (**42**).

A formação desse dímero foi mostrada pelo grupo de Florio^[25] e colaboradores, a partir da reação do derivado oxazolínico clorado (38) e LDA. Estudos envolvendo a variação da temperatura nessa reação mostraram que foi possível controlar a reação ácido-base. Apenas em temperaturas mais elevadas ocorre a dimerização. A mesma explicação pode ser dada para o sistema tosilado (96). O composto olefínico (42) foi identificado por espectrometria de RMN de ^1H , com sinais característicos de dupla ligação em 6,75 ppm na forma de um simpleto. Abaixo, na figura 15b, segue o espectro:

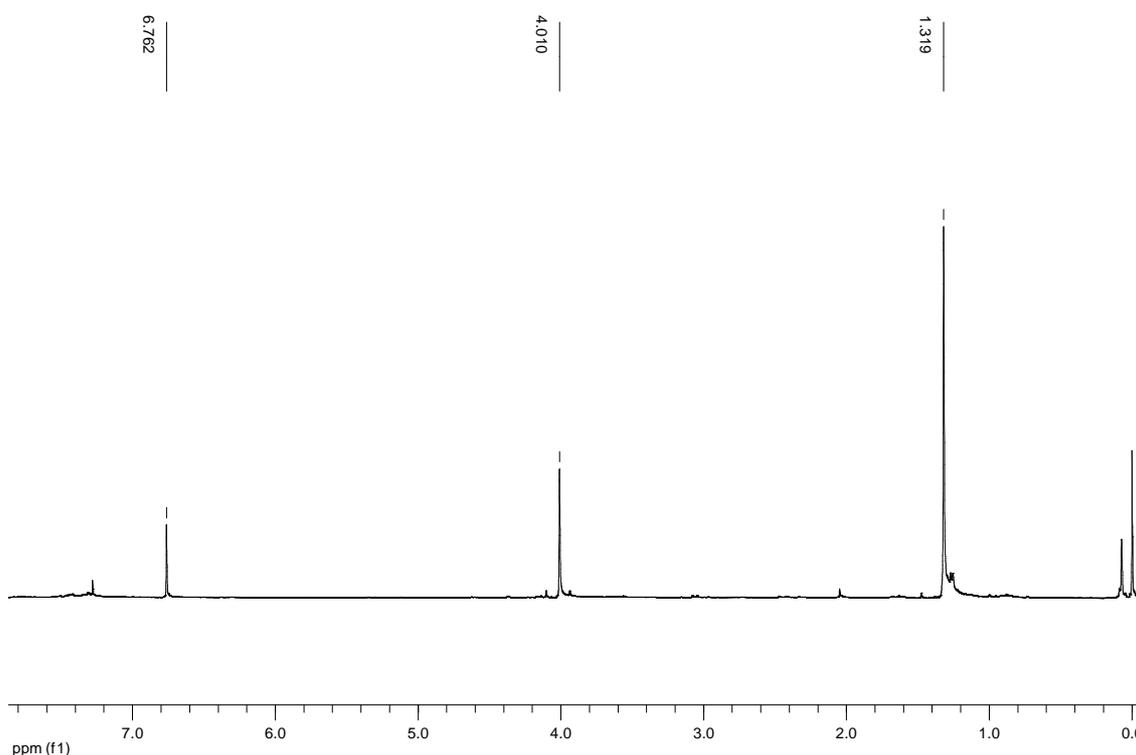


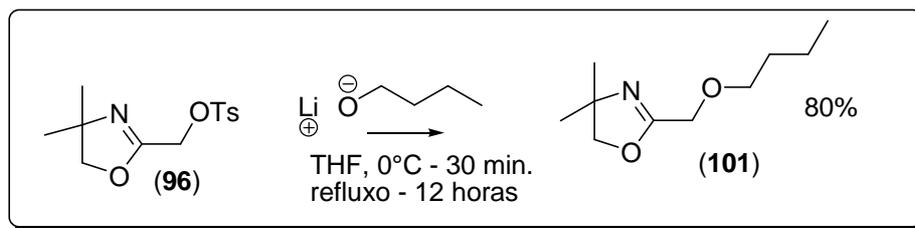
Figura 15b: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do dímero olefínico (**42**).

III. 6. Síntese de éteres-2-oxazolinas.

A partir da substituição nucleofílica na posição α do tosilato (**96**) com alcóxidos, foi possível obter os éteres derivados de metileno 2-oxazolina com rendimentos satisfatórios.

A primeira tentativa de se obter o éter derivado do n-butanol (**101**) consistiu em agitar em meio de hidreto de cálcio o álcool e o tosilato (**96**), não sendo possível se obter o éter, recuperando-se o material de partida. Entretanto, quando adicionado quantidade equivalente de n-BuLi no álcool em meio de 1,10-fenantrolina como indicador e resfriado o derivado alcóxido de lítio a 0°C para adicionar o tosilato (**96**), foi obtido com rendimento moderado (aproximadamente 50%) o éter (**101**).

O problema foi resolvido quando se iniciou o refluxo da mistura 30 minutos após a adição do tosilato (**96**) e esse mantido por 12 horas. Abaixo segue o esquema 23 de síntese do éter derivado do n-butanol (**101**).



Esquema 23. Síntese do oxazolinil-butil-éter (**101**).

Para obtenção dos éteres derivados do álcool alílico (**102**), álcool homopropargílico (**103**) e (-)-mentol (**105**) foi seguido o mesmo protocolo acima. O derivado éter alílico (**102**) apresentou os sinais referentes à sua estrutura nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . O sinal carbinólico referente aos hidrogênios α foram observados na forma de um simpleto em 4,12 ppm. Entretanto, os hidrogênios carbinólicos da porção alílica se apresentaram na forma de um duplo tripleto com $J_1 = 5,8$ e $J_2 = 2,6$ Hz, referente ao acoplamento com o hidrogênio olefínico vizinho e com os olefínicos a 4 ligações, como mostra a figura 16 abaixo.

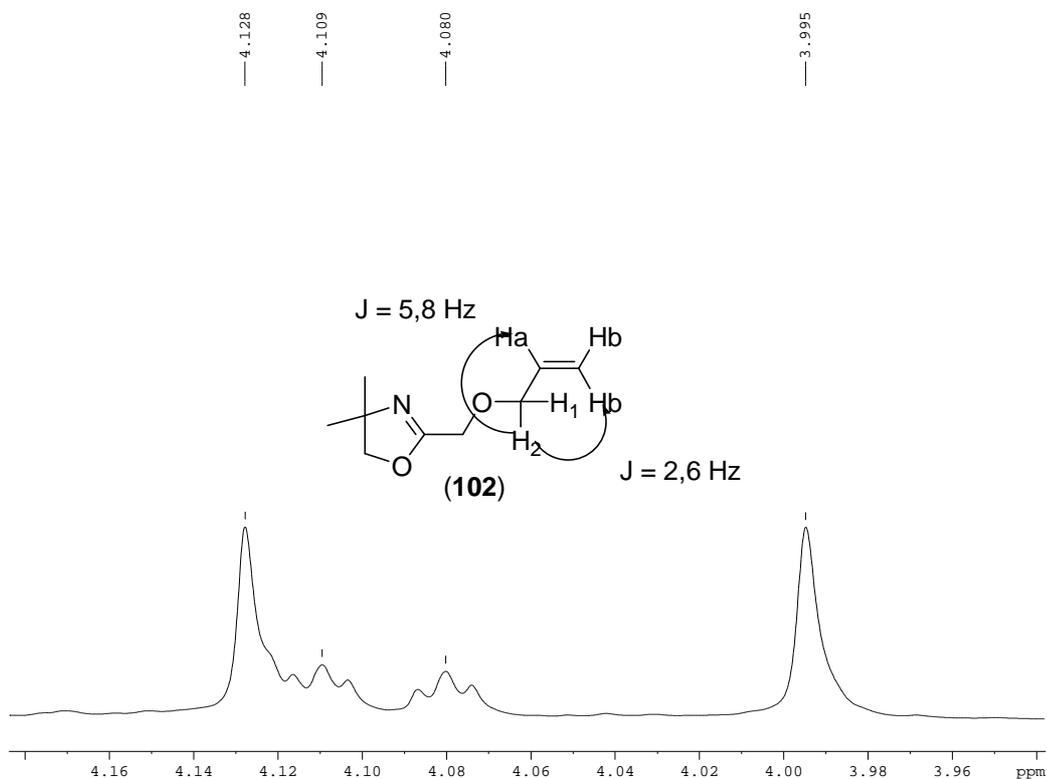


Figura 16. Ampliação na região de carbinólicos do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto oxazolinil-alil-éter (**102**).

No caso do composto derivado do álcool homo-propargílico, éter (**103**), os sinais referentes à oxazolina se mantiveram na forma de simpletos, sendo os hidrogênios na posição α com deslocamento em 4,18 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C do éter propargílico (**103**), foi observado seis sinais na região de 65 e 81 ppm referentes aos 3 carbonos carbinólicos e 2 carbonos de tripla ligação e 1 do carbono quaternário oxazolínico.

O derivado éter-fenílico (**104**) foi obtido por uma metodologia diferente, substituindo o n-BuLi por K_2CO_3 e acetona como solvente devido a acidez mais alta que os outros alcoóis. Após 24 horas de refluxo, o éter foi obtido com rendimento de 85%. Os sinais obtidos no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura proposta. Abaixo segue a figura 17 com os espectros citados de (**104**).

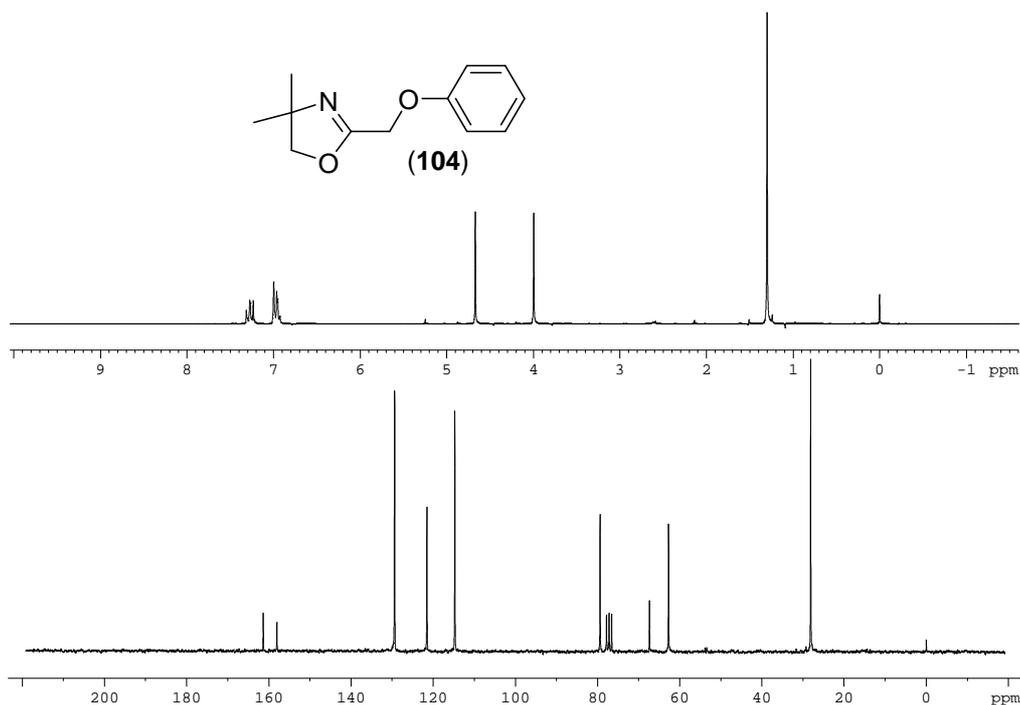


Figura 17. Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto (**104**).

O éter derivado do (-)-mentol (**105**) foi obtido pela mesma metodologia dos éteres alílicos (**102**), homopropargílico (**103**) e n-butílico (**101**) com rendimento de 85% após purificação em coluna cromatográfica.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura proposta. O sinal carbinólico dos hidrogênios α apresentou-se desdobrado devido a diferença diastereotópica dos núcleos na forma de 2 dupletos com $J = 13,3$ Hz e deslocamento químico muito próximos (4,12 e 4,17 ppm). Por efeito telhado, houve a diminuição das componentes laterais, porém não seu total desaparecimento como no tosilato (**97**), da intensidade das componentes externas, no item III.2.

Abaixo segue a figura 18 contendo uma porção do espectro de RMN de ^1H do composto éter derivado do mentol (**105**), com ampliação nos sinais diastereotópicos α .

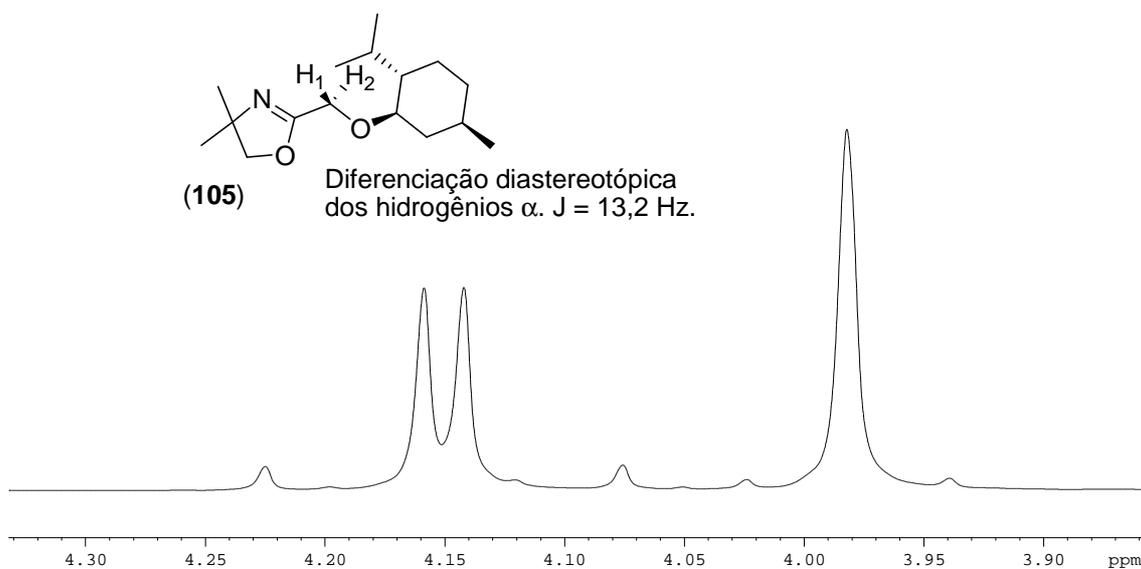


Figura 18. Ampliação na região carbinólica do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto (**105**).

De forma análoga, porém a partir do tosilato (**97**) derivado da L-valina, foi obtido o éter (**106**) com rendimento de 90%. Os sinais do espectro de RMN de ^1H do composto confirmaram a estrutura proposta e mais uma vez, ocorreu a diferenciação diastereotópica dos hidrogênios α . Abaixo é mostrada a figura 19 com a ampliação da região carbinólica do espectro de RMN de ^1H .

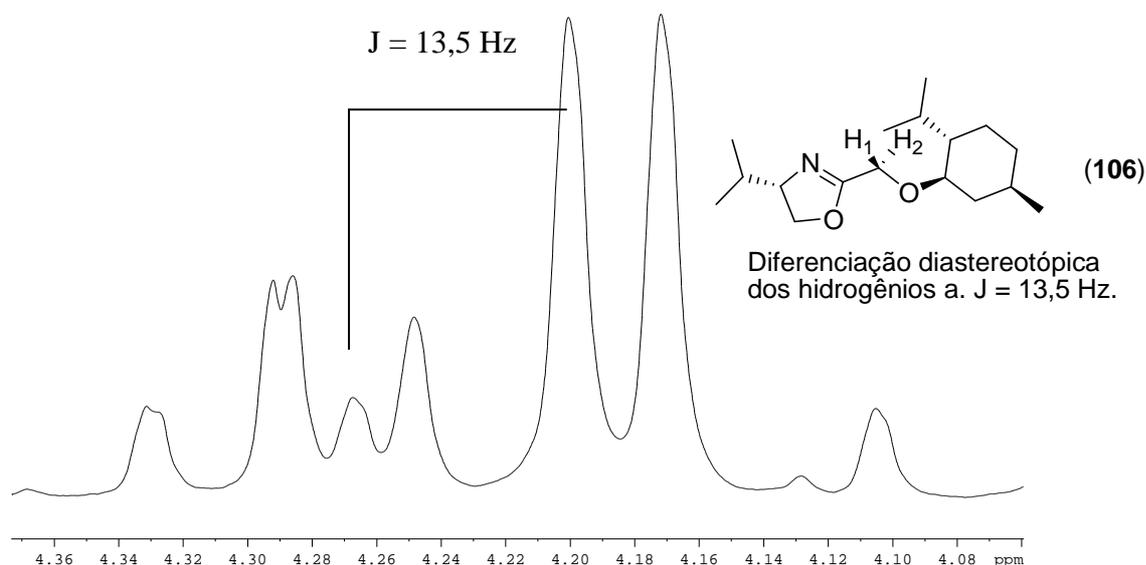


Figura 19: Ampliação na região carbinólica do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do éter (**106**).

Quanto menor a diferença dos deslocamentos químicos dos dupletos nas estruturas (**97**), (**105**) e (**106**) menor a intensidade dos sinais externos, esse fenômeno é chamado de efeito telhado. O aumento da diferença nos deslocamentos químicos dos núcleos de hidrogênios se dá conforme aumenta a proximidade do estereocentro definido na molécula. No caso do tosilato (**97**) derivado do L-valinol, a distância do estereocentro bem definido em relação aos hidrogênios da posição α é grande, portanto a diferença nos deslocamentos químicos é menor.

No caso do éter derivado do mentol (**105**), a proximidade do estereocentro aumentou a diferença do deslocamento químico desses hidrogênios. Já no éter (**106**) derivado da L-valina, a presença de um estereocentro bem definido a mais aumentou essa diferença nos deslocamentos. A figura 20 abaixo compara a diferença desses deslocamentos químicos nas estruturas (**97**), (**105**) e (**106**).

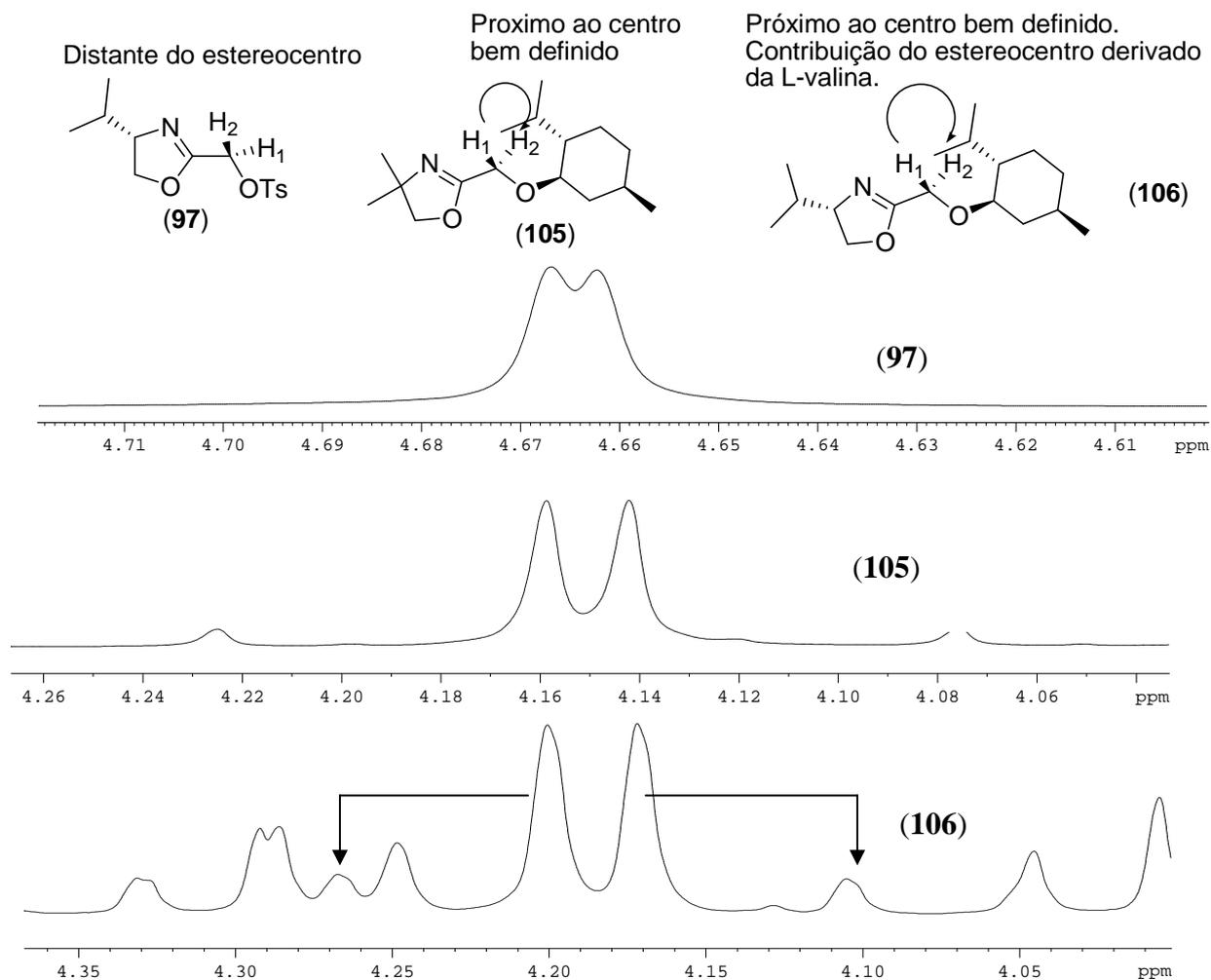


Figura 20: Comparação do efeito telhado nos sinais de RMN de ^1H dos compostos (97), (105) e (106), com detalhe para os acoplamentos nos dupletos do composto (106).

Como resumo, a seguir a figura 21 mostra os éteres derivados de 2-oxazolininas sintetizados.

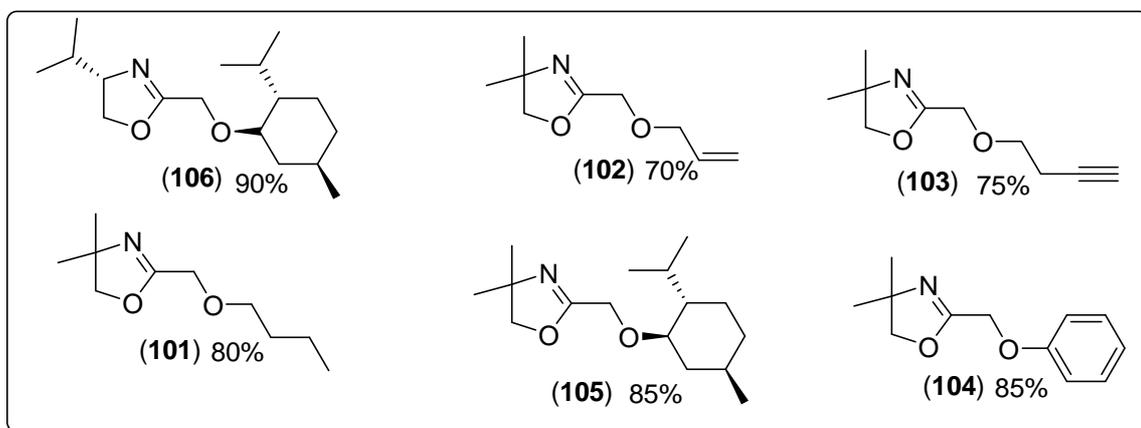


Figura 21. Éteres derivados de 2-oxazolininas sintetizados.

III. 7. Síntese de (bis-oxazolinil)-calcogenetos

Assim como citado no item III.2, as primeiras tentativas de síntese do derivado tosilado (**96**) apresentaram a formação de um subproduto, que foi evitado apenas com o abaixamento da temperatura na adição do cloreto de tosilato ao alcóxido (**50b**). Após otimizado o método de síntese do tosilato (**96**), foram voltados os interesses para o subproduto, sendo esse isolado e identificado como o (bis-oxazolinil)-éter (**107**). Abaixo temos a figura 22 com seu espectro de RMN de ^1H e ^{13}C .

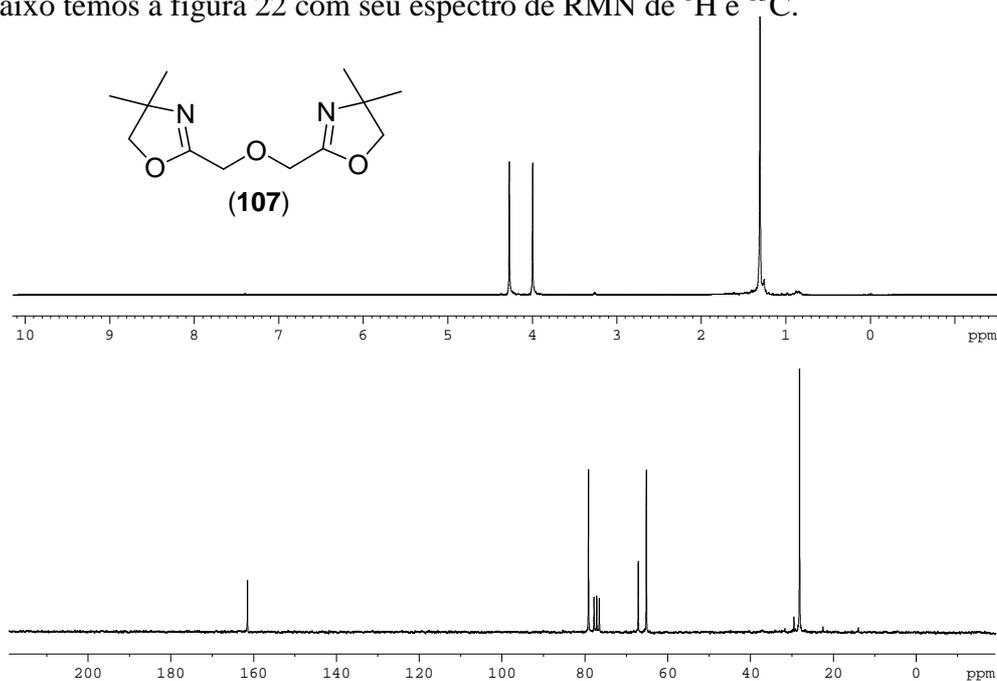


Figura 22. Espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) do (bis-oxazolinil)-éter (**107**).

A semelhança dos espectros de RMN de ^1H do éter (**107**) e seu álcool precursor (**50**) dificultam a confirmação da estruturas. Na região carbinólicas da posição α da oxazolina o álcool (**50**) apresentou seus sinais em 4,22 ppm enquanto o éter (**107**) 4,27 ppm.

Para comprovação absoluta da estrutura proposta para o éter (**107**) foi realizado a espectrometria de massas de alta resolução. Segue a figura 23 com o pico do íon molecular $[\text{M}+1]$ do éter (**107**).

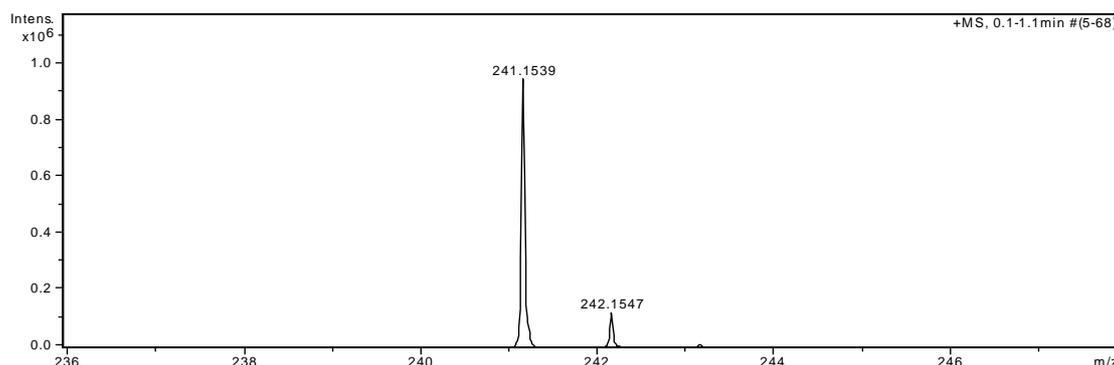
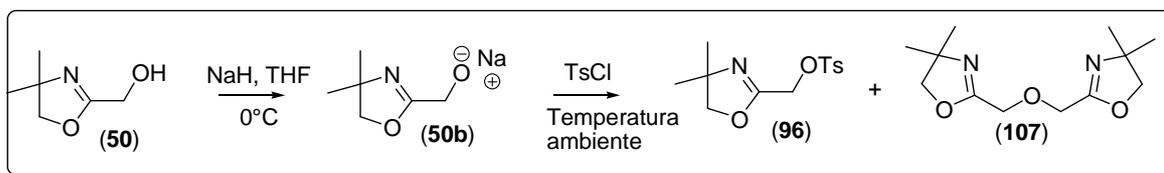


Figura 23. Espectro de massas de alta resolução do íon $[M+1]$ do derivado (bis-oxazolinil)-éter (**107**).

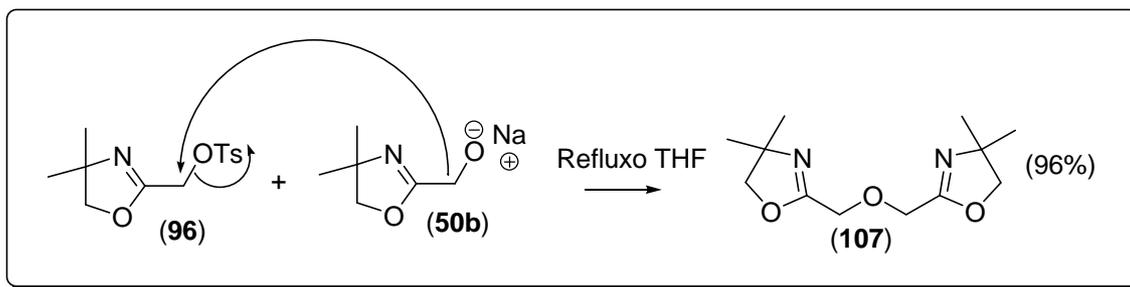
De acordo com a estrutura do composto caracterizado, segue o esquema 24 para de síntese do (bis-oxazolinil)-éter (**107**). O alcóxido (**50b**) é significativamente menos básico que o *n*-BuLi, sendo incapaz de formar ânions na posição α no derivado tosilato (**96**), evitando a formação do dímero olefínico (**42**).



Esquema 24. Formação do (bis-oxazolinil)-éter (**107**).

Durante a síntese do tosilato (**96**), a reação em temperaturas elevadas favoreceu a formação do (bis-oxazolinil)-éter (**107**). Com o abaixamento da temperatura do meio reacional foi evitado a reação de substituição do tosilato *in situ*. Logo, foi possível controlar a obtenção de um produto ou outro com a variação da temperatura.

O interesse em estruturas do tipo bis-oxazolininas funcionalizadas com heteroátomos na posição α levou a otimização da síntese do éter (**107**). O refluxo de meio equivalente de cloreto de tosilato com alcóxido (**50b**) em THF proporcionou o composto (**107**) com 96% de rendimento. O esquema 25 abaixo mostra o mecanismo de formação de (**107**).



Esquema 25. Mecanismo de obtenção do (bis-oxazolinil)-éter (107).

De forma análoga foi preparado o (bis-oxazolinil)-éter (108) derivado da L-valina. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmam a estrutura do composto. Abaixo segue figura 24 com a comparação dos sinais carbinólicos de RMN de ^1H do álcool precursor (94) e do (bis-oxazolinil)-éter (108), ambos derivados da L-valina. Foi observado um aumento sutil no deslocamento químico dos sinais carbinólicos α -oxazolínicos.

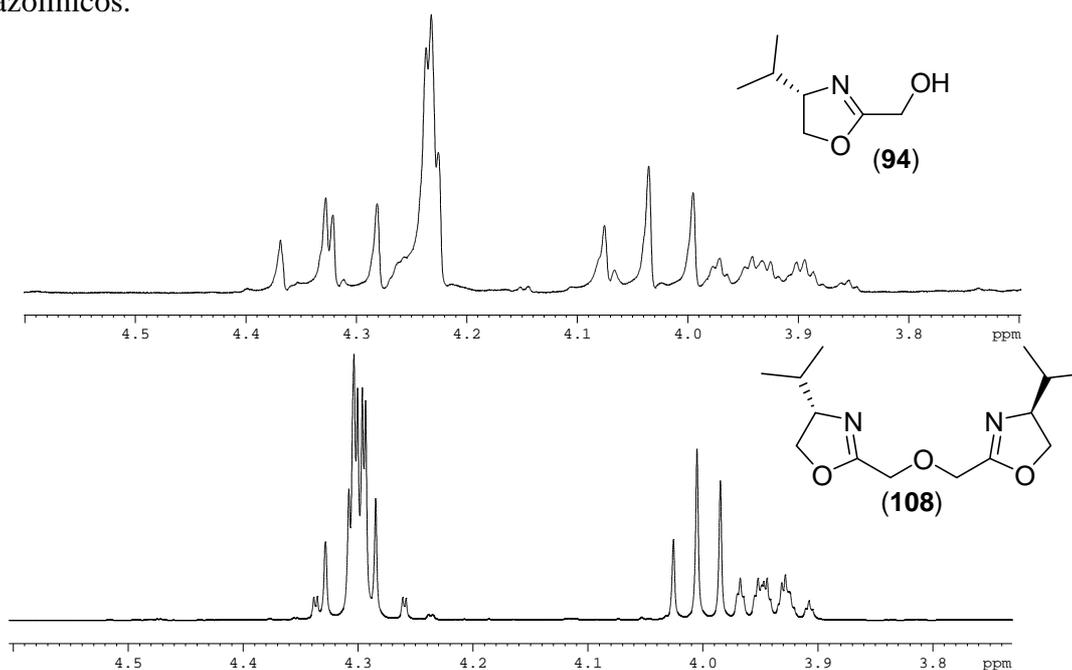
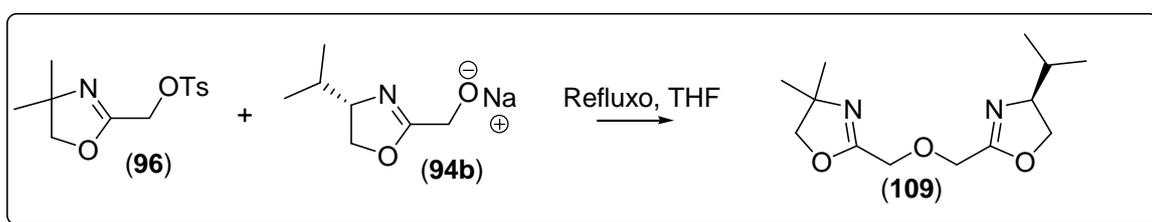


Figura 24: Ampliação do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do álcool (94) acima e do (bis-oxazolinil)-éter (108) abaixo.

O aumento no deslocamento químico do carbono da posição α da oxazolina no éter de aproximadamente 0,1 ppm corrobora a elucidação da estrutura (**108**). Da mesma maneira, a variação do desvio óptico da luz plano polarizada dos compostos comprova que são estruturas diferentes. O álcool (**94**) apresentou rotação específica de -79, enquanto o (bis-oxazolinil)-éter (**108**), não apresenta desvio na luz plano.

Pela mesma metodologia, foi sintetizado o derivado (bis-oxazolinil)-éter (**109**), porém com a adição de um equivalente do composto tosilado (**96**) a uma suspensão do alcóxido de sódio do álcool (**94b**), derivado da L-valina, em THF anidro por 12 horas. Abaixo segue o esquema 26 de síntese do (bis-oxazolinil)-éter (**109**).



Esquema 26. Mecanismo de síntese do (bis-oxazolinil)-éter (**109**).

Os sinais no espectro de RMN de ^1H caracterizam a estrutura da bis-oxazolina (**109**) pelos dupletos e o octeto aparente do isopropil, e simpleto da porção dimetílica. Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C corrobora a elucidação pela duplicação dos sinais na região de 160 ppm, referentes as funções 2-oxazolinas diferentes.

Abaixo segue a figura 25 com a ampliação da região alifática do espectro de RMN de ^1H para o composto (**109**).

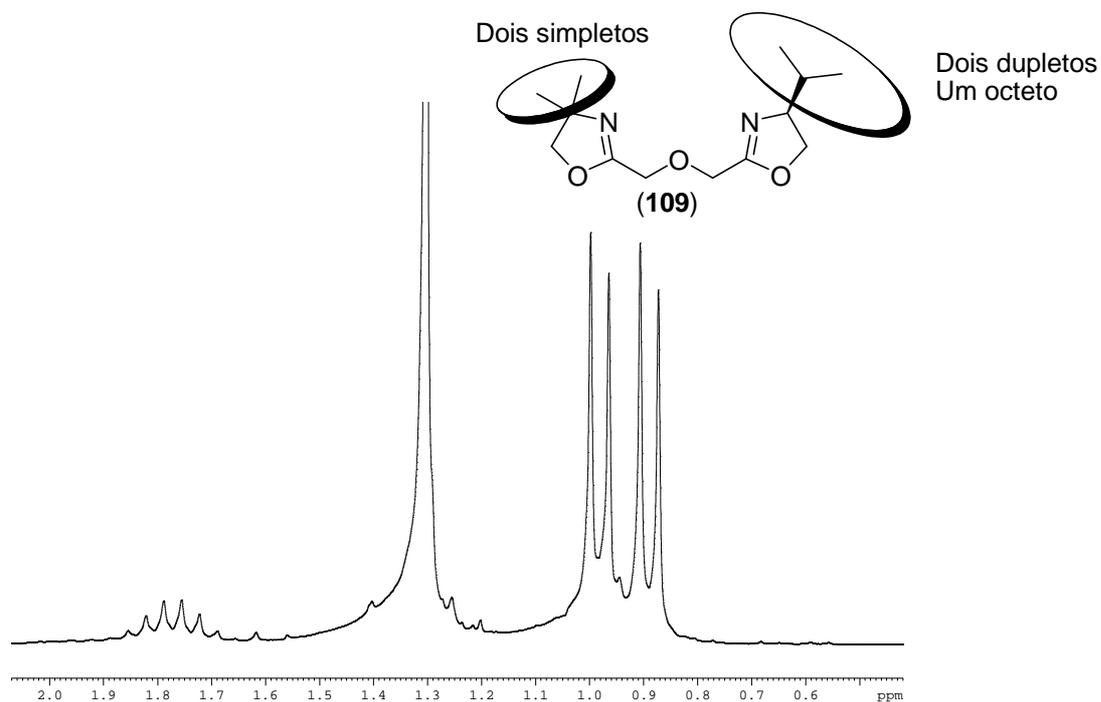


Figura 25. Ampliação da região alifática do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do (bis-oxazolinil)-éter (**109**).

Com os (bis-oxazolinil)-éteres (**107**), (**108**) e (**109**) sintetizados, partiu-se para a síntese de análogos bis-oxazolínicos com outros heteroátomos na posição do oxigênio. O derivado (bis-oxazolinil)-sulfeto (**110**) foi obtido a partir da agitação em THF ou etanol do $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ com o derivado tosilado (**96**). Abaixo segue a figura 26 com o espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto obtido.

