

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE HIDRÓXI-METIL-BENZOXABORÓIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PEDRO HENRIQUE VASCONCELOS VONTOBEL

ORIENTADORA: Dra. JESSIE SOBIESKI DA COSTA

PORTO ALEGRE, ABRIL DE 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Pedro Henrique Vasconcelos Vontobel**

## **SÍNTESE DE HIDRÓXI-METIL-BENZOXABORÓIS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química.

Profa. Dra. Jessie Sobieski da Costa

Porto Alegre, Abril de 2019.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (Agosto/2017) e (Março/2019), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação da Professora Doutora Jessie Sobieski da Costa. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

Profa. Dra. Marla Narciso Godoi Biajoli

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Prof. Dr. Marco Antônio Ceschi

Profa. Dra. Jessie Sobieski da Costa

Orientadora

Pedro Henrique Vasconcelos Vontobel

*Dedico esse trabalho aos meus pais Cristina e Fernando, pelo amor, inspiração e coragem em nunca desistirem de estudar para sempre crescerem.*

*Vocês são tudo para mim!*

*Together even the smallest can achieve the greatest goals.*

*Flik - Vida de Inseto.*

## AGRADECIMENTOS

À professora Jessie Sobieski da Costa, por ser mais que uma orientadora, mas uma segunda mãe que a ciência me deu. Hoje levo comigo sempre um pedaço de ti, com teus valores e ensinamentos que muito contribuíram para a minha formação como cientista e ser humano.

À professora Angélica Venturini Moro pela excelente contribuição intelectual e discussões ao longo deste trabalho.

Ao meu braço direito e também melhor amigo Rodrigo Fuscaldo, pelas muitas lições, brigas e cervejadas na vila. Espero estar sempre ao teu lado na ciência.

Ao Eduam Boeira, pela teimosia e competência no trabalho, e por sempre estar disponível para ajudar e a ensinar.

Ao meu namorado Alexandre. Você é o contra-íon que completa meu coração! Obrigado pelo apoio e por acreditar em mim.

A minha família, em especial a minha prima Fernanda, meus tios Marcelo e Marcia, minha avó Iza e aos meus sogros Francisco e Zélia.

À técnica Joyce Espindola e ao Rafael Zink pela competência, disponibilidade e capricho na realização das análises de RMN.

À banca examinadora da qualificação Juliana Forain, Leandra Campo e Marco Ceschi pelas contribuições, sugestões e melhoras neste trabalho.

Ao Instituto Espírita Dias da Cruz, em especial à Maria Luiza por me acolher na pior fase da minha vida, e me dar forças para ir adiante.

Aos meus queridos(os) alunos(as) do PEAC por sempre adoçarem a minha semana nas aulas.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS pelas bolsas e auxílio financeiro.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	VIII
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b> .....	IX
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	XI
<b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	XII
<b>RESUMO</b> .....	XIII
<b>ABSTRACT</b> .....	XIV
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	16
2.1 Principais metodologias na síntese de benzoxaboróis .....	20
2.1.1 Síntese de benzoxaboróis: partindo de ésteres pinacol-borônicos. ....	22
2.1.2 Síntese de benzoxaboróis: partindo de brometos arílicos .....	26
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	30
3.1 Objetivos Gerais .....	30
3.2 Objetivos Específicos .....	30
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	31
4.1 Síntese de benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos - otimização da metodologia de Zhou e colaboradores .....	32
4.2 Nova rota sintética para benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos .....	35
4.3 Oxidação dos benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos .....	47
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	49
<b>6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	50
Equipamentos .....	50
Materiais e Métodos .....	50
6.1 Procedimento geral para oxidação de bromo-xilenos .....	51
6.2 Procedimento geral para redução dos ácidos 10a-d .....	52
6.3 Procedimento geral para proteção dos álcoois benzílicos 10c e 10d .....	53

6.4 Procedimento geral para diazotação/borilação de anilinas. ....	54
6. 5 Borilação de Miyaura da 2,6-dimetil anilina.....	56
6.6 Procedimento geral para bromação benzílica de boronatos arílicos. ....	57
6.7. Procedimento geral para síntese dos (hidróxi-metil)-benzoxaboróis.....	59
6.8. Procedimento adaptado para síntese do 7-hidróxi-metil benzoxaborol..	61
6.9 Procedimento geral para proteção de benzoxaboróis.....	62
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>63</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>68</b>



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do benzoxaborol. ....	15
<b>Figura 2.</b> Exemplos de fármacos e moléculas bioativas contendo boro. ....	16
<b>Figura 3.</b> Esqueleto base do núcleo benzoxaborol. ....	17
<b>Figura 4.</b> Número de citações/ano a artigos contendo o termo benzoxaborol (Web Of Science, acessado em março de 2019). ....	18
<b>Figura 5.</b> Influência do benzoxaborol na atividade antifúngica do Tavaborol. ....	18
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de ação do Epetraborol na LeuRS de E. coli. ....	19
<b>Figura 7.</b> Principais materiais de partida na síntese de benzoxaboróis. ....	21
<b>Figura 8.</b> Rendimentos obtidos na diazotação/borilação dos compostos <b>14a-d</b> . .....	37
<b>Figura 9.</b> Rendimentos obtidos na bromação benzílica dos compostos <b>15a-d</b> . .....	40
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do bruto reacional da bromação benzílica de <b>15c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	41
<b>Figura 11. (A)</b> Substituição nucleofílica em meio básico do intermediário <b>18c</b> <b>(B)</b> Deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos no espectro de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>18c</b> e <b>21</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz. ....	42
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>23</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	43
<b>Figura 13.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>12d</b> em <b>(A)</b> D <sub>2</sub> O <b>(B)</b> D <sub>2</sub> O + NaOH em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	46
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>26c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	48

## LISTA DE ESQUEMAS

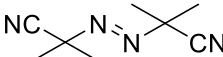
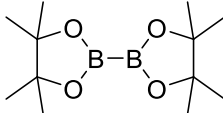
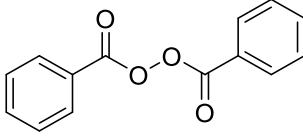

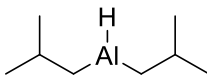
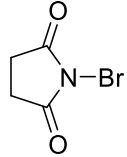
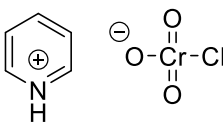
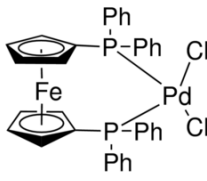
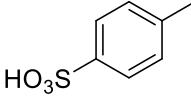
<b>Esquema 1.</b> Síntese do Benzoxaborol por Torssell e Snyder.....	20
<b>Esquema 2.</b> Reatividade do benzoxaborol. ....	20
<b>Esquema 3.</b> Ciclização espontânea para formação do benzoxaborol. ....	21
<b>Esquema 4.</b> Possíveis ésteres borônicos utilizados na síntese de benzoxaboróis. ....	22
<b>Esquema 5.</b> Comparativo entre diferentes rotas sintéticas para obtenção do 7-formil-benzoxaborol <b>(A)</b> através da proteção seletiva do aldeído com $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ e <b>(B)</b> através da oxidação seletiva do aldeído com PCC. ....	23
<b>Esquema 6.</b> Síntese do 5-formil-benzoxaborol através da redução do grupo formil vizinho ao éster borônico. ....	24
<b>Esquema 7.</b> Síntese do 7-formil-benzoxaborol através da hidrólise do grupo acetil vizinho ao éster borônico. ....	25
<b>Esquema 8.</b> Síntese do 4-flúor-7-formil-benzoxaborol através da redução do grupo carbóxi-metil vizinho ao éster borônico. ....	25
<b>Esquema 9.</b> Métodos sintéticos para obtenção de benzoxaboróis partindo de seus respectivos brometos arílicos. ....	26
<b>Esquema 10.</b> Síntese do benzoxaborol através da borilação de brometos de arila vizinhos a grupos hidróxi-metil (Método E). ....	26
<b>Esquema 11.</b> Síntese do 6-hidróxi-metil-benzoxaborol através da borilação de brometo arílico, seguida de hidrólise do grupo vizinho -OTHP (Método F). ....	27
<b>Esquema 12.</b> Versatilidade sintética de benzoxaboróis formil-substituídos. ...	28
<b>Esquema 13.</b> Síntese do 5-hidróxi-metil-benzoxaborol através da desproteção do grupo -OMOM vizinho ao ácido borônico. ....	29
<b>Esquema 14.</b> Síntese do 6-nitril-benzoxaborol através da borilação de brometo arílico vizinho ao grupo hidróxi-metil. ....	29
<b>Esquema 15.</b> Etapas iniciais da rota sintética de Zhou e colaboradores aplicadas na tentativa da síntese do 6-formil-benzoxaborol. ....	32
<b>Esquema 16.</b> Rota sintética adaptada para síntese de hidróxi-metil-benzoxaboróis. ....	33
<b>Esquema 17.</b> Efeito do agente borilante na reação de troca boro-lítio empregando <b>(A)</b> $\text{B}(\text{OMe})_3$ e <b>(B)</b> $\text{B}(\text{iPrO})_3$ . ....	34

<b>Esquema 18.</b> Nova rota sintética proposta para obtenção de benzoxaboróis.	35
<b>Esquema 19.</b> Propostas de mecanismos para borilação de sais de diazônio <b>(A)</b> via iônico <b>(B)</b> via radicalar. ....	37
<b>Esquema 20.</b> Metodologias alternativas testadas para borilação de <b>14d</b> .....	38
<b>Esquema 21.</b> Hidrólise do intermediário <b>18c</b> one pot. ....	42
<b>Esquema 22.</b> Síntese total dos benzoxaboróis 4, 5 e 6 CH <sub>2</sub> OH-substituídos..	42
<b>Esquema 23.</b> Hidrólise incompleta do composto <b>18d</b> .....	43
<b>Esquema 24.</b> Síntese total do 6-hidróxi-metil-benzoxaborol.....	45
<b>Esquema 25.</b> Tentativa de oxidação do benzoxaborol <b>12c</b> com PCC.....	47
<b>Esquema 26.</b> Oxidação de Swern de <b>12c</b> . ....	47
<b>Esquema 27.</b> Proteção do benzoxaborol <b>12c</b> com salicilimina.....	48
<b>Esquema 28.</b> Versatilidade da nova rota sintética de benzoxaboróis-substituídos. .....	49

## LISTA DE TABELAS

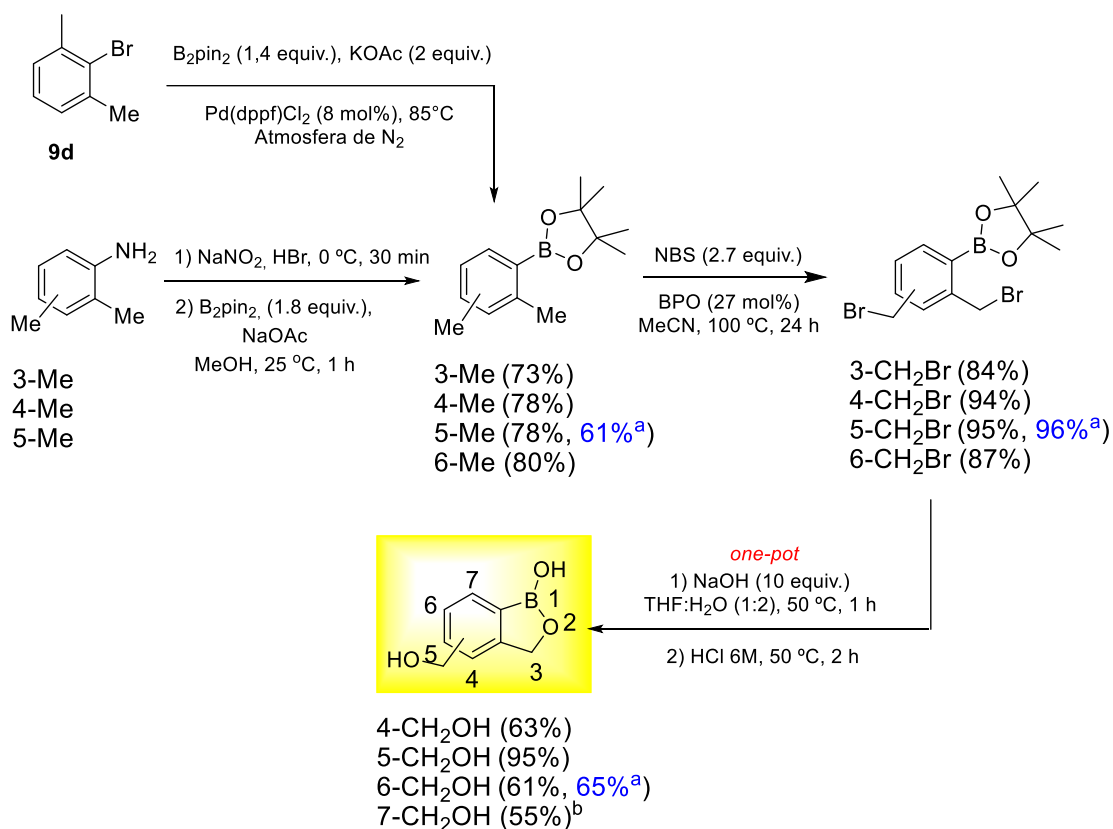
<b>Tabela 1.</b> Extensão da metodologia para os demais isômeros do benzoxaborol. .....	34
<b>Tabela 2.</b> Otimização da reação de diazotação-borilação de anilinas. ....	36
<b>Tabela 3.</b> Otimização da borilação de Miyaura da 2-bromo-1,3-dimetilbenzeno. .....	39
<b>Tabela 4.</b> Otimização da reação de bromação benzílica. ....	40
<b>Tabela 5.</b> Assinalamento das correlações observadas no espectro de NOESY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	44
<b>Tabela 6.</b> Otimização da hidrólise ácida de <b>23</b> . ....	45

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

SIGLA	NOME	ESTRUTURA
AIBN	Azobis-isobutironitrila	
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	Bis(pinacolato)diboro	
Bz <sub>2</sub> O <sub>2</sub> BPO	Peróxido de benzoíla (Benzoyl Peroxide)	
DHP	Di-hidropirano	
DIBAL	Hidreto de Di-isobutilalumínio	
NBS	N-bromosuccinimida	
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>	
PCC	Clorocromato de Piridínio	
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	-	
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico	
R <sub>f</sub>	<i>Rate of flow</i> , também conhecido como fator de retenção.	
TEA	Trietilamina	N(Et) <sub>3</sub>
t-RNA	RNA transportador	-
RNA	Ácido ribonucleico	-

## RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova rota sintética simples, barata e eficiente para a obtenção de benzoxaboróis hidróxi-metil substituídos. A etapa-chave na nova estratégia envolveu a incorporação inicial do boro através da borilação de anilinas. Por sua vez, os boronatos formados foram convertidos ao produto final desejado em somente duas etapas reacionais em bons rendimentos. Adicionalmente, a sequência sintética elaborada permitiu também a obtenção do 6-hidróxi-metil benzoxaborol em escala maior sem perda significativa no rendimento global.

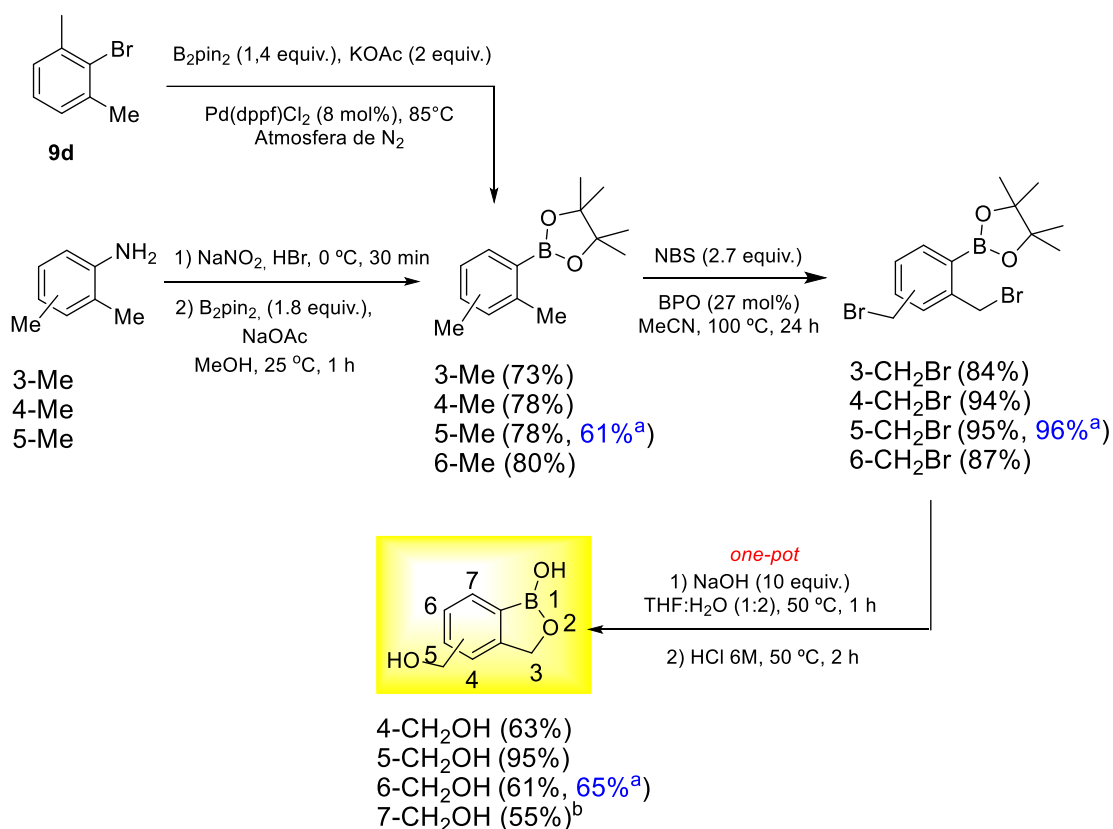


<sup>a</sup> Scale-up to 25 mmol

<sup>b</sup> Procedimento Adaptado

## ABSTRACT

Herein, we describe the development of a short, simple and efficient synthesis of hydroxy-methyl-substituted benzoxaboroles. The key step in our strategy was the early stage incorporation of the boron by the borylation of an aniline. The formed boronates were then elaborated to the final products in two additional steps in good yields. The synthetic sequence was amenable to be performed on a preparative scale and 6-hydroxy-methyl benzoxaborole has been prepared without any significant decrease in the overall yield.



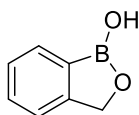
<sup>a</sup> Scale-up to 25 mmol

<sup>b</sup> Procedimiento Adaptado

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos, e destacam-se com grande importância na Química Orgânica moderna, na Química Medicinal e na Bioquímica, com diversas aplicações nas indústrias farmacêutica, agroquímica, de corantes, de polímeros, etc.

Nesta imensidão do universo de compostos heterocíclicos bioativos, aqueles que contêm nitrogênio, oxigênio e enxofre são largamente encontrados, já o benzoxaborol representa uma novidade, trazendo consigo muitas expectativas. Tal núcleo, que consiste da fusão entre um anel benzênico e um anel oxaborólico, apresenta características estruturais e reatividade únicas por conter um átomo de boro (Figura 1).