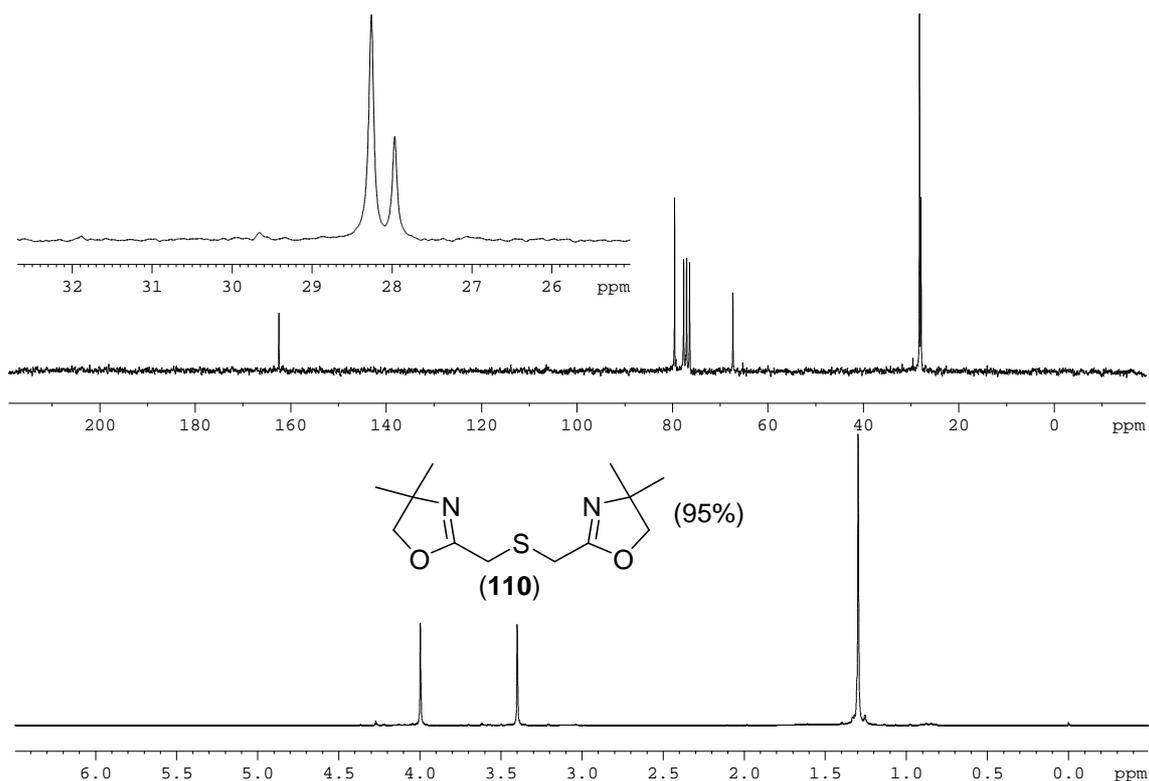


Figura 26: Espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) do (bis-oxazolinil)-sulfeto (**110**).

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e do carbono na posição α são próximos a metilenos ligados a enxofre de sulfeto (3,39 e 27,9 ppm respectivamente). A espectrometria de massas de alta resolução confirmou a estrutura (**110**), assim como no éter (**107**). Abaixo segue a figura 27 com o espectro do íon molecular $[\text{M}+1]$ de alta resolução do (bis-oxazolinil)-sulfeto (**110**).

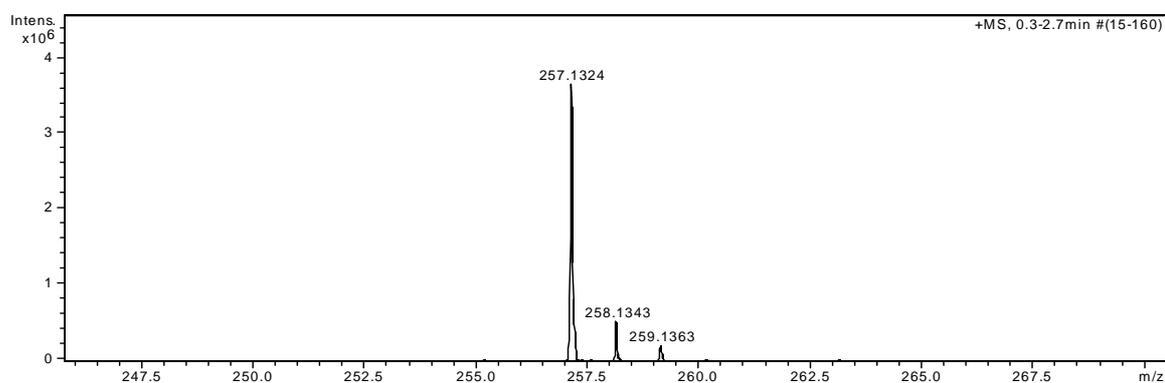
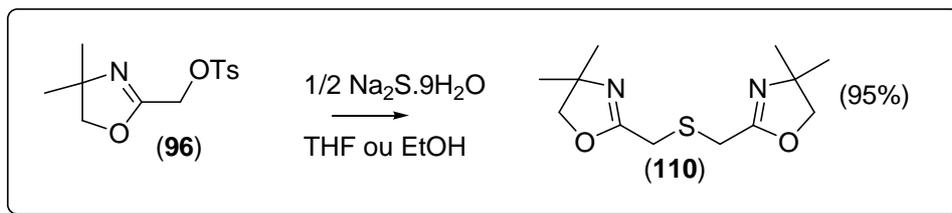


Figura 27 Espectro de massas de alta resolução do íon $[\text{M}+1]$ do (bis-oxazolinil)-sulfeto (**110**).

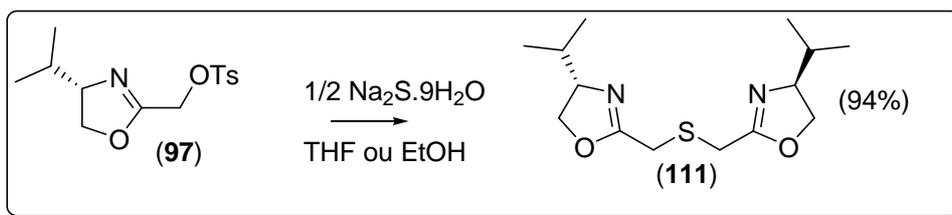
A contribuição isotópica, bem como o erro em relação à massa teórica do composto (**110**) confirmaram, juntamente com os espectros de RMN a estrutura

proposta. Abaixo segue o esquema 27 com a síntese do sulfeto a partir do derivado tosilado (**96**).



Esquema 27. Esquema de síntese do (bis-oxazolinil)-sulfeto (**110**).

O composto sulfurado derivado da L-valina foi obtido pela mesma metodologia do sulfeto (**110**) descrita acima, reagindo $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ com o derivado tosilado (**97**) conforme mostra o esquema 28 abaixo.



Esquema 28. Esquema de síntese do composto bis-oxazolinilico (**111**).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura do composto (**111**). Abaixo segue a figura 28 com o espectro de RMN de ^1H com ampliação na região metilênica. Foi observado um simpleto na região de 3,4 característico de hidrogênios metilênicos ligados a enxofre de sulfeto e os outros sinais característicos da função oxazolina derivada da L-valina.

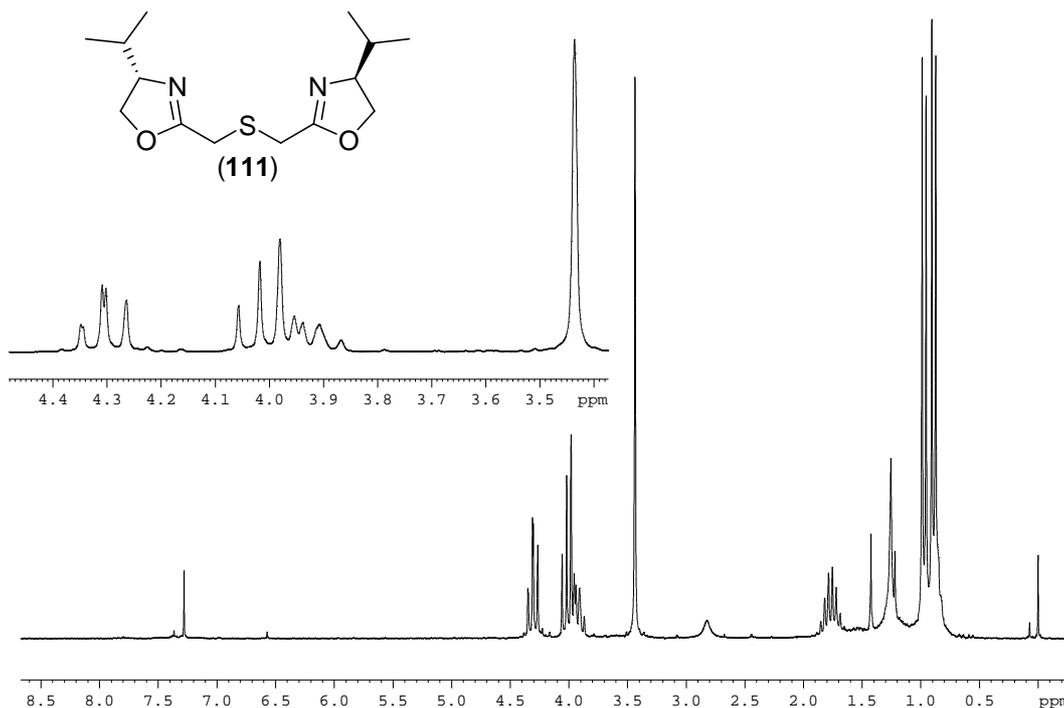
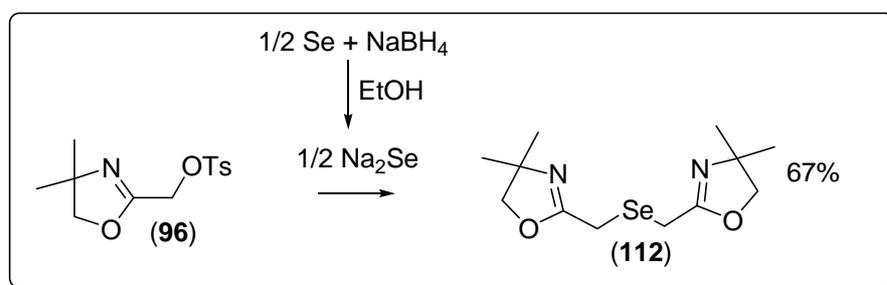


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H do derivado (bis-oxazolinil)-sulfeto (**111**) e ampliação da região metilênica.

A substituição do derivado tosilado (**96**) com Na₂Se foi realizada e o composto derivado bis-oxazolina (**112**) foi obtido com 67% de rendimento. Entretanto, ao contrário do sulfeto de sódio, o seleneto de sódio não é comercial, necessitando seu preparo a partir de selênio elementar e NaBH₄^[58].

Abaixo segue o esquema 29 com a síntese do (bis-oxazolinil)-seleneto (**112**), a partir do derivado tosilado (**96**).



Esquema 29. Esquema de síntese do (bis-oxazolinil)-seleneto (**112**).

As primeiras tentativas de síntese apresentaram um subproduto, mais tarde identificado como (bis-oxazolinil)-disseleneto (**113**) derivado da redução incompleta do selênio elementar, provavelmente devido a um pequeno excesso de selênio no meio reacional ou pela presença de oxigênio. A falta do tempo necessário de agitação do seleneto de sódio e o derivado tosilado (**96**) abaixou o rendimento da substituição. Já, um leve excesso de agente redutor provocou a redução do composto tosilado (**96**) para o composto 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**52**). Os problemas com a redução do selênio são ilustrados na figura 29 abaixo.

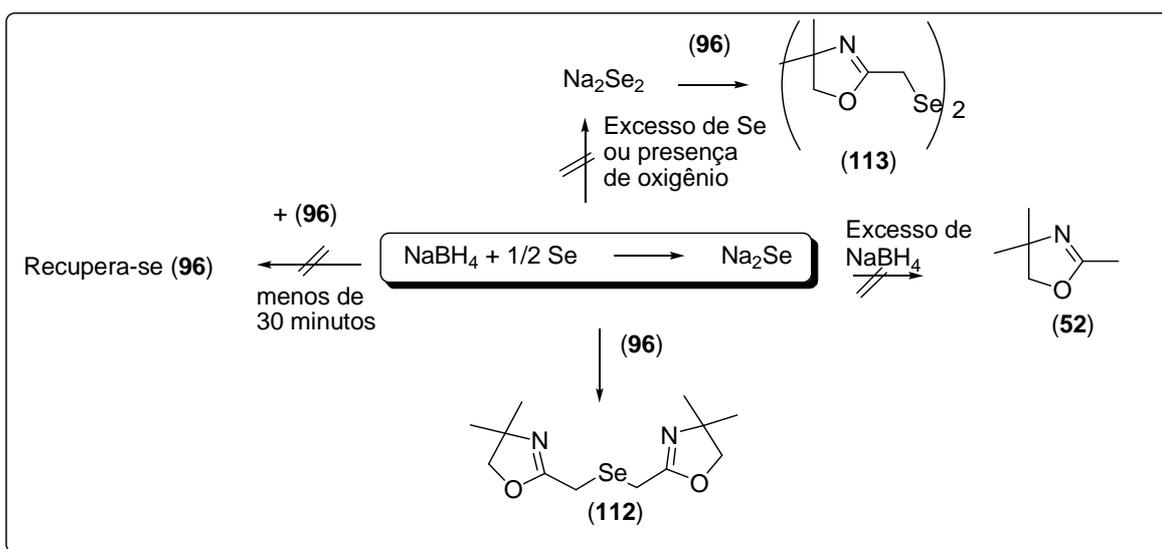


Figura 29. Problemas encontrados na redução do selênio elementar (vias laterais e acima) e formação do (bis-oxazolinil)-seleneto (**112**) (via abaixo).

Abaixo segue uma figura 30 com o espectro de RMN de ^1H da mistura dos derivados bis-oxazolininas mono (**112**) e disselenetos (**113**) e do monoseleneto (**112**) puro:

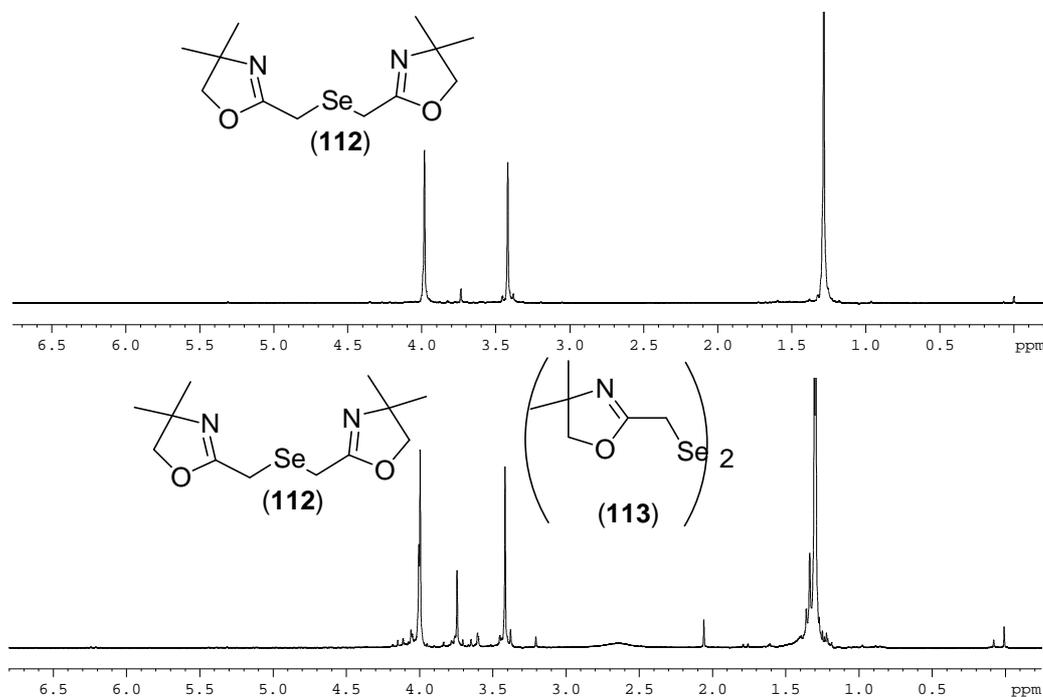


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do derivado (bis-oxazolinil)-seleneto (**112**) (acima) e da mistura com o derivado bis-oxazolina disseleneto (**113**) (abaixo).

Uma vez sintetizado o composto (bis-oxazolinil)-seleneto (**112**) com grande excesso em relação ao seu disseleneto correspondente, foi realizada a análise por espectroscopia de massas de alta resolução, a fim de se localizar o íon molecular. Abaixo segue a figura 31 com o íon $[\text{M}+1]$ do composto (**112**).

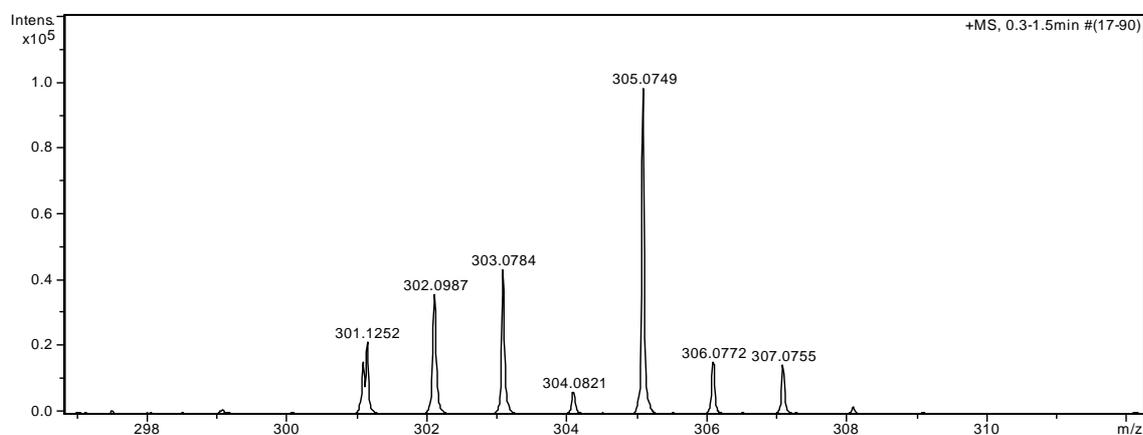
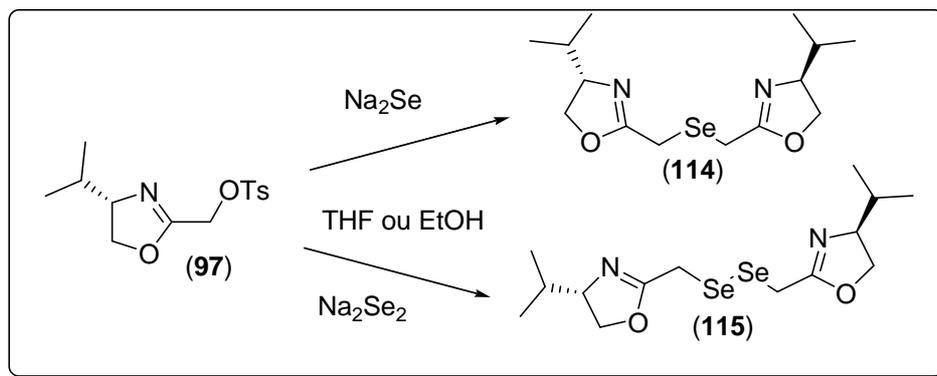


Figura 31. Espectro de massas de alta resolução do íon $[\text{M}+1]$ do composto (**112**).

A abundância isotópica característica (8 isótopos mais estáveis) de compostos derivados de selênio bem como o baixo erro em relação a massa teórica da substância confirmam a estrutura proposta.

O composto análogo, derivado a L-valina, foi obtido em uma mistura contendo o mono (**114**) e o disseleneto (**115**), pelo mesmo procedimento de síntese do composto bis-oxazolínico (**112**). Abaixo segue o esquema 30 de síntese dos compostos (bis-oxazolínil)-selênio (**114**) e (**115**).



Esquema 30. Síntese de uma mistura dos derivados bis-oxazolínicos mono selênio (**114**) e disseleneto (**115**).

Através do espectro de RMN de ^1H , foi observada a mistura das duas substâncias mostradas acima, entretanto sua elucidação completa foi dada pela análise do espectro de RMN de ^{77}Se com padrão interno difenil-diselênio (DPDS). Abaixo segue a figura 32 com o espectro de RMN de ^1H da mistura (**114**) e (**115**).

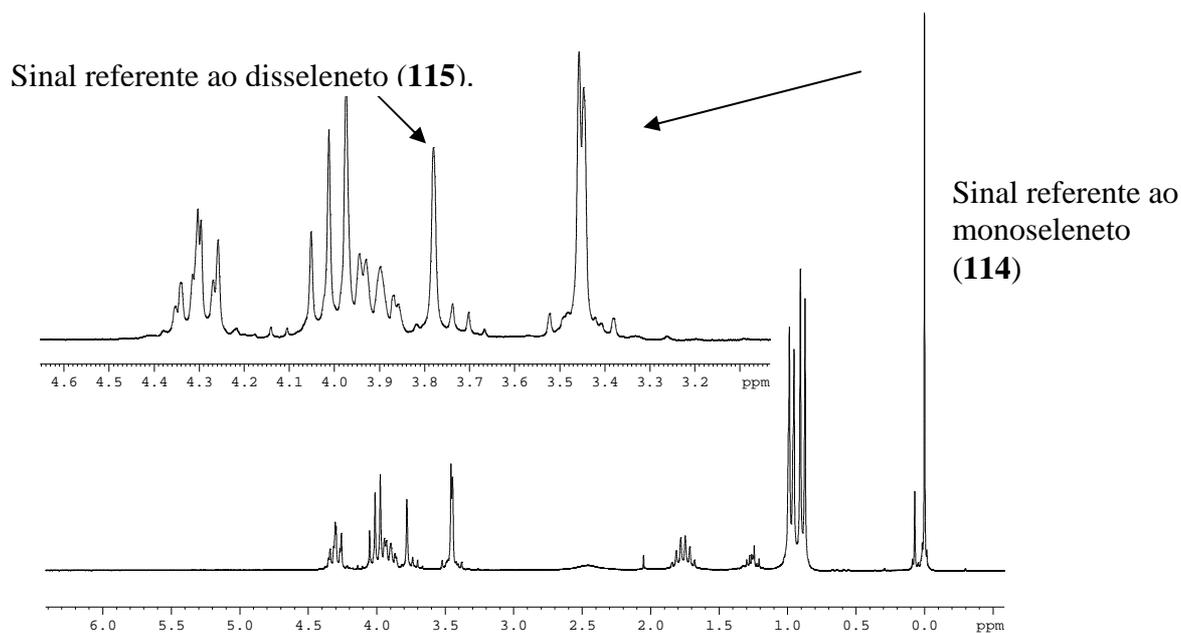


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da mistura (114) e (115) com destaque para a região metilênica.

Na região carbinólica do espectro acima foi observado a presença de dois dupletos com deslocamentos de 3,43 e 3,47 ppm referentes aos hidrogênios na posição α oxazolinás. A diferenciação diatereotópica desses hidrogênios foi anulada quando se aumentou uma ligação Se-Se na molécula, no caso da estrutura proposta para a substância (115). Nessa, o sinal dos hidrogênios na posição α da oxazolina apareceu na forma de um simpleto em 3,78 ppm. Abaixo segue a figura 33 com o espectro de RMN de ^{77}Se da mistura em questão.

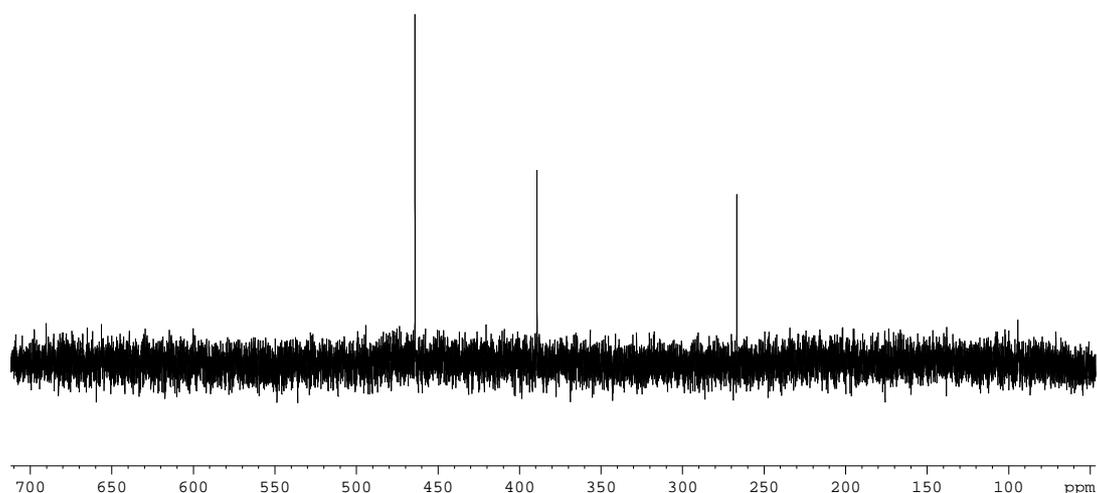


Figura 33. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz) da mistura (114) e (115).

Para avaliar a possibilidade de separar de maneira preparativa em HPLC a mistura acima, foi feita uma injeção analítica em uma coluna de fase reversa com

mistura de solventes 70:30 metanol/água. Abaixo segue a figura 34 com o cromatograma da mistura, onde foi observada a separação.

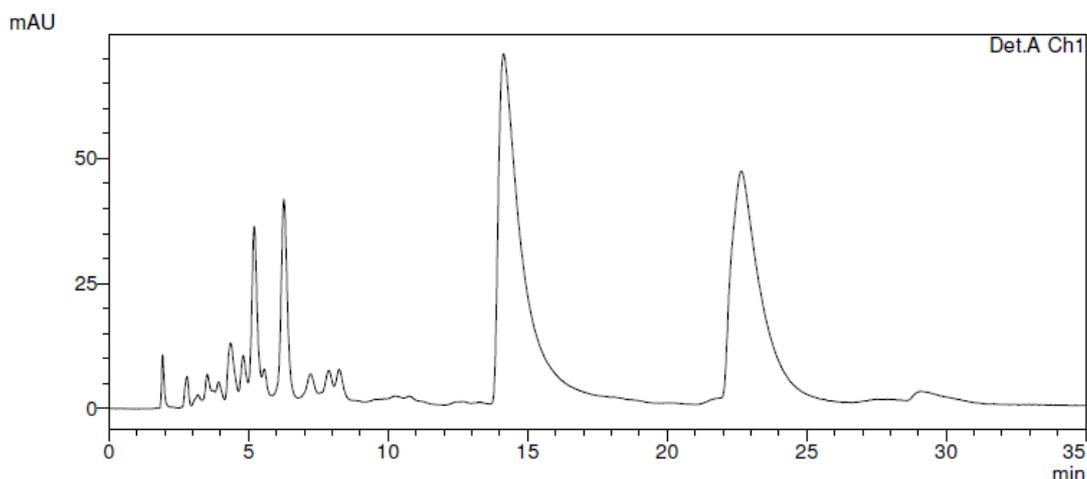
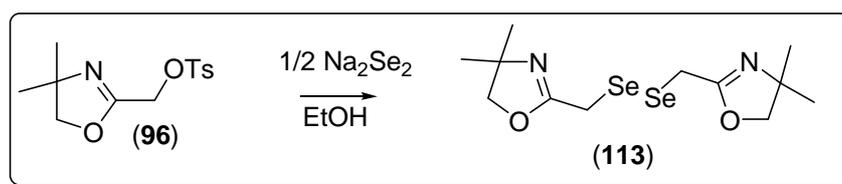


Figura 34. Cromatograma líquido da mistura **(114)** e **(115)**.

Assim como no caso do éter assimétrico **(109)**, a substância derivada do (bis-oxazolinil)-disseleneto **(113)** pode ser uma importante ferramenta sintética para síntese de bis-oxazolininas assimétricas derivada de selenetos. A redução do derivado disseleneto **(113)** seguida da captura do composto tosilado **(97)** permite a síntese desse tipo de composto. Para isso, foi otimizada a síntese do (bis-oxazolinil)-disseleneto **(113)**.

Abaixo segue um esquema 31 de síntese do disseleneto **(113)**.



Esquema 31. Síntese do di-seleneto **(113)**.

O controle da redução parcial do selênio elementar ainda não foi totalmente otimizado. Mesmo assim, o espectro do composto disseleneto **(113)** foi obtido, mesmo com algumas impurezas. Entretanto, foi observado o simpleto característico do composto disseleneto em 3,7 ppm no espectro de RMN de ^1H .

Os compostos diselenetos **(113)** e **(115)** são análogos ao difenil-diseleneto (DPDS), muito utilizado em sistemas biológicos. Sua ação na enzima glutathione-peroxidase^[59] foi amplamente explorada nos últimos anos. Da mesma forma, resultados preliminares mostraram que sua ação mimética dos compostos **(113)** e **(115)** foi

igualada ou superior ao DPDS. Novos estudos ainda estão em desenvolvimento em colaboração com grupo do Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha, na Universidade Federal de Santa Maria – RS.

Em resumo, segue a figura 35 com os compostos bis-oxazolinil sintetizados.

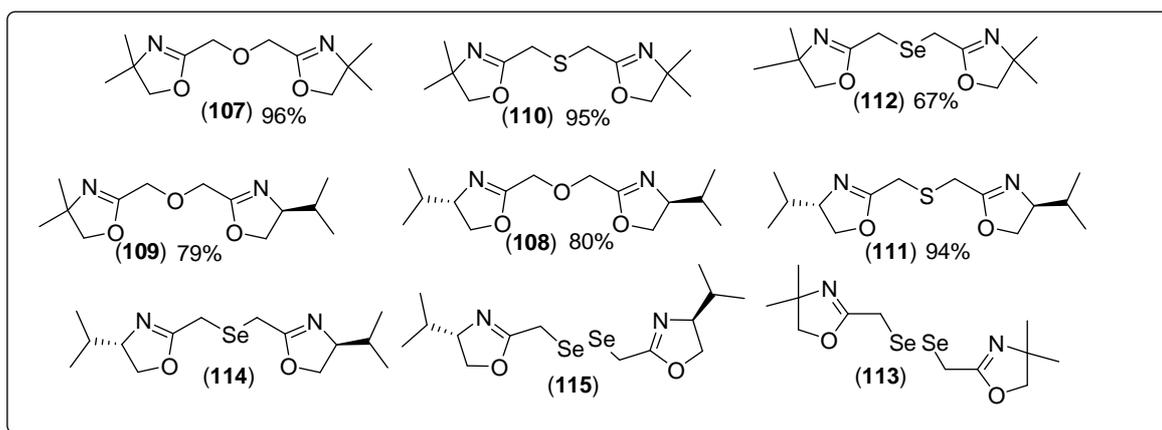
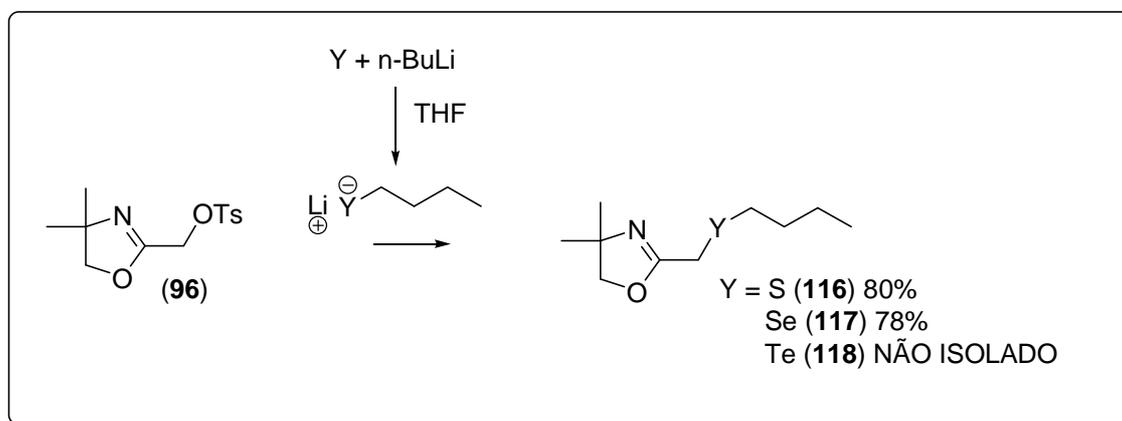


Figura 35. Compostos (bis-oxazolinil)-calcogênicos sintetizados

III. 8. Síntese da série butil-calcogeneto-oxazolinico

É conhecido da química de calcogênios que a reação desses elementos em meio anidro com n-BuLi proporciona em altos rendimentos espécies do tipo butil-calcogenolato de lítio^[60]. Dessa forma, a reatividade desses calcogenolatos com o derivado tosilato (**96**) foi testada.

Abaixo segue o esquema 32 com a síntese desses butil-calcogenetos derivados de 2-oxazolininas (**116**), (**117**) e (**118**).



Esquema 32. Síntese dos derivados butil-calcogenetos oxazolinicos (**116**), (**117**) e (**118**).

O composto derivado de enxofre (**116**) foi obtido em 80% de rendimento após uma hora de agitação a temperatura ambiente. A formação do reagente butil-tiolato de lítio se deu a 0°C.

O composto derivado de selênio (**117**) foi obtido pela mesma metodologia, entretanto com a temperatura inicial ambiente, em 78% de rendimento. O mesmo método foi empregado também para a obtenção do telureto (**118**). Abaixo segue a figura 36 com a sobreposição dos espectros de RMN de ^1H dos compostos (**116**), (**117**) e (**118**).

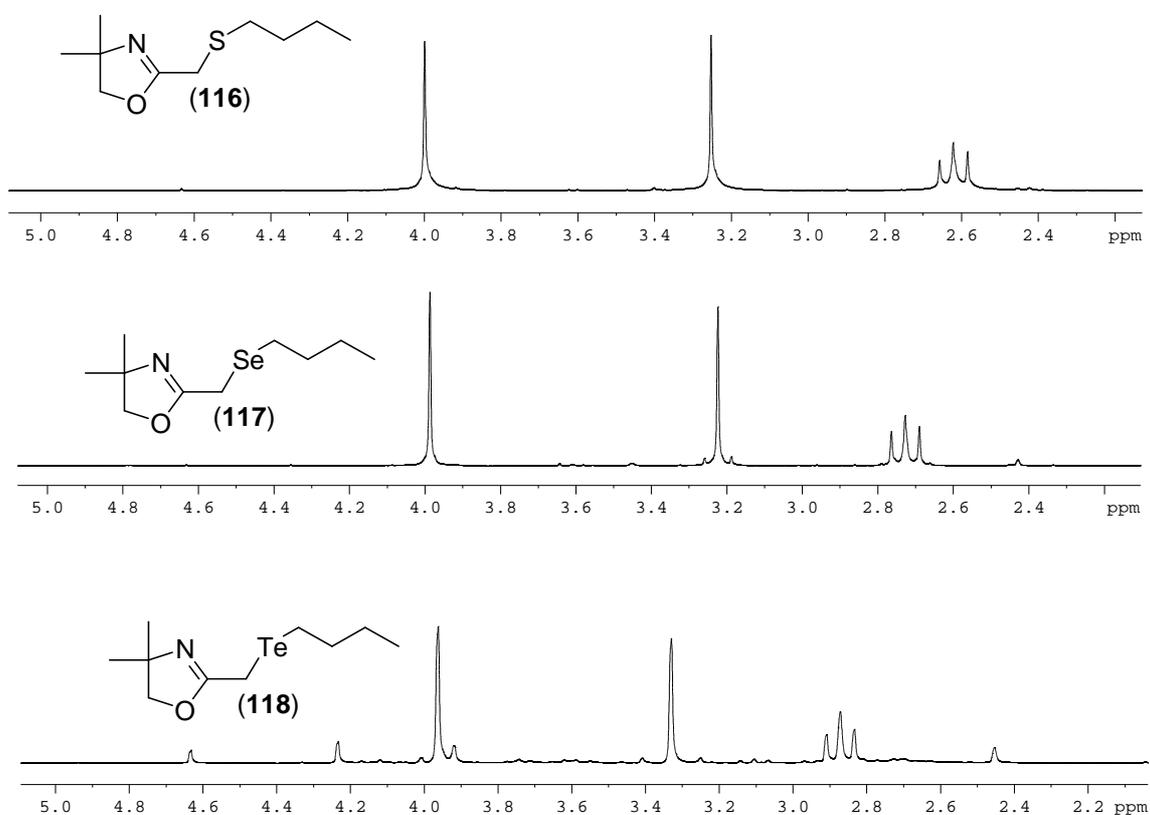


Figura 36. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H expandidos na região metilênica dos derivados (**116**), (**117**) e (**118**).

No caso dos compostos **(116)** e **(117)**, a purificação foi realizada por coluna cromatográfica. Entretanto depois de realizada a cromatografia flash do composto derivado de telúrio **(118)** foi observado a presença de um sólido branco que se formava gradativamente com o tempo. Isso levou ao estudo da degradação desse composto **(118)**.

Primeiramente foram analisadas suas condições de degradação, tendo em vista que determinados compostos teluretos são foto-sensíveis^[61-63]. Assim, foi realizada a síntese novamente do derivado telureto **(118)** com proteção da luz, e realizada sua coluna cromatográfica flash de forma isenta de oxigênio. Mesmo assim, foram observados alguns sinais de impurezas no se espectro de RMN de ^1H , o que impossibilitou a determinação do rendimento.

Foi forçada foto-degradação do telureto **(118)** em meio de luz branca sem filtragem dos comprimentos ultra-violeta (lâmpada de mercúrio com o bulbo retirado) e borbulhamento de oxigênio gasoso. A cada período de 20 minutos de irradiação, analisou-se a amostra por RMN de ^{125}Te .

Abaixo segue a figura 37 que reúne os espectros de RMN de ^{125}Te no momento pré irradiação (A), irradiação com 20 minutos (B), e com 40 minutos (C), onde notou-se o total desaparecimento do sinal em 387 ppm. Como referência interna para deslocamento químico, foi utilizado um capilar com difenil-ditelureto (422 ppm).

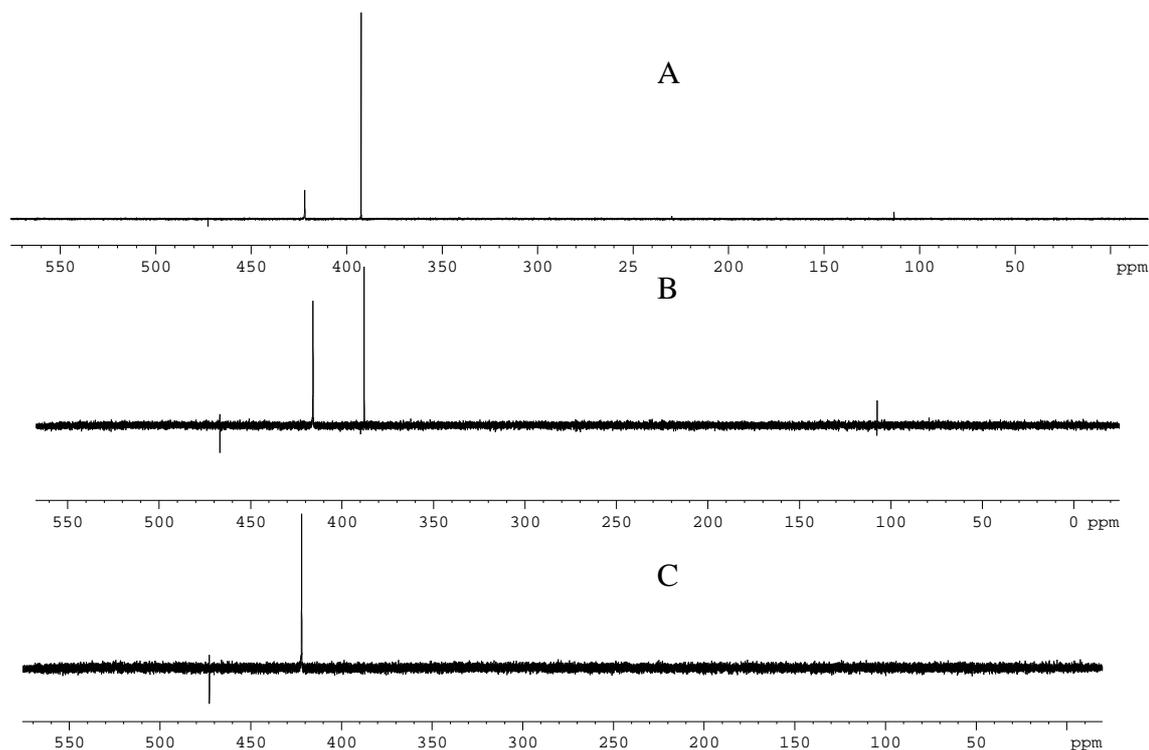


Figura 37. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{125}Te da indução da foto-degradação do composto **(118)**.