**Figura 1.** Estrutura do benzoxaborol.

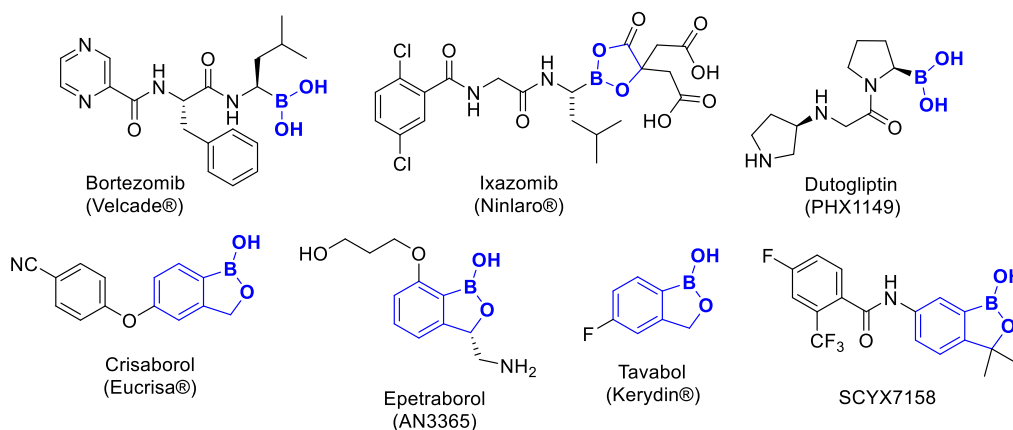
Depois de muitas décadas no anonimato, este núcleo passou a se destacar na literatura em 2006, quando sua habilidade de se ligar a açúcares em condições fisiológicas foi demonstrada. Desde então, os estudos associados ao núcleo cresceram consideravelmente, e a vasta maioria dos derivados benzoxaborólicos foram descritas nos últimos 10 anos, com ampla aplicação na área de Química Medicinal. No entanto, cabe ressaltar que para muitos destes derivados não há rotas bem estudadas/estabelecidas, existindo lacunas.

Sendo assim, este trabalho se propõe a trazer contribuições científicas neste contexto, de maneira a permitir o acesso aos derivados hidróxi-metil-benzoxaboróis, em rotas sintéticas simples, eficientes e de baixo custo.



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

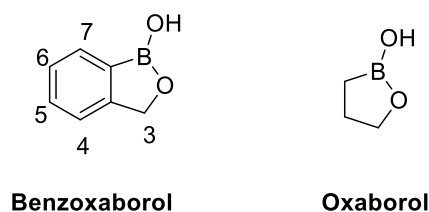
Embora o boro, na forma de ácido bórico, seja usado como antisséptico desde o século XIX, seu uso em *drug design* representa uma novidade em Química Medicinal. A indústria farmacêutica e um crescente número de grupos de pesquisa têm se mostrado interessados na maneira como este elemento pode influenciar a eficácia de drogas.<sup>1</sup> O primeiro composto organoborado a ser comercializado como fármaco, o bortezomibe (Velcade®, Figura 1) é um dipeptídeo contendo a função ácido borônico e que atua como inibidor de proteassoma. Foi aprovado em 2003 nos Estados Unidos para o tratamento de mieloma múltiplo. Mais recentemente, três novos fármacos foram aprovados: o tavaborol (Kerydin®) como antifúngico tópico, o ixazomibe (Ninlaro®) como agente anticâncer e o crisaborol (Eucrisa®) para dermatite atópica. O composto SCYX-7158, que também pertence à importante família de benzoxaboróis, é uma droga que está sendo investigada no tratamento da tripanossomíase africana com bons resultados em fases clínicas. Já o composto dutogliptin, que é investigado no tratamento de diabetes do tipo 2, se encontra em estado avançado de estudos clínicos. Além destes, o epetraborol é um agente antibacteriano recentemente descontinuado em fase clínica 2 (Figura 2).<sup>2</sup>



**Figura 2.** Exemplos de fármacos e moléculas bioativas contendo boro.

Desde a aprovação do bortezomibe, os químicos medicinais estão aderindo à ideia do desenvolvimento de novos compostos contendo boro como agentes terapêuticos. Com vendas globais de 1,4 bilhão de dólares em 2009 e com expectativa para 2,4 bilhões em 2018<sup>2</sup>, inicialmente este fármaco foi recusado por mais de cinquenta companhias, supostamente por conter a não-usual função ácido borônico.<sup>3</sup>

Dentre os compostos organoborados, os benzoxaboróis constituem uma importante classe de moléculas bioativas. O núcleo benzoxaborol consiste de um anel benzênico fundido com o heterociclo oxaborol (Figura 3).

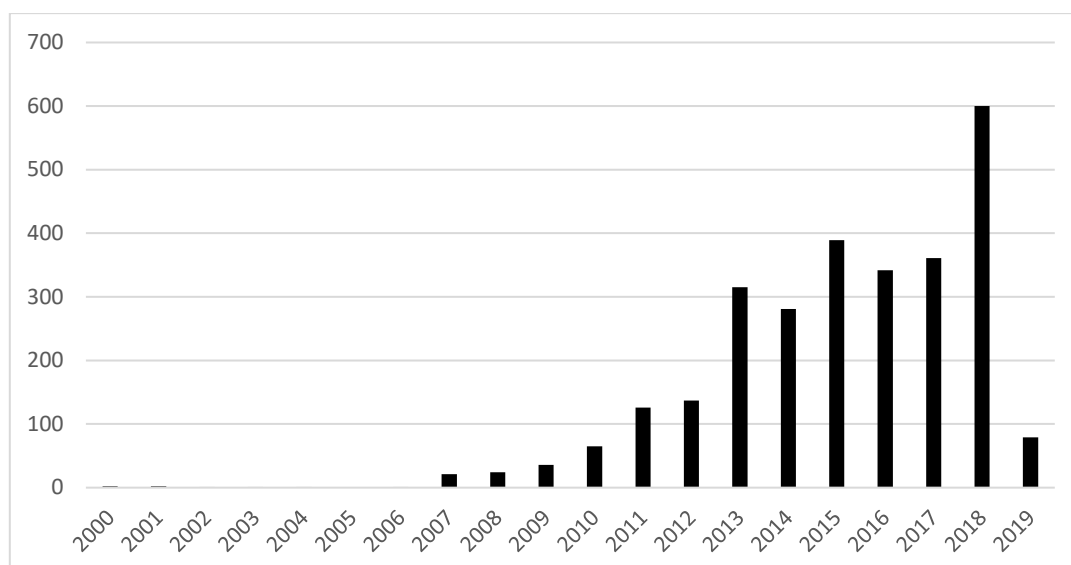


**Figura 3.** Esqueleto base do núcleo benzoxaborol.

Em geral, os benzoxaboróis apresentam maior acidez de Lewis que os ácidos fenilborônicos correspondentes, o que pode ser explicado pela presença da tensão do anel de cinco membros, que é reduzida na base de Lewis conjugada tetraédrica, com o boro hibridizado  $sp^3$ . O benzoxaborol apresenta  $pK_a$  de 7,3, enquanto o do ácido fenilborônico é 8,7. A maior acidez de Lewis dos benzoxaboróis resulta em maior quantidade de espécies aniônicas no pH fisiológico, levando a uma maior solubilidade em meio aquoso que os ácidos fenilborônicos.<sup>4</sup>

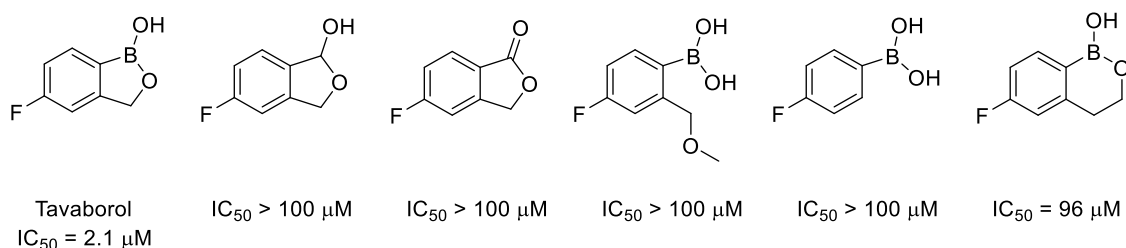
Até recentemente, este núcleo foi ignorado e o interesse por essa classe de compostos foi despertado a partir de 2006, quando foi descrita a capacidade do benzoxaborol de se ligar a dióis, especialmente açúcares como glicose e frutose, em condições fisiológicas.<sup>5</sup> Desde então, os estudos associados ao núcleo cresceram exponencialmente, em que a vasta maioria dos derivados benzoxaborólicos foi descrita nos últimos 10 anos, com ampla aplicação na área de química medicinal.<sup>4</sup> Cabe ressaltar que investigações acadêmicas e triagens clínicas têm mostrado que este núcleo por si só apresenta baixa toxicidade intrínseca. Durante estudos em ratos do efeito anti-inflamatório de alguns derivados benzoxaborólicos, observou-se que um dos principais metabólitos deste núcleo é o ácido bórico, que apresenta toxicidade similar ao sal de cozinha.<sup>6</sup>

A relevância deste novo nicho sintético pode ser facilmente observada ao analisar o crescente número de citações anuais a artigos associados ao termo “*benzoxaborole*” no banco de dados da *Web Of Science* (Figura 4).



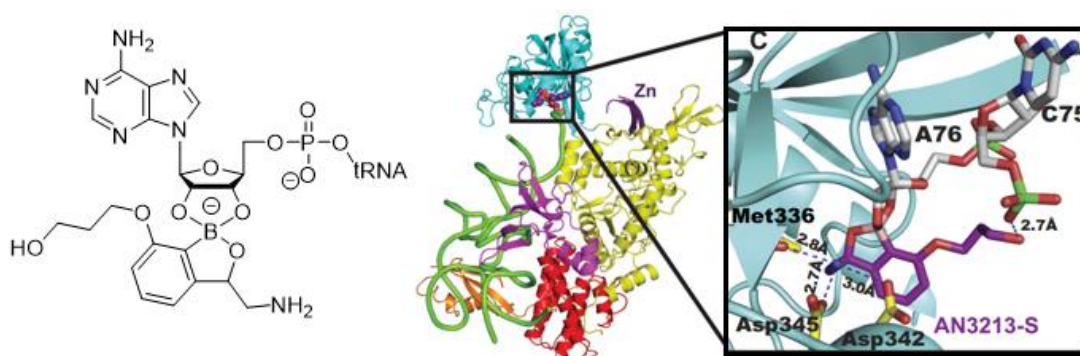
**Figura 4.** Número de citações/ano a artigos contendo o termo *benzoxaborol* (Web Of Science, acessado em março de 2019).