O espectro A mostrou o sinal em 387 ppm com intensidade superior ao sinal do capilar. Ao longo de 20 minutos de irradiação foi adquirido o espectro B onde foi observado um decréscimo na intensidade do sinal em relação a referência. Finalmente notou-se o total desaparecimento após 40 minutos de irradiação no espectro C.

Para total comprovação da estrutura **(118)** foi realizada sua espectrometria de massas de alta resolução. A contribuição isotópica juntamente com o baixo erro relativo entre as massas teóricas e a encontrada comprova a estrutura **(118)**. Abaixo segue a figura 38 com espectro de massas de alta resolução do íon $[\text{M}+1]$ de **(118)**.

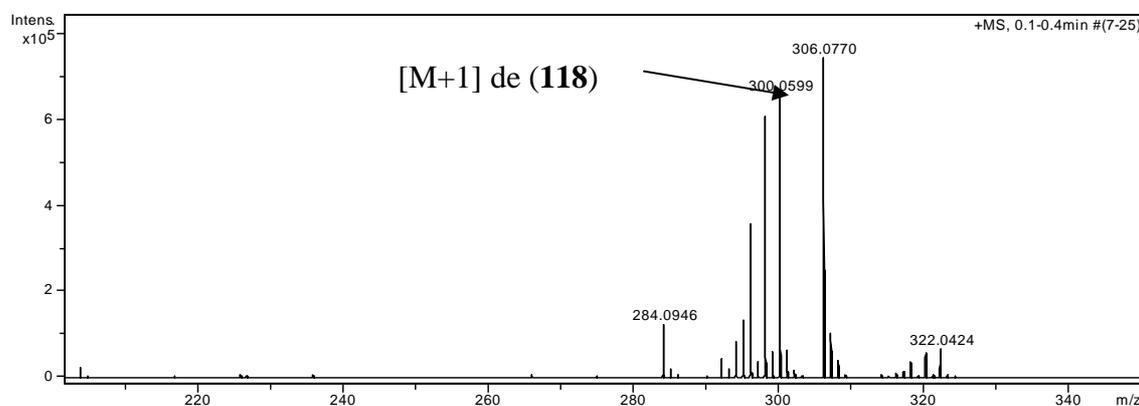
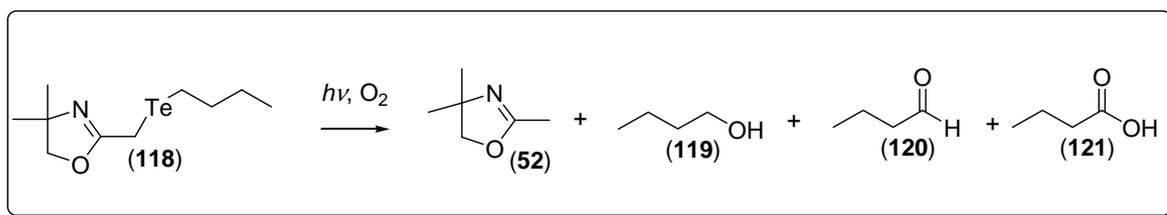


Figura 38. Espectro de massas de alta resolução do íon $[\text{M}+1]$ de **(118)**.

O desaparecimento do sinal referente ao átomo de telúrio no espectro C de RMN de ^{125}Te apontou uma transformação na estrutura **(118)** intimamente ligada ao átomo de telúrio dessa substância. O aspecto final da foto-degradação de **(118)** é uma solução incolor com grande quantidade de um sólido branco. Essa solução foi analisada por cromatografia gasosa para identificação de seus componentes.

Com a análise por cromatografia gasosa e, por meio de padrões foi possível identificar 2 produtos com indícios de mais 2: álcool n-butílico **(119)**, aldeído butanóico **(120)**, ácido butanóico **(121)** e 2,4,4-trimetil-2-oxazolina **(52)**. Abaixo segue esquema 33 que ilustra a foto-degradação do derivado telureto **(118)**.



Esquema 33. Foto-degradação do derivado telureto **(118)**

Abaixo segue a figura 39 com os cromatogramas que identificaram o composto **(52)** em A, o composto n-butanol **(119)** em B e a mistura da foto-degradação do composto derivado de telúrio **(118)**. Os outros composto derivados **(120)** e **(121)** ainda não foram completamente comprovados mas há forte indícios de sua presença no fim da reação de fotodegradação.

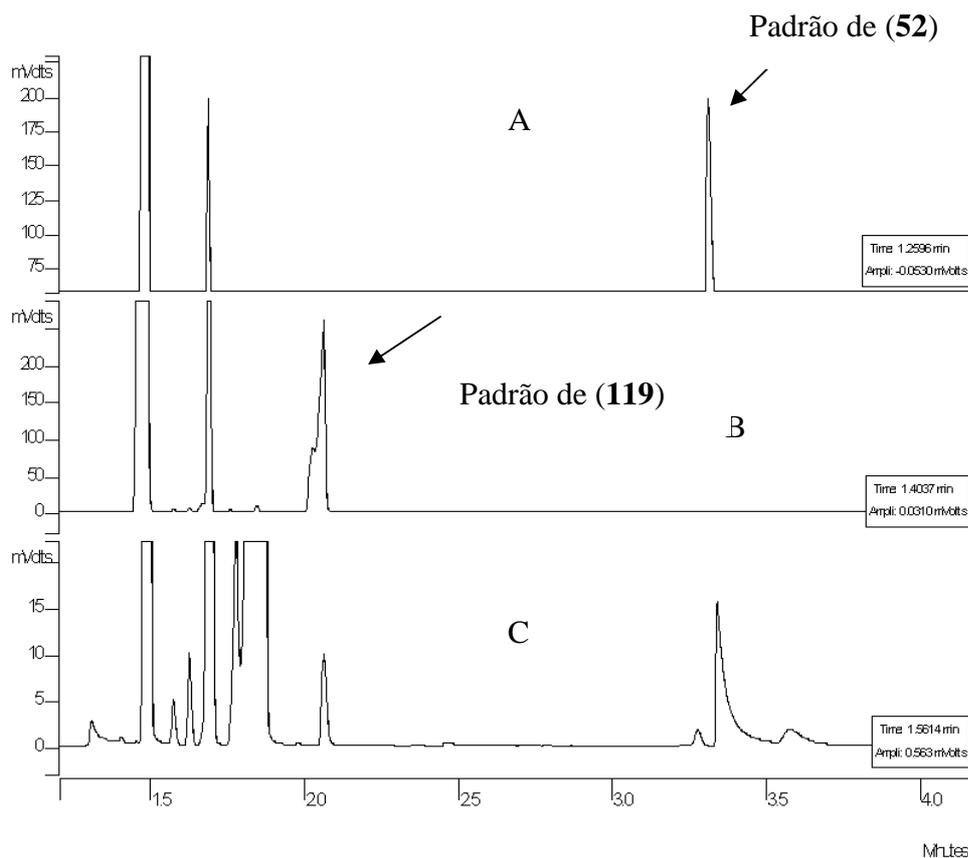
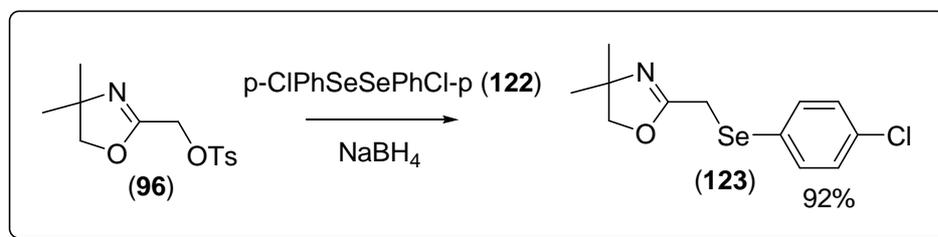


Figura 39. Cromatograma dos padrões de (52) (A), (119) (B) e dos produtos de foto-degradação do composto (118) (C).

III.9. Síntese de outros derivados de metileno 2-oxazolininas

Ainda com o intuito de testar a substituição nucleofílica do composto derivado (96), foi sintetizado a partir do produto de redução do *p*-clorodifenil-disseleneto (122), o composto (123), com excelentes rendimentos após a purificação por cromatografia flash. Abaixo segue o esquema 34 com a síntese do composto (123).



Esquema 34. Síntese do derivado seleneto (123).

O composto contendo seleneto (123) apresentou estrutura semelhante a ligantes utilizados em complexos metálicos e é análogo ao derivado éter fenílico (104). A

substância (**123**) foi caracterizada por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se e os seus sinais confirmaram a estrutura proposta.

IV. Conclusões

Com os resultados apresentados, conclui-se que a substituição nucleofílica na posição α a 2-oxazolininas se mostrou eficiente nas condições reacionais estudadas. Os produtos de substituição com os nucleófilos calcogênicos apresentam estruturas compatíveis com ligantes oxazolinínicos bidentados ou bis-oxazolininas.

A metodologia desenvolvida permite a obtenção de éteres sem a inversão da configuração original, uma vez que a transformação não ocorre no carbono assimétrico do álcool precursor.

O derivado **(118)** de telúrio-butílica sofre fotodegradação nas condições mencionadas e os produtos dessa fotodegradação são derivados de oxidação da porção carbônica da substância.

Os derivados **(113)** e **(115)** apresentaram comportamentos semelhantes ou superiores em relação ao padrão difenil-diseleneto, em reações biológicas miméticas à glutatona-peroxidase e abre grande perspectivas na área.

V. Procedimento experimental

V.1. Aspectos Gerais

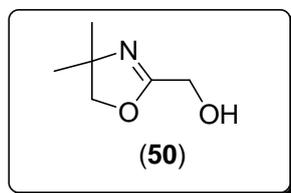
Os reagentes utilizados foram marca Aldrich, Acros, Vetec, RPE e Merck e foram devidamente tratados, bem como os solventes utilizados nas sínteses. O evaporador rotativo utilizado marca Buchi com trompa de água para redução da pressão (em torno de 25 mmHg). As purificações cromatográficas em coluna foram realizadas de maneira rápida^[64], empregando sílica flash sob pressão.

Para as análises em cromatógrafo gasoso foi utilizado um equipamento Shimadzu GC-14B com padrão de 100°C temperatura inicial por 5 minutos, rampa de 10°C/minuto e temperatura final de 230°C e detector de FID de hidrogênio.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX200 operando em 200 MHz para o núcleo de hidrogênio ou AVANCE 400 operando em 400 MHz. Os deslocamentos químicos expressos em ppm em função do deslocamento do TMS (0 ppm) e as constantes de acoplamento medidas em Hz.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB100. As massas foram medidas em uma balança analítica *acculab VI-1mg*. As medidas de desvio óptico foram realizadas em um JASCO P-2000 em cela de 1 cm de caminho óptico e clorofórmio como solvente.

Os espectros de massas obtidos foram realizados em um CG-MS Shimadzu QP-5050A com coluna capilar DB-5 com ionização por impacto de elétrons (70eV) injetor do modo *split* a 250°C com programa de temperatura de 50°C iniciais por 1 minuto, rampa de 7°C/minuto até 250°C por 10 minutos com fluxo de hélio de 1mL/minuto. A espectrometria de massas de alta resolução foi realizada na Central Analítica da USP – Universidade de São Paulo em um equipamento Bruker Dantonic microTOF.

V.2. Síntese de hidróxi-metileno 2-oxazolina (50):

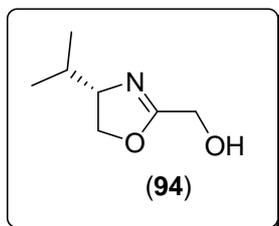
Em um balão de 250 mL de fundo redondo e junta esmerilhada adaptado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 13,38 gramas (15 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol e 50 mL de xileno. Após a solubilização, foram adicionados 11,40 gramas (15 mmol) de ácido glicólico (**95**) e a mistura foi posta em refluxo. Cerca de 5 horas depois foi adaptado um aparelho Dean-Stark com xileno e foi destilado o azeótropo até total remoção da água, cerca de 12 horas, resultado em um óleo insolúvel em xileno frio. O solvente foi removido à pressão reduzida e o óleo destilado à vácuo (aproximadamente 1×10^{-3} mmHg, $110\text{ }^{\circ}\text{C}$)^[56] com condensador resfriado ao ar devido a proximidade do ponto de fusão de (**50**) com a temperatura ambiente. Rendimento: 65%. Sólido branco.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,29 s; 4,02 s; 4,22 s

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 28,0; 56,1; 66,5; 79,8; 167,5

IV em cm^{-1} : 1679; 2977; 3291

V. 3. Síntese de hidróxi-metileno 2-oxazolina (94).

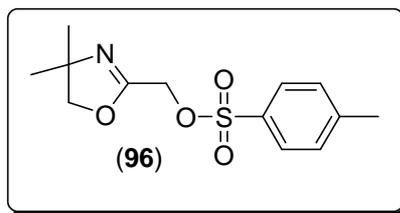
Mesmo procedimento de síntese de (**50**). Rendimento: 60%. Sólido branco.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 0,90 d(6,7Hz); 0,99 d(6,7Hz); 1,75 dq(6,7Hz); 3,09 ddm(8,7; 7,0Hz); 4,04 t(8,1 Hz); 4,24 s; 4,34 dd(8,1; 1,2Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 18,1; 18,7; 32,5; 57,2; 71,1; 167,8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -79,01$ (CHCl_3 c = 5,0)

V.4. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolina (96).

Em um balão de 50 mL de fundo redondo com uma boca, junta esmerilhada, atmosfera inerte e agitação magnética denominado de A, foram adicionados 260,4 mg (6 mmol) de NaH disperso em 60% em óleo mineral e 10 mL de THF seco. Em outro balão de 20 mL com uma boca, denominado de B, foram adicionados 840 mg (6 mmol) de hidróxi-oxazolina (**50**) e 10 mL de THF seco. A mistura do balão B foi adicionada gota-à-gota via seringa no balão A à 0° C e agitada por 30 minutos. Enquanto isso, em um balão de 20 mL com uma boca denominado de C, foram adicionados 1,236 gramas (6,5 mmol) de cloreto de tosil e 10 mL de THF seco. Essa mistura foi adicionada via seringa gota-à-gota à mistura do balão A, ao qual foi adaptado um condensador de refluxo. Essa nova mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após o equilíbrio estabelecido, foi adicionado 10 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separada as fases em um funil de separação e extraído da fase aquosa com 3x10mL de acetato de etila. As porções orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio, filtrada e concentradas em um evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado por coluna cromatográfica com fase móvel composta de 1:1 hexano/acetato de etila. Rendimento: 84%. Sólido branco.

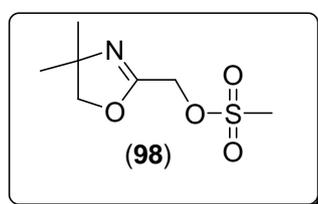
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,24 s; 2,48 s; 3,82 s; 4,66 s; 7,35 d (8,8Hz); 7,83 d(8,7 Hz).

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 21,6; 27,9; 63,1; 67,5; 79,6; 128,3; 129,9; 132,4; 145,3; 158,7.

IV em cm^{-1} : 1675; 2150; 3095 e 3342

HRMS (ESI+) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SH}$ [M+1] 284,0956, encontrado: 284,0958.

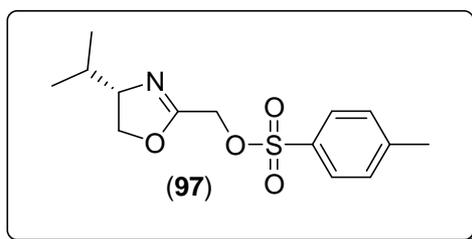
V. 5. Síntese de mesil-metileno 2-oxazolina (98).

Mesmo procedimento de síntese (96). Rendimento: 70%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,31 s; 3,16 s; 4,05 s; 4,82s.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 28,04; 38,4; 62,6; 67,7; 79,8; 159,1

V. 6. Síntese de tosil-metileno 2-oxazolina (97).

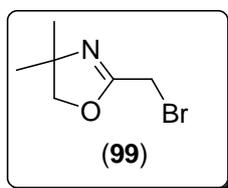
Mesmo procedimento de síntese de (96). Rendimento: 95%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,83 d (J=6,7 Hz); 0,91 d (J=6,7 Hz); 1,67 dqq (J=6,7); 2,45 s; 3,85 ddm (J₁=8,3 Hz, J₂=7,7Hz); 3,94 t (J=8,3 Hz); 4,23 dd (J₁=9,6 Hz; J₂=8,3 Hz); 4,66 d (J=1,0 Hz); 4,67 d (J=1,0 Hz); 7,35 m; 7, 82 m.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 18,2; 18,7; 21,7; 32,4; 62,9; 70,9; 72,3; 128,2; 129,9; 132,4; 145,2; 160,1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -53,43$ (CHCl_3 c = 5,0)

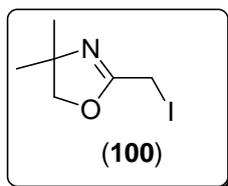
V.7. Síntese da bromo-metileno 2-oxazolina (99).

Em um balão de 25 mL, equipado com agitação magnética e atmosfera de argônio, foi adicionado 500 mg (1,76 mmol) de α -tosil-oxazolina (96) e 10 mL de acetona. Foi então adicionado 764 mg (8,8 mmol) de brometo de lítio. A mistura foi posta em refluxo por 2 horas, formando uma grande quantidade de precipitado. A mistura foi filtrada em papel filtro e o sólido lavado com acetona. A solução foi concentrada e analisada cromatograficamente, não havendo mais material de partida (96). Rendimento: 99% determinado por RMN de ^1H . Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,29 s; 3,90 s; 4,04s.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3):21,2; 27,9; 67,7; 79,9; 161,3

V.8. Síntese da iodo-metileno 2-oxazolina (100).

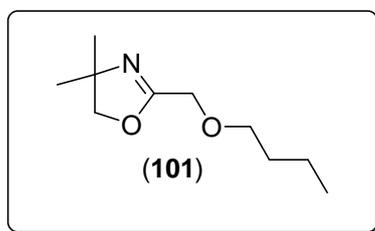
Mesmo procedimento de síntese de (99). Rendimento: 99% observada por cromatografia. Produto instável. Óleo levemente verde facilmente degradado para mistura intratável negra.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,27 s; 3,79 s; 4,02s

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): -9,7; 27,6; 67,8; 79,9; 162,5

V.9. Síntese do oxazolinil-butil-éter (101).



Em um balão de 25 mL com uma boca, fundo redondo, junta esmerilhada, atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,13 mL de n-butanol (1,47 mmol) e 2 mL de THF seco e quantidade analítica de 1,10-fenantrolina. Foi então adicionado n-BuLi até a viragem do indicador, e então adicionado nesse balão uma mistura contendo 380 mg (1,34 mmol) de tosil-oxazolina (96) e 1 mL de THF seco, via seringa gota-à-gota, a 0°C. O banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada até a temperatura ambiente e, posterior refluxo por 2 horas, quando se atingiu o equilíbrio, acompanhado por cromatografia gasosa e em placa cromatográfica fina. Foi então, adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separado as fases em um funil de separação, a fase aquosa foi lavado 3X10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas, resultando em um óleo que foi purificado com coluna cromatográfica contendo sílica, com fase móvel de 1:1 hexano/acetato de etila e o produto com r.f. de 0,7. Rendimento 80%. Óleo incolor.

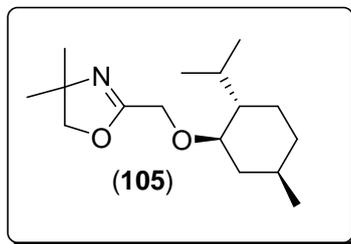
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,96 t (6,5Hz); 1,30 s; 1,4 m; 1,6 m; 3,52 t (6,5Hz); 3,9 s; 4,1 s.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 13,5; 18,8; 27,9; 31,1; 64,9; 66,8; 71,0; 78,9; 162,2.

IV em cm^{-1} : 1103; 1679.

V.10. Síntese do oxazolínil-mentil-éter (105).



Mesmo procedimento da síntese de (101), item V.9. Rendimento: 85%. Óleo incolor.

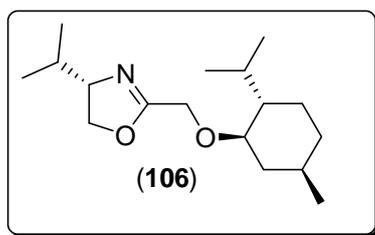
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,77 d (6,5Hz); 0,90 d (6,4, Hz); 1,30 d (2,3Hz); 1,6 m; 2,1 m; 2,2 m; 3,1 td (3,5 e 10,0 Hz); 4,0 s; 4,1 d; 4,2 d (13Hz).

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 20,9; 22,2; 23,3; 25,4; 25,6; 28,2; 31,5; 34,4; 40,0; 47,9; 63,1; 67,9; 79,3; 79,8; 163,1.

IV em cm^{-1} : 1668; 2960.

V.11. Síntese do oxazolínil-mentil-éter (106).



A partir do derivado tosilado (97), mesmo procedimento da síntese de (105), item V.10. Rendimento: 90%. Óleo levemente amarelado.

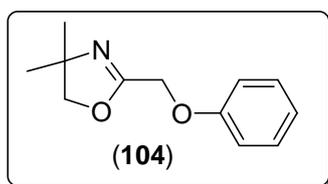
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,76 d($J=6,95\text{Hz}$); 0,89 d($J=6,8\text{Hz}$); 0,89 d($J=6,8\text{Hz}$); 0,90 d($J=6,7\text{Hz}$); 0,97 d($J=6,7\text{Hz}$); 1,27 m; 1,63 m; 1,76 dqq (6,7 Hz); 2,10 m; 2,24 dsept ($J_1=6,8$, $J_2=2,6$ Hz) 3.16 dt ($J_1=10,0$; $J_2=3,5$ Hz); 3,89 m; 4,00 t ($J=7,8$ Hz); 4,15 d ($J=13,4$ Hz); 4,21 d ($J=13,4$ Hz); 4,29 dd ($J_1=9,6$; $J_2=7,8\text{Hz}$).

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 16,2; 18,2; 18,7; 20,9; 22,2; 23,3; 25,4; 31,5; 32,5; 34,5; 40,2; 48,0; 62,9; 70,3; 72,0; 79,7; 164,6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -162,89$ (CHCl_3 $c = 5,0$)

V.12. Síntese do oxazolinil-fenil-éter (104).



Em um balão de 25 mL de fundo redondo e uma boca com junta esmerilhada, adaptado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 410 mg (1,44 mmol) de tosil-oxazolina (96) e 10 mL de acetona. Então, foram adicionados 141 mg (1,5 mmol) de fenol e 414 mg (3 mmol) de carbonato de potássio. A mistura foi posta em agitação e refluxo e acompanhada por cromatografia de camada delgada e gasosa e cerca de 24 horas depois estabeleceu-se o equilíbrio. Foi adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila. As fases foram separadas em um funil de separação, a fase aquosa foi lavada com 3X10 mL de acetato de etila, as fases orgânicas reunidas, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado em cromatografia flash com fase móvel 1:1 hexano / acetato de etila. Rendimento 85%. Óleo incolor.

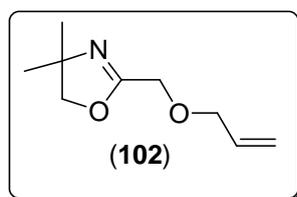
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,30 s; 3,99 s; 4,67 s; 6,99 m; 7,27 m.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 27,9; 62,5; 67,1; 79,1; 114,5; 121,3; 129,2; 157,8; 161,1.

IV em cm^{-1} : 1677, 3440.

V.13. Síntese do oxazolinil-alil-éter (102).



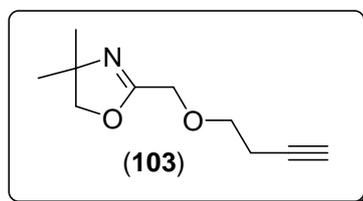
Mesmo procedimento da síntese de **(101)**, item V.9. com as seguintes modificações: o solvente da extração do produto foi DCM e esse foi destilado a pressão ambiente para evitar volatilização do produto **(102)**. Rendimento de 70%. Óleo amarelo intenso.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,30 s; 3,99 s; 4,10 dt ($J_1= 5,8$, $J_2= 2,6$ Hz); 4,12 s; 5,3 dt (17 Hz, 1,3 Hz); 5,99 dddm (19, 11, 10,1 Hz).

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 28,3; 64,2; 67,2; 72,2; 79,3; 118,2; 133,8; 162,5.

V.14. Síntese do homopropargil-oxazolinil-éter **(103)**.



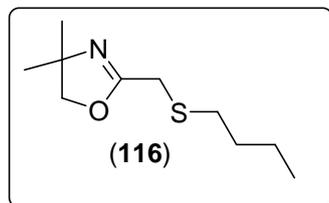
Mesmo procedimento da síntese de **(102)**, item V.13. Rendimento: 75%. Óleo indolor.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,30 s; 2,00 t ($J=2,7$ Hz); 2,53 dt ($J_1 = 7,2$; $J_2 = 2,7$ Hz); 3,68 t ($J = 7,2\text{Hz}$); 3,99 s; 4,18 s.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 19,6; 28,3; 65,5; 67,2; 69,4; 69,6; 79,3; 80,8; 162,1.

V.15. Síntese do oxazolinil-butil-sulfeto **(116)**.



Em um balão de 50 mL de fundo redondo, uma boca com junta esmerilhada, agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados 59 mg (1,8 mmol) de enxofre elementar e 1,5 mL de THF seco e resfriado à 0°C. A mistura foi posta em agitação e

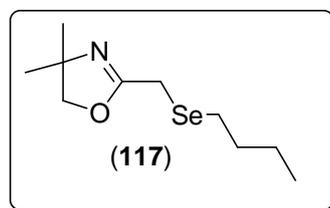
foi adicionado cerca de 1,51 mL de n-BuLi (volume suficiente para viragem da coloração característica) e agitou-se por 10 minutos, aumentado a temperatura até a ambiente. Foi adicionado uma solução contendo 477 mg (1,75 mmol) de tosil-oxazolina (**96**) e 1,5 mL de THF seco via cânula. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e em camada delgada por 30 minutos, onde não se observou mais evolução na reação. Foi adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separado as fases e a aquosa extraída com 3X10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado em coluna cromatográfica, resultando no composto (**116**). Rendimento 80%. Óleo levemente amarelado.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,92 t (7,2 Hz); 1,29 s; 1,39 m; 1,58 m; 2,62 t (7,2Hz); 3,25 s; 4,0 s

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 13,5; 21,7; 28,1; 28,2; 31,0; 31,8; 67,2; 79,4; 162,8.

V.16. Síntese do oxazolinil-butil-seleteto (**117**).



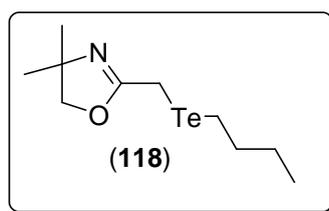
Mesmo procedimento da síntese de (**116**), item V.15 com exceção da temperatura inicial não ser de 0°C , mas sim ambiente durante toda reação. Rendimento: 78%. Óleo amarelo intenso.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,91 t (J=7,3 Hz); 1,28 s; 1,38 m; 1,68 m; 2,73 t (J=7,2 Hz); 3,22 s; 3,99 s

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 13,6; 17,1; 22,9; 24,9; 282; 32,2; 67,3; 79,5; 164,0.

V.17. Síntese do oxazolinil-butil-telureto (118).



Mesmo procedimento da síntese de (116), item V.15. com exceção da temperatura inicial não ser de 0°C, mas sim ambiente durante toda reação. Rendimento não determinado devido a instabilidade de (118) ao oxigênio e luz.

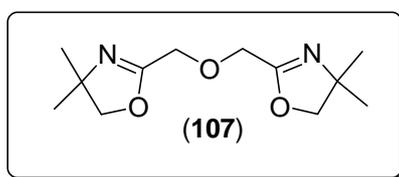
Dados espectroscópicos

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 0,92 t (7,4Hz); 1,26 s; 1,37 m; 1,79 q (7,4Hz); 2,87 t (7,4Hz); 3,33 s; 3,99 s

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): -6,6; 5,7; 13,4; 25,0; 27,9; 33,9; 67,3; 79,4; 166,2.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOTeH}$ [M+1] 300.0607, encontrado: 300,0599.

V.18. Síntese da bis-oxazolinil-éter (107).



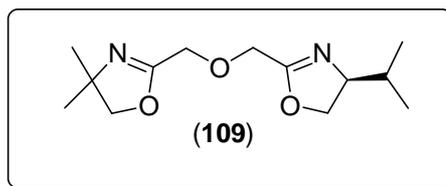
Em um balão de 25 mL com atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 127 mg (3 mmol) de NaH na forma de dispersão em 60% de óleo mineral e 2 mL de THF seco. Foi então transferido uma solução contendo 385 mg (3 mmol) de hidróxi-oxazolina (50) e 2 mL de THF seco à 0° C por 30 minutos. Foi então adicionado uma solução de 2 mL de THF seco e 275 mg (1,44 mmol) de cloreto de tosilato gota-a-gota. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi removido em evaporador rotativo e ao sólido residual, foi adicionado 6 mL de hexano e agitado por 10 minutos. Essa suspensão foi filtrada e a fase orgânica concentrada. Rendimento 96%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

^1H RMN (200 MHz): 1,30 s; 3,99 s; 4,27 s

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 28,2; 65,2; 67,1; 79,2; 161,5.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ [M+1] 241,1552, encontrado 241,1532.

V.20. Síntese do bis-oxazolinil-éter assimétrico (109).

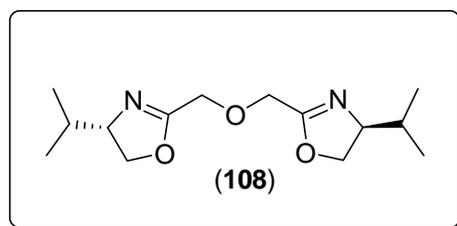
À uma suspensão do alcóxido (**50b**) gerado *in situ* na escala de 1 mmol pelo procedimento em V.6, foi adicionado uma solução contendo 1 mmol do derivado tosil-oxazolina (**96**) em 1 mL de THF anidro. Essa mistura foi tratada pelo mesmo procedimento de síntese de (**107**). Rendimento 79%. Óleo amarelo.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) 0,88 d (6,7Hz); 0,96 d (6,7 Hz); 1,77 dqq. (6,7 Hz); 3,93 m; 4,03 dd (9,1; 8,2Hz) 4,20 s; 4,32 dd (9,4; 8,0 Hz).

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3) 17,9; 18,6; 32,7; 56,8; 70,7; 71,3; 168,5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60,7$ (CHCl_3 c = 5,0)

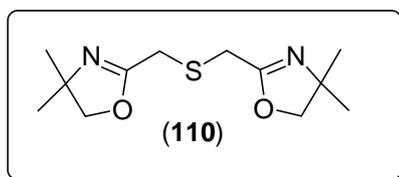
V.21. Síntese do bis-oxazolinil-éter (108).

Mesmo procedimento de síntese de (**107**), item V.18. Rendimento 80%. Óleo amarelo.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) 0,88 d ($J=6,8$ Hz); 0,98 d ($J=6,8$ Hz); 1,76 dqq ($J=6,8$ Hz); 3,93 ddm ($J_1=8,3$ Hz; $J_2=7,6$ Hz); 4,00 t ($J=8,2$); 4,30 m.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 18,2; 18,8; 32,5; 65,3; 70,4; 72,2; 163,1.

V.22. Síntese da bis-oxazolinil-sulfeto (110).

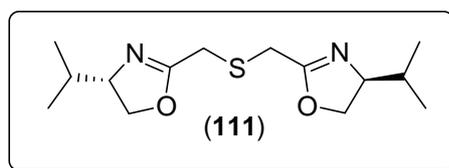
Em um balão de 25 mL de fundo redondo e uma boca com junta esmerilhada, adaptado com agitação magnética. Foram então adicionados 240 mg (1 mmol) de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ e 1,5 mL de etanol. Foi então adicionado uma solução contendo 520 mg (1,9 mmol) de tosil-oxazolina (**96**) e 10 mL de etanol. A mistura foi posta em agitação por 3 horas. O mesmo procedimento de síntese de (**107**) foi tomado então. Rendimento: 95%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200MHz, CDCl_3): 1,29 s; 3,39 s; 3,99 s.

^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 27,9; 28,2; 67,4; 79,6; 162,5.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SH}$ [$\text{M}+1$] 257,1324 encontrado 257,1324.

V. 23. Síntese do bis-oxazolinil-sulfeto quiral (111).

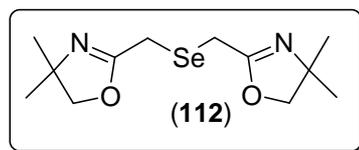
A partir do derivado tosilado (**97**), mesmo procedimento de síntese do composto (**110**), item V.22. Rendimento: 94%. Óleo levemente amarelo.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz CDCl_3): 0,88 dd (6,7 Hz); 0,97 dd (6,7 Hz); 1,77 dq. (6,7 Hz); 3,43 s; 3,91 ddm ($J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz); 4,01 dd (9,0; 7,8 Hz); 4,30 dd (9,5; 7,8 Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 18,0; 18,7; 27,9; 32,5; 70,6; 72,8; 164,0.

$[\alpha]_D^{23} = -84,17$ (CHCl_3 c = 5,0)

V.24. Síntese do bis-oxazolinil-seleneto (112).

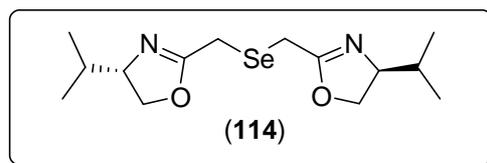
À um balão de 25 mL de 2 bocas esmerilhadas, adaptou-se um saco de adição de sólidos em uma das bocas com 40 mg (0,5 mmol) de selênio elementar. No balão, adicionou-se 38 mg (1 mmol) de NaBH_4 e sob atmosfera de argônio desoxigenado e 1,5 mL de etanol, foi transferido o selênio ao balão. Cerca de 30 minutos, após descoloração e forte liberação de hidrogênio, foi adicionada à essa solução, outra contendo 1,5 mL de etanol e 283 mg (1 mmol) de tosil-oxazolina (**96**). À essa mistura, foi aplicado o mesmo procedimento de síntese de (**107**). Rendimento: 65%. Óleo amarelo.

Dados espectroscópicos:

^1H RMN (200MHz CDCl_3): 1,28 s; 3,42 s; 3,98 s.

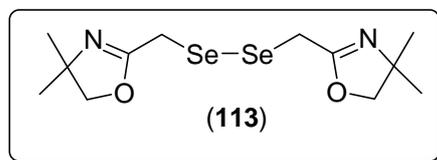
^{13}C RMN (50 MHz CDCl_3): 18,2; 28,1; 67,4; 79,6; 163,6.

HRMS: (ESI+) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SeH}$ [M+1] 305,0768 encontrado 305,0749.

V.25. Síntese do bis-oxazolinil-seleneto quirais (114).

Mesmo procedimento de síntese de (112). Rendimento: 60% medido por HPLC.

V. 26. Síntese do bis-oxazolinil-diseleneto (113).



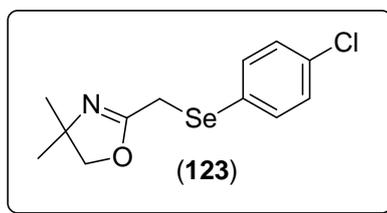
Em um balão de 25 mL de duas bocas, contendo 79 mg (1 mmol) de selênio elementar e 4 mL de etanol, uma boca adaptada com septo e outra com um dispositivo de adição de sólidos contendo 26 mg (0,7 mmol) de NaBH₄. Esse sistema foi desoxigenado com fluxo de hélio sob ultrassom por 30 minutos. Após, o NaBH₄ foi adicionado à suspensão com forte agitação magnética. Foi evoluído hidrogênio nos primeiros 15 minutos de agitação. Essa foi mantida por mais 15 minutos e então foi adicionada uma solução desoxigenada via cânula contendo 1 mL de etanol 186 mg (0,65 mmol) de tosil-oxazolina (96). Essa mistura foi mantida em agitação por 12 horas, o solvente foi removido e adicionado 10 mL de hexano. À essa mistura, foi aplicado o mesmo procedimento de síntese de (107).

Dados espectroscópicos

¹H RMN (200 MHz): 1,29 s; 3,74 s; 3,98 s

⁷⁷Se RMN (76 MHz): 385 s.

V. 27. Síntese do seleneto oxazolinico (123).



Em um balão de 25 mL contendo 382 mg (1 mmol) do *p*-cloro-difenil-disseleneto (122) com duas bocas de juntas esmerilhadas, uma adaptada com um septo e outra com um dispositivo de adição de sólidos contendo 76 mg (2 mmols) de NaBH₄,

foi adicionado 3 mL de THF anidro e o sistema inteiro desoxigenado por 30 minutos com fluxo de hélio sob ultrasson. Após, foi adicionado o NaBH₄ em uma porção, e sob agitação magnética adicionado 1 mL de etanol desoxigenado. Foi evoluída grande quantidade de hidrogênio e após 30 minutos a solução ficou incolor. Após 30 minutos de agitação, foi adicionado via cânula uma solução desoxigenada contendo 2 mL de THF seco e 566 mg (2 mmols) de tosil-oxazolina (**96**). Após 3 horas de agitação, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x10) de água destilada, as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em um evaporador rotativo. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica 2:1 hexano/acetato de etila, o que resultou em 92% de rendimento de um óleo incolor.

Dados espectroscópicos

¹H RMN (200 MHz): 1,19 s; 3,55 s; 3,93 s; 7,24 dm ($J_1=8,59$ Hz); 7,52 dm ($J_1=8,6$ Hz).

¹³C RMN (50 MHz): 22,3; 28,1; 67,4; 79,6; 127,2; 129,2; 134,0; 135,0; 162,8.

⁷⁷Se RMN (76 MHz): 332,4 s.

VI. Referências bibliográficas

- [1] FRUMP, J. A., Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. **Chemical Reviews**, v. 71, p.483-505, 1971.
- [2] GANT, T. G., MEYERS, A. I., The chemistry of 2-oxazolines (1985-PRESENT). **Tetrahedron**, v. 50, p.2297-2360, 1994.
- [3] FAN, L. J., LOBKOVSKY, E., GANEM, B., Bioactive 2-oxazolines: A new approach via one-pot, four-component reaction. **Organic Letters**, v. 9, p.2015-2017, 2007.
- [4] JORDAN, R., ULMAN, A., Surface initiated living cationic polymerization of 2-oxazolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p.243-247, 1998.
- [5] BARTON, D. H. R., MOTHERWELL, W. B., WOZNIAK, J., ZARD, S. Z., An efficient and short degradation of the cholic acid side chain: a new method for the preparation and dehydrogenation of 4,5-dihydro-oxazoles. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p.1865-1869, 1985.
- [6] VORBRUGGEN, H., KROLIKIEWICZ, K., A simple synthesis of delta-2-oxazolines, delta-2-oxazines, delta-2-thiazolines and delta-2-imidazolines. **Tetrahedron Letters**, v. 22, p.4471-4474, 1981.
- [7] RICHARDS, C. J., DAMALIDIS, T., HIBBS, D. E., HURSTHOUSE, M. B., Synthesis of 2- 2-(diphenylphosphino)ferrocenyl oxazoline ligands. **Synlett**, p.74-76, 1995.
- [8] HERMITAGE, S. A., CARDWELL, K. S., CHAPMAN, T., COOKE, J. W. B., NEWTON, R., An efficient, practical approach to the synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles and oxazoles: Application to the synthesis of GW475151. **Organic Process Research & Development**, v. 5, p.37-44, 2001.
- [9] LEONARD, W. R., ROMINE, J. L., MEYERS, A. I., A rapid and efficient synthesis of chiral 2-hydroxy-2-oxazolines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p.1961-1963, 1991.
- [10] SAKAKURA, A., KONDO, R., ISHIHARA, K., Molybdenum oxides as highly effective dehydrative cyclization catalysts for the synthesis of oxazolines and thiazolines. **Organic Letters**, v. 7, p.1971-1974, 2005.
- [11] ILKGUL, B., GUNES, D., SIRKECIOGLU, O., BICAK, N., Synthesis of 2-oxazolines via boron esters of N-(2-hydroxyethyl) amides. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p.5313-5315, 2010.