Como um exemplo da importância medicinal deste núcleo heterocíclico, um dos mais eficientes tratamentos contra onicomicose é o uso do tavaborol, um derivado benzoxaborólico fluorado, que apresenta atividade antifúngica contra os dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, que são os principais patógenos causadores desta doença. O mecanismo de ação do fármaco consiste na inibição seletiva da enzima Leucil-tRNA-sintetase (LeuRS), envolvida na biossíntese de proteínas do patógeno. A presença do anel oxaborólico se mostrou essencial, já que modificações estruturais como ausência do boro ou alterações no anel de cinco membros resultaram em compostos inativos (Figura 5).<sup>7</sup> Destaca-se aqui que o processo de descoberta do tavaborol foi baseado numa abordagem puramente fenotípica, sem o conhecimento prévio da LeuRS como alvo.<sup>8</sup>



**Figura 5.** Influência do benzoxaborol na atividade antifúngica do Tavaborol.

A excepcional capacidade dos benzoxaboróis em inibir a função da LeuRS de outros organismos levou à sua investigação como uma nova classe de antibacterianos. Por exemplo, o composto epetraborol (AN3365, Figura 1) provou ser um efetivo agente contra bactérias Gram-negativas, incluindo *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 0,5-4 µg/mL), com um mecanismo de ação baseado na inibição de LeuRS (*E. coli* LeuRS IC<sub>50</sub> = 0,31 µM).<sup>4,9</sup> A ligação deste composto à *E. coli* LeuRS ocorreu não somente via formação de um éster borônico do tipo espiro no fragmento oxaborol, mas via ligação de hidrogênio entre o grupo amino e os resíduos de aminoácidos do sítio da enzima, mostrando a capacidade dos compostos benzoxaboróis funcionalizados em realizar múltiplas interações com alvos biológicos (Figura 6).



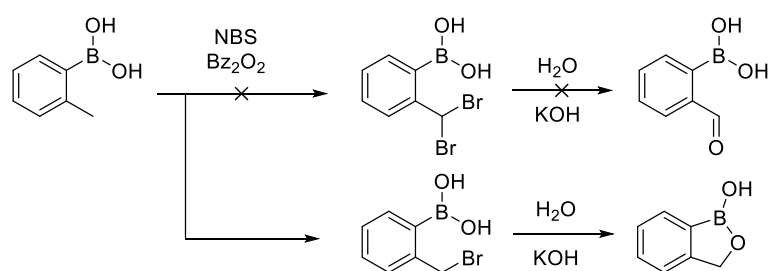
**Figura 6.** Mecanismo de ação do Epetraborol na LeuRS de *E. coli*.

Apesar dos exemplos descritos até aqui, o espectro de atividades farmacológicas dos benzoxaboróis não está limitado apenas a esses casos, podendo-se destacar também os estudos destes compostos como antimaláricos, anti-inflamatórios, antituberculose, etc.<sup>2,4,6</sup>

Cabe destacar que a posição do boro dentro da Química Medicinal ainda é incipiente, sendo descrita por alguns autores como na fase da “infância” e, no entanto, os compostos organoborados têm se mostrado com excepcionais habilidades, despertando cada vez mais o interesse de químicos medicinais. Sendo assim, este elemento representa uma alternativa aos mais explorados elementos C, H, N, O, P, S, Cl e F, abrindo um novo horizonte no processo de desenvolvimento de fármacos

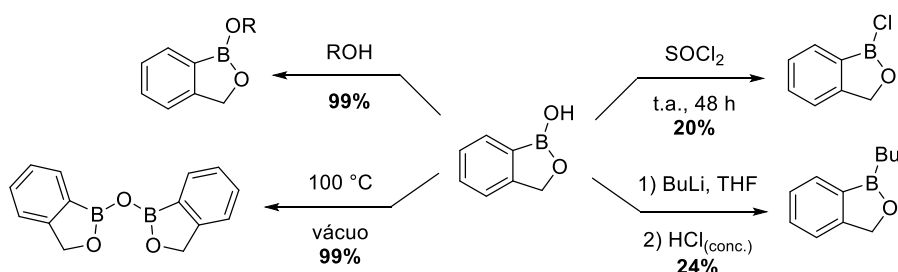
## 2.1 Principais metodologias na síntese de benzoxaboróis.

A síntese do benzoxaborol foi relatada pela primeira vez por Torssell em 1957 e Snyder em 1958, que o descrevem como um derivado de ácido borônico não usual que apresentava grande resistência à deborilação, tanto em meios ácidos como em meios básicos.<sup>10</sup> Os autores obtiveram o núcleo como subproduto da reação de monobromação do ácido 2-metil-fenilborônico com NBS, seguida de hidrólise em meio básico com KOH (Esquema 1).



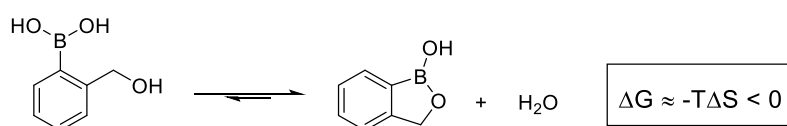
**Esquema 1.** Síntese do Benzoxaborol por Torssell e Snyder.

Sua estrutura foi então proposta na época como um ciclo mono-hidratado por análise elementar, e mais tarde em 1999 confirmada por DRX por Zhandankin e colaboradores.<sup>11</sup> Os autores também observaram que a sua reatividade é similar à da maioria dos ácidos borônicos (Esquema 2). O benzoxaborol tende a reagir quantitativamente com álcoois para formar ésteres boronatos, tal tendência é observada com a própria hidroxila livre do benzoxaborol a 100 °C e em vácuo. A baixa nucleofilicidade da hidroxila livre do benzoxaborol foi comprovada, através da reação com  $\text{SOCl}_2$ , obtendo-se o mono-cloro ciclo éster em baixo rendimento. Ao final também se verificou a baixa tendência de alquilação do Boro empregando *n*-BuLi.



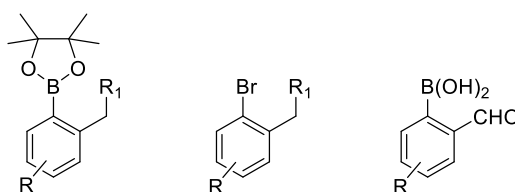
**Esquema 2.** Reatividade do benzoxaborol.

Atualmente os principais métodos para síntese de benzoxaboróis descritos na literatura, são baseados na ciclização espontânea de ácidos fenilborônicos 2-hidróxi-metil-substituídos (Esquema 3). Tal reação é governada termodinamicamente tanto pelo aumento de entropia associado à liberação de água, quanto pelo balanço neutro das entalpias de ligação (as ligações O-H e B-O são rompidas para formação de outras similares).<sup>10</sup> Assim, têm-se em equilíbrio químico rápido entre as espécies organoboradas aberta e fechada, em que a segunda é a favorecida termodinamicamente.



**Esquema 3.** Ciclização espontânea para formação do benzoxaborol.

Logo, a síntese dos benzoxaboróis está diretamente condicionada à obtenção *in situ* dos intermediários contendo a porção ácido borônico vizinho a um grupo hidróxi-metil, que posteriormente se interconvertem no núcleo desejado. As metodologias descritas na literatura para obtenção dos benzoxaboróis são limitadas de acordo com a tolerância dos grupos funcionais e posição em que se deseja inseri-los, destacando-se três principais classes de materiais de partida: ésteres pinacol-borônicos, brometos arílicos e ácidos 2-formil-fenilborônicos (Figura 7).<sup>4</sup>

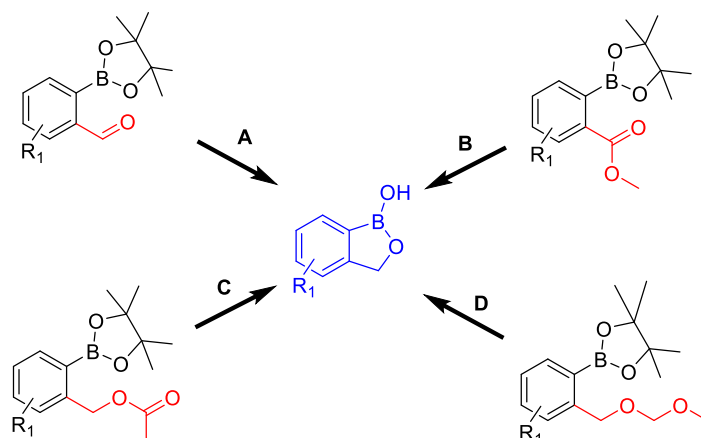


**Figura 7.** Principais materiais de partida na síntese de benzoxaboróis.

A seguir, serão descritas diferentes abordagens sintéticas para obtenção de benzoxaboróis formil- e hidróxi-metil- substituídos, com ênfase nas duas primeiras classes de materiais de partida mostradas na figura acima.

### 2.1.1 Síntese de benzoxaboróis: partindo de ésteres pinacol-borônicos.

O uso do grupo borônico na forma de pinacol-éster é um caso comum na síntese de benzoxaboróis. Diversos métodos sintéticos são descritos empregando-se esta classe de material de partida, subdividindo-se de acordo com o tipo de substituinte vizinho, sendo estes: os grupos formil (método A), carbóxi-metil (método B), acetóxi (método C) e metóximetil (método D) (Esquema 4).<sup>4</sup>



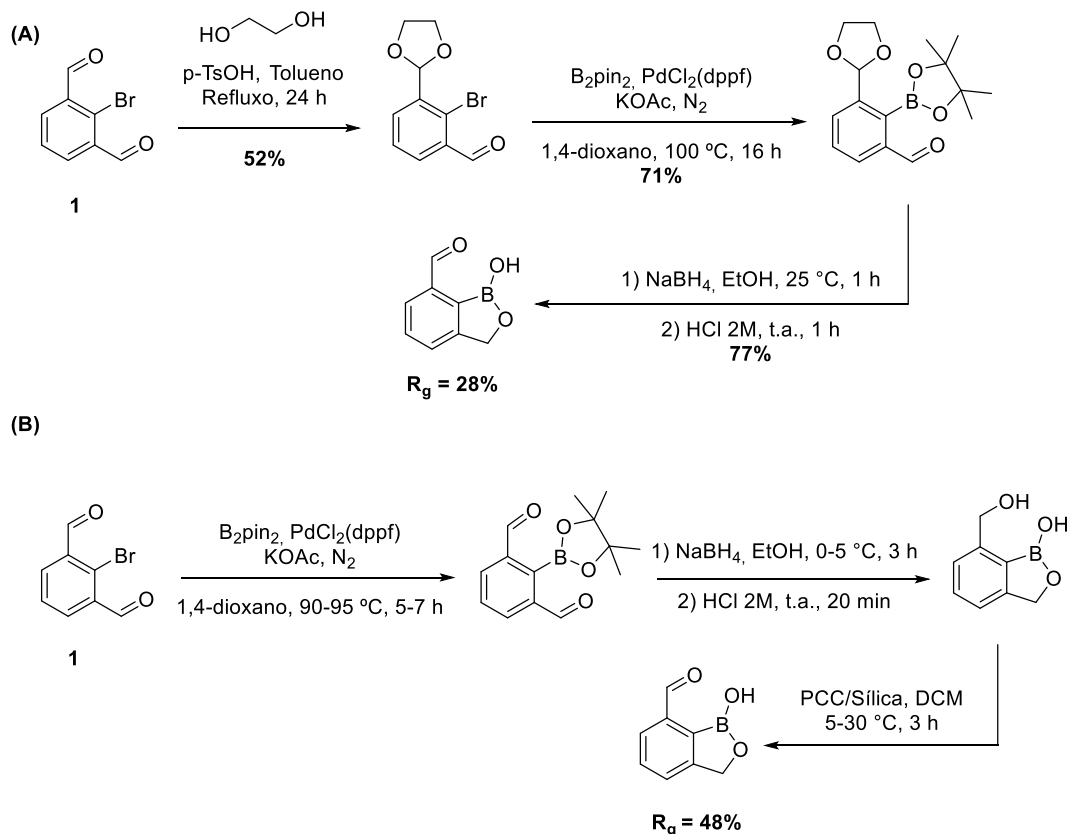
**Esquema 4.** Possíveis ésteres borônicos utilizados na síntese de benzoxaboróis.

Entre os métodos descritos acima, o método A que envolve a redução do grupo formil seguida de hidrólise do grupo pinacol-éster, é o mais usual na síntese de benzoxaboróis. Abaixo serão descritos alguns exemplos do emprego desta metodologia.

Zhang e colaboradores descrevem a síntese de 7-formil-benzoxaboróis através de duas rotas sintéticas distintas, que possuem em comum a etapa de redução do grupo formil, seguida de hidrólise do éster borônico para formação do anel benzoxaborólico (Esquema 5).<sup>12</sup> Ambas as rotas sintéticas partem do brometo arílico **1**<sup>a</sup> como plataforma de acesso ao éster borônico, porém se diferenciam em como dão origem ao substituinte formil no benzoxaborol. A primeira exige uma etapa de monoproteção do aldeído presente no material de partida com etileno glicol, enquanto a segunda emprega a redução de ambas as carbonilas com NaBH<sub>4</sub> na etapa de formação do anel benzoxaborólico, e depois

<sup>a</sup> R\$: 341,00 (1g - Sigma Aldrich - Março de 2019).

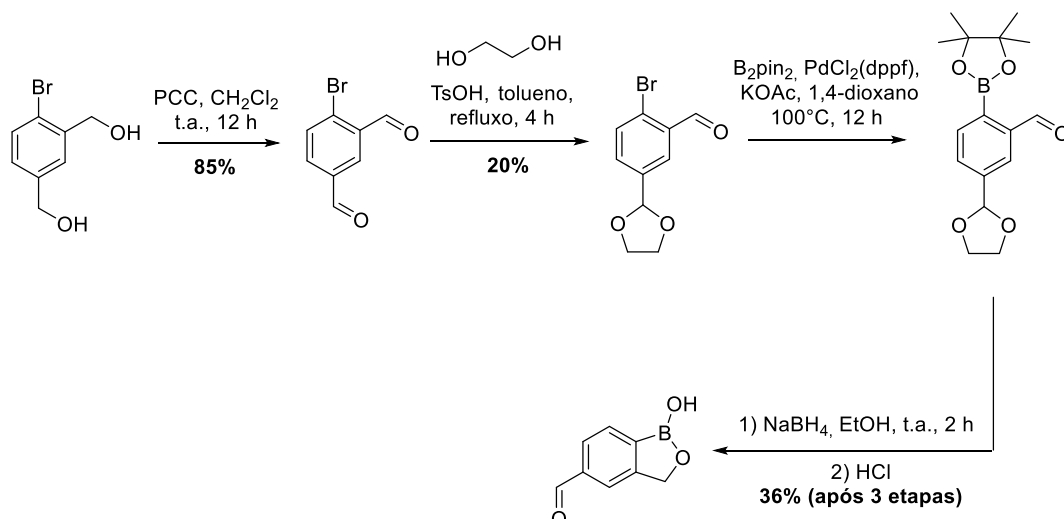
a re-oxidação do álcool na posição 7 à aldeído com PCC. Os autores ao final concluem que a segunda rota sintética promove um maior rendimento global ( $R_g = 48\%$ ) do 7-formil-benzoxaborol, frente à primeira ( $R_g = 28\%$ ), e sugerem que com as devidas otimizações a metodologia poderia ser empregada em escala de quilogramas.



**Esquema 5.** Comparativo entre diferentes rotas sintéticas para obtenção do 7-formil-benzoxaborol **(A)** através da proteção seletiva do aldeído com (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> e **(B)** através da oxidação seletiva do aldeído com PCC.

Embora tenha sido descrita como inferior, a primeira metodologia mostrada por Zhang, que envolve a proteção seletiva do aldeído presente no material partida, ainda foi utilizada em estudos posteriores. Matile relata a síntese de 5-formil benzoxaborol através de uma rota sintética análoga a de Zhang, porém parte de um brometo arílico di-hidróxi-metil substituído (Esquema 6).<sup>13</sup> Destaca-se que embora essa metodologia não apresente resultados tão bons frente as demais disponíveis, ela é a única que descreve a inserção do substituinte formil na posição 5 do anel benzoxaborólico partindo de um éster pinacol-borônico.



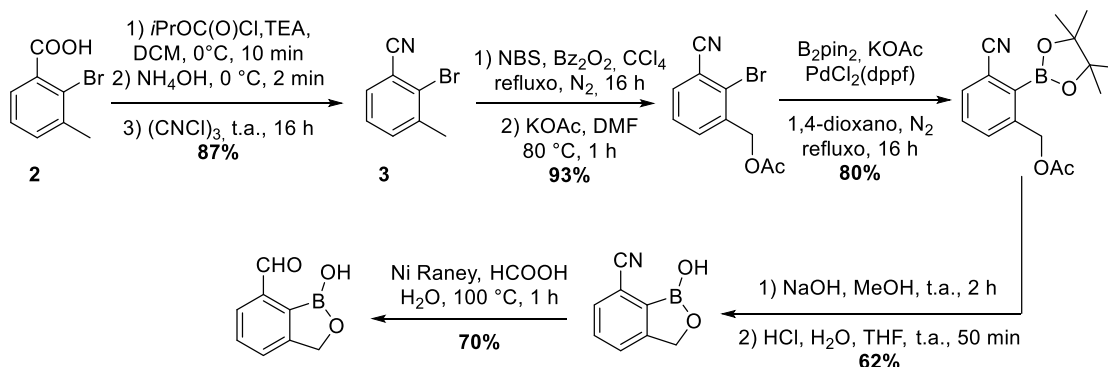


**Esquema 6.** Síntese do 5-formil-benzoxaborol através da redução do grupo formil vizinho ao éster borônico.

Os métodos alternativos B e C (Esquema 4) embora não tão usuais, também são empregados na síntese de benzoxaboróis formil- substituídos. O primeiro método envolve a redução do grupo carbóxi-metil, enquanto que o segundo a hidrólise do grupo acetóxi. Ambas as metodologias terminam com uma última etapa para hidrólise do grupo pinacol-éster, seguida da formação do anel benzoxaborólico. Abaixo serão discutidos alguns principais exemplos das metodologias B e C.