- [12] MEYERS, A. I., KNAUS, G., KAMATA, K., Synthesis via 2-oxazolines. IV. Asymmetric synthesis of 2-methylalkanoic acids from a chiral oxazoline. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p.268-270, 1974.
- [13] MEYERS, A. I., Chiral Oxazolines and Their Legacy in Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p.6137-6151, 2005.
- [14] MEYERS, A. I., WHITTEN, C. E., Oxazolines .19. Asymmetric synthesis of 3-substituted alkanolic acids via conjugated addition of organolithium reagents to chiral oxazolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, p.6266-6267, 1975.
- [15] MEYERS, A. I., MIHELICH, E. D., Oxazolines .17. Regioselective metalation of 2-aryl oxazolines - route to polydeuteriobenzoic acids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 40, p.3158-3159, 1975.
- [16] MEYERS, A. I., AVILA, W. B., Chemistry of aryloxazolines - applications to the synthesis of lignan lactone derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, p.3881-3886, 1981.
- [17] MEYERS, A. I., REUMAN, M., GABEL, R. A., Nucleophilic annulations of aromatics - novel route to benzo-fused ring-systems via oxazoline activation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, p.783-788, 1981.
- [18] CAPRIATI, V., FLORIO, S., LUISI, R., α -Substituted α -Lithiated Oxiranes: Useful Reactive Intermediates. **Chemical Reviews**, v. 108, p.1918-1942, 2008.
- [19] CAPRIATI, V., DEGENNARO, L., FLORIO, S., LUISI, R., Oxazoline-mediated highly stereoselective synthesis of [alpha],[beta]-substituted-[beta]-aminoalkanamides, potential precursors of unnatural [beta]2,2,3-amino acids. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p.8651-8654, 2007.
- [20] DEGENNARO, L., CAPRIATI, V., CARLUCCI, C., FLORIO, S., LUISI, R., NUZZO, I., CUOCCI, C., Terminal oxazolinyloxiranes: synthesis, reaction with amines and regioselective beta-lithiation. **Tetrahedron**, v. 65, p.8745-8755, 2009.
- [21] FLORIO, S., TROISI, L., CAPRIATI, V., INGROSSO, G., Synthesis of oxazolinyloxiranes. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p.6101-6104, 1999.
- [22] LUISI, R., CAPRIATI, V., CARLUCCI, C., DEGENNARO, L., FLORIO, S., Lithiation of optically active oxazolinyloxiranes: configurational stability. **Tetrahedron**, v. 59, p.9707-9712, 2003.

- [23] FLORIO, S., CAPRIATI, V., LUISI, R., ABBOTTO, A., Boron azaenolates of chiral oxazolines: synthesis of optically active formyl oxiranes. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p.7421-7425, 1999.
- [24] FLORIO, S., PERNA, F. M., LUISI, R., BARLUENGA, J., FANANAS, F. J., RODRIGUEZ, F., Stereoselective synthesis of pentacarbonyl(3-oxa-2-bicyclo 3.1.0 hexylidene)- and pentacarbonyl(cyclopropylmethoxymethylene)tungsten compounds on the route to cyclopropane-gamma-lactones and -carboxylates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p.9204-9207, 2004.
- [25] FLORIO, S., CAPRIATI, V., LUISI, R., An oxazoline-mediated synthesis of formyl epoxides. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p.4781-4784, 1996.
- [26] FLORIO, S., CAPRIATI, V., MARTINO, S. D., An efficient synthesis of oxiranyl oxazolines and elaboration to acyl oxiranes. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p.5639-5642, 1998.
- [27] SIMONELLI, F., CLOSOSKI, G. C., DOS SANTOS, A. A., OLIVEIRA, A. R. M. D., DE A. MARQUES, F., ZARBIN, P. H. G., Oxazoline cuprate addition to nitroalkenes: a new route approaching [gamma]-amino acids. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p.7375-7378, 2001.
- [28] DOS SANTOS, A. A., CLOSOSKI, G. C., SIMONELLI, F., DE OLIVEIRA, A. R. M., MARQUES, F. D., ZARBIN, P. H. G., A new approach to the synthesis of (+/-)-methyl jasmonate and (+/-)-baclofen via conjugated addition of oxazoline cyanocuprate to Michael acceptors. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p.673-679, 2001.
- [29] OLIVEIRA, A. R. M., VILLAR, J. A. F. P., SIMONELLI, F., GARIANI, R. A., WOSCH, C. L., ZARBIN, P. H. G., Conjugated addition of bis(oxazolinyl)zinc to substituted 2-nitrovinyl benzenes: an alternative synthesis of (\pm)-Rolipram. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p.1507-1509, 2007.
- [30] DE OLIVEIRA, A. R. M., SIMONELLI, F., MARQUES, F. D., CLOSOSKI, G. C., APARECIDA, M., OLIVEIRA, F. C., LENZ, C. A., Chiral 2-oxazolines: Some applications as inducers of asymmetry in organic reactions. **Quimica Nova**, v. 22, p.854-862, 1999.
- [31] GOMEZ, M., MULLER, G., ROCAMORA, M., Coordination chemistry of oxazoline ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 193-5, p.769-835, 1999.
- [32] PFALTZ, A., Chiral semicorrins and related nitrogen-heterocycles as ligands in asymmetric catalysis. **Accounts of Chemical Research**, v. 26, p.339-345, 1993.

- [33] DAWSON, G. J., FROST, C. G., WILLIAMS, J. M. J., Asymmetric palladium-catalyzed allylic substitution using phosphorus-containing oxazoline ligands. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p.3149-3150, 1993.
- [34] BENESEERE, V., DEL LITTO, R., DE ROMA, A., RUFFO, F., Carbohydrates as building blocks of privileged ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, p.390-401, 2010.
- [35] HARGADEN, G. C., GUIRY, P. J., Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 109, p.2505-2550, 2009.
- [36] DESIMONI, G., FAITA, G., JORGENSEN, K. A., C-2-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis. **Chemical Reviews**, v. 106, p.3561-3651, 2006.
- [37] KOLLAR, L., KEGLEVICH, G., P-Heterocycles as Ligands in Homogeneous Catalytic Reactions. **Chemical Reviews**, v. 110, p.4257-4302, 2010.
- [38] HELMCHEN, G., PFALTZ, A., Phosphinooxazolines. A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, p.336-345, 2000.
- [39] AGOSTINHO, M., BRAUNSTEIN, P., WELTER, R., Phosphinito- and phosphonito-oxazoline Pd(II) complexes as CO/ethylene insertion intermediates: synthesis and structural characterization. **Dalton Transactions**, p.759-770, 2007.
- [40] JIE, S., AGOSTINHO, M., KERMAGORET, A., CAZIN, C. S. J., BRAUNSTEIN, P., Mono- and dinuclear cobalt complexes with chelating or bridging bidentate P,N phosphino- and phosphinito-oxazoline ligands: synthesis, structures and catalytic ethylene oligomerisation. **Dalton Transactions**, p.4472-4482, 2007.
- [41] BRAUNSTEIN, P., NAUD, F., Hemilability of hybrid ligands and the coordination chemistry of oxazoline-based systems. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 40, p.680-699, 2001.
- [42] GLOS, M., REISER, O., Aza-bis(oxazolines): New chiral ligands for asymmetric catalysis. **Organic Letters**, v. 2, p.2045-2048, 2000.
- [43] WANG, Y., HAMALAINEN, A., TOIS, J., FRANZEN, R., Preparation of indolephosphine oxazoline (IndPHOX) ligands and their application in allylic alkylation. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 21, p.2376-2384, 2010.
- [44] LI, D. P., WANG, T. W., LI, C. H., LIU, D. S., LI, Y. Z., YOU, X. Z., Single-ion magnets based on mononuclear lanthanide complexes with chiral Schiff base ligands

Ln(FTA)(3)L (Ln = Sm, Eu, Gd, Tb and Dy). **Chemical Communications**, v. 46, p.2929-2931, 2010.

[45] ERGUNES, D., KOKCE, Z., SIRKECIOGLU, O., TALINLI, N., NOVEL N-O TYPE OXAZOLINE LIGANDS. **Revue Roumaine De Chimie**, v. 55, p.455-458, 2010.

[46] RASAPPAN, R., LAVENTINE, D., REISER, O., Metal-bis(oxazoline) complexes: From coordination chemistry to asymmetric catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p.702-714, 2008.

[47] BRAGA, A. L., LÜDTKE, D. S., SEHNEM, J. A., ALBERTO, E. E., Modular chiral selenium-containing oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Tetrahedron**, v. 61, p.11664-11671, 2005.

[48] EVANS, D. A., MILLER, S. J., LECTKA, T., Bis(oxazoline)copper(II) complexes as chiral catalysts for the enantioselective diels-alder reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, p.6460-6461, 1993.

[49] JOHNSON, J. S., EVANS, D. A., Chiral bis(oxazoline) copper(II) complexes: Versatile catalysts for enantioselective cycloaddition, aldol, Michael, and carbonyl ene reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, p.325-335, 2000.

[50] EVANS, D. A., SCHEIDT, K. A., JOHNSTON, J. N., WILLIS, M. C., Enantioselective and diastereoselective Mukaiyama-Michael reactions catalyzed by bis(oxazoline) copper(II) complexes. **Abstracts of Papers of the American Chemical Society**, v. 222, p.255-ORGN, 2001.

[51] EVANS, D. A., SEIDEL, D., RUEPING, M., LAM, H. W., SHAW, J. T., DOWNEY, C. W., A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p.12692-12693, 2003.

[52] GARCIA, J. I., MAYORAL, J. A., PIRES, E., VILLALBA, I., Synthesis of non-symmetric bisoxazoline compounds. An easy way to reach tailored chiral ligands. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 17, p.2270-2275, 2006.

[53] ZENG, T., YANG, L., HUDSON, R., SONG, G., MOORES, A. R., LI, C.-J., Fe₃O₄ Nanoparticle-Supported Copper(I) Pybox Catalyst: Magnetically Recoverable Catalyst for Enantioselective Direct-Addition of Terminal Alkynes to Imines. **Organic Letters**, v 13, p.442-445, 2010.

[54] GOYARD, D., TELLIGMANN, S. M., GOUX-HENRY, C., BOYSEN, M. M. K., FRAMERY, E., GUEYRARD, D., VIDAL, S., Carbohydrate-based spiro

bis(isoxazolines): synthesis and evaluation in asymmetric catalysis. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p.374-377, 2010.

[55] BECKER, J. M., TEMPELAAR, S., STANFORD, M. J., POUNDER, R. J., COVINGTON, J. A., DOVE, A. P., Development of Amino-Oxazoline and Amino-Thiazoline Organic Catalysts for the Ring-Opening Polymerisation of Lactide. **Chemistry-a European Journal**, v. 16, p.6099-6105, 2010.

[56] PRIDGEN, L. N., MILLER, G., Synthesis of 2-(α -hydroxyalkyl)-1,3-heterocyclic alcohols and aryl carbamates. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 20, p.1223-1230, 1983.

[57] KABALKA, G. W., VARMA, M., VARMA, R. S., SRIVASTAVA, P. C., KNAPP, F. F., The tosylation of alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p.2386-2388, 1986.

[58] POTAPOV, V. A., ELOKHINA, V. N., LARINA, L. I., YAROSHENKO, T. I., TATARINOVA, A. A., AMOSOVA, S. V., Reactions of sodium selenide with ethynyl and bromoethynyl ketones: Stereo- and regioselective synthesis of functionalized divinyl selenides and 1,3-diselenetanes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, p.3679-3682, 2009.

[59] BHABAK, K. P., MUGESH, G., Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. **Accounts of Chemical Research**, v. 43, p.1408-1419, 2010.

[60] COMASSETO, J. V., GARIANI, R. A., PRINCIVAL, J. L., DOS SANTOS, A. A., ZINN, F. K., Hydrochalcogenation of activated olefines. Synthesis of functionalized dialkylchalcogenides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 693, p.2929-2936, 2008.

[61] LEE, H., CAVA, M. P., Organotellurium chemistry. The telluroxide elimination reaction. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p.277-278, 1981.

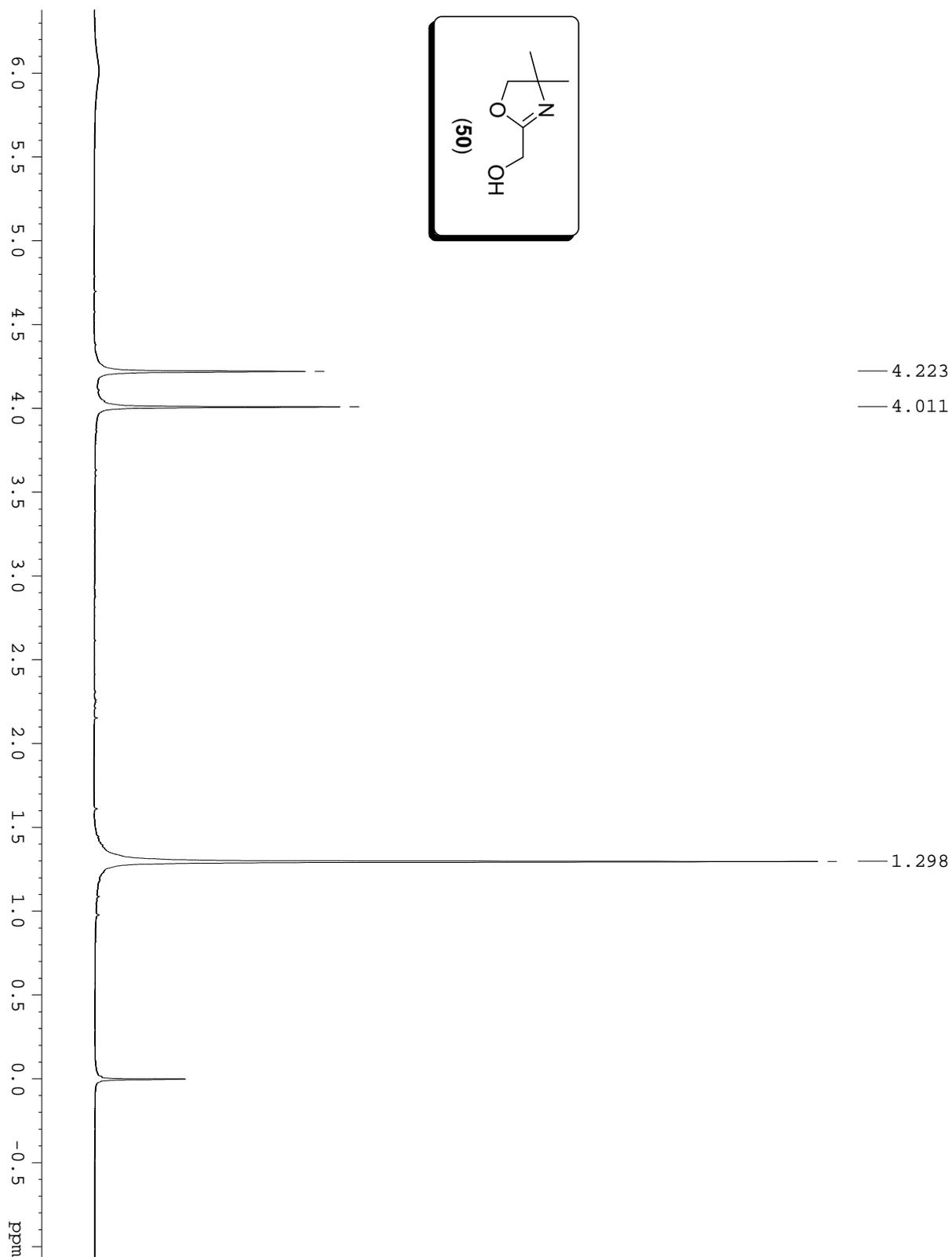
[62] OUCHI, A., HYUGANO, T., LIU, C., Sunlight Oxidation of Alkyl Aryl Tellurides to the Corresponding Carbonyl Compounds: A New Carbonyl Precursor. **Organic Letters**, v. 11, p.4870-4873, 2009.

[63] OBA, M., ENDO, M., NISHIYAMA, K., OUCHI, A., ANDO, W., Photosensitized oxygenation of diaryl tellurides to telluroxides and their oxidizing properties. **Chemical Communications**, v., p.1672-1673, 2004.

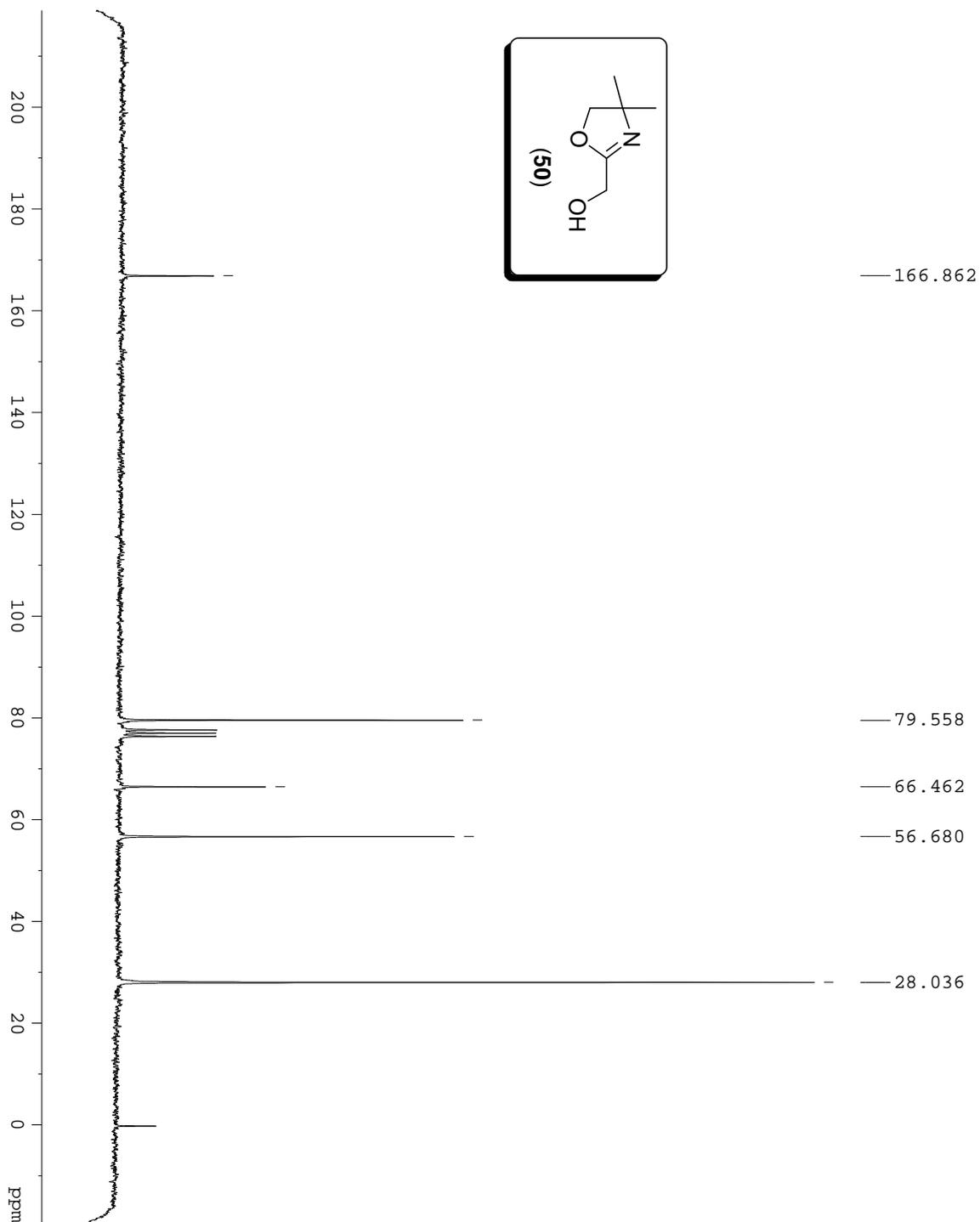
[64] STILL, W. C., KAHN, M., MITRA, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p.2923-2925, 1978.

Apêndice I. Espectros selecionados.

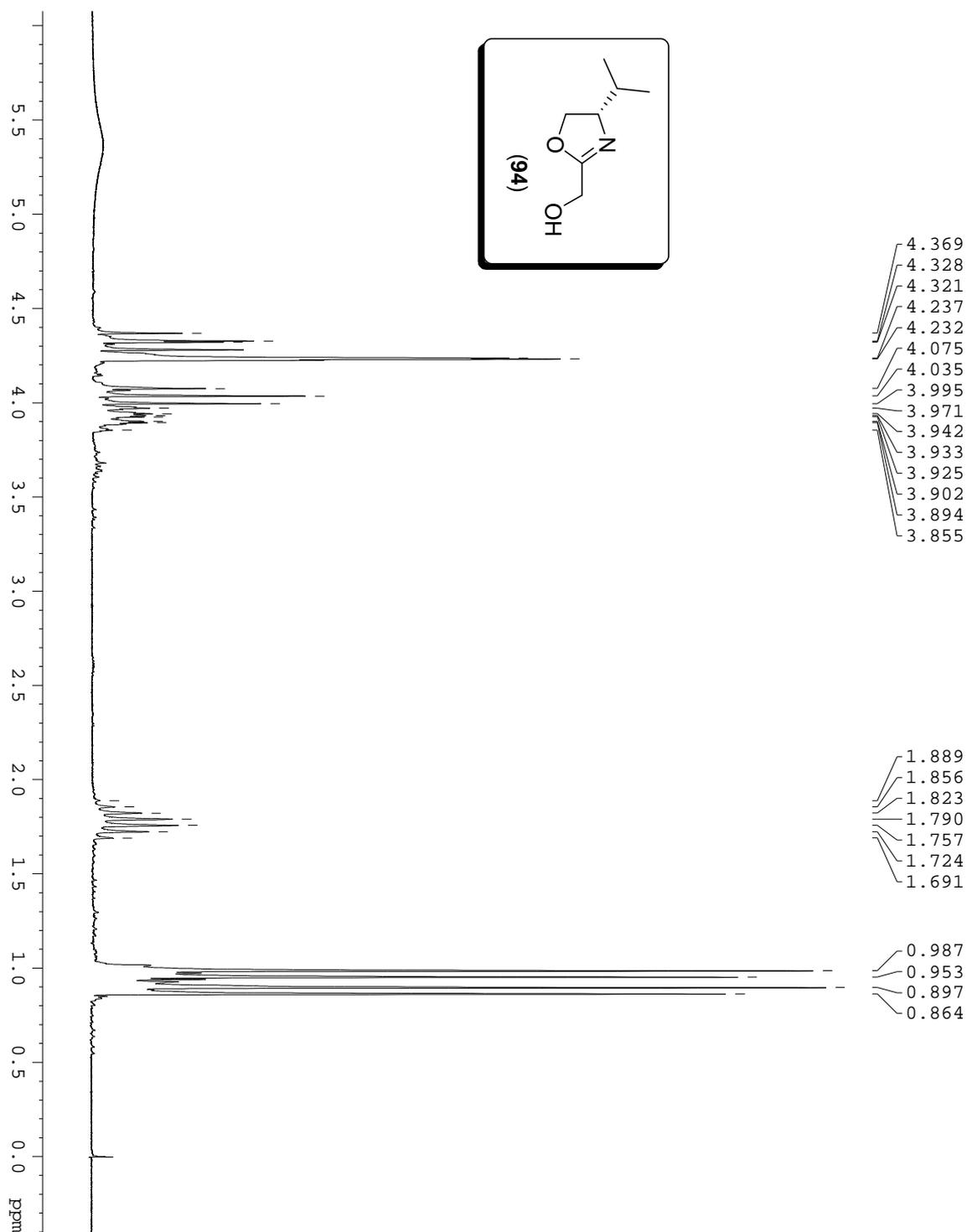
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -hidroxi-metileno 2-oxazolina (**50**)



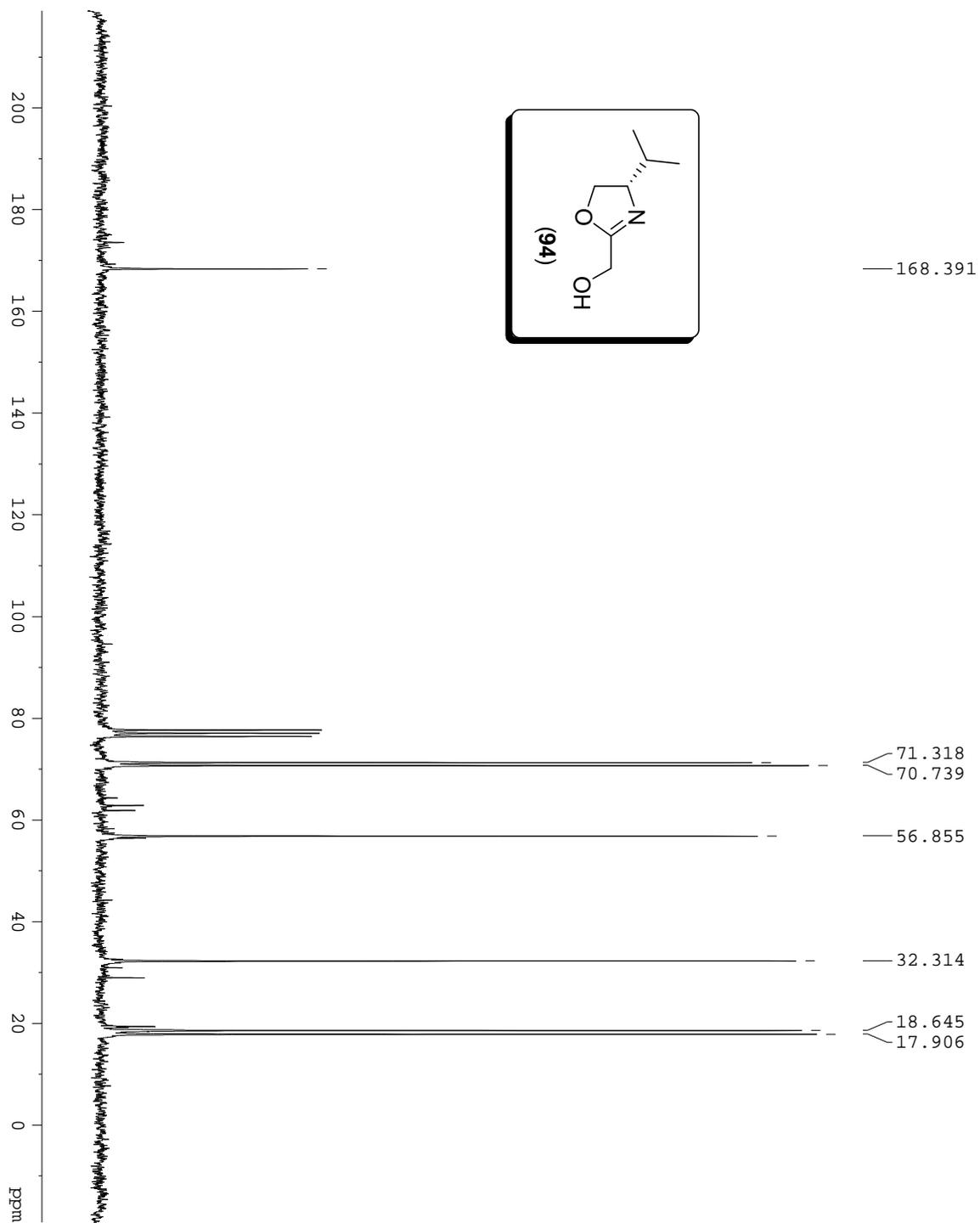
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -hidroxi-metileno 2-oxazolina (**50**).



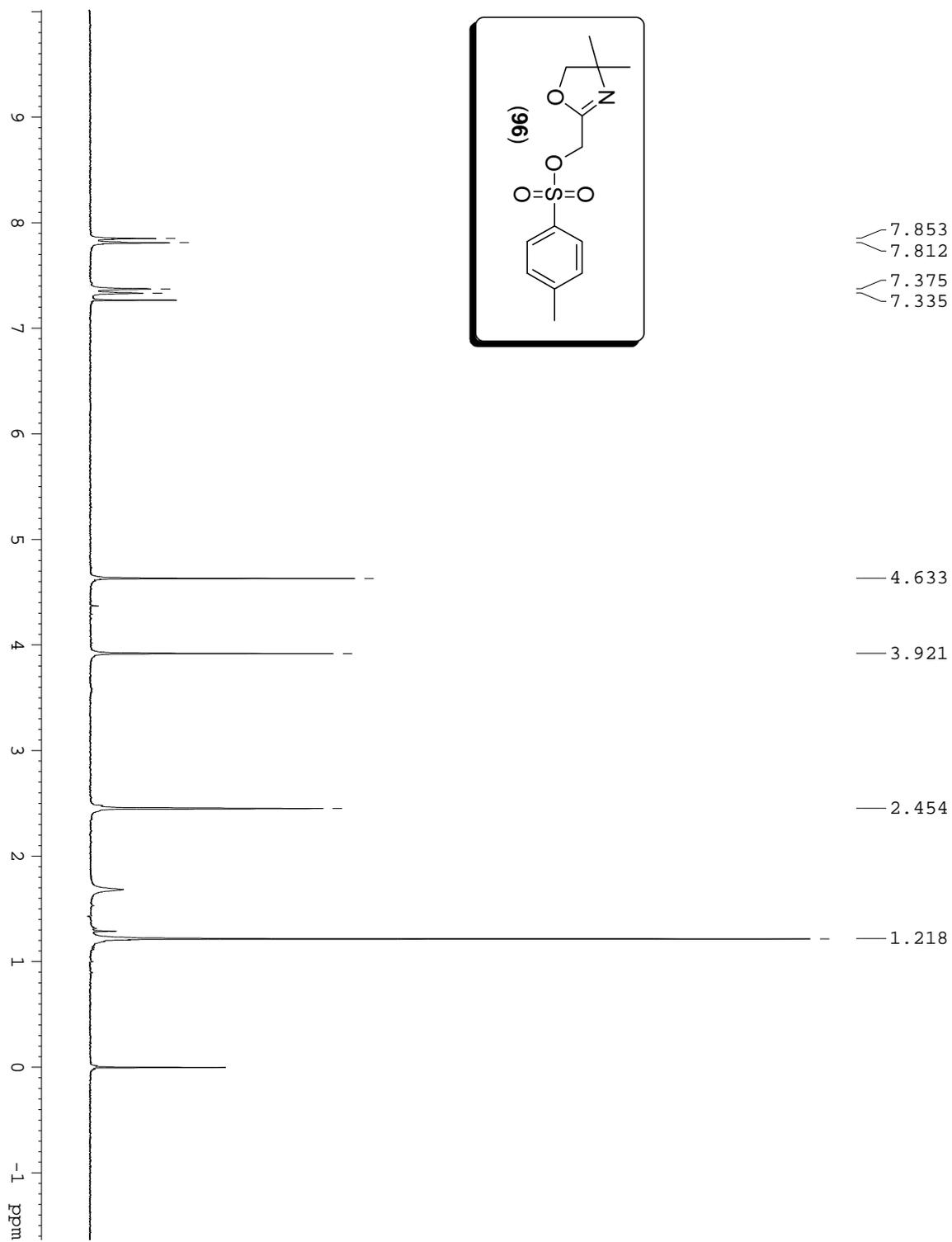
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -hidroxi-metileno 2-oxazolina (**94**).



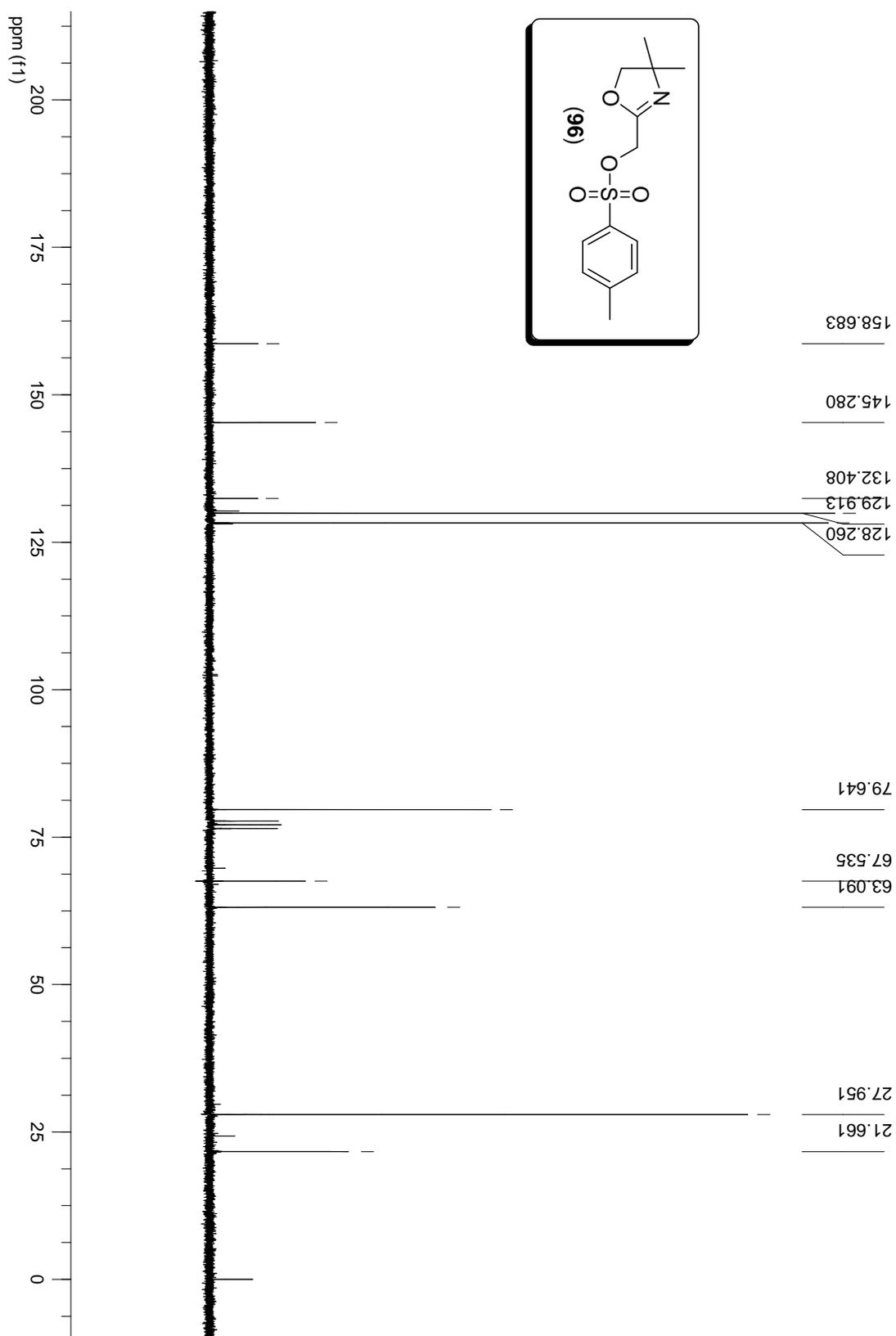
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -hidroxi-metileno 2-oxazolina (**94**).



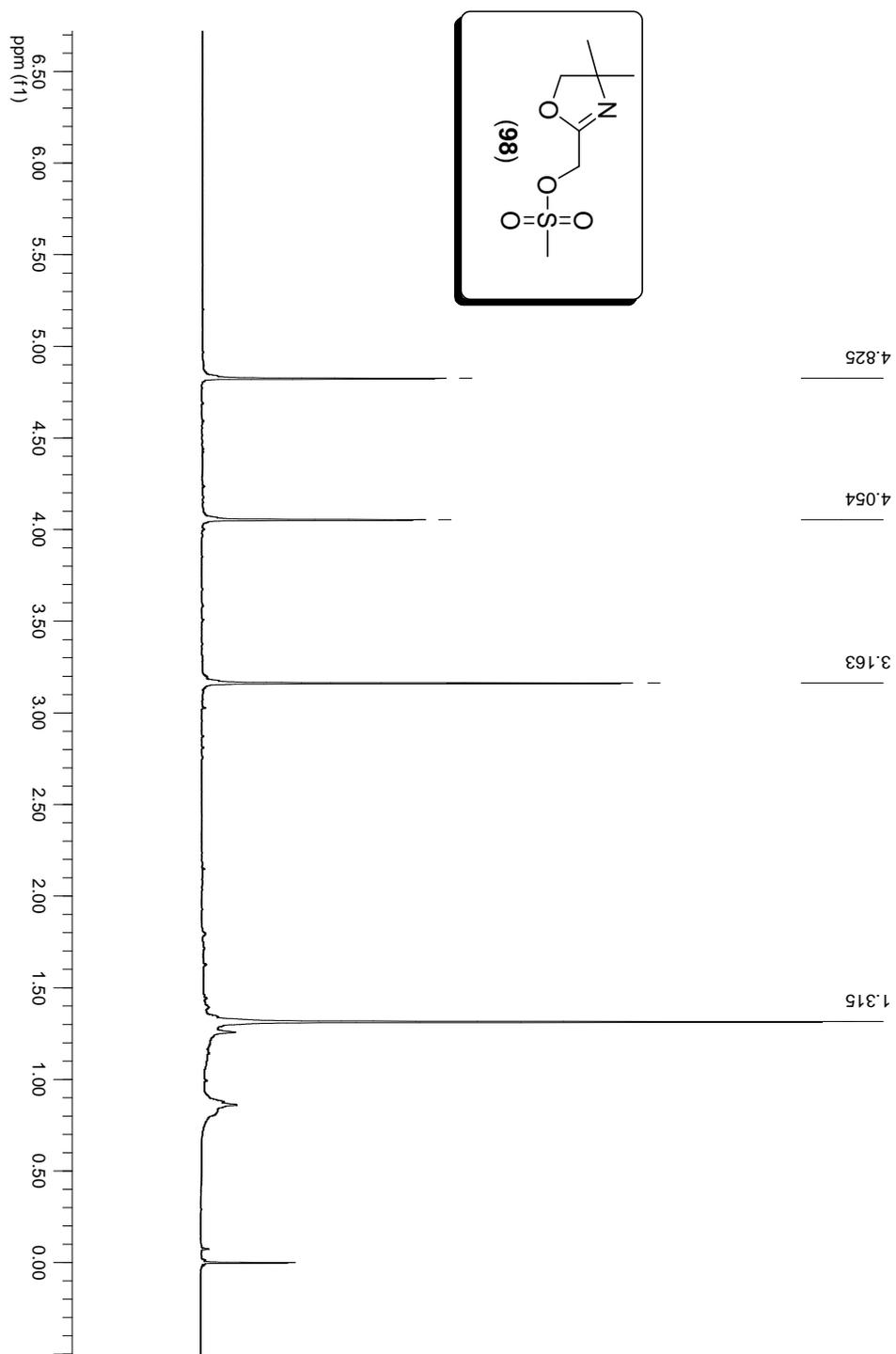
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -tosil-metileno 2-oxazolina (**96**).