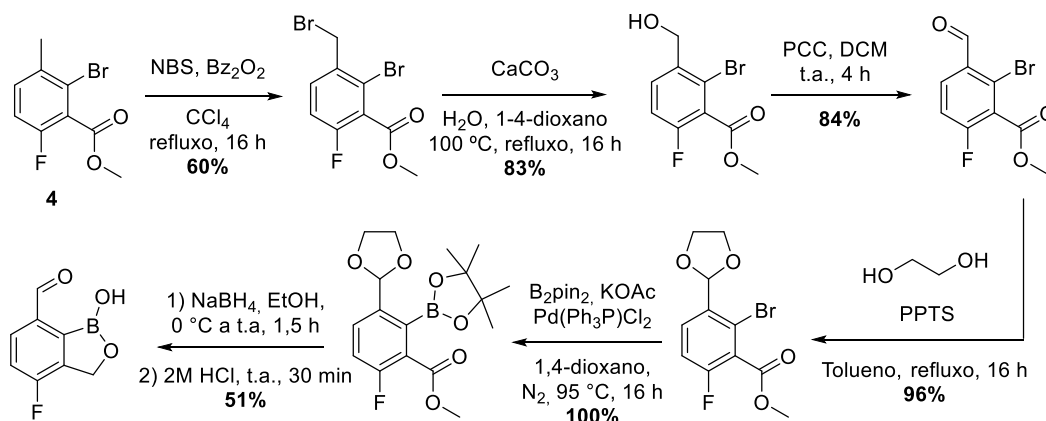
Em 2011 Zhang e colaboradores descreveram uma classe inédita de agentes antimaláricos contendo o núcleo benzoxaborol como grupo farmacóforo contra o protozoário *Plasmodium falciparum*.<sup>14</sup> No estudo os autores obtêm o 7-formil benzoxaborol, através do método C (Esquema 7). Na rota sintética empregada, parte-se do ácido 2-bromo-3-metilbenzoico **2<sup>a</sup>**, onde o ácido carboxílico é convertido ao intermediário ciano **3**, e posteriormente acetilado na posição benzílica. O boro é inserido na forma de pinacol-éster através da borilação de Miyaura, e o núcleo benzoxaborol é formado através da hidrólise em meio básico do grupo acetóxi com NaOH, seguida da hidrólise do éster borônico em meio ácido utilizando HCl (Método C). Por último, o 7-ciano benzoxaborol é tratado com Ni Raney em solução de ácido fórmico, rendendo em 70% o 7-formil benzoxaborol.

<sup>a</sup> R\$: 280,00 (5 g - Sigma Aldrich - Março de 2019).



Esquema 7. Síntese do 7-formil-benzoxaborol através da hidrólise do grupo acetil vizinho ao éster borônico.

Em 2012, Zhang e colaboradores publicam um segundo trabalho acerca da atividade antimalárica dos núcleos benzoxaboróis.<sup>15</sup> Neste estudo, os autores obtêm o 2-flúor-4-formil benzoxaboról através do método B (Esquema 8). A rota sintética utilizada parte do brometo arílico **4**<sup>a</sup>, e o substituinte formil é introduzido através da reação de bromação benzílica com NBS, seguida de hidrólise básica em  $\text{CaCO}_3$  e água, e oxidação a aldeído com PCC. Após, é realizada proteção do grupo formil com etilenoglicol, e insere-se o boro na forma de pinacol-éster através de uma borilação de Miyaura. Por último, o benzoxaborol é obtido com rendimento de 51%, através da redução do grupo carbóxi-metil a álcool com  $\text{NaBH}_4$ , seguida de hidrólise do grupo pinacol-éster com HCl 2M.



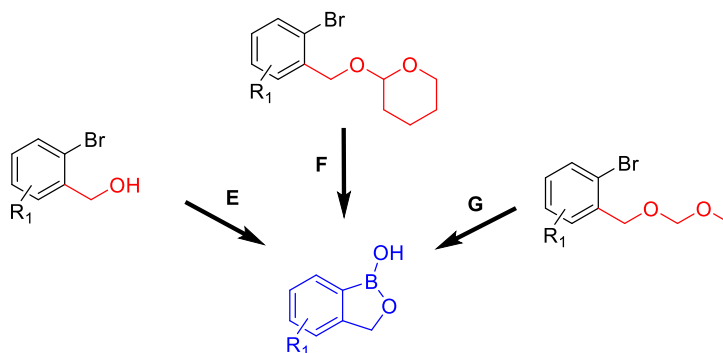
Esquema 8. Síntese do 4-flúor-7-formil-benzoxaborol através da redução do grupo carbóxi-metil vizinho ao éster borônico.

<sup>a</sup> \$: 4.000,00 (100 g - AOB Chem USA - Março 2019).

Ácido 2-bromo-6-flúor-3-metil-benzóico: \$: 3.000,00 (100 g - AOB Chem USA - Março 2019).

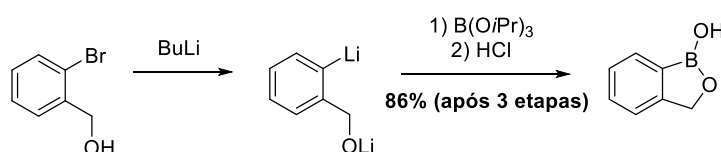
## 2.1.2 Síntese de benzoxaboróis: partindo de brometos arílicos.

Outra classe importante de materiais de partida são os brometos arílicos que, quando *orto*-substituídos adequadamente, podem dar origem ao núcleo benzoxaborol. Destacam-se três principais substituintes tipicamente empregados em metodologias envolvendo esta classe de material de partida: grupos hidróxi-metil (método E), tetraidropirano (método F) e metóximetil (método G) (Esquema 9).<sup>4</sup> Em todas as metodologias E – F, o átomo de boro passa a ser inserido através da troca Bromo-Lítio, e subsequente transmetalração com agentes borilantes como trialquilboratos ( $B(OR)_3$ ). A seguir são discutidos exemplos dessas metodologias.



**Esquema 9.** Métodos sintéticos para obtenção de benzoxaboróis partindo de seus respectivos brometos arílicos.

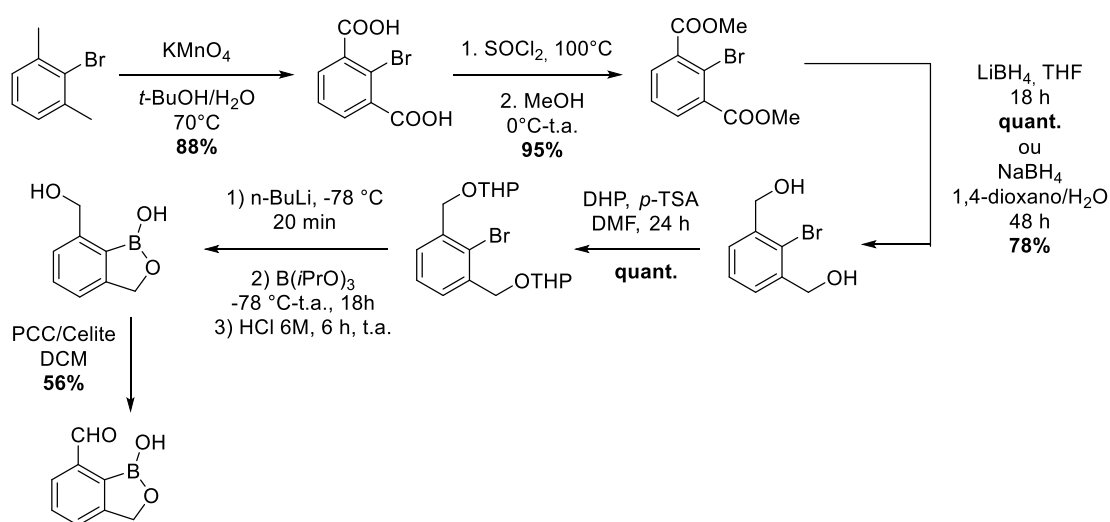
Em 1999, mais de 40 anos depois de reportada a primeira síntese do benzoxaborol, Zhdankin e colaboradores realizaram a elucidação estrutural completa do núcleo (RMN  $^1H$ , RMN  $^{13}C$ , RMN  $^{11}B$ , IV, MS e DRX), bem como sua preparação e propriedades sintéticas.<sup>11</sup> Os autores obtiveram o benzoxaborol com 86% de rendimento, através da metodologia E, envolvendo a troca Boro-Lítio, empregando *n*-BuLi e  $B(iPrO)_3$ , seguida de hidrólise em meio ácido utilizando HCl 3M (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntese do benzoxaborol através da borilação de brometos de arila vizinhos a grupos hidróxi-metil (Método E).

No que se refere à síntese de benzoxaboróis formil substituídos partindo de brometos arílicos, destaca-se o trabalho de Zhou e colaboradores publicado em 2009, que até o momento é o estudo mais abrangente na obtenção desta classe de moléculas.<sup>16</sup> Nele, os autores obtêm os isômeros 7- e 6- formil substituídos do benzoxaborol, através do Método F (Esquema 9).

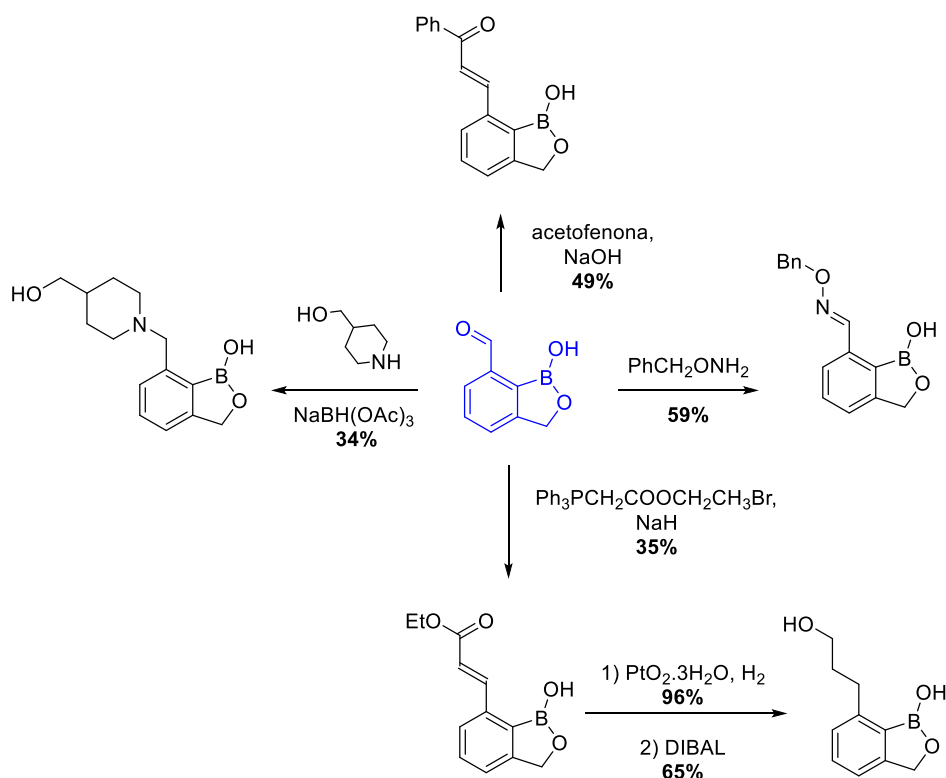
A síntese de Zhou e colaboradores parte de haletos arílicos dimetil-substituídos, comercialmente disponíveis<sup>a</sup>, em que os substituintes são posteriormente oxidados a ácido carboxílico na presença de  $\text{KMnO}_4$ , e na etapa seguinte esterificados com  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ . O produto esterificado é em seguida reduzido a álcool na presença de agentes redutores como  $\text{LiBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$ , e protegido com DHP. Por fim, o núcleo benzoxaborólico é obtido através de uma reação de troca Boro-Lítio empregando  $n\text{-BuLi}$  e  $\text{B}(\text{iPrO})_3$ , seguida de hidrólise em meio ácido para remoção do grupo protetor e ciclização do anel oxaborólico. Os autores não reportam o rendimento associado a esta etapa, e seguem oxidando o substituinte hidróxi-metil a aldeído, empregando  $\text{PCC}/\text{Celite}$  obtendo, assim, o produto final formil-substituído com 56% de rendimento (Esquema 11). A metodologia também foi estendida para obtenção do 6-formil-benzoxaborol, e segundo os autores também é aplicável na obtenção dos isômeros 4- e 5- formil-substituídos.



**Esquema 11.** Síntese do 6-hidróxi-metil-benzoxaborol através da borilação de brometo arílico, seguida de hidrólise do grupo vizinho -OTHP (Método F).

<sup>a</sup> 2-bromo-1,4-dimetilbenzeno, R\$:476,00 (100g, Sigma Aldrich - Março de 2019).

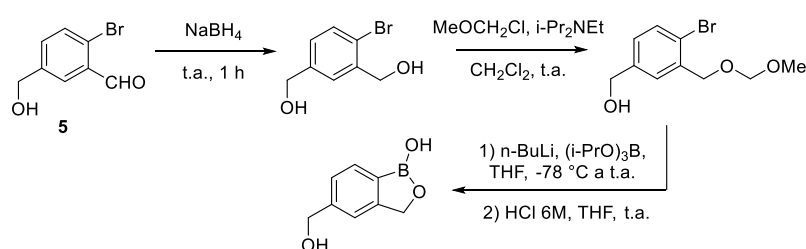
Após a síntese do derivado 7-formil-benzoxaborol, Zhou e colaboradores também demonstraram sua versatilidade sintética, através de diferentes transformações funcionais compatíveis com a estabilidade do anel oxaborólico, como condensação aldólica, condensação com *o*-benzil-hidroxilamina, aminação reductiva, reação de Wittig, bem como subsequentes hidrogenação e redução com DIBAL do aduto de Wittig (Esquema 12).<sup>16</sup>



**Esquema 12.** Versatilidade sintética de benzoxaboróis formil-substituídos.

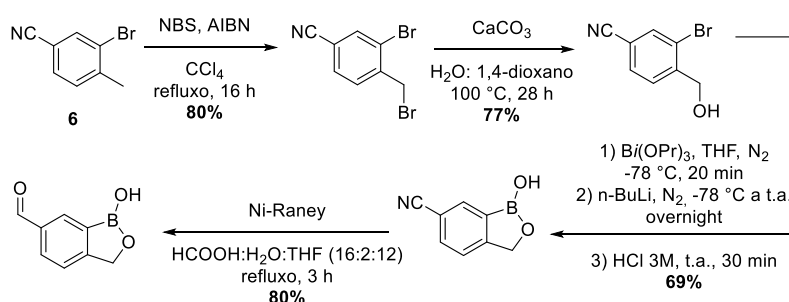
Embora menos recorrente, os benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos também podem ser acessados a partir da hidrólise do grupo metóxi-metil a partir de brometos arílicos (metodologia G). Baker e colaboradores descrevem a síntese do 5-formil-benzoxaborol através da metodologia G (Esquema 13), partindo do brometo benzílico **5**, reduzindo o grupo formil a álcool na presença de  $\text{NaBH}_4$ .<sup>17</sup> O diol benzílico obtido é, então, seletivamente protegido na posição 2 com cloro-metóxi-metano (MOM-Cl)<sup>a</sup>, e o 5-hidróxi-metil benzoxaborol é formado mediante troca Boro-Lítio utilizando *n*-BuLi e  $\text{B}(\text{iPrO})_3$ , seguida de hidrólise em meio ácido em HCl 2M.

<sup>a</sup> R\$: 4.597,00 (100g, Sigma Aldrich - Março de 2019).



**Esquema 13.** Síntese do 5-hidróxi-metil-benzoxaborol através da desproteção do grupo -OMOM vizinho ao ácido borônico.

Em 2017, Zhao descreveu a síntese do 6-formil benzoxaborol através da metodologia A (Esquema 14).<sup>18</sup> A rota sintética utilizada parte do 3-bromo-4-metil-benzonitrila **6<sup>a</sup>**. Nesta rota, o substituinte metila é bromado com NBS, em seguida hidrolisado a álcool em meio básico com  $\text{CaCO}_3$ , e o 6-ciano-benzoxaborol é gerado através da troca Boro-Lítio utilizando *n*-BuLi e  $\text{B}(\text{iPrO})_3$ . O substituinte formil é formado através do tratamento do 6-ciano-benzoxaborol com Ni Raney em solução de ácido fórmico, de forma a se obter o 6-formil benzoxaborol com 80% de rendimento.



**Esquema 14.** Síntese do 6-nitril-benzoxaborol através da borilação de brometo arílico vizinho ao grupo hidróxi-metil.

Sendo assim, conforme os estudos apresentados acima, é possível observar que na literatura não há uma metodologia simples e eficiente para a obtenção de benzoxaboróis formil-substituídos (produto da oxidação de hidróxi-metil-substituídos). Verifica-se uma oscilação das diferentes metodologias ao decorrer dos anos, empregando-se diferentes materiais de partida de alto custo, previamente funcionalizados com o grupo formila, ou induzindo a formação desse através de múltiplas etapas envolvendo reagentes como PCC e Ni Raney.

<sup>a</sup> R\$: 613,00 (25g, Sigma Aldrich - Março de 2019).

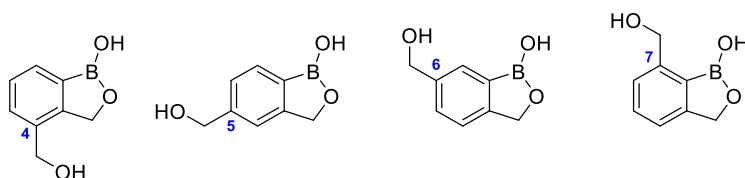
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos Gerais

Dada a relevância do núcleo benzoxaborólico na Química Medicinal, este projeto tem como cerne a busca por novas metodologias sintéticas mais eficientes e de menor custo para obtenção de benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos. Também pretende-se avaliar a oxidação a aldeído empregando diferentes metodologias.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Síntese e caracterização de 4-, 5-, 6- e 7- hidróxi-metil-benzoxaboróis;



- Avaliação de metodologias alternativas de oxidação seletiva a aldeído para síntese de benzoxaboróis formil-substituídos.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

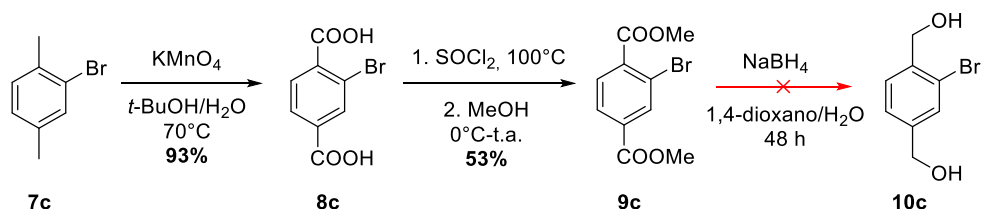
O nosso grupo está inserido na área de pesquisa de Química Medicinal, tendo como cerne o desenvolvimento de compostos bioativos organoborados voltados para a saúde humana. Neste contexto, alguns derivados do benzoxaborol são de interesse, tais como carbóxi-, formil-, hidróxi-metil- e amino-substituídos. Durante a execução dos projetos, constatou-se a necessidade de elaboração e investigação de novas rotas sintéticas para estes blocos de construção. Sendo assim, nos tópicos a seguir serão descritos, inicialmente, os estudos/tentativas feitos de acordo com os resultados da literatura. Na sequência, então, serão apresentados os estudos para o desenvolvimento de uma nova de rota sintética, que foi planejada, estudada e bem estabelecida para a síntese de hidróxi-metil-benzoxaboróis.



#### 4.1 Síntese de benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos - otimização da metodologia de Zhou e colaboradores.