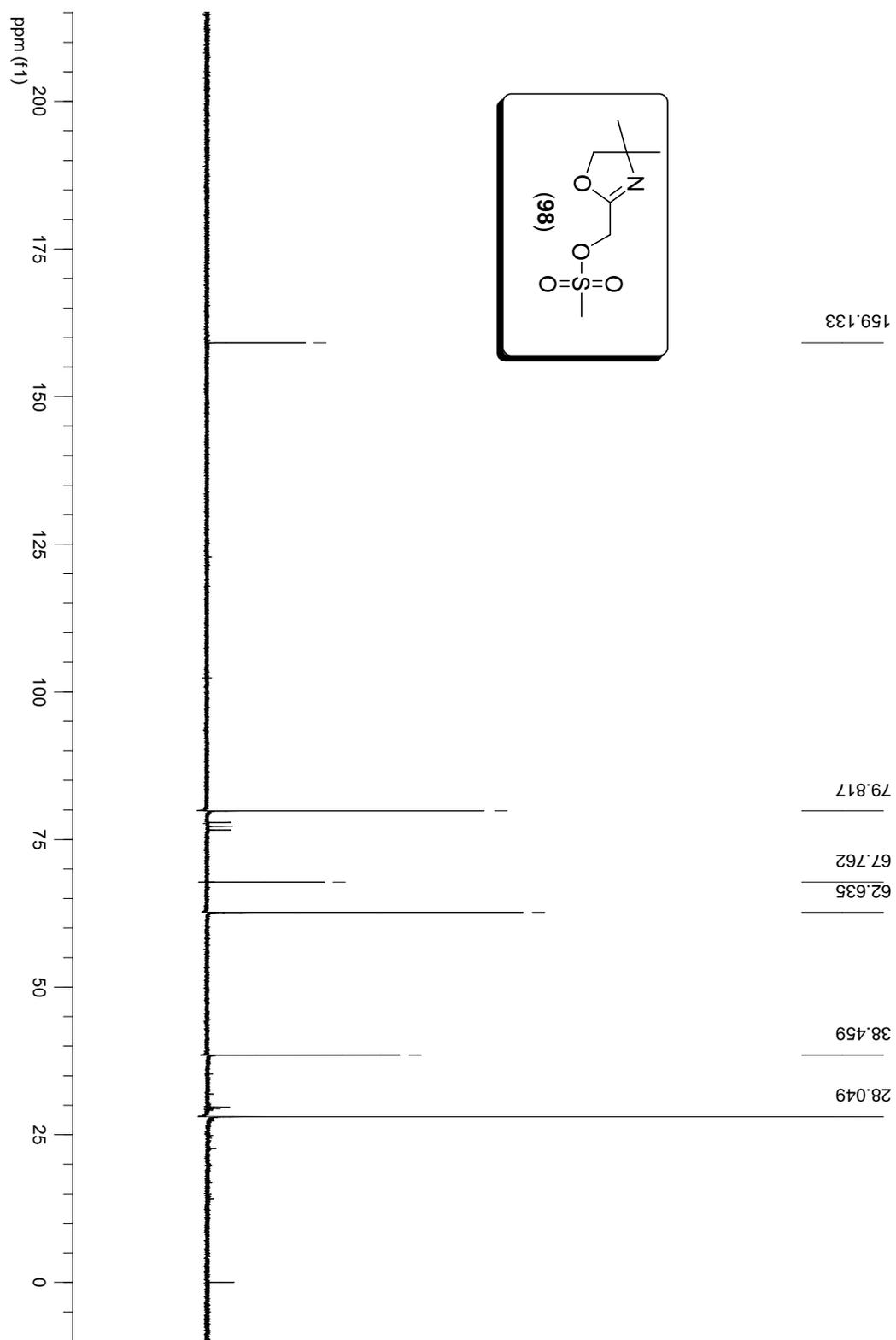
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -hidroxi-metileno 2-oxazolina (**96**).



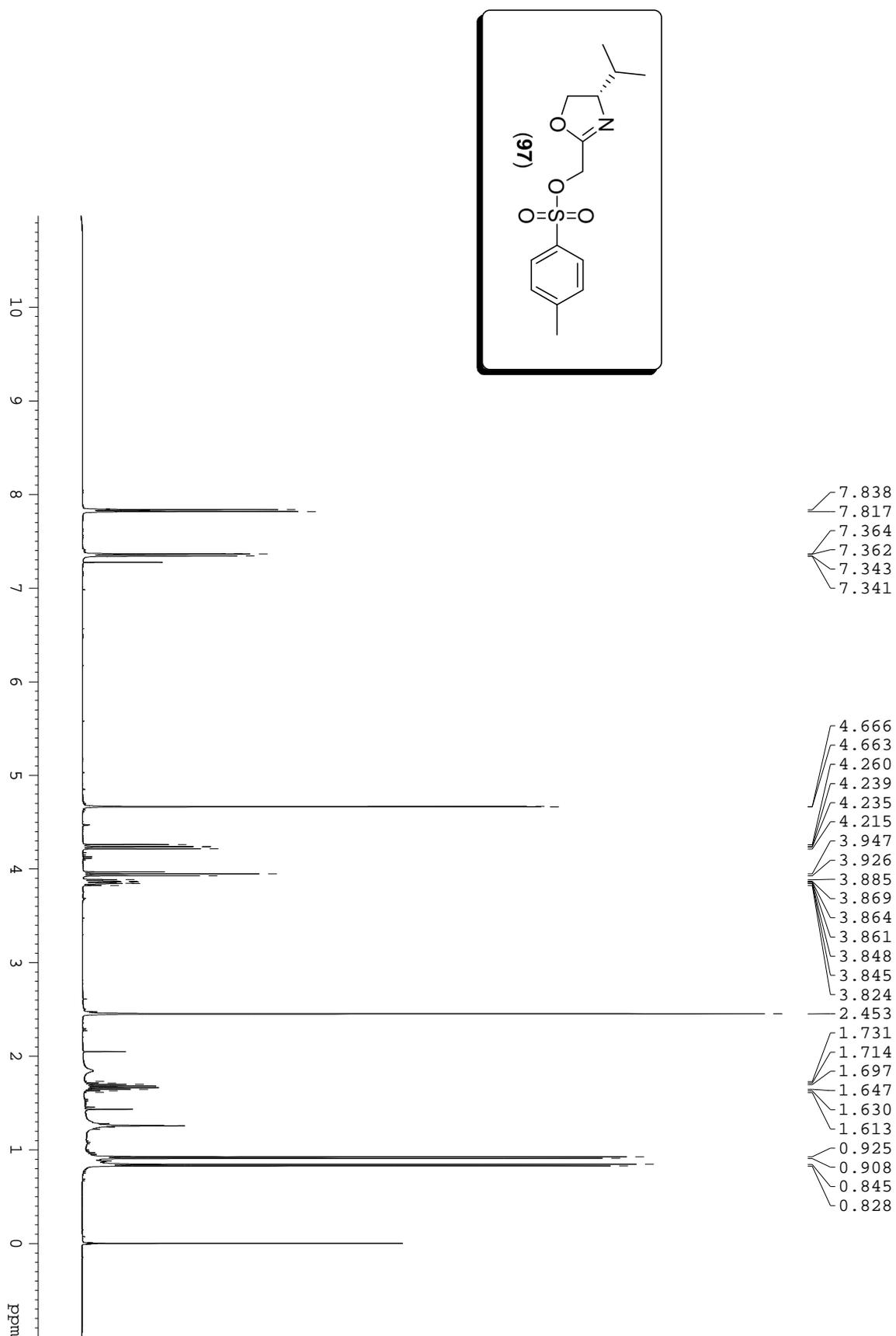
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -mesil-metileno 2-oxazolina (**98**).



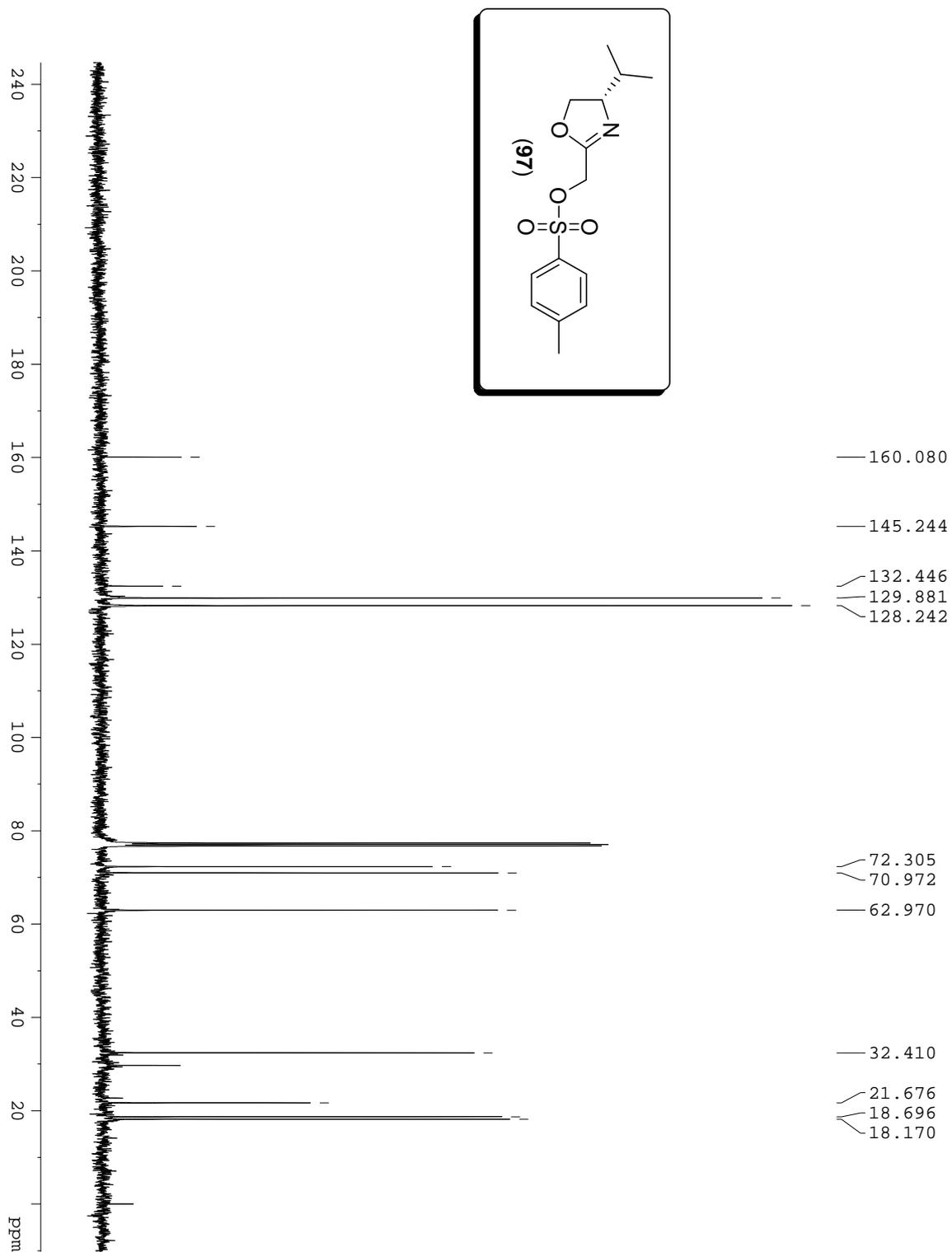
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -mesil-metileno 2-oxazolina (**98**).



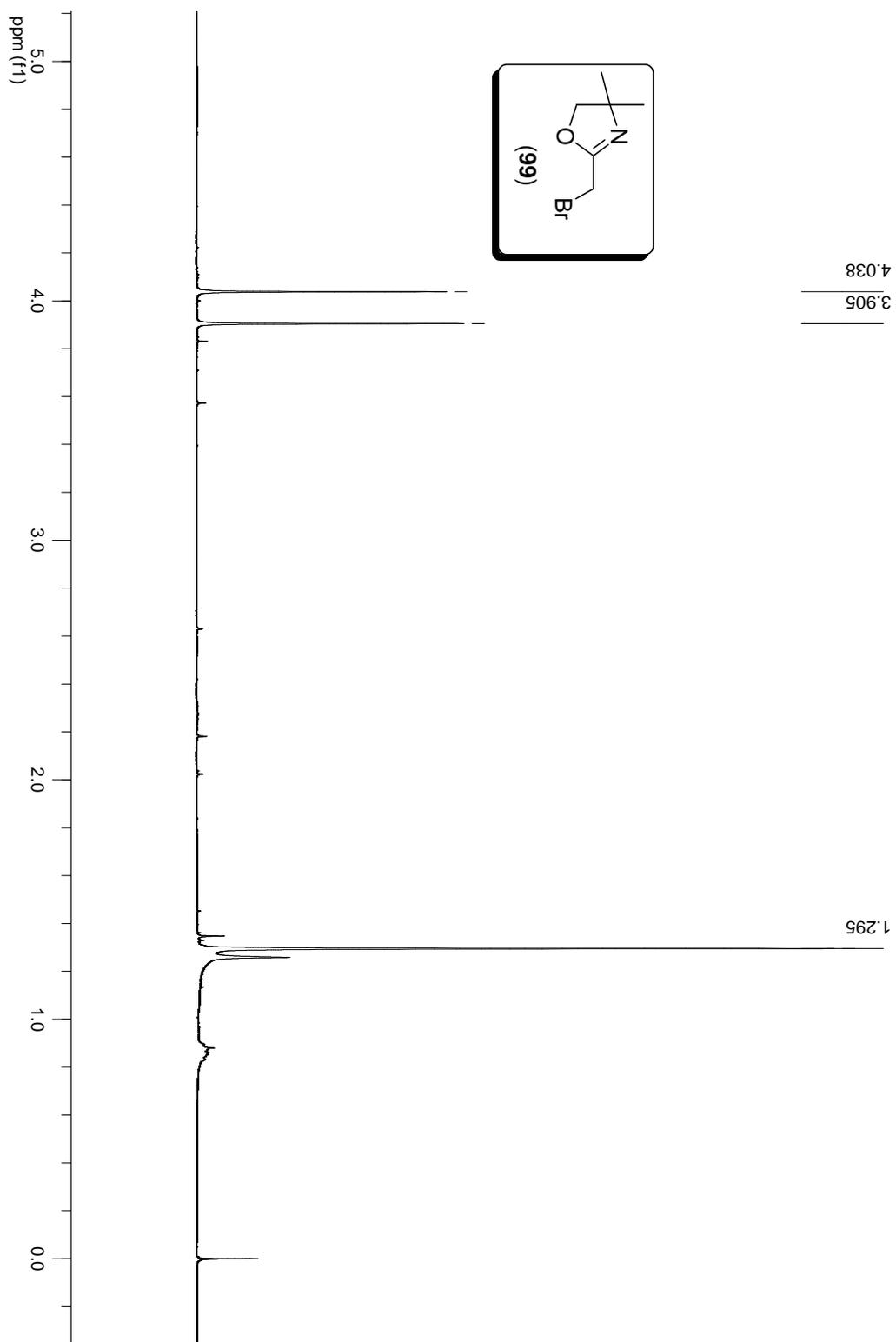
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -tosil-metileno 2-oxazolina (**97**).



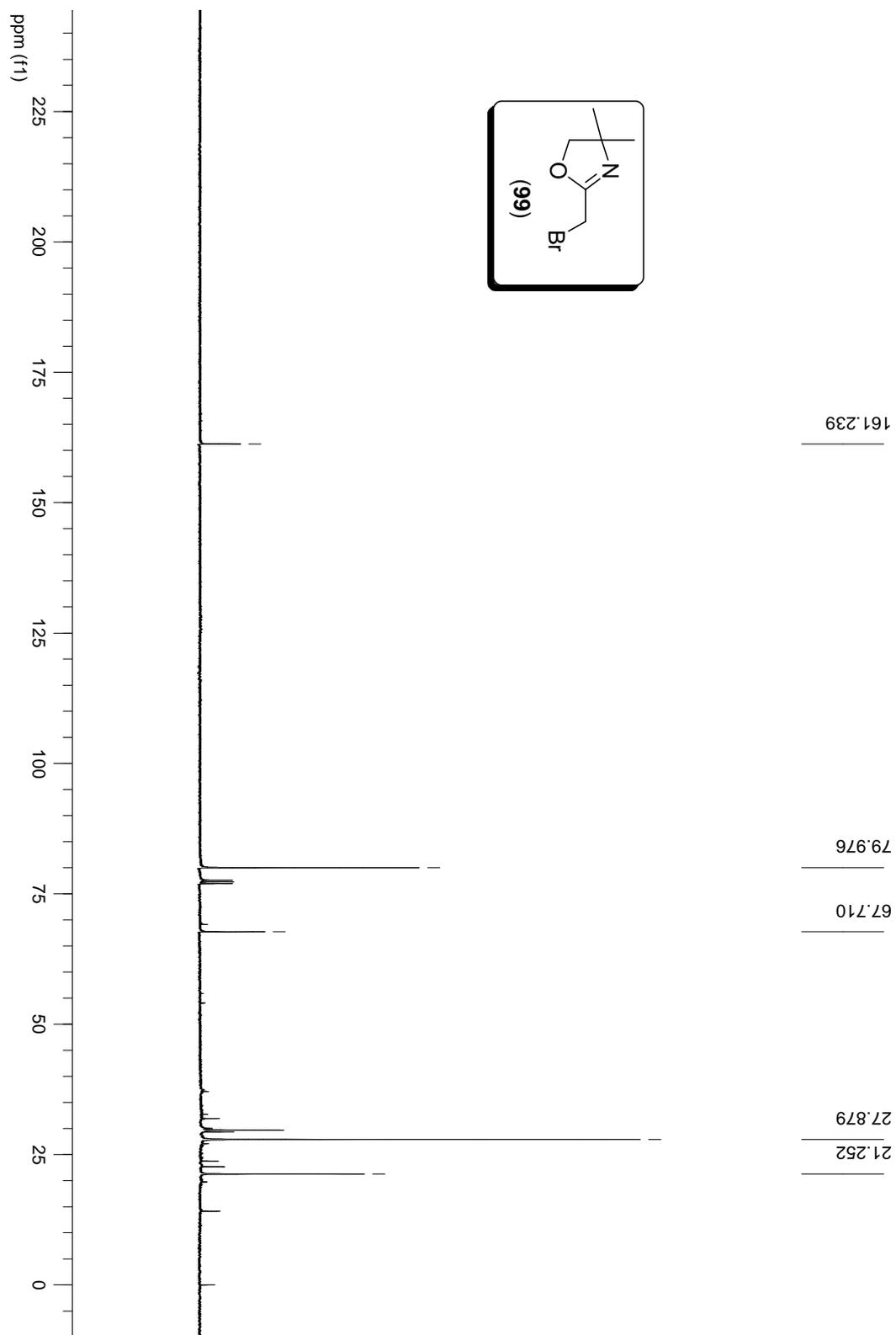
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -tosil-metileno 2-oxazolina (**97**).



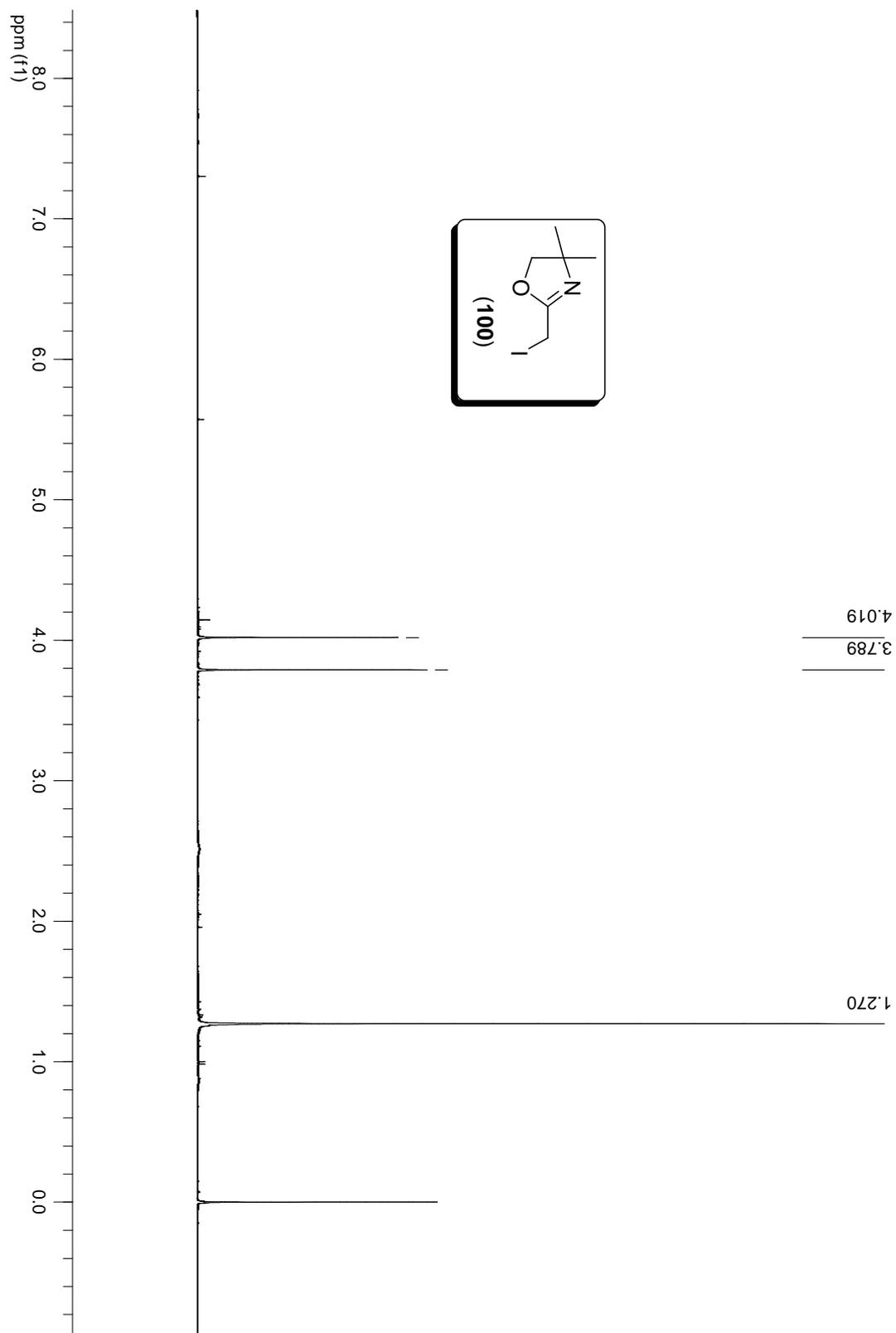
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -bromo-metileno 2-oxazolina (**99**).



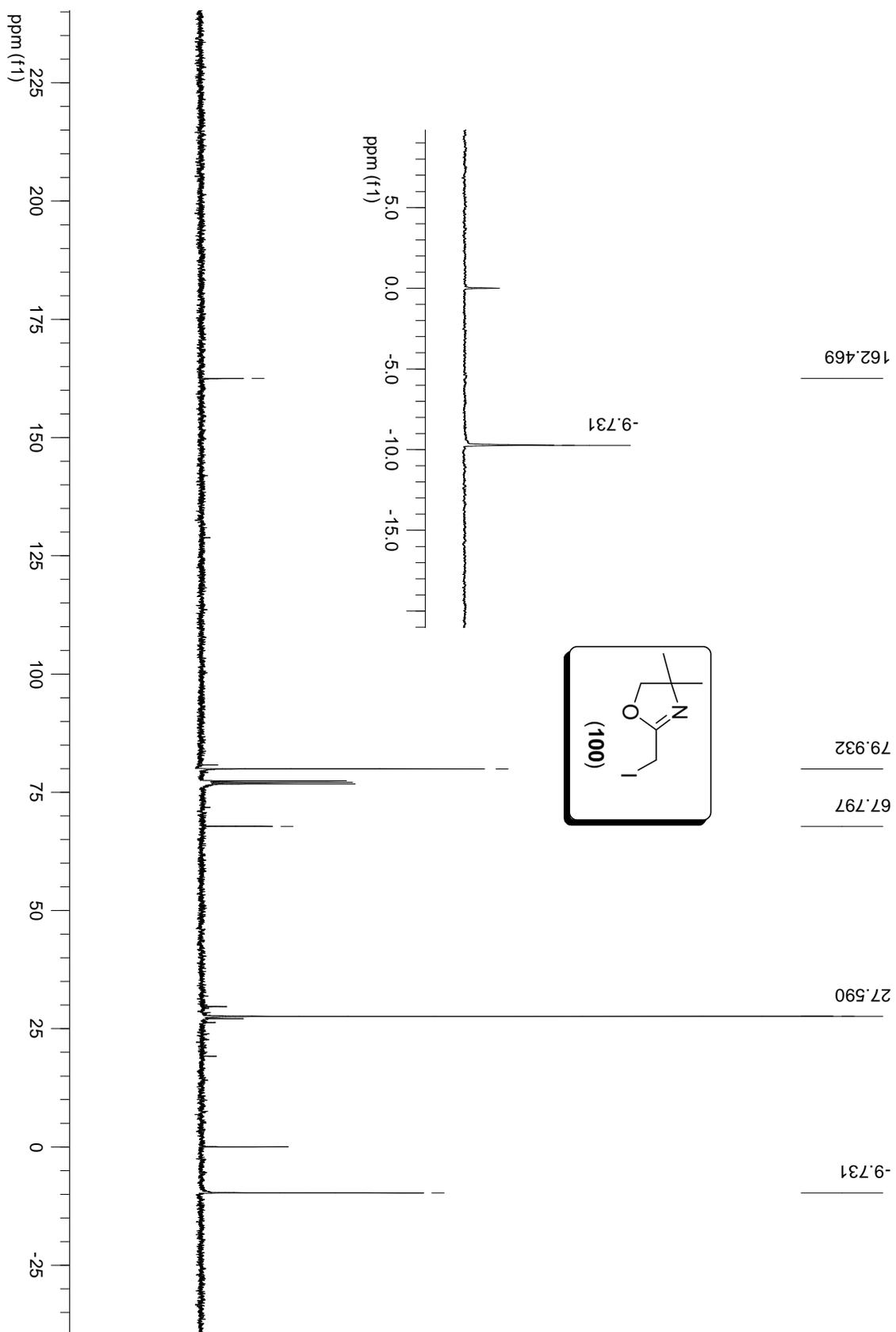
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -bromo-metileno 2-oxazolina (**99**).



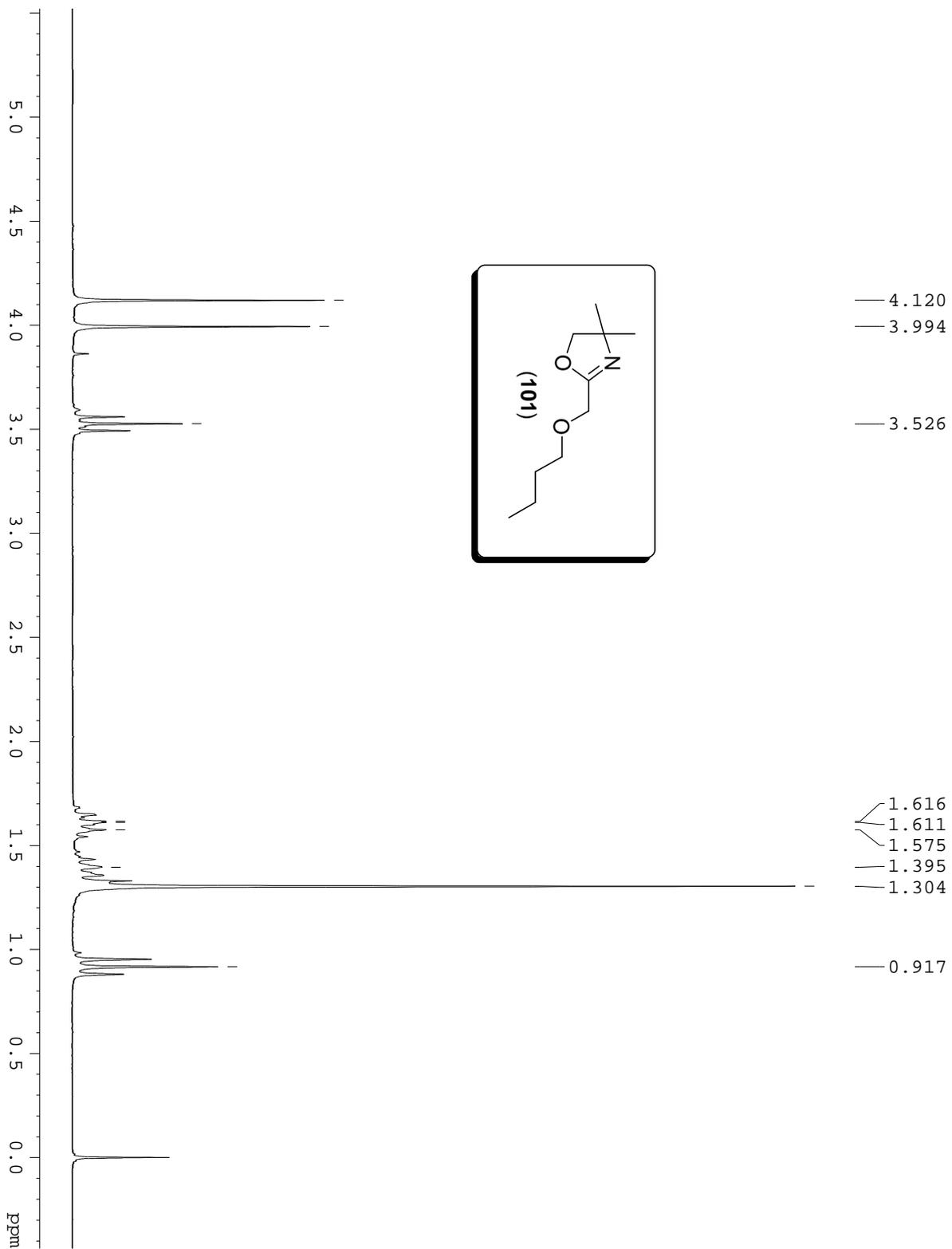
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de α -iodo-metileno 2-oxazolina (**100**).



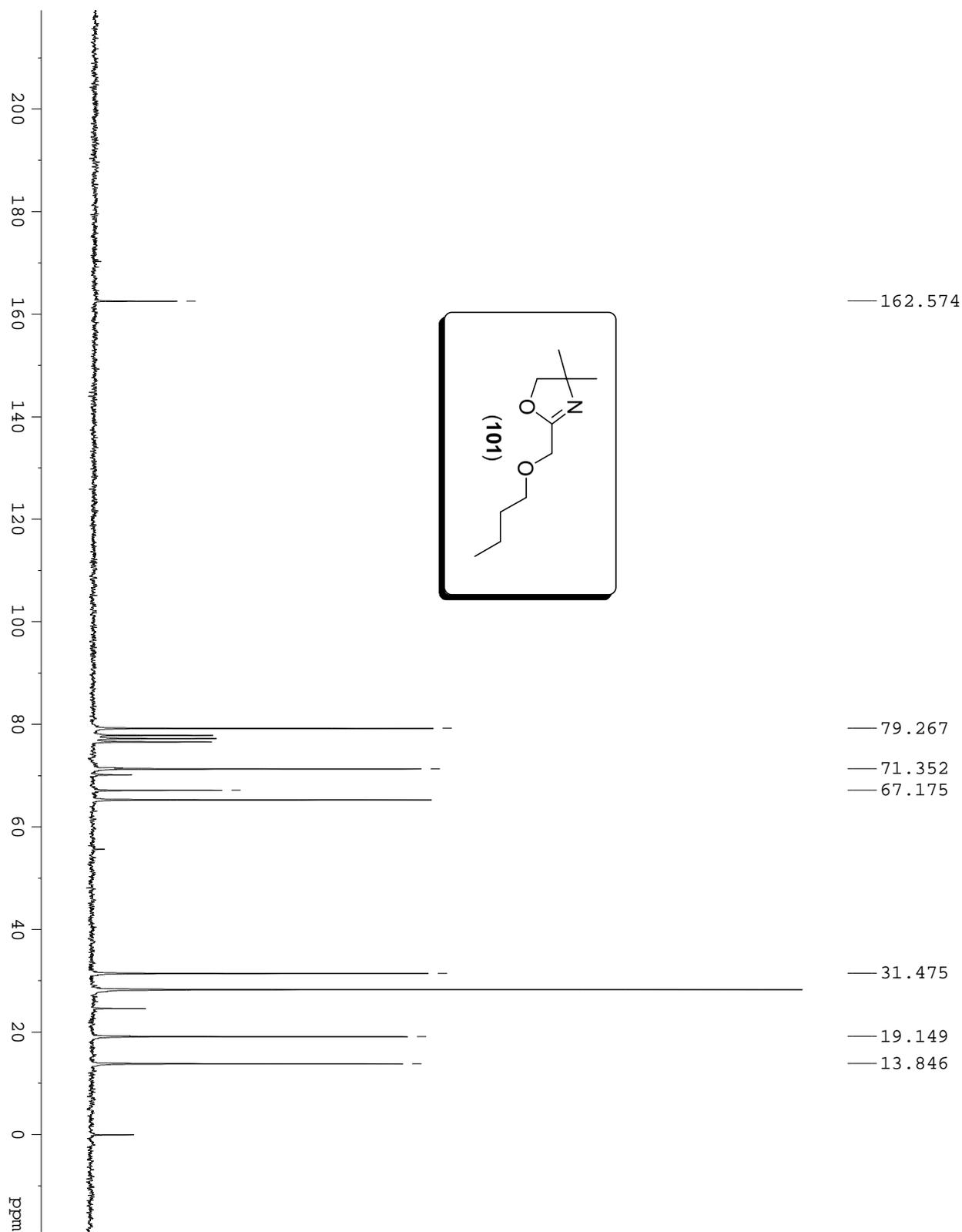
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de α -iodo-metileno 2-oxazolina (**100**).



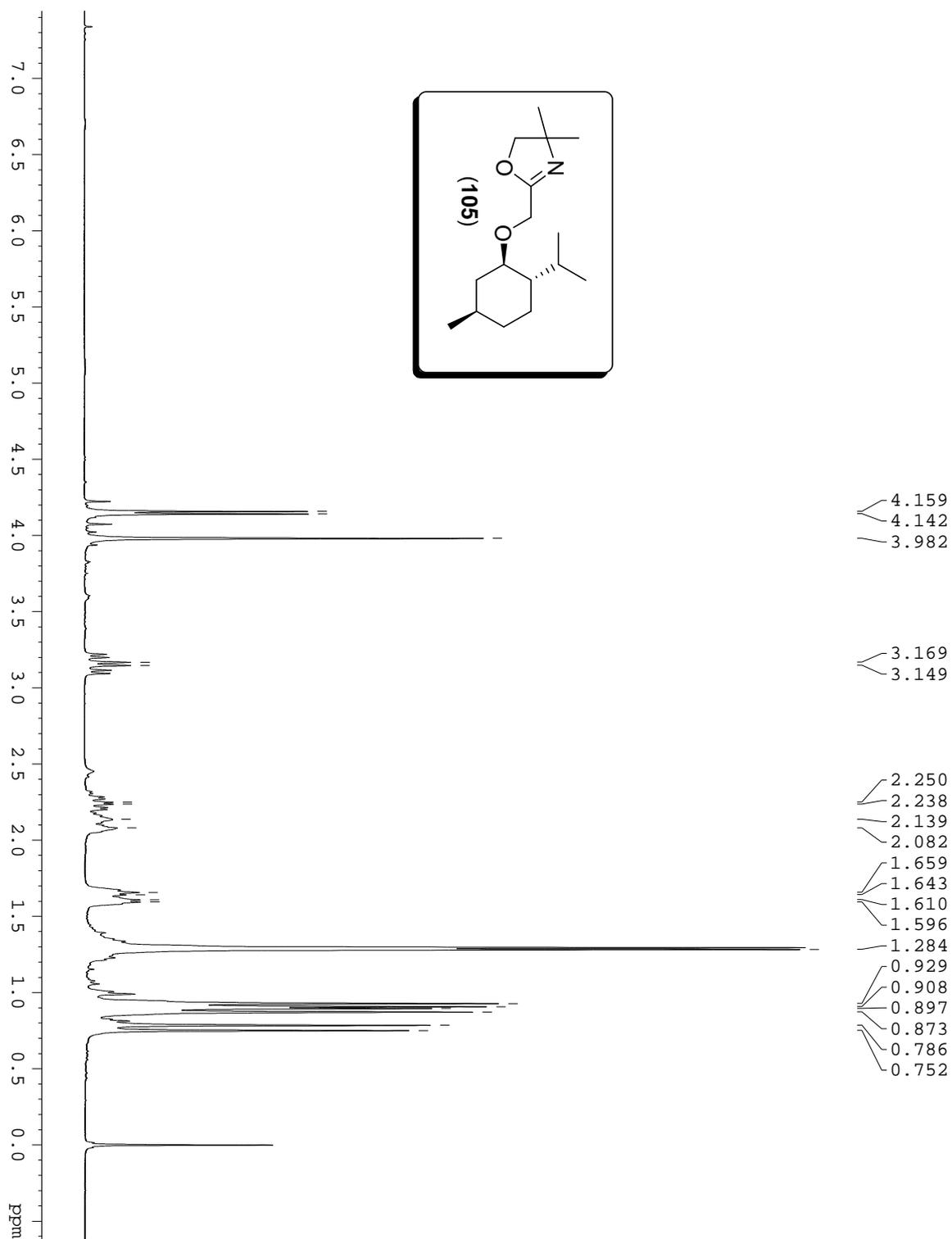
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-éter (**101**).



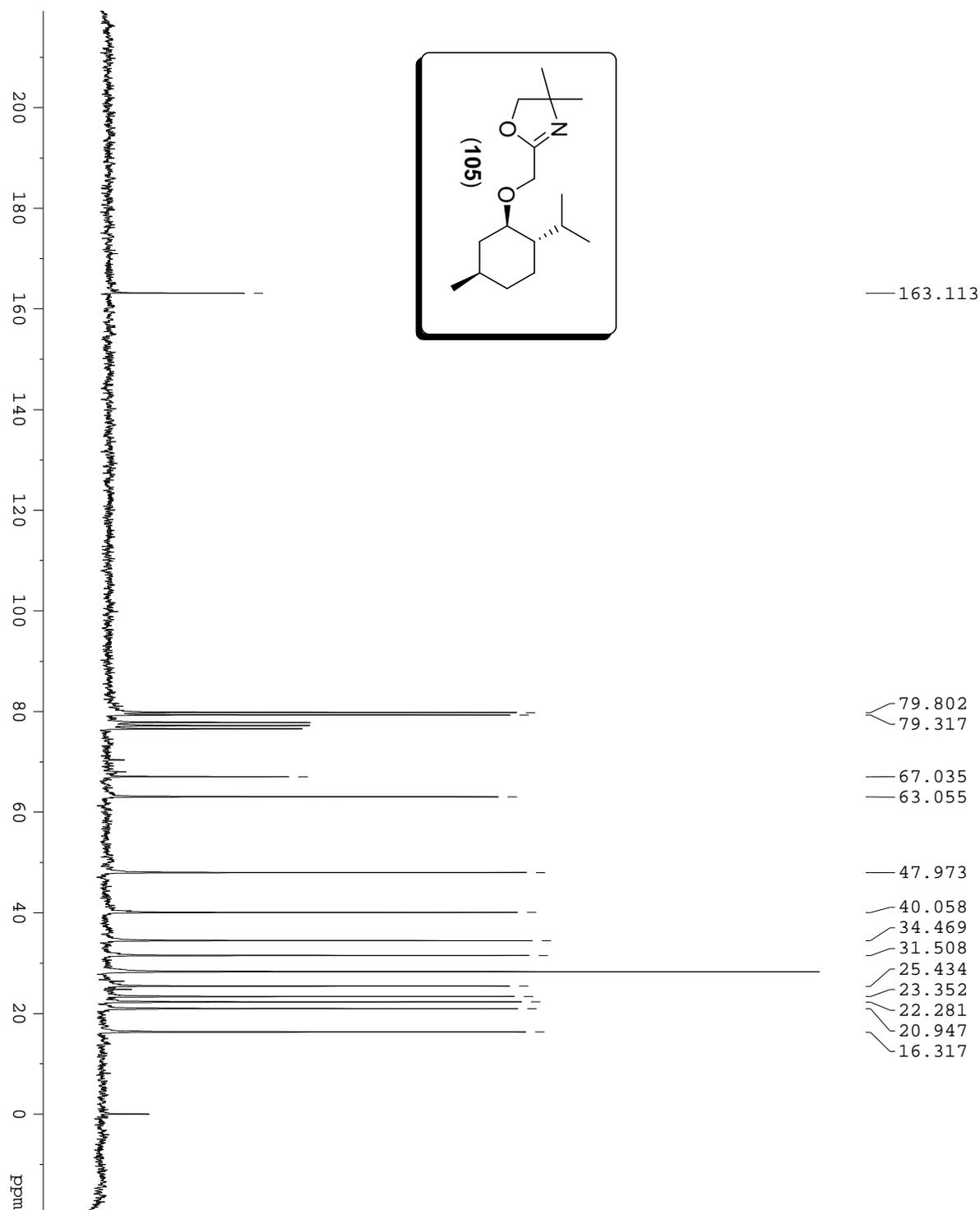
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-éter (**101**).



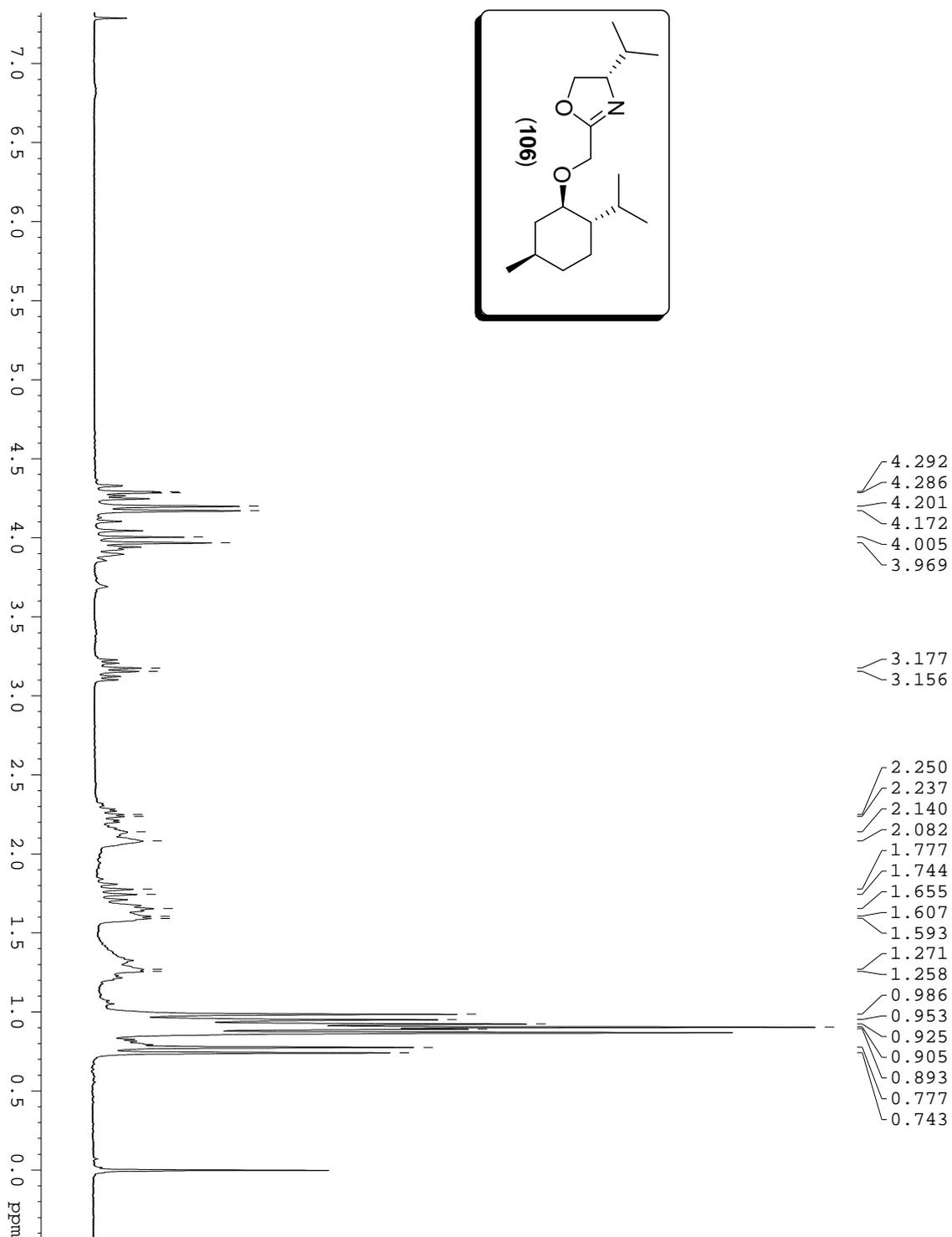
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-mentil-éter (**105**).



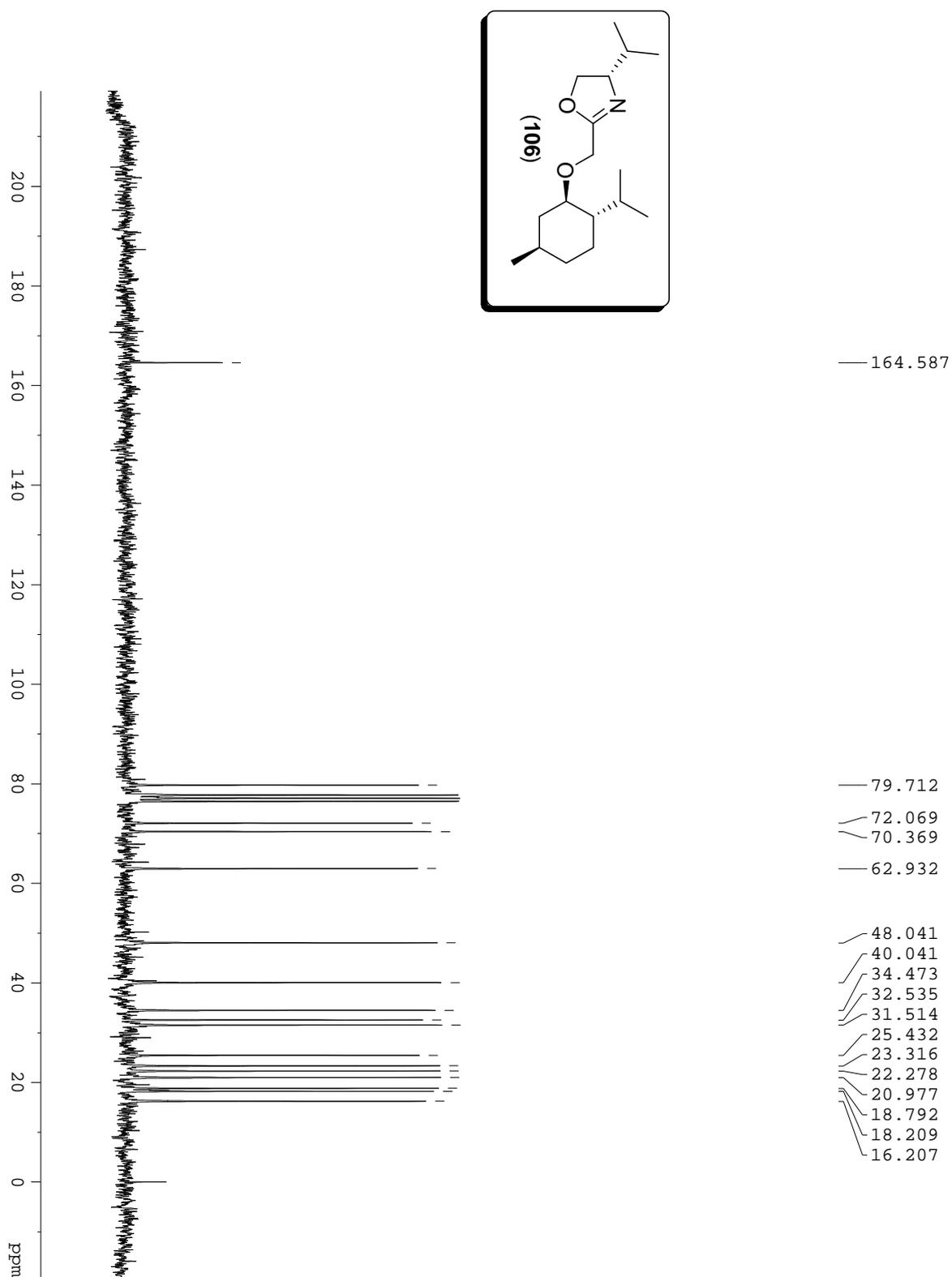
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-mentil-éter (**105**).



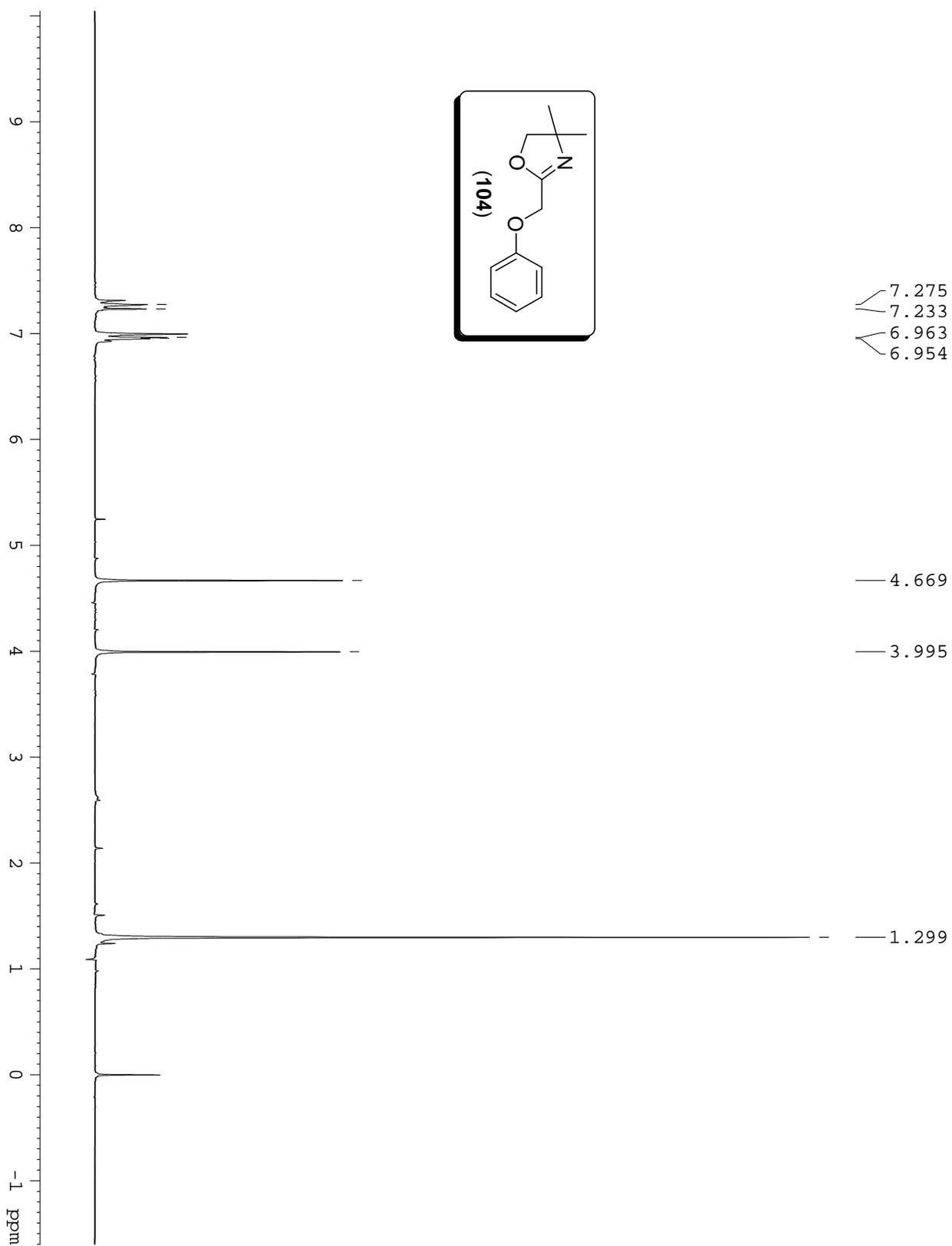
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-mentil-éter (**106**).



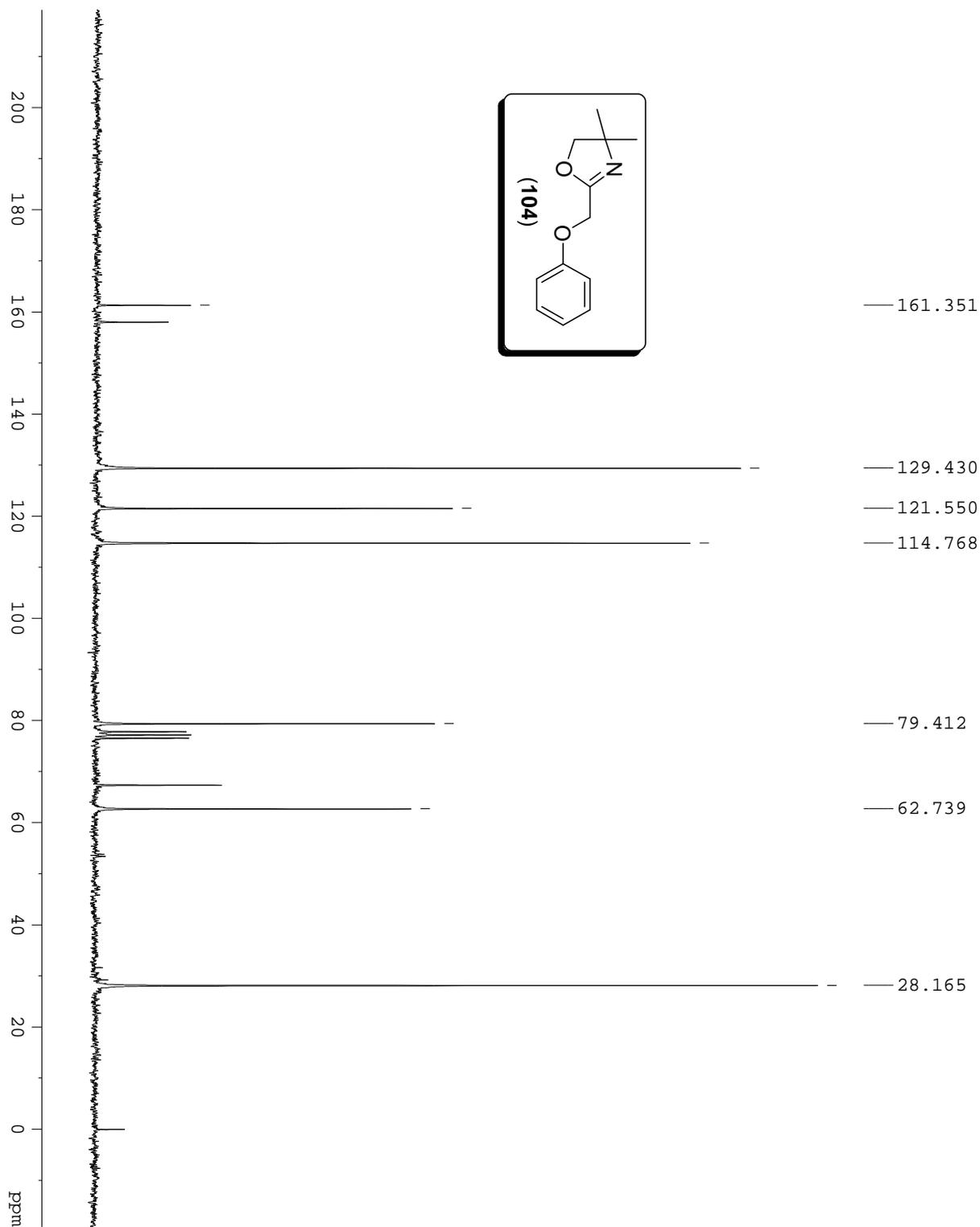
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-mentil-éter (**106**).



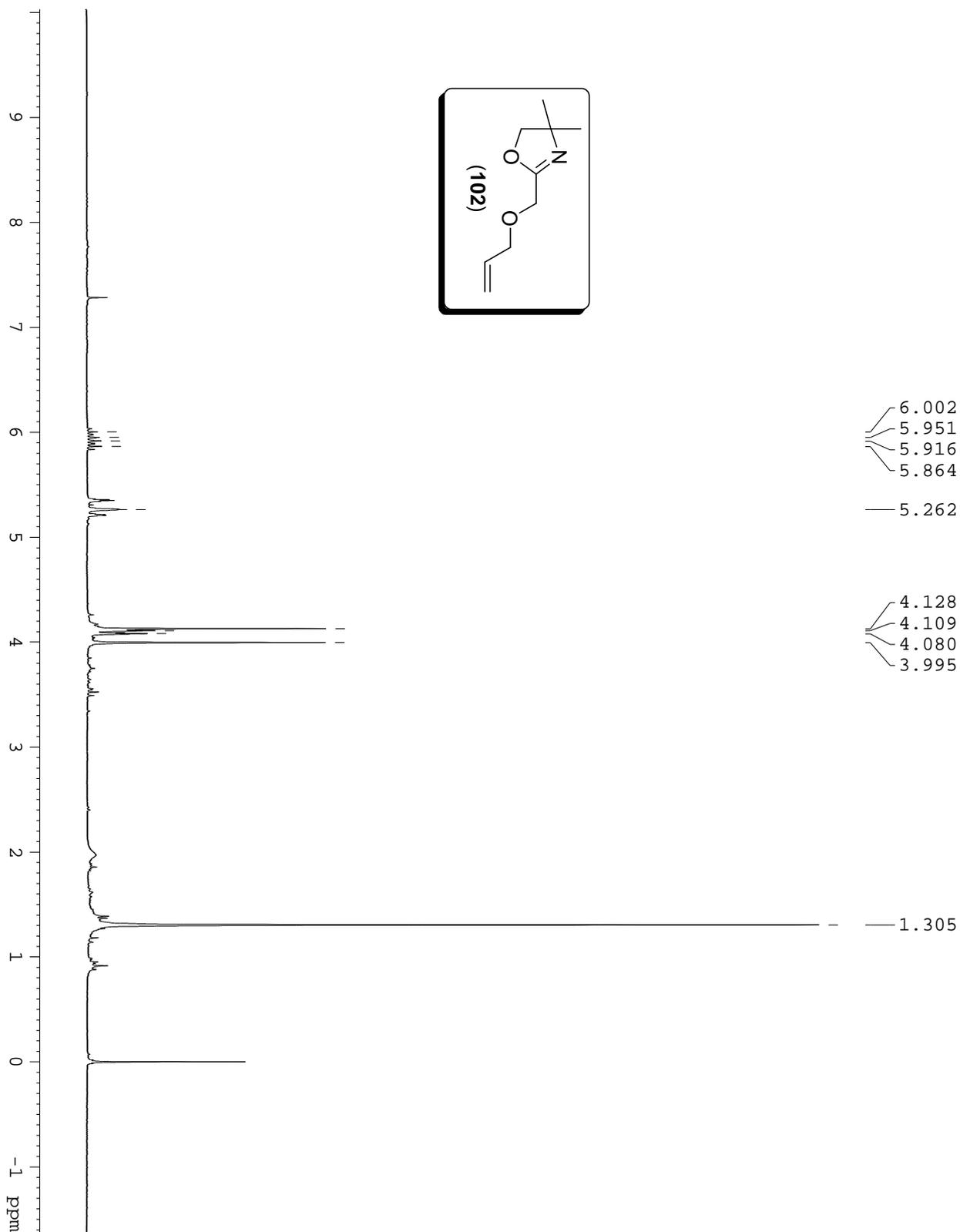
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-fenil-éter (**104**).



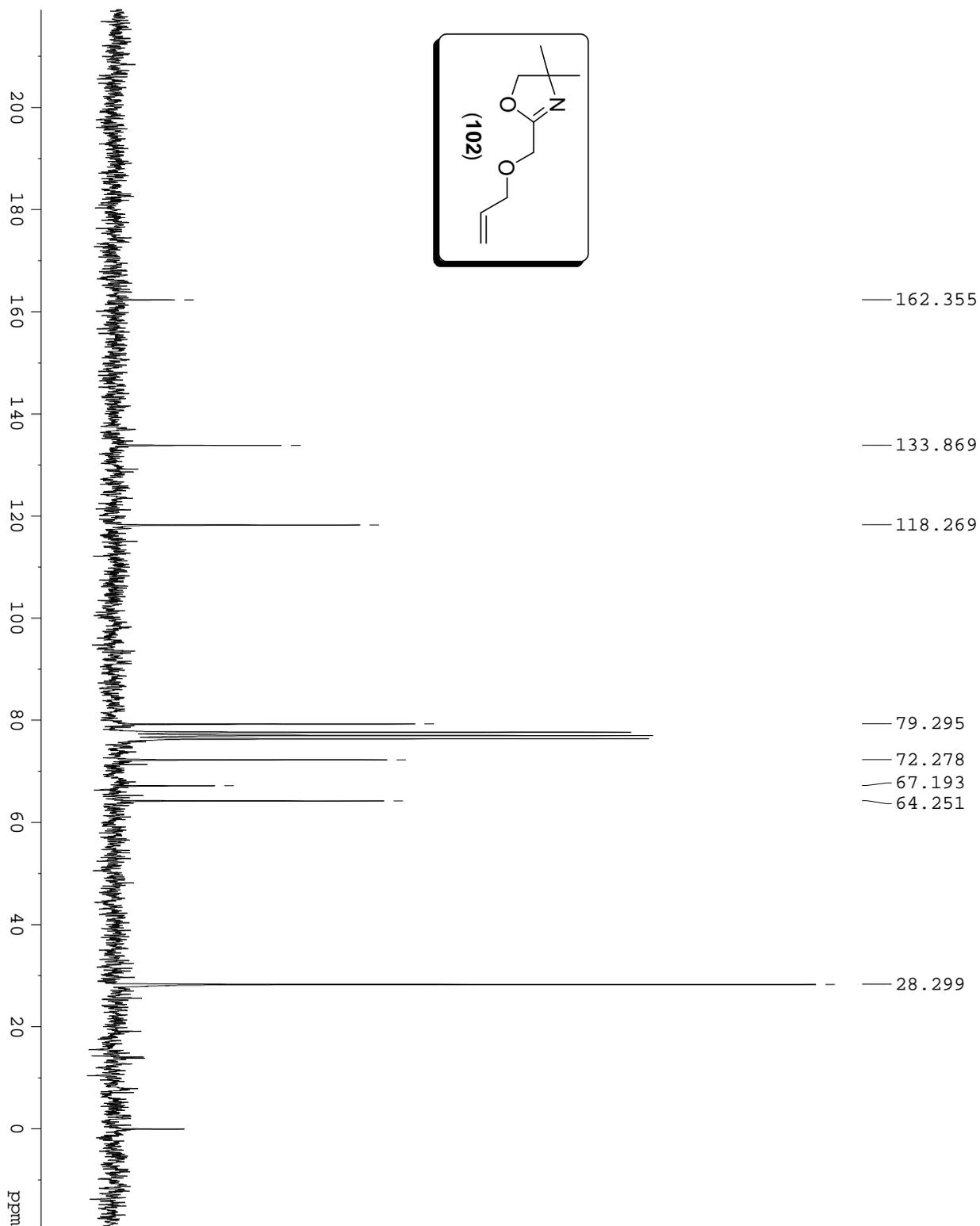
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-fenil-éter (**104**).



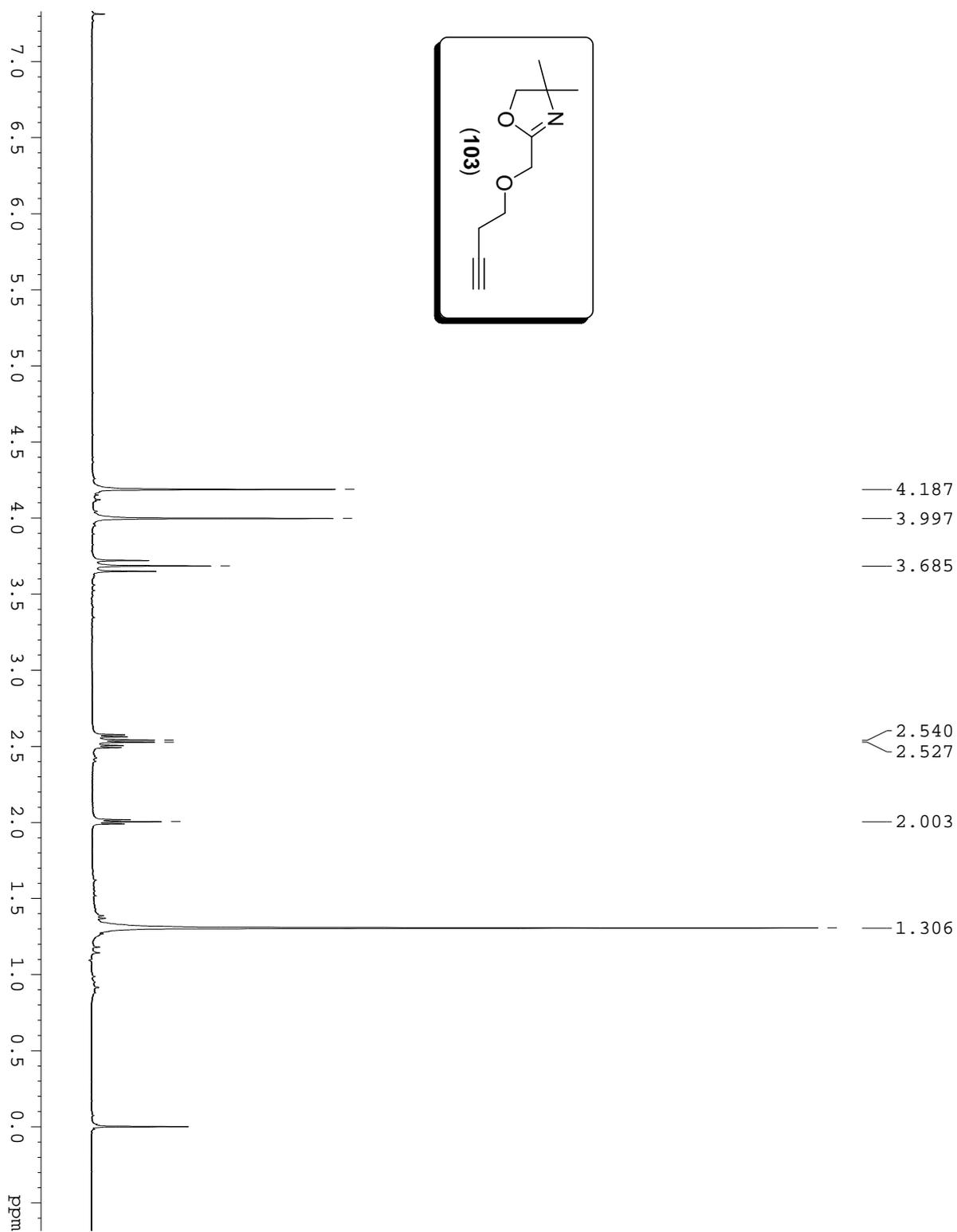
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-alil-éter (**102**).



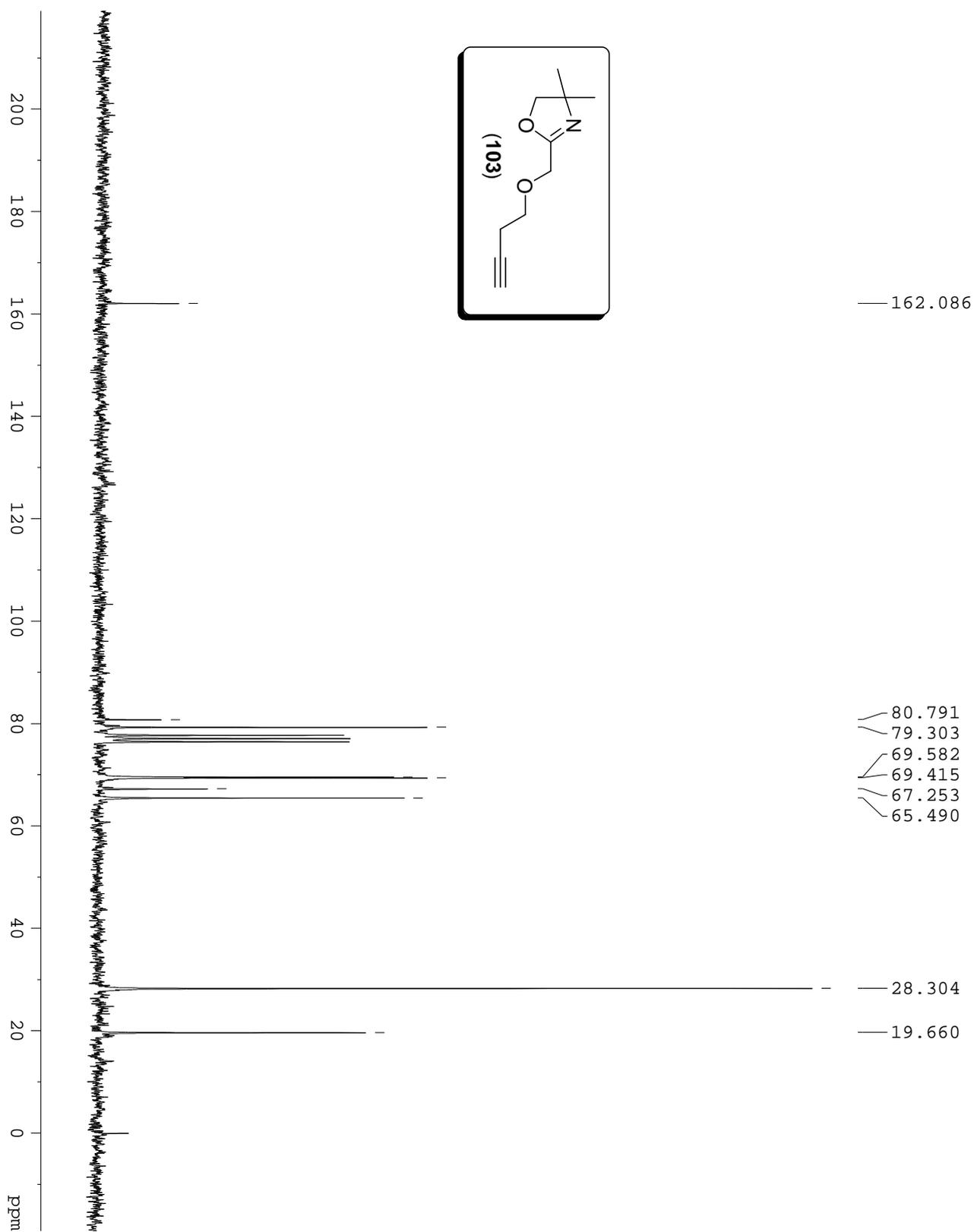
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-alil-éter (**102**).



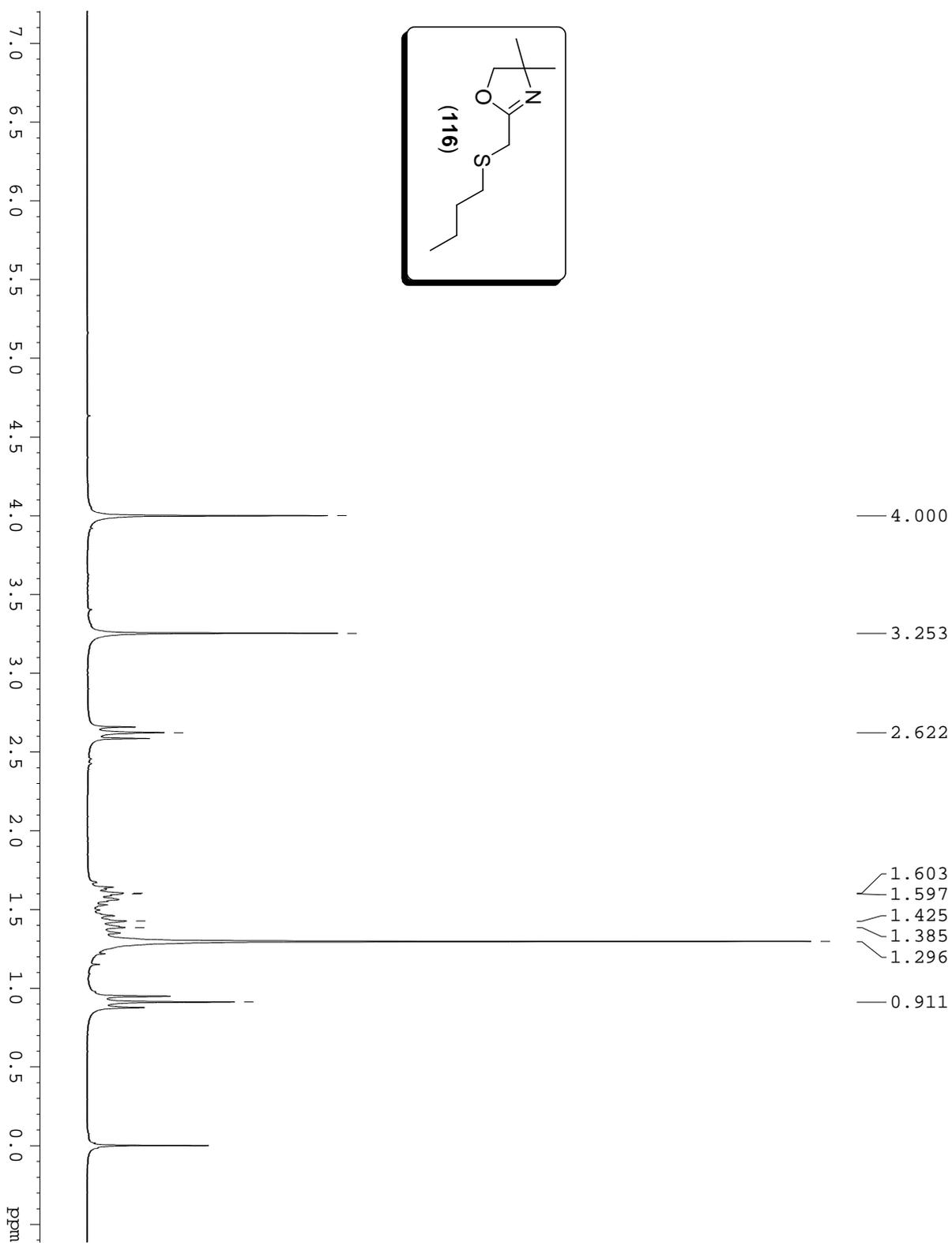
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-homopropargil-éter (**103**).



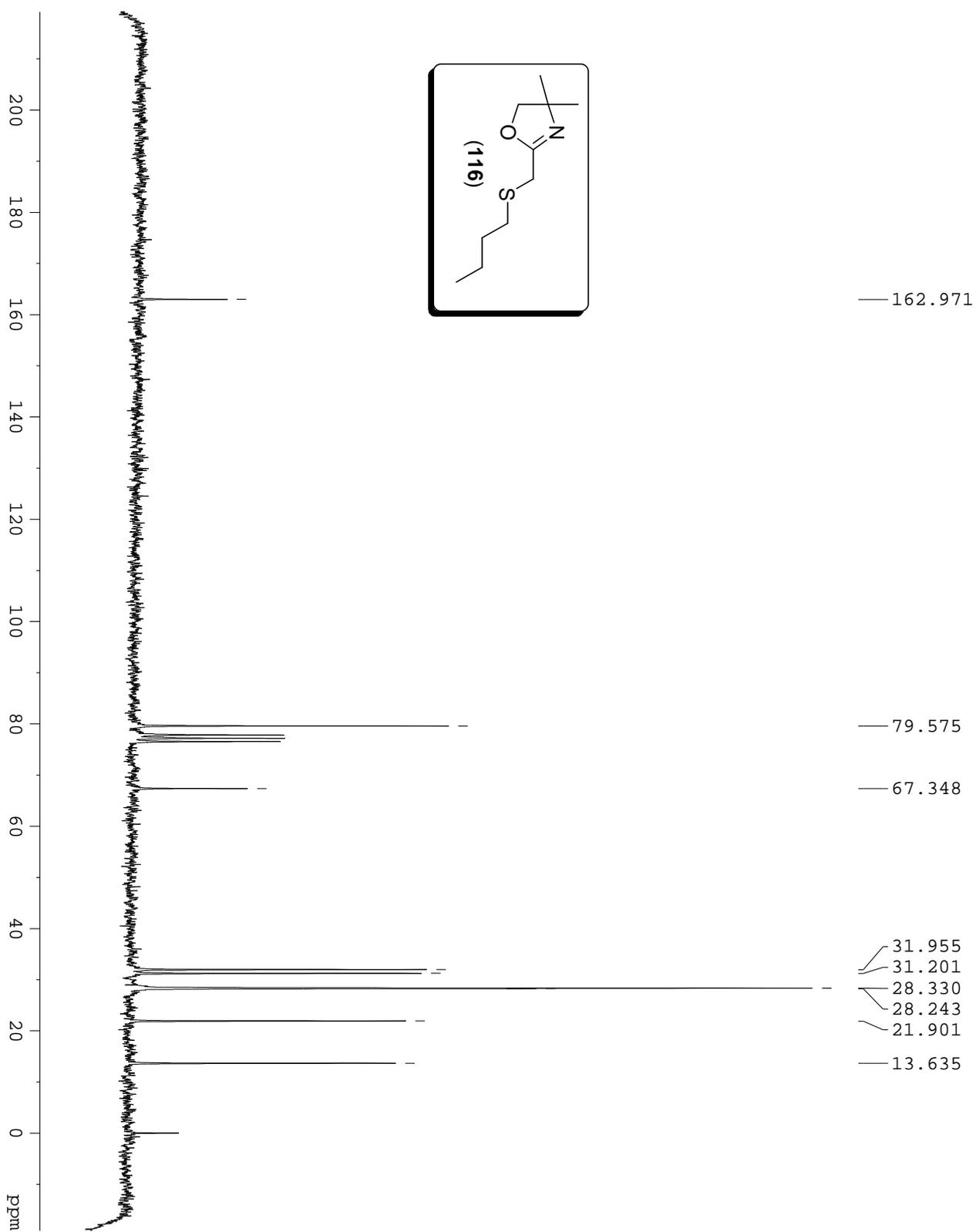
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-homopropargil-éter (**103**).



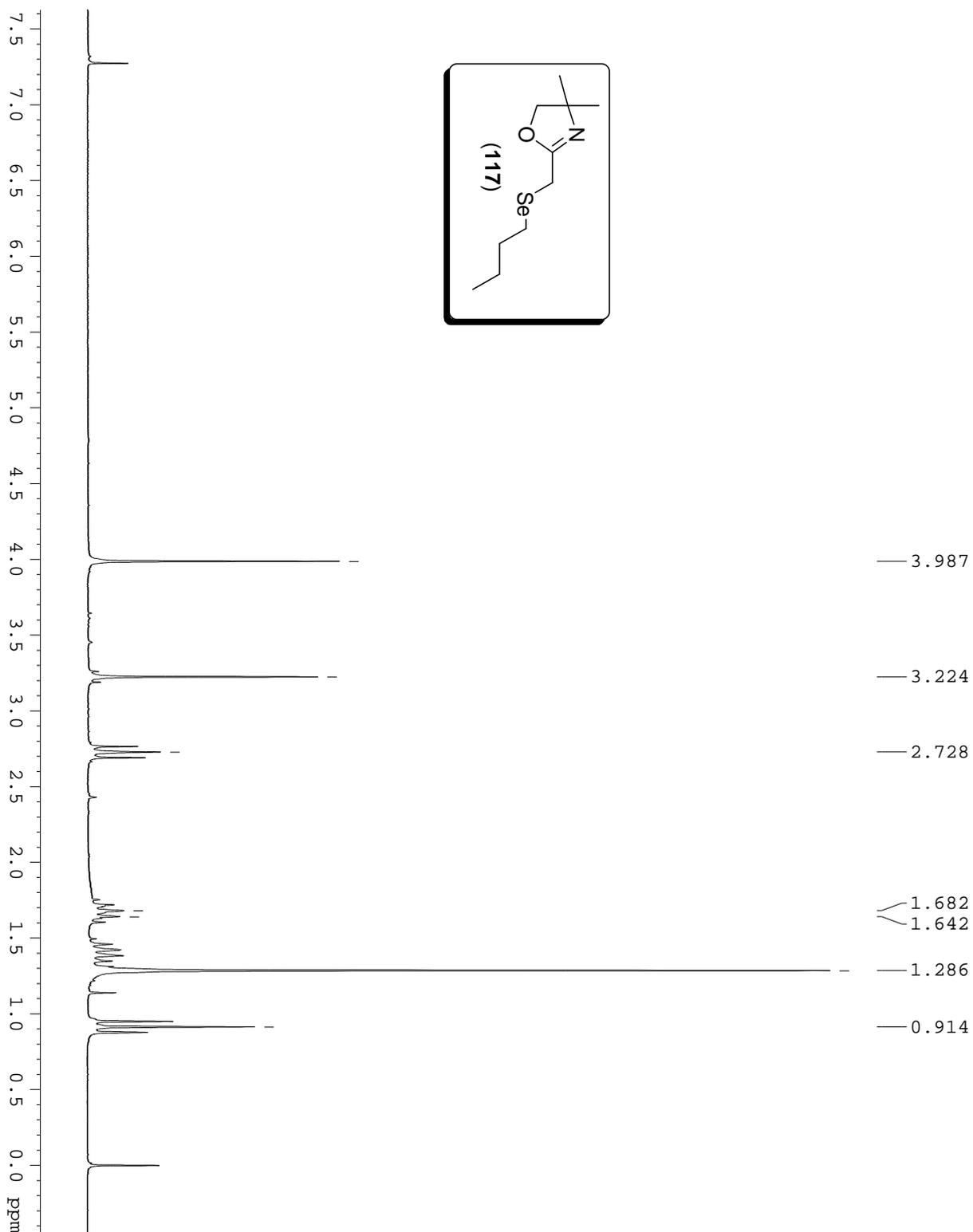
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-sulfeto (**116**).



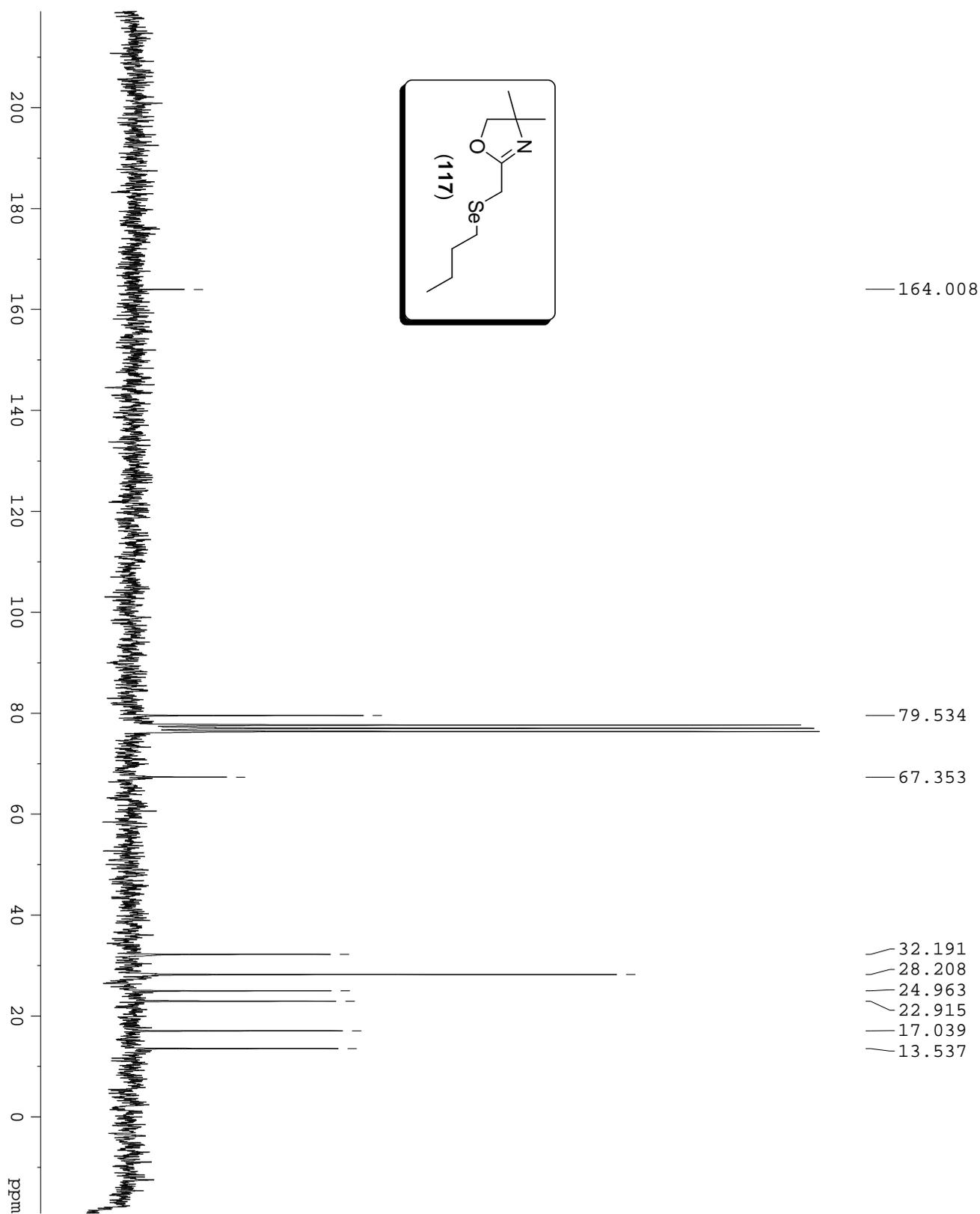
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-sulfeto (**116**).



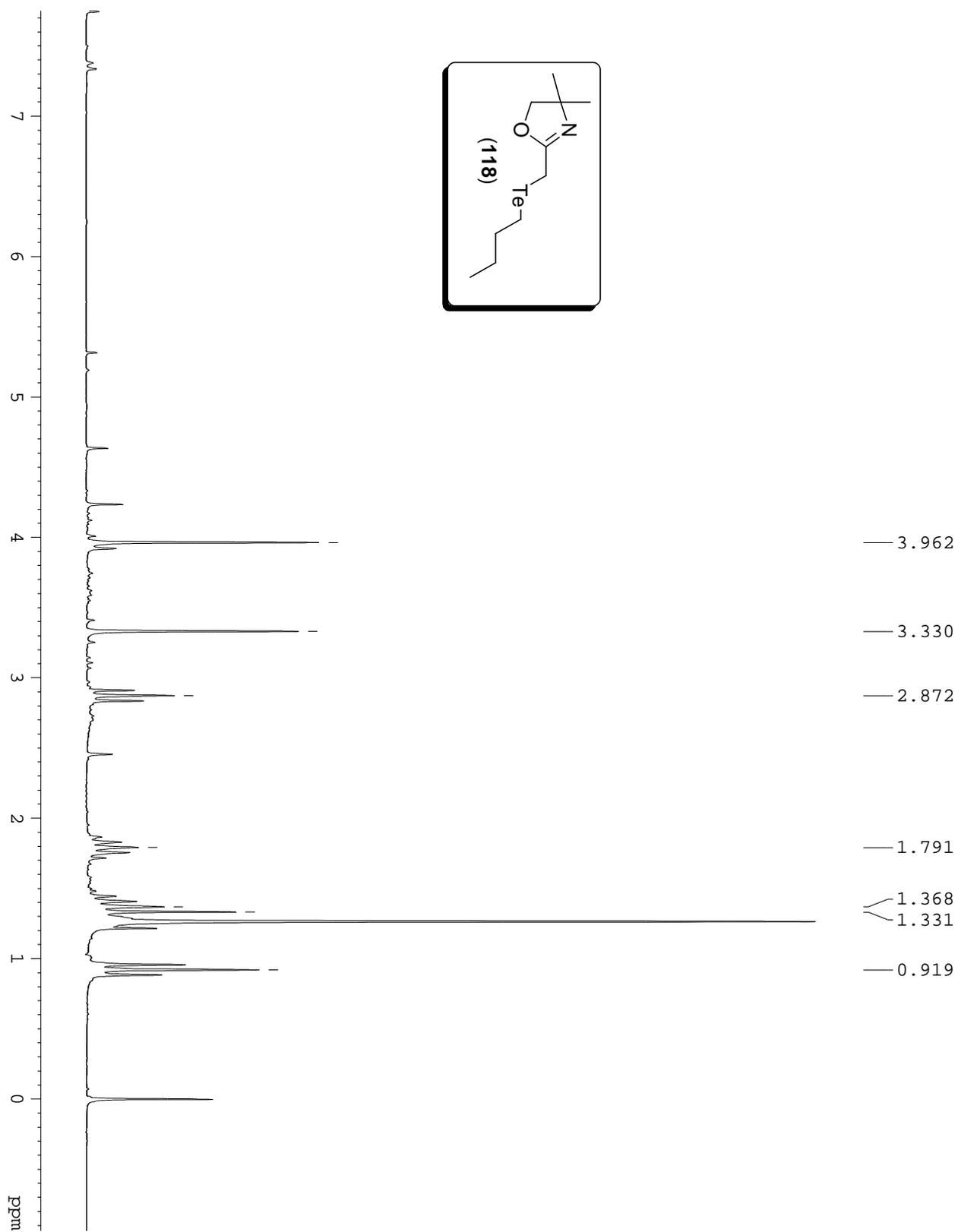
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-seleneto (**117**).



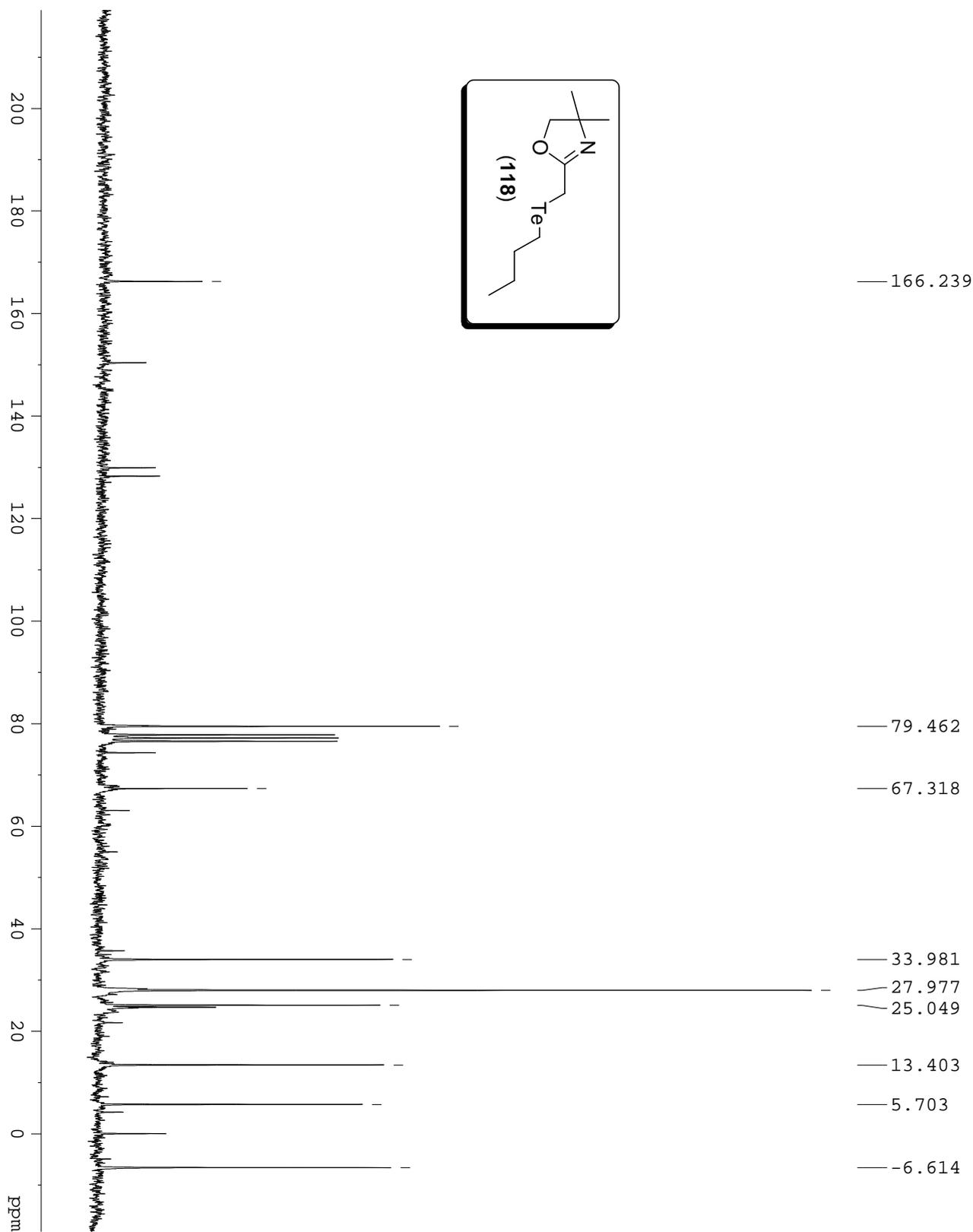
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-seleneto (**117**).



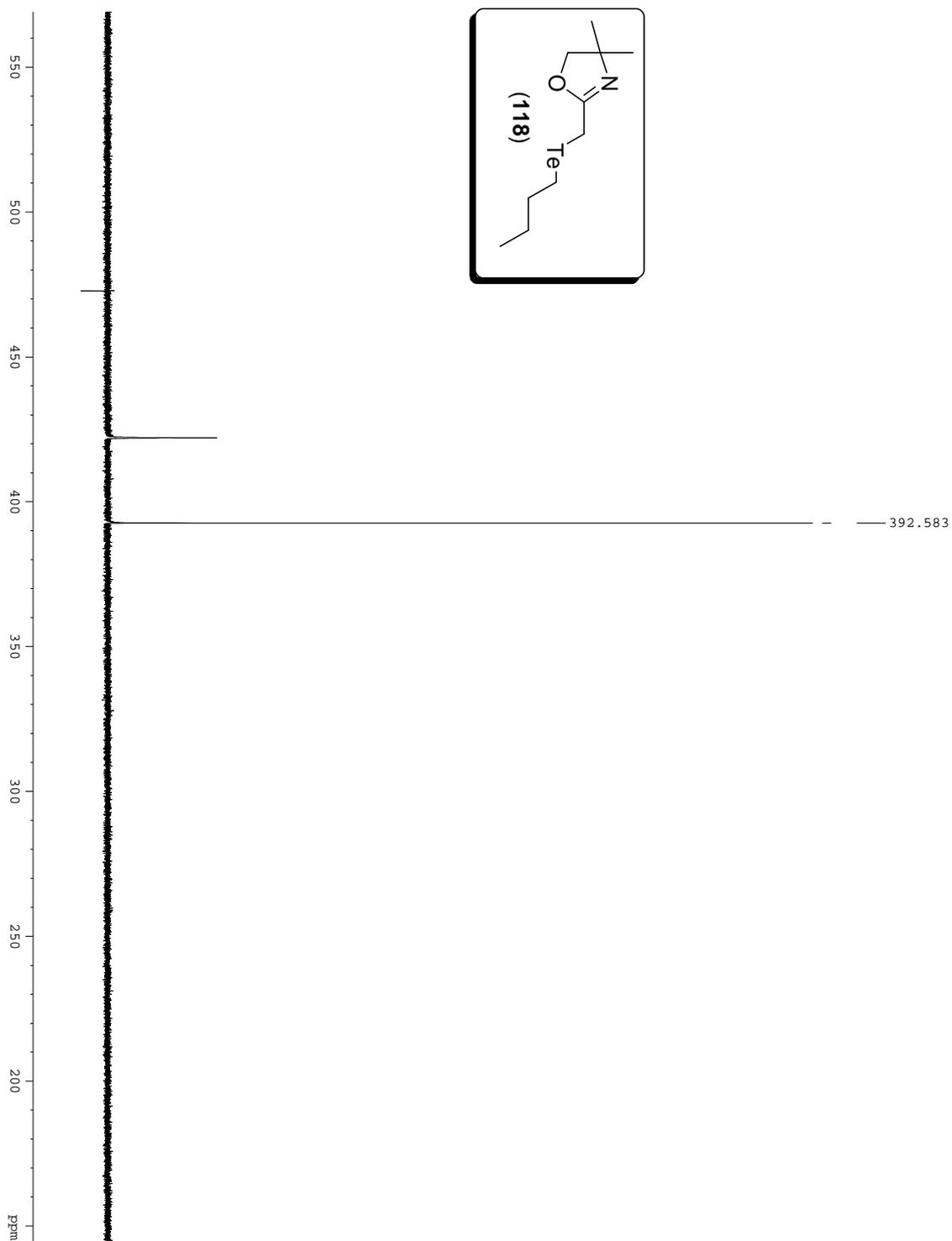
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-telureto (**118**).



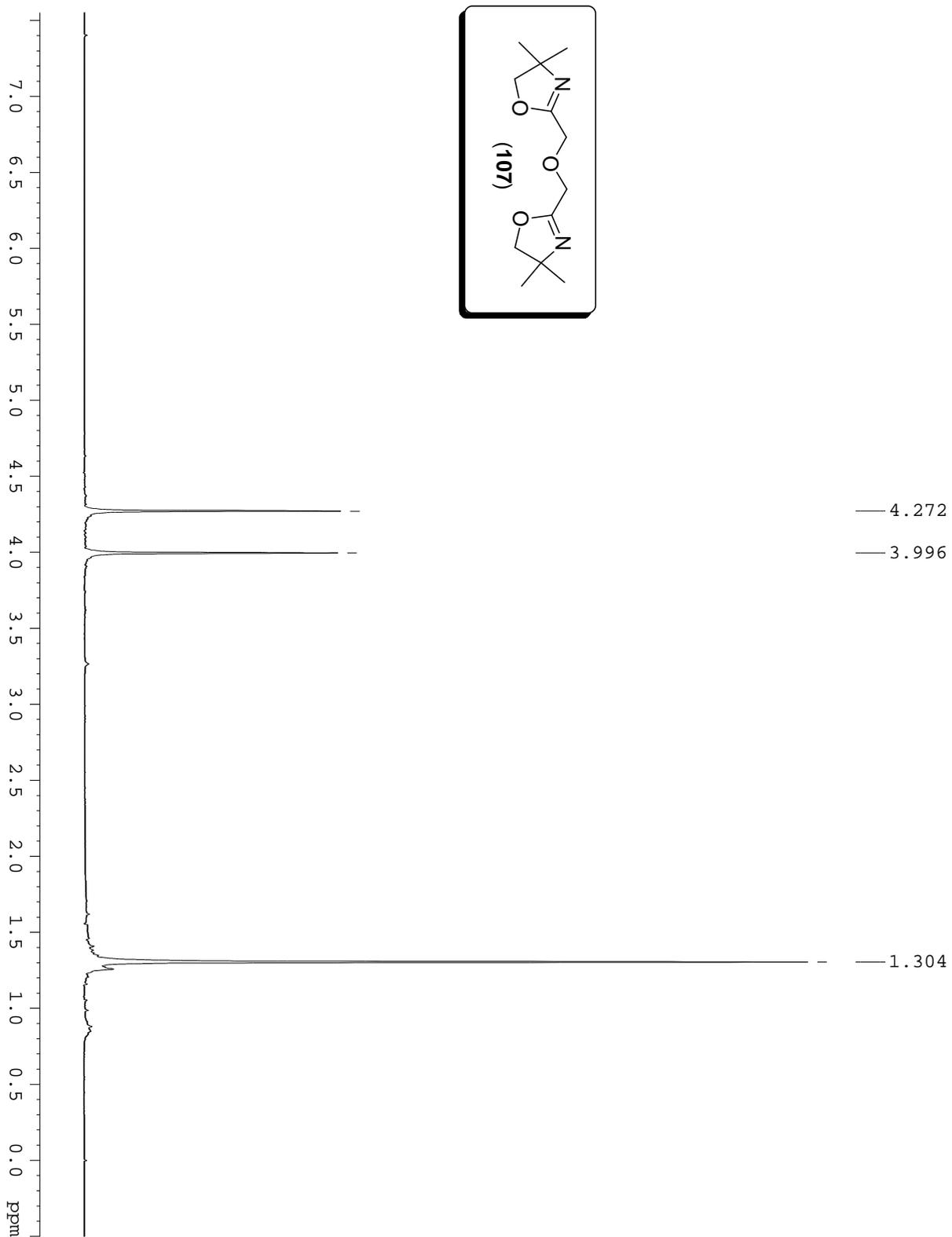
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-telureto (**118**).



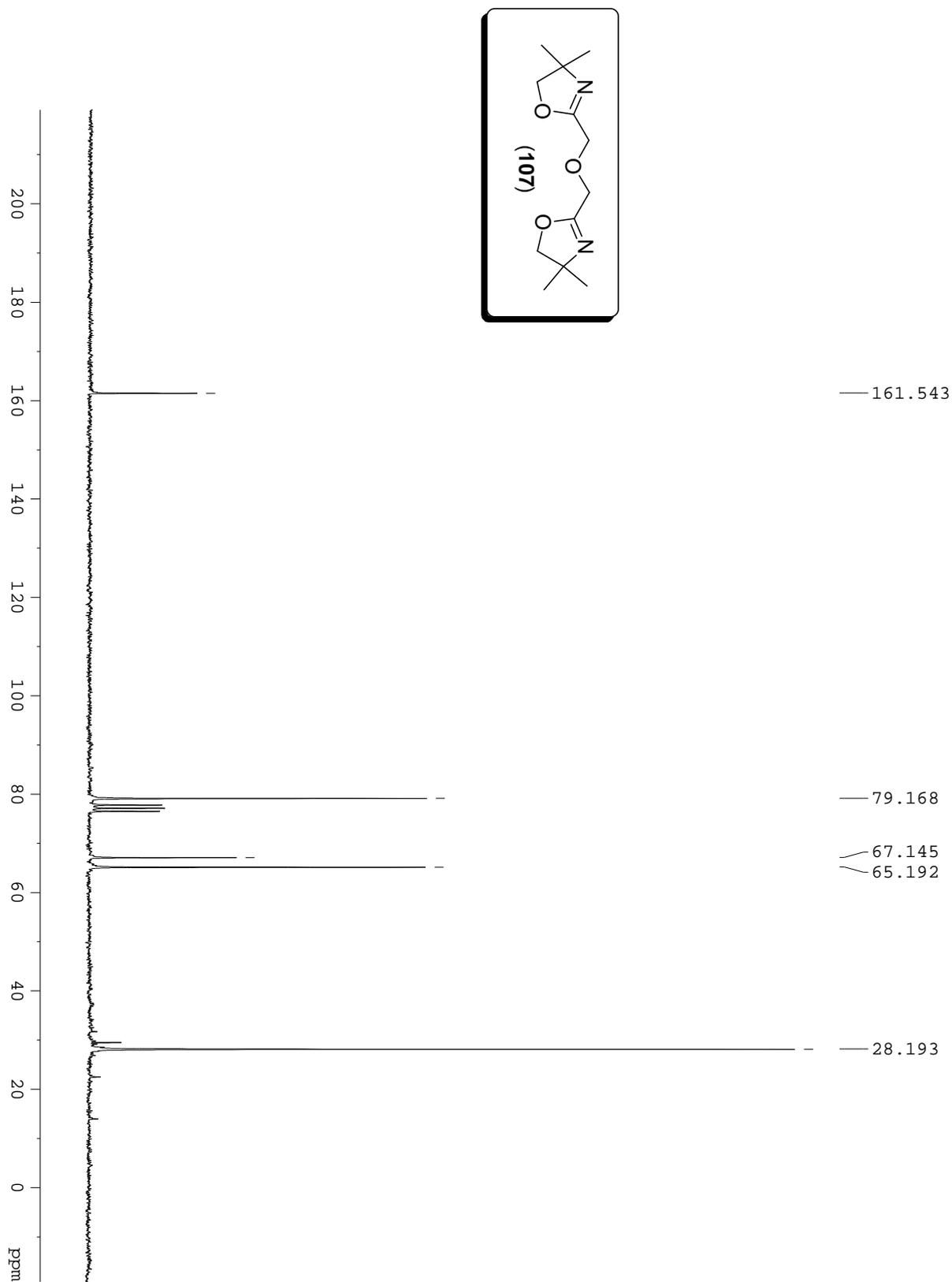
Espectro de RMN de ^{125}Te (126 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-butil-telureto (**118**).



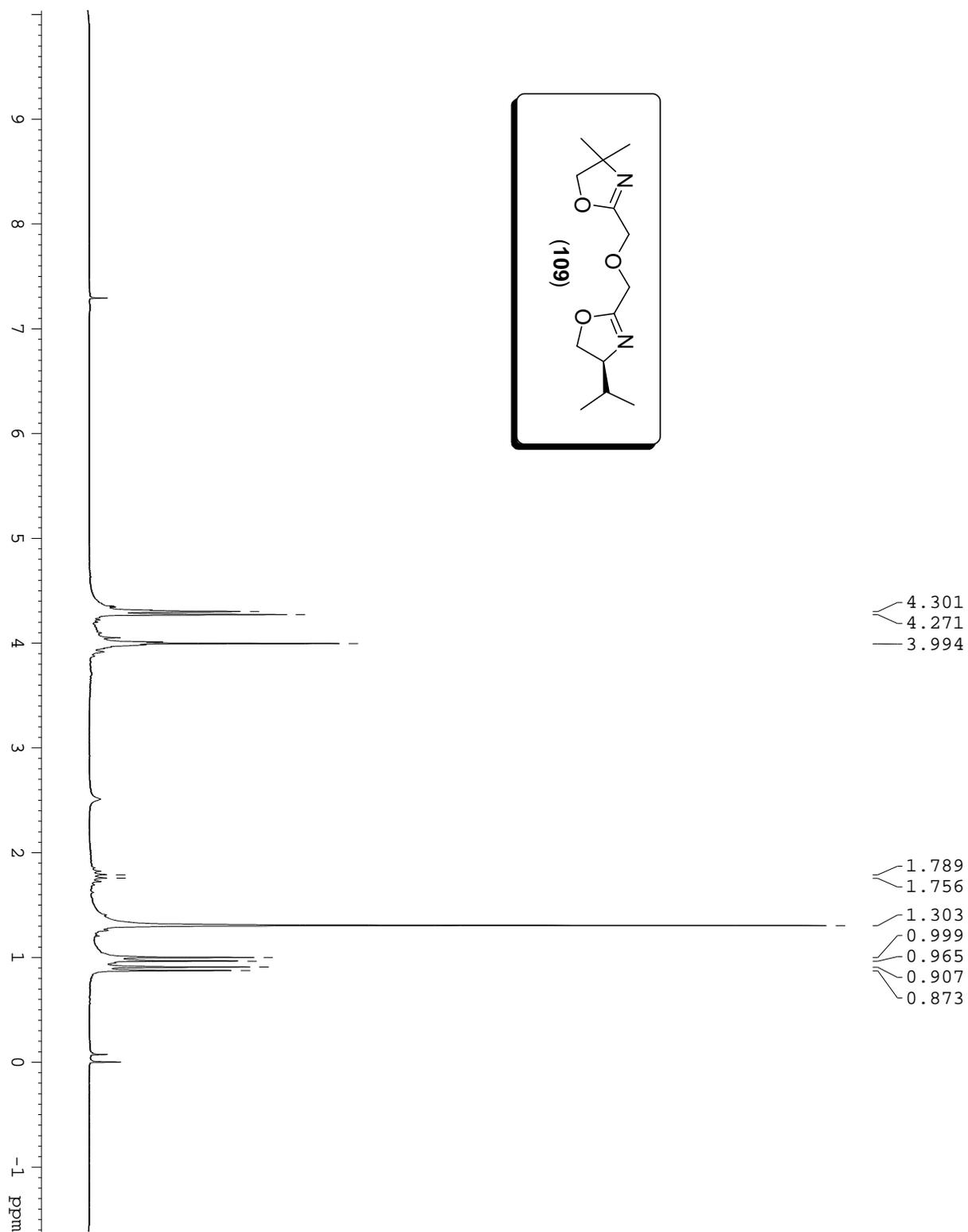
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**107**).



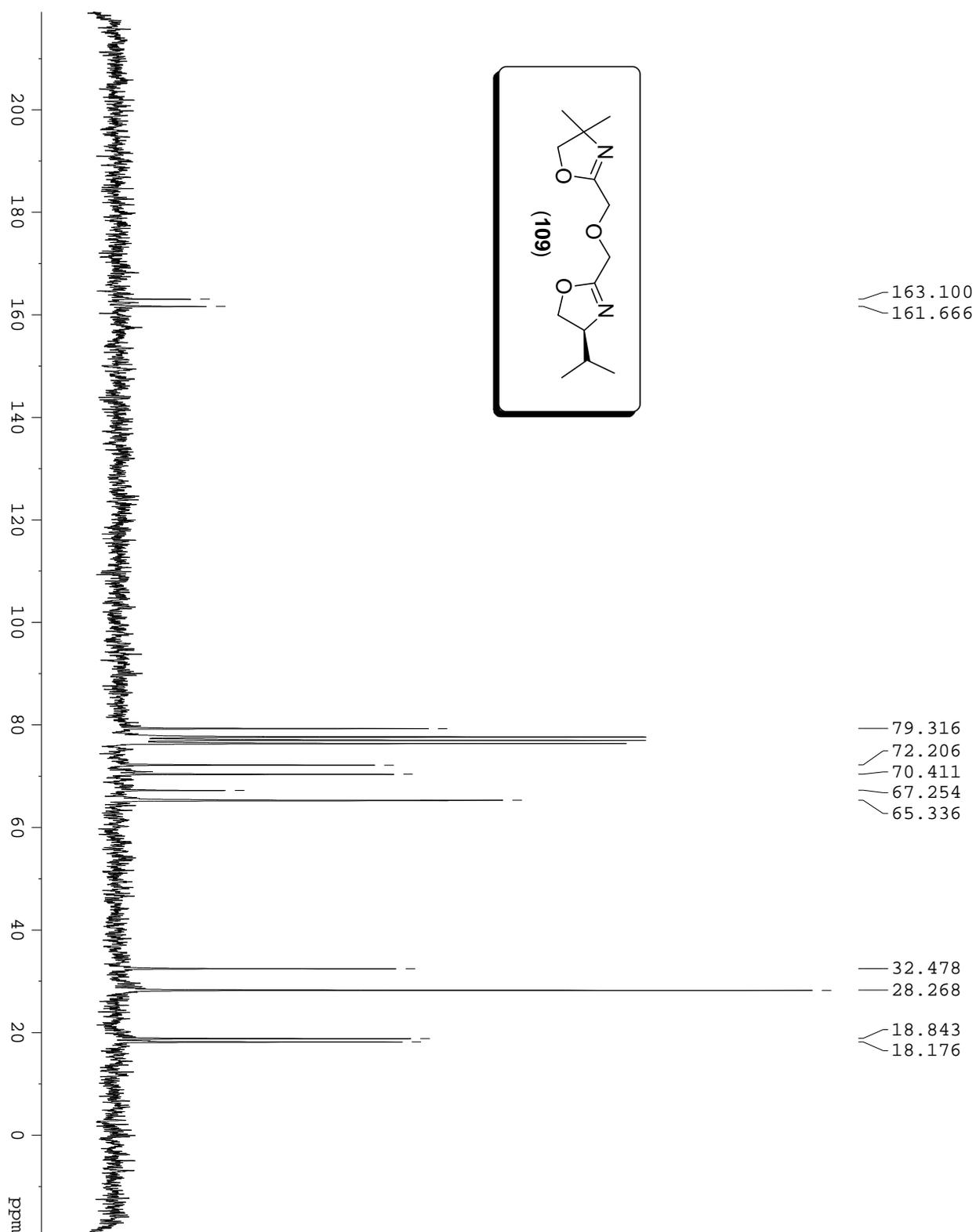
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**107**).



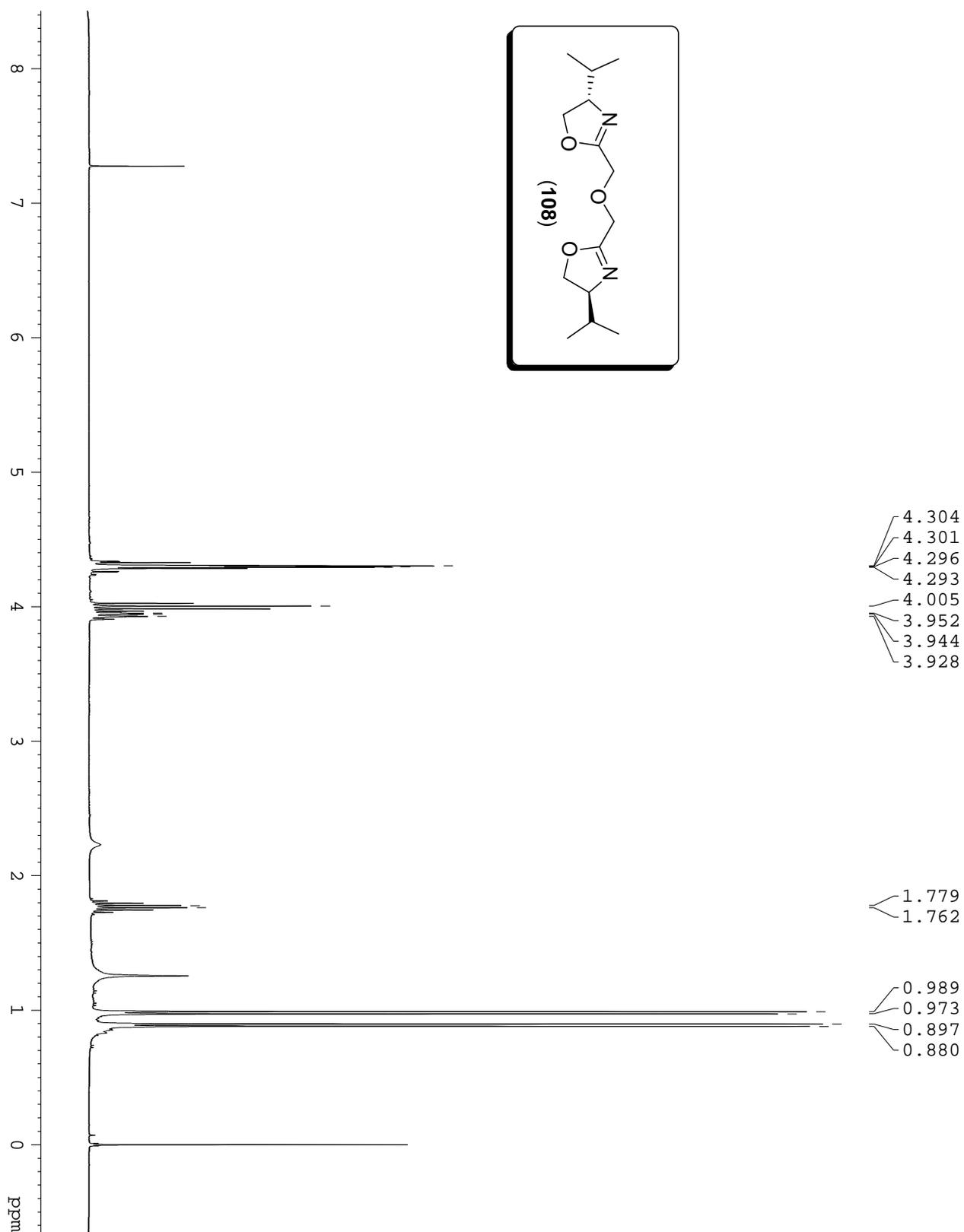
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**109**).



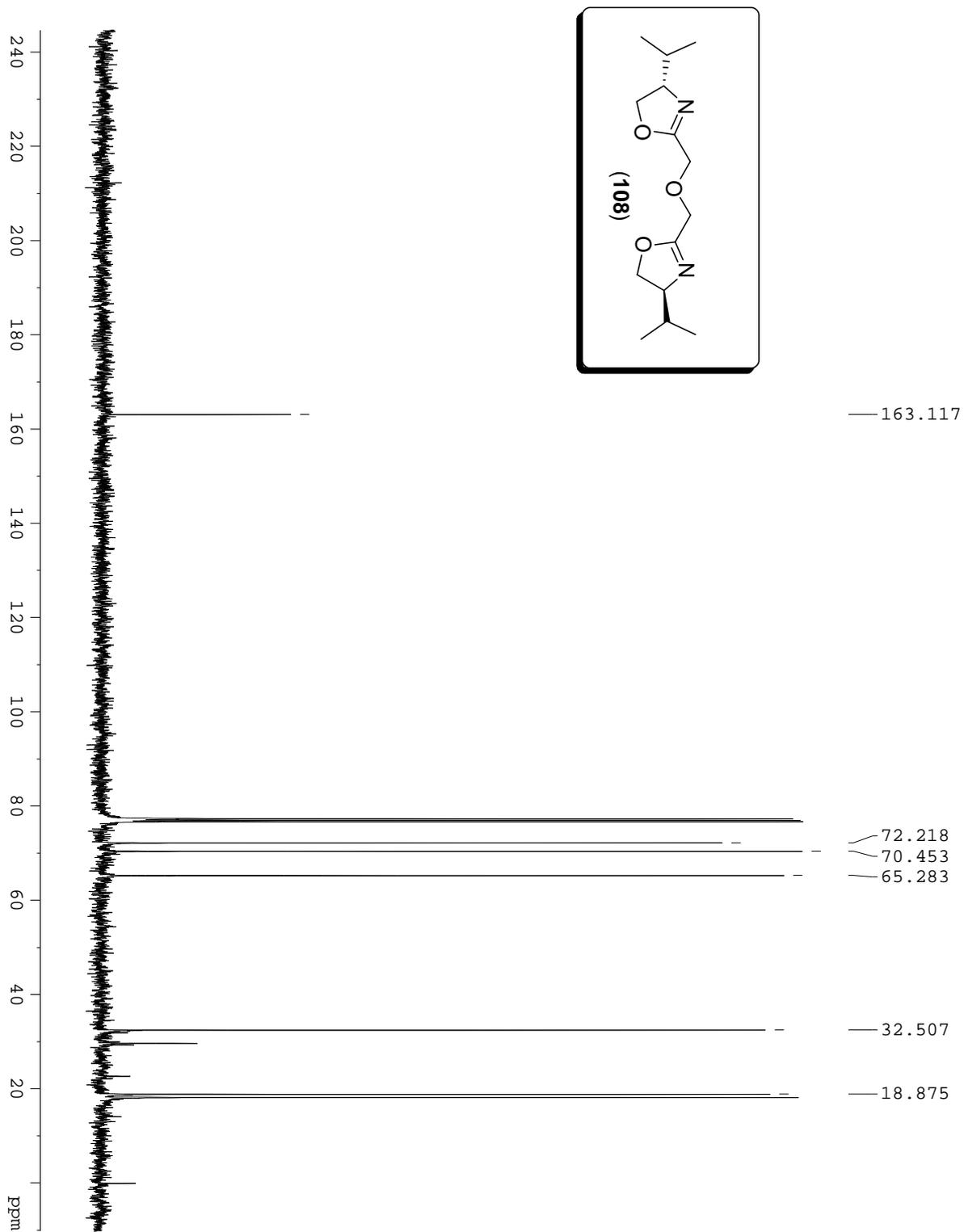
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**109**).



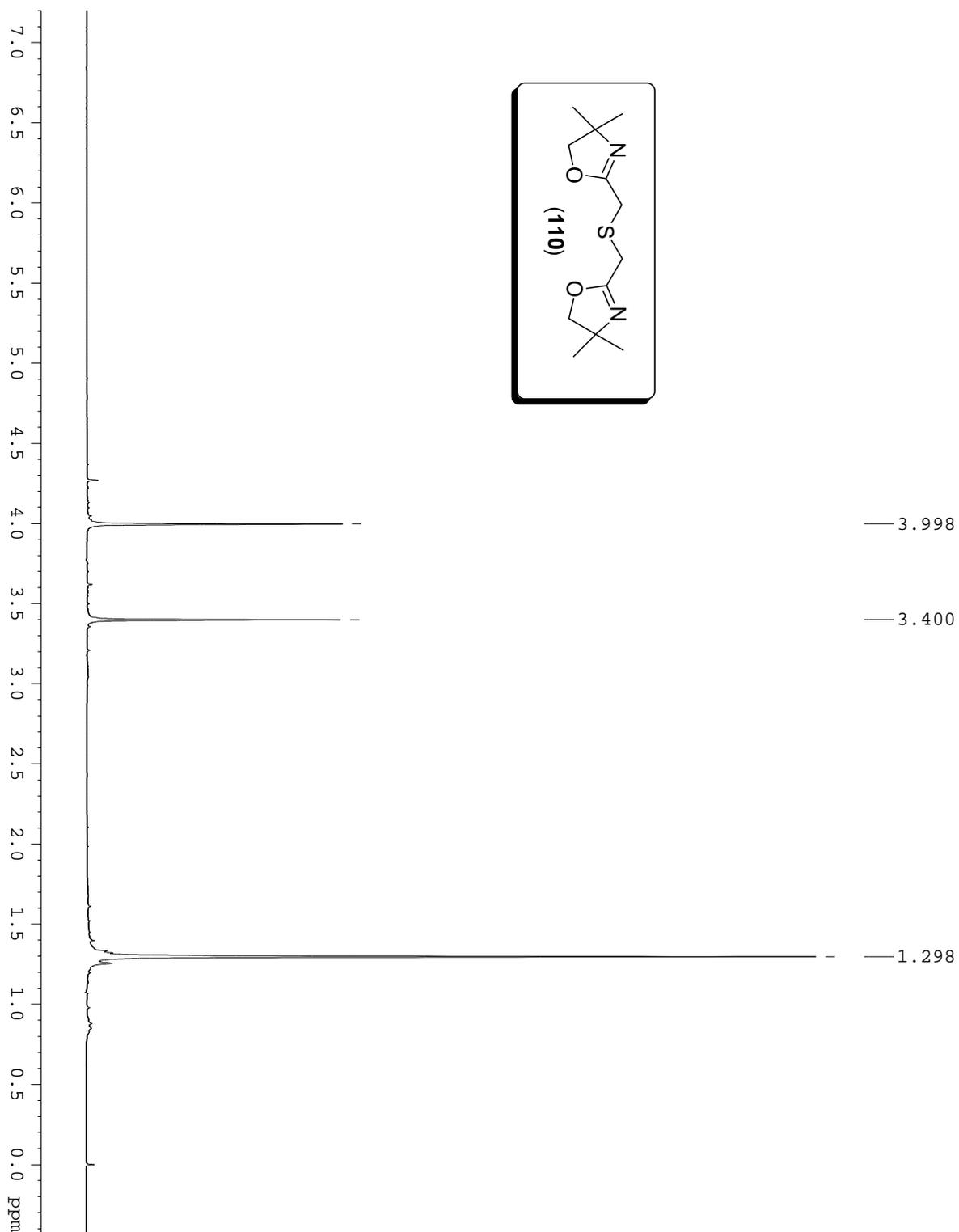
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**108**).



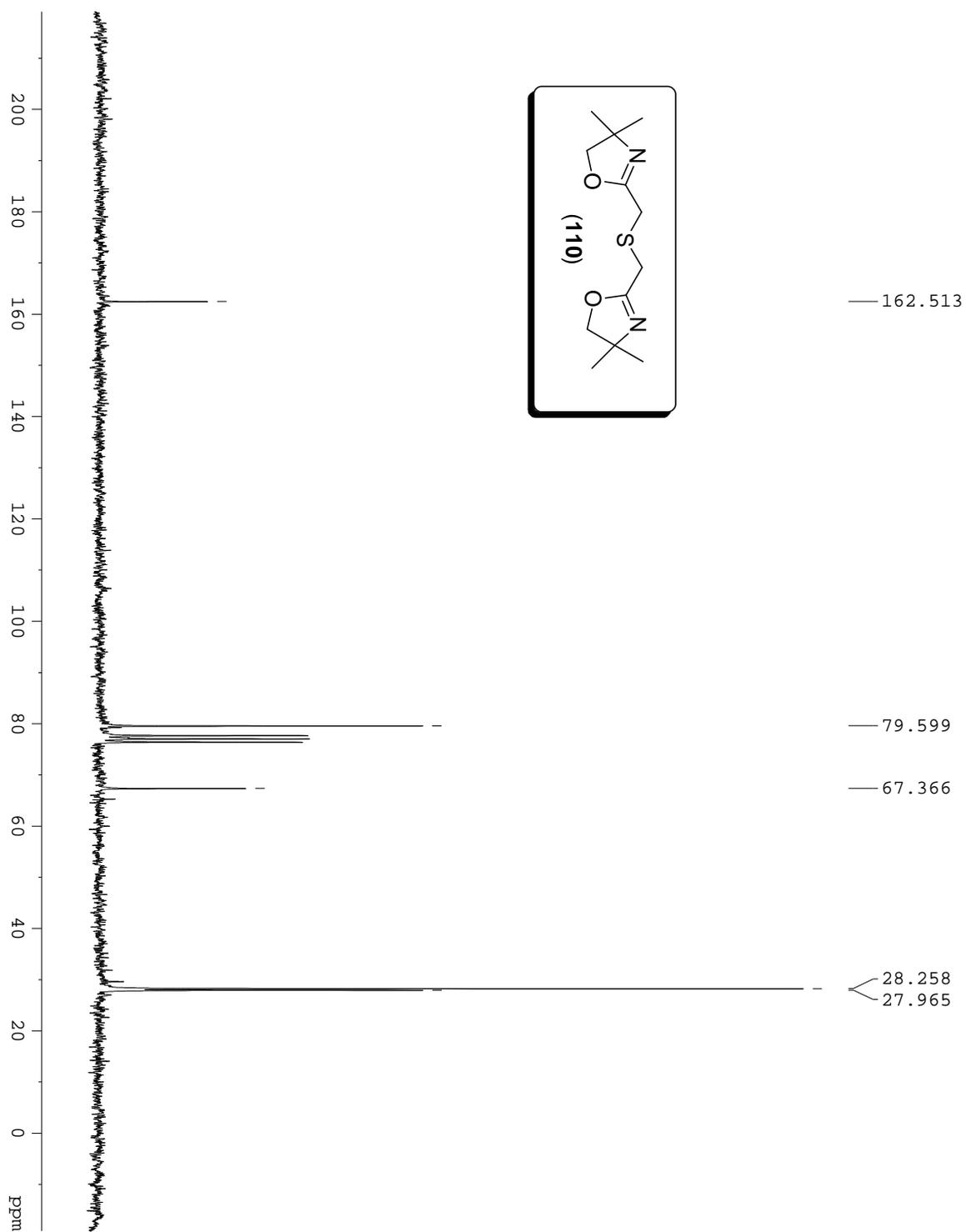
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-éter (**108**).



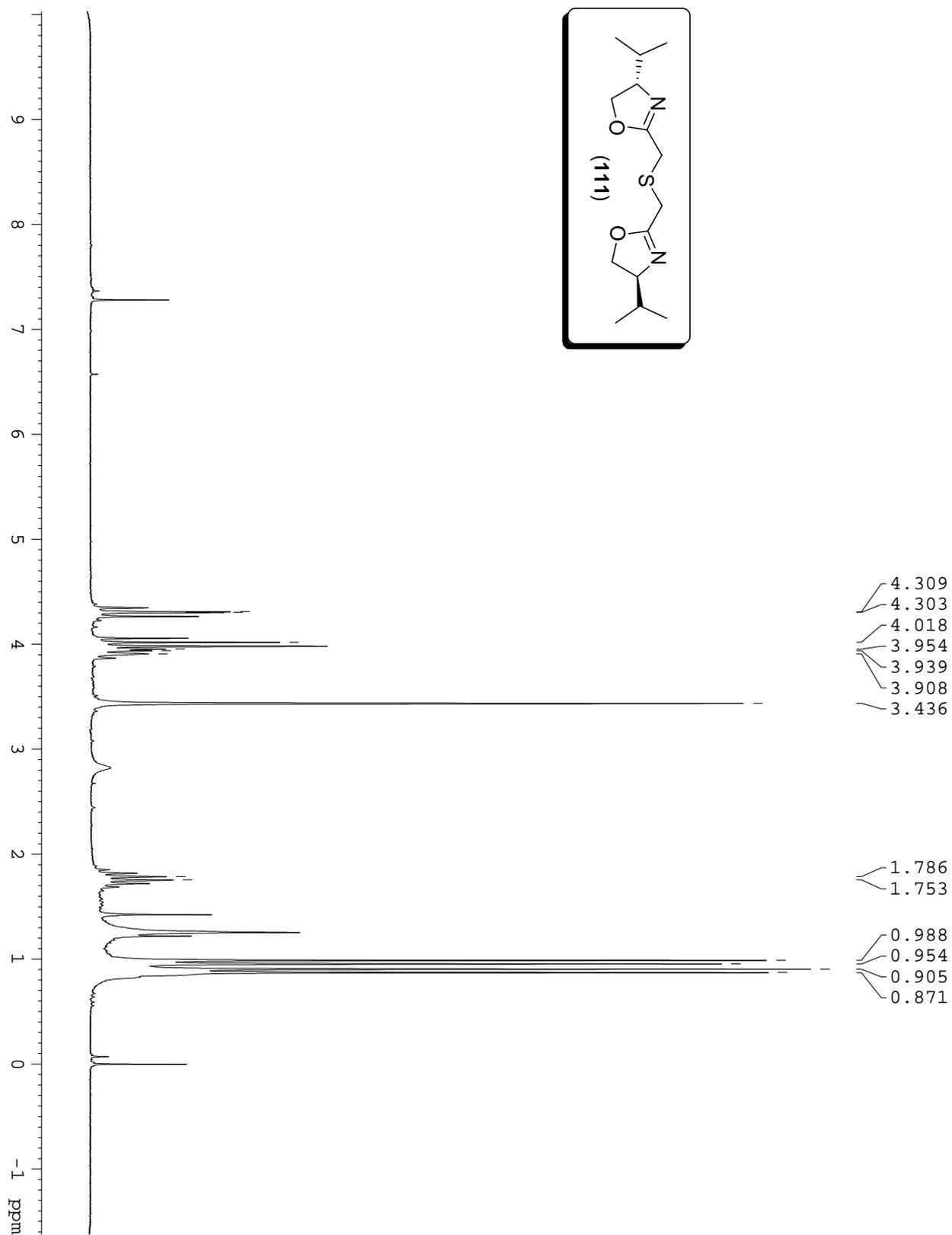
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-sulfeto (**110**).



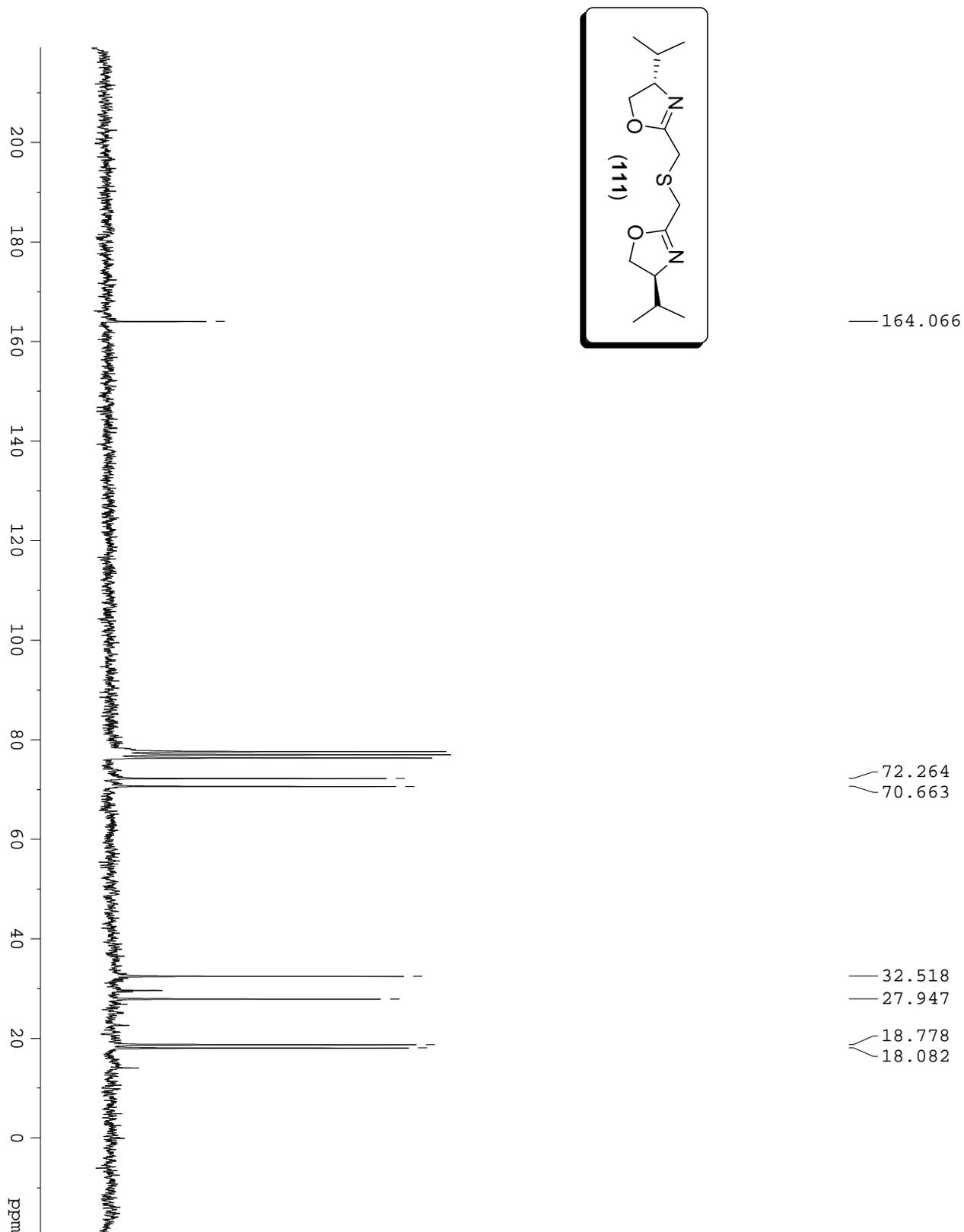
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-sulfeto (**110**).



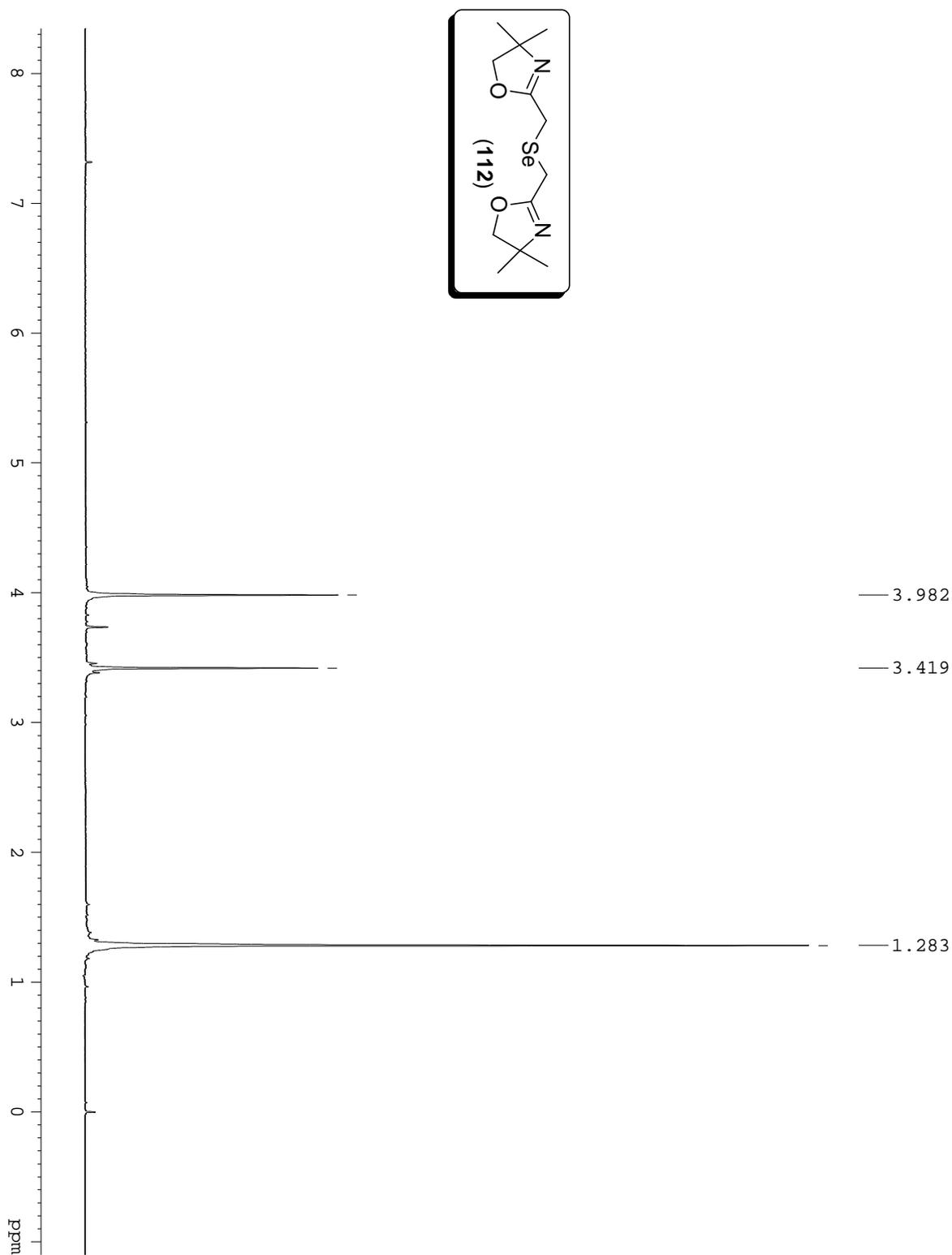
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-sulfeto (**111**).



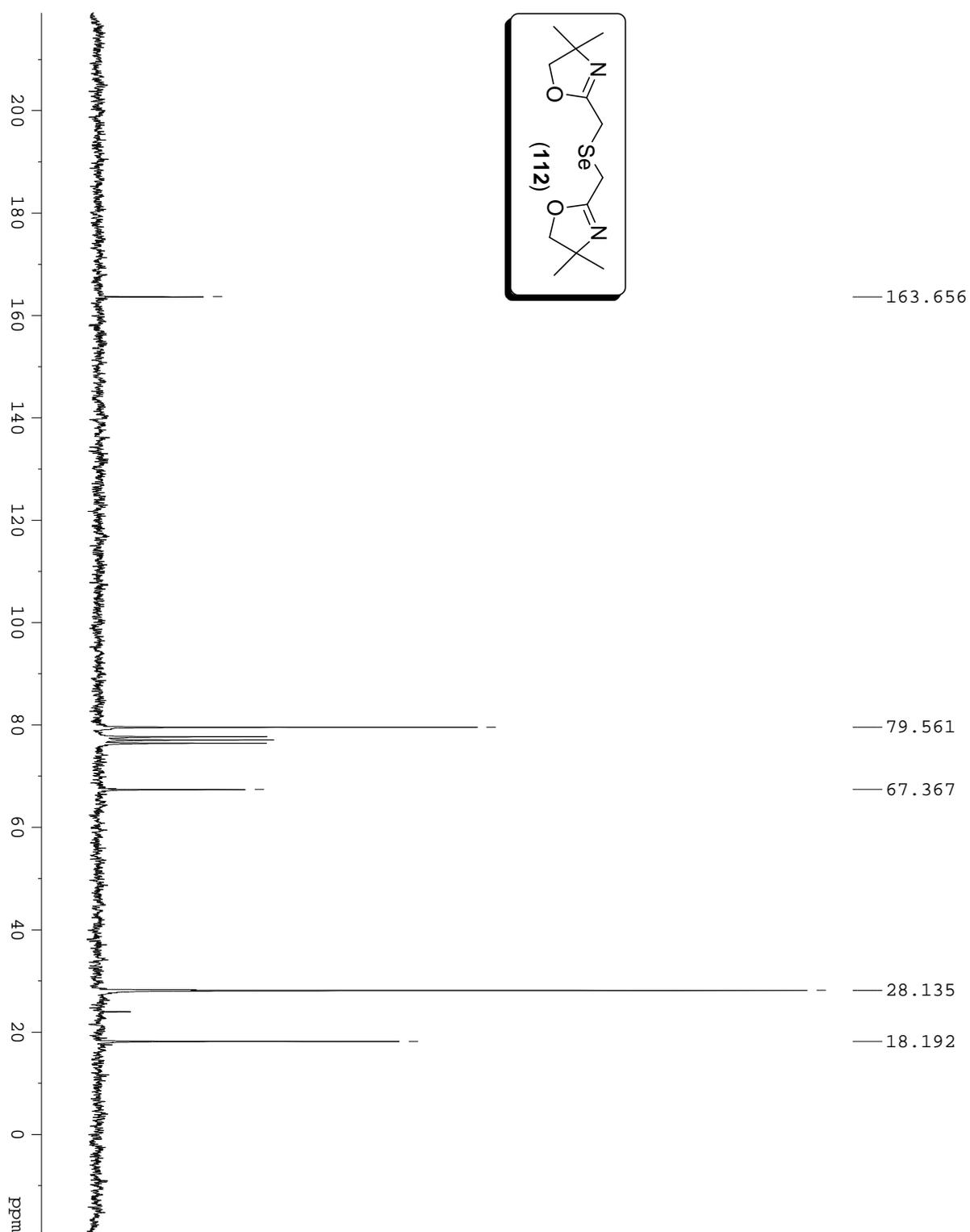
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-sulfeto (**111**).



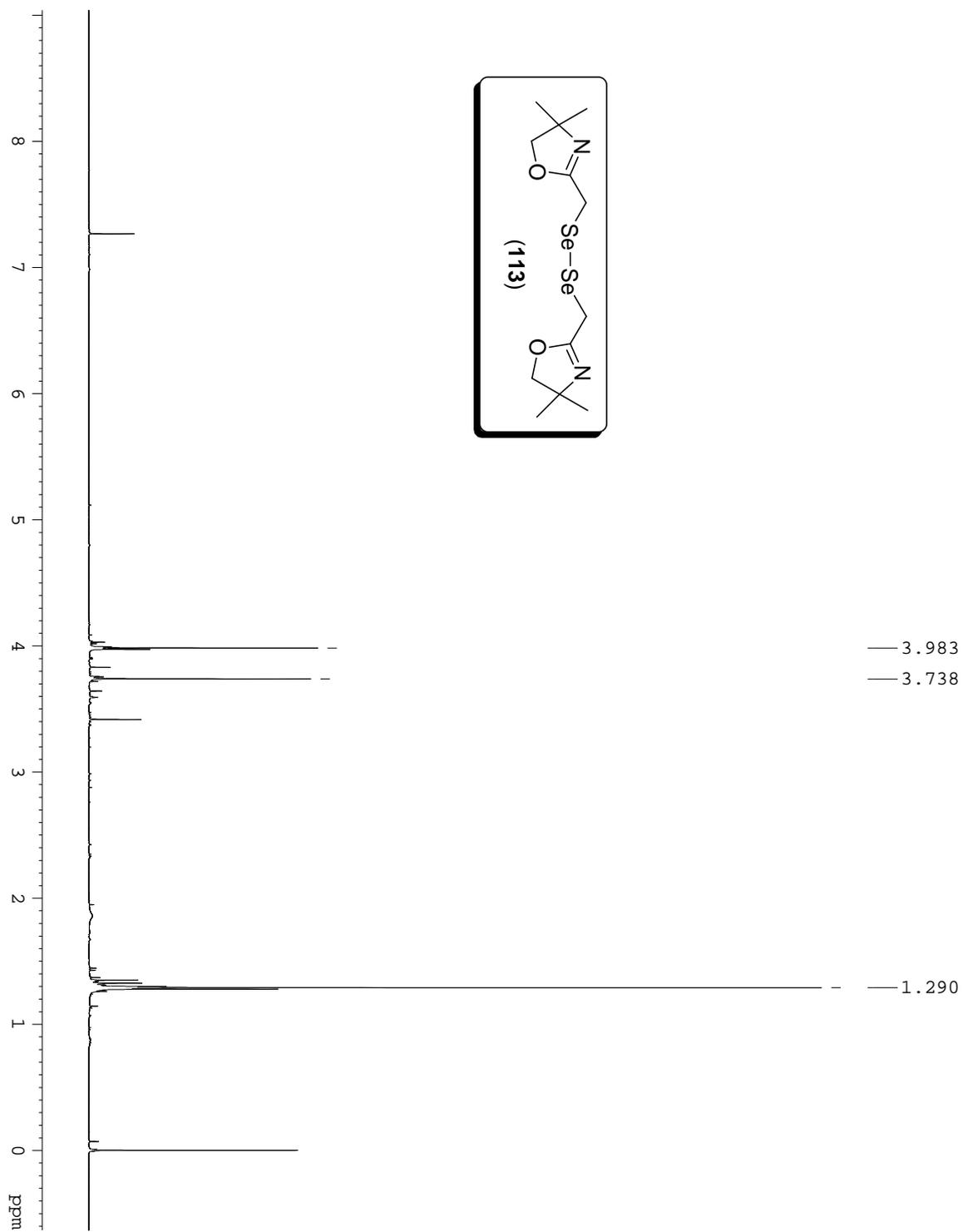
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-seleneto (**112**).



Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-seleneto (**112**).



Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-diseleneto (**113**).

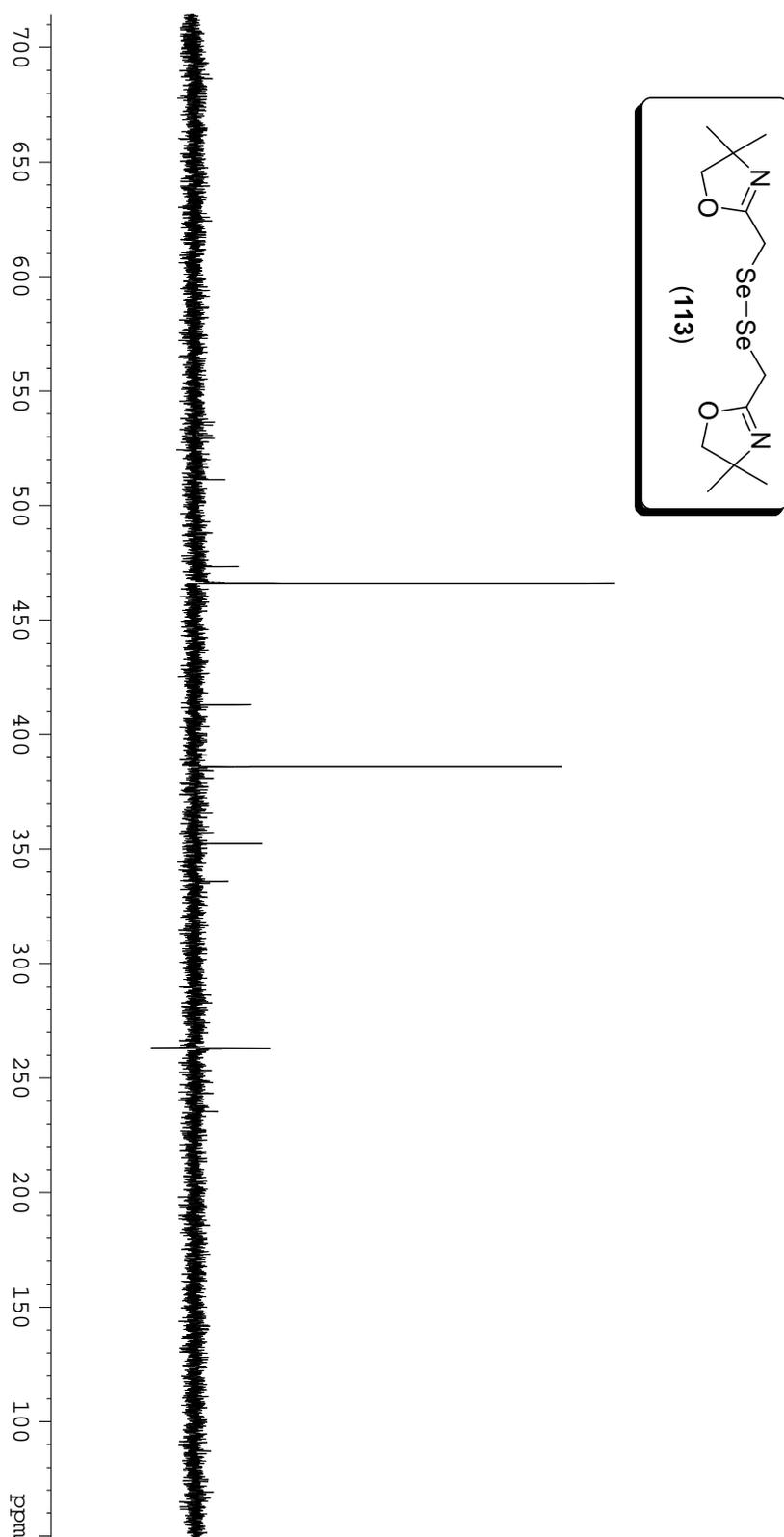


— 3.983

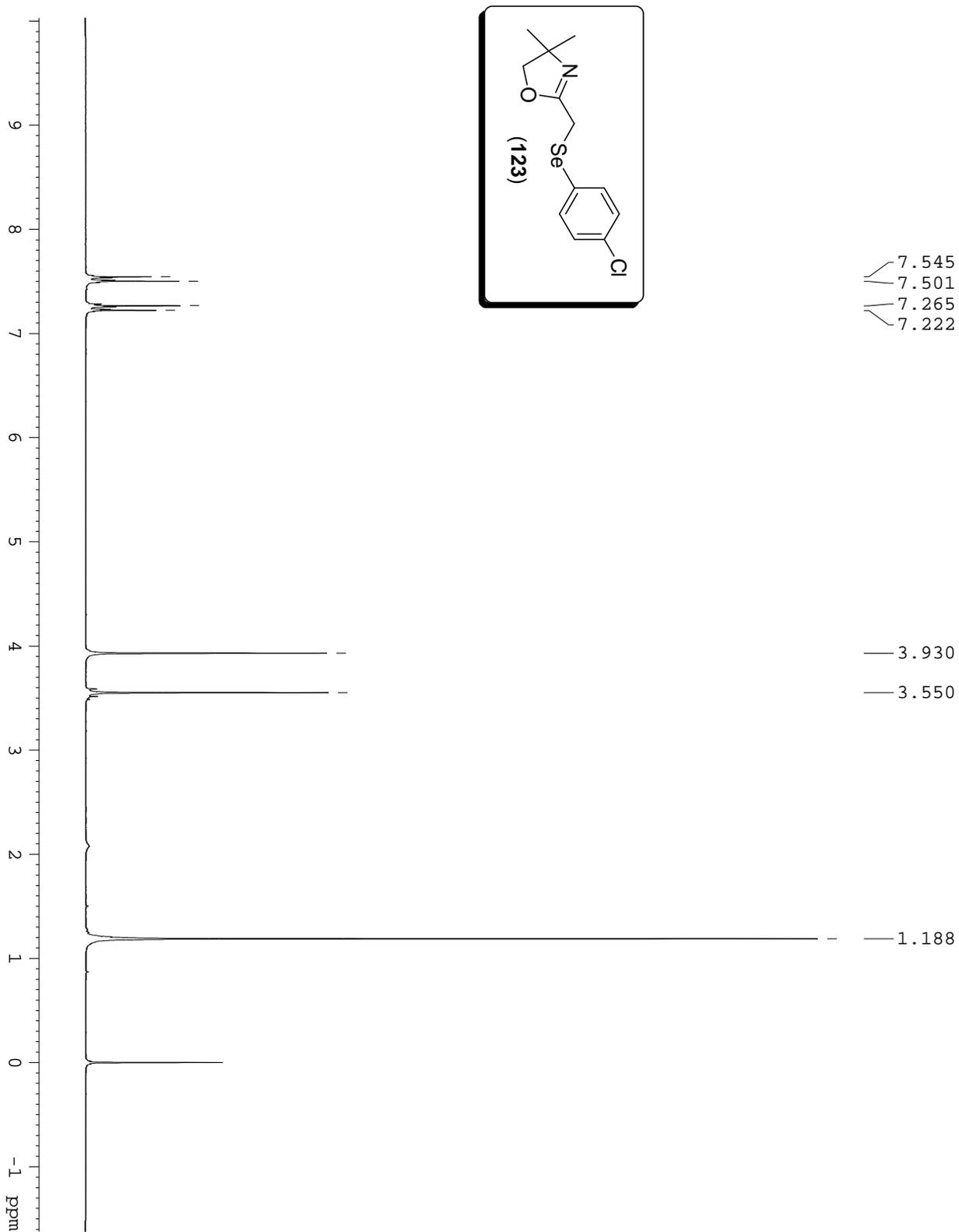
— 3.738

— 1.290

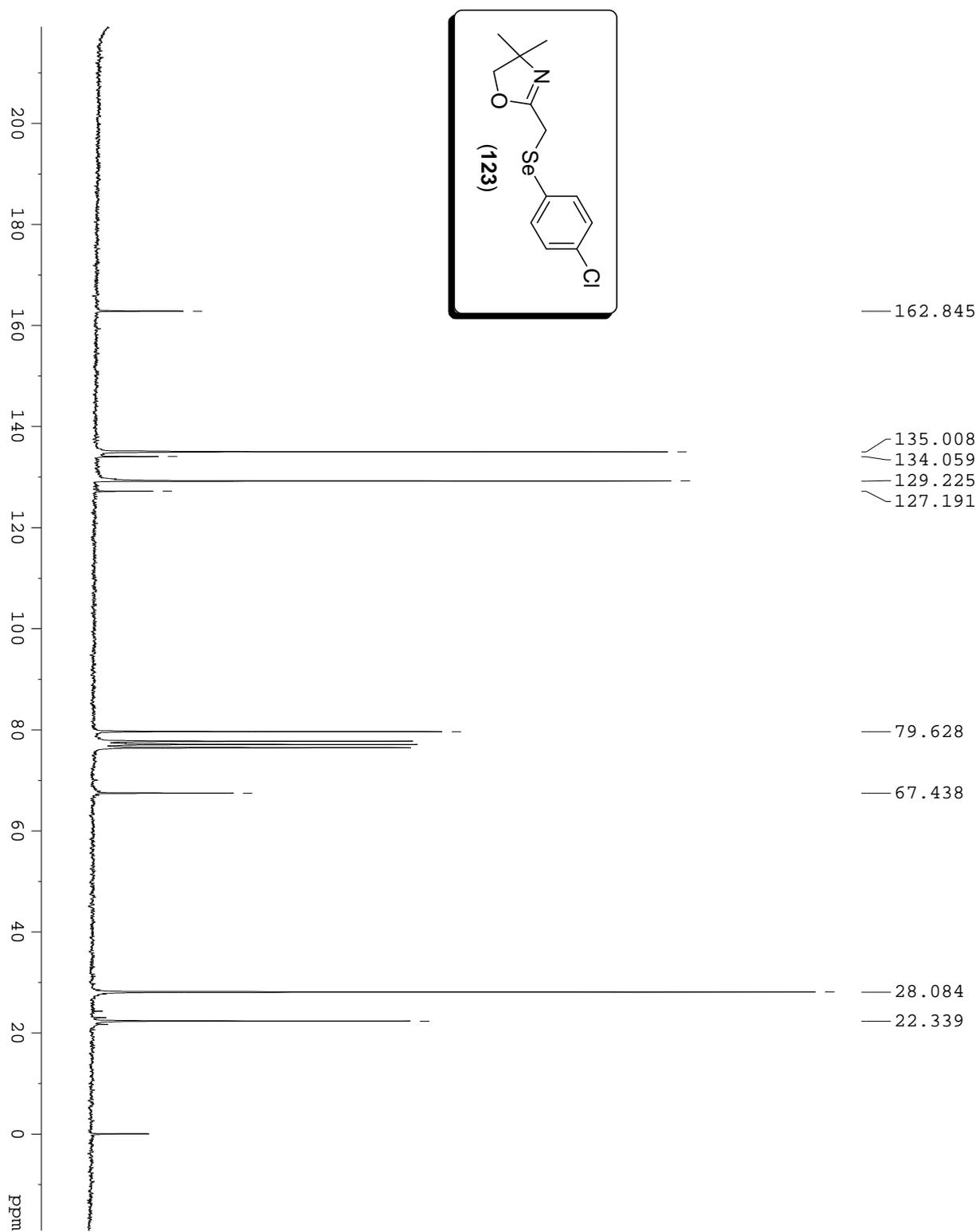
Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz – CDCl_3) de bis-oxazolinil-diseleneto (**113**).



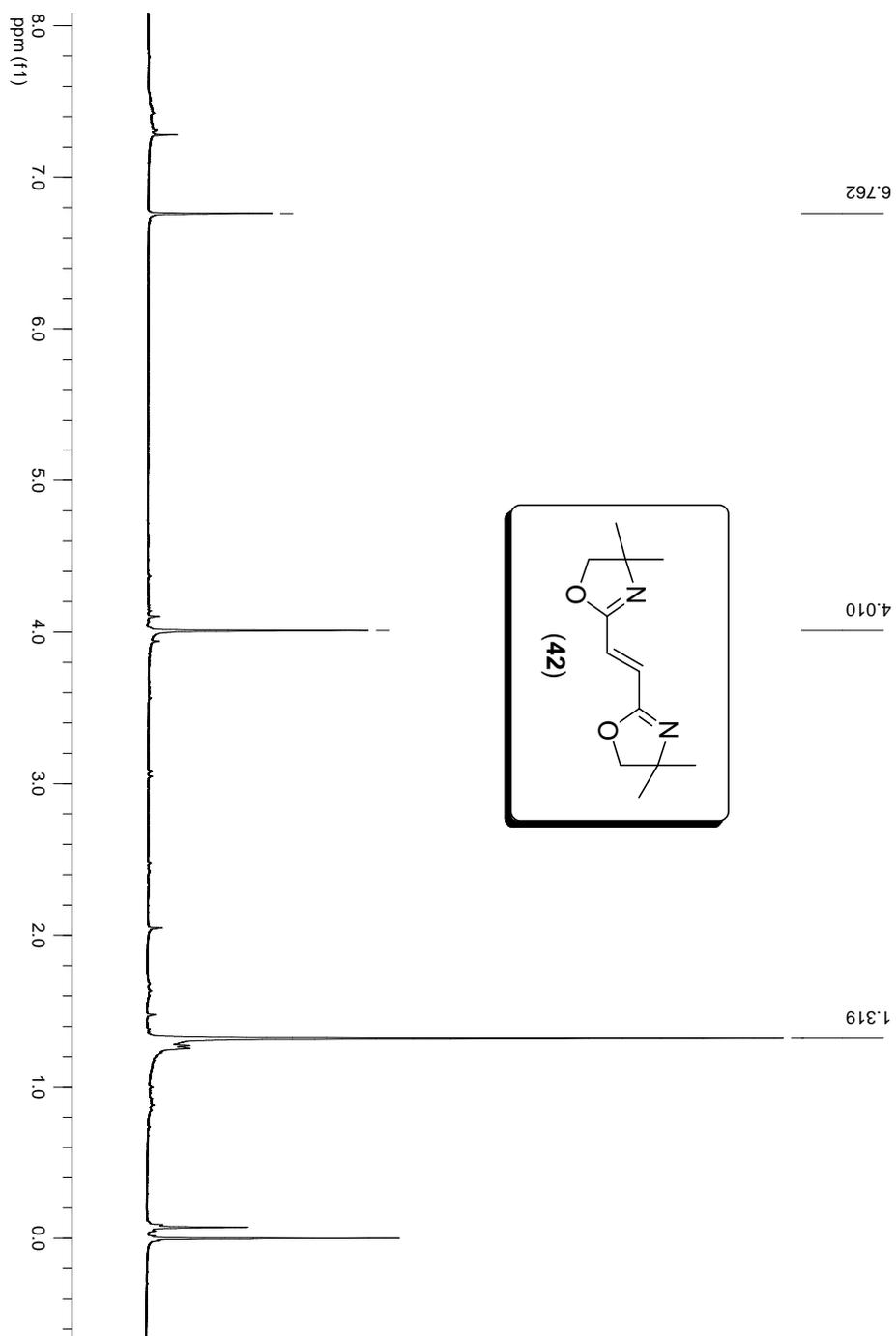
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-*p*-cloro-fenil-seleneto (**123**).



Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de oxazolinil-*p*-cloro-fenil-seleneto (**123**).



Espectro de RMN de ^1H (200 MHz – CDCl_3) de (bis-oxazolinil)-olefina (**42**).



Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz – CDCl_3) de (bis-oxazolinil)-olefina (**42**).