Inicialmente avaliou-se a obtenção de benzoxaboróis formil-substituídos baseando-se no trabalho de Zhou e colaboradores, que até o momento era a metodologia mais extensivamente estudada na literatura para a síntese do 7-formil-benzoxaborol (Esquema 11).<sup>16</sup>

Então, tendo como base os resultados descritos na literatura e devido ao menor custo financeiro do 2-bromo-*p*-xileno, optou-se neste trabalho por iniciar o estudo da preparação do 6-formil-benzoxaborol. Observou-se experimentalmente que as etapas iniciais da rota sintética foram reprodutíveis, oxidando o 2-bromo-*p*-xileno em seu derivado ácido carboxílico com  $\text{KMnO}_4$ , e esterificando esse com  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ , obtendo os produtos com 93% e 53% de rendimento respectivamente (Esquema 15). Contudo, não se obteve o produto reduzido a partir do éster empregando  $\text{NaBH}_4$  (Esquema 15). Tal resultado já se era em parte esperado, uma vez que  $\text{NaBH}_4$  possui baixa reatividade frente à redução de ésteres. Este redutor foi empregado na ausência de  $\text{LiBH}_4$ , que é economicamente menos viável.<sup>a</sup>

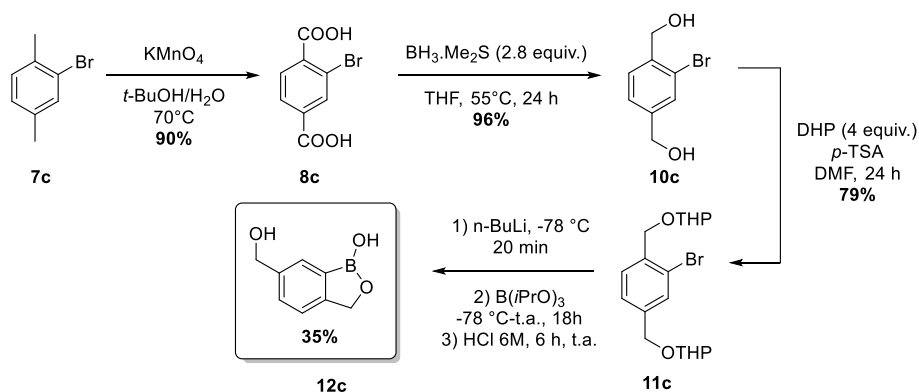


**Esquema 15.** Etapas iniciais da rota sintética de Zhou e colaboradores aplicadas na tentativa da síntese do 6-formil-benzoxaborol.

Objetivando contornar a falta de reprodutibilidade da metodologia e também a simplificá-la, o ácido carboxílico **8c** foi diretamente reduzido a álcool, empregando  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  como fonte de hidreto, de forma a se obter o produto desejado **10c** com excelente rendimento de 96%.<sup>19</sup> Através dessa simplificação, foi possível chegar no intermediário **10c**, em apenas 2 etapas, não havendo necessidade de esterificação. Ao final, foram realizadas as etapas de proteção seguida de troca boro-lítio e hidrólise em meio ácido, análogas ao procedimento

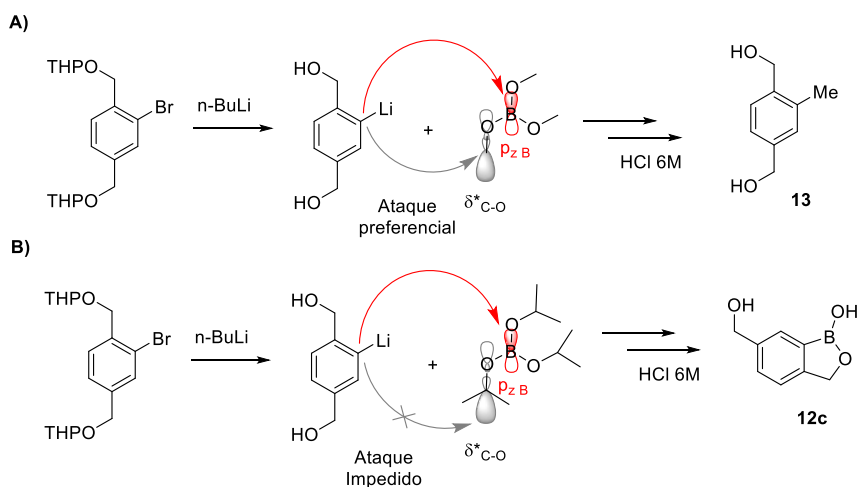
<sup>a</sup> R\$: 4.129,00 (50 g de  $\text{LiBH}_4$ ) vs R\$: 536,00 (100 g de  $\text{NaBH}_4$ ) vs R\$:459,00  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  - Sigma Aldrich.

de Zhou, e o benzoxaborol **12c** foi obtido em baixo rendimento de 35% (Esquema 16).



**Esquema 16.** Rota sintética adaptada para síntese de hidróxi-metil-benzoxaboróis.

Avaliou-se também a possível troca do agente borilante para  $B(OMe)_3$  obtido comercialmente a menor custo, contudo o produto isolado ao final corresponde ao de metilação via reação de  $S_N2$  entre o aril lítio gerado *in situ* e o trimetil-borato (no orbital  $\delta^*_{C-O}$ ) (Esquema 17a). Tal subproduto não é observado quando se emprega  $B(iPrO)_3$  pois o substituinte isopropílico volumoso impede estericamente o acesso ao orbital  $\delta^*_{C-O}$  do  $B(OMe)_3$ , favorecendo a reação de borilação que ocorre no orbital p do boro (Esquema 17b). Logo, torna-se necessário o uso de  $B(iPrO)_3$ , afim de se evitar a formação do subproduto metilado **13**, ainda que leve à formação do benzoxaborol **12c** em baixos rendimentos.<sup>a</sup>


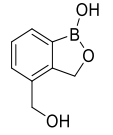

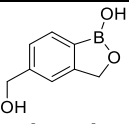

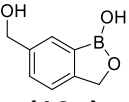

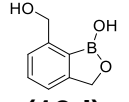


<sup>a</sup> R\$: 259,00 (100 mL de  $B(OMe)_3$ ) vs R\$:451,00 (80 g de  $B(iPrO)_3$ ) - Sigma Aldrich.

**Esquema 17.** Efeito do agente borilante na reação de troca boro-lítio empregando **(A)** B(OMe)<sub>3</sub> e **(B)** B(*i*PrO)<sub>3</sub>.

Embora até o momento a metodologia de Zhou<sup>16</sup> seja o estudo mais abrangente no que se refere à síntese de benzoxaboróis formil-substituídos, notou-se no presente trabalho etapas não-reprodutíveis ao longo da síntese, bem como baixos rendimentos não-descritos no procedimento experimental do artigo. A metodologia embora sugerida como aplicável à obtenção dos demais isômeros formil-substituídos, mostrou-se sensível experimentalmente quando se varia a posição das metilas substituintes, ocasionando grandes variações nos rendimentos ou até mesmo a inviabilidade das reações intermediárias, conforme é resumido na Tabela 1.

**Tabela 1.** Extensão da metodologia para os demais isômeros do benzoxaborol.

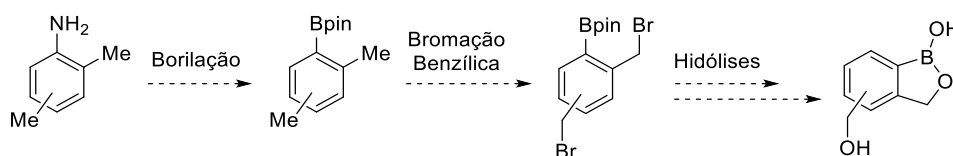
Entrada	M.P.	Produto	Oxidação	Redução	Proteção	Borilação
1	 <b>(7a)</b>	 <b>(12a)</b>	90%	0%	0%	0%
2	 <b>(7b)</b>	 <b>(12b)</b>	87% <sup>a</sup>	0%	0%	0%
3	 <b>(7c)</b>	 <b>(12c)</b>	90%	96%	79%	35%
4	 <b>(7d)</b>	 <b>(12d)</b>	94%	68%	52%	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> O material de partida veio contaminado com o isômero 2,3-dimetil-substituído.

<sup>b</sup> Reação não realizada.

## 4.2 Nova rota sintética para benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos

Considerando a atual lacuna na literatura referente a uma síntese eficiente, barata e reprodutível de benzoxaboróis, formulou-se uma nova proposta de rota sintética em parceria com a Profa. Dra. Angélica Venturini Moro, que é parceira do nosso grupo de pesquisa e possui *expertise* na Química do Boro. A síntese foi planejada a partir de anilinas dimetil-substituídas, obtidas comercialmente a valores inferiores em relação aos respectivos haletos empregados anteriormente.<sup>a</sup> O boro, diferentemente da metodologia anterior, é inserido na etapa inicial da síntese, via reação de diazotação/borilação empregando B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> como agente borilante, sendo esse manipulado em atmosfera ambiente, ao contrário dos ésteres borônicos B(OMe)<sub>3</sub> e B(*i*PrO)<sub>3</sub>. A rota segue através da bromação benzílica das metilas substituintes, dando origem ao intermediário dibromado que serve de plataforma de acesso direto ao núcleo benzoxaborólico mediante hidrólises em meios básico e ácido, respectivamente (Esquema 18).



**Esquema 18.** Nova rota sintética proposta para obtenção de benzoxaboróis.

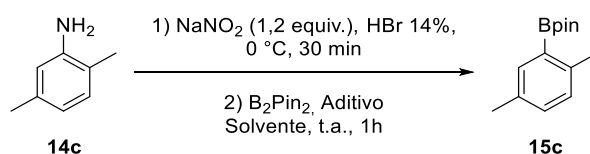
O substrato mais barato foi escolhido para ser utilizado como modelo no estudo da nova rota proposta, começando pela etapa de inserção do boro.

Diferentes condições foram estudadas para a reação de diazotação/borilação a partir a 2,5-dimetil anilina.<sup>20</sup> Notou-se que a ordem de adição dos reagentes influí notoriamente no rendimento. Invertendo-se a tradicional adição da solução de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> e NaOAc em MeOH ao sal de diazônio, aumentou-se o rendimento para 68% em iguais condições reacionais (Tabela 2 - Entradas 1-2). Assume-se que ao adicionar gota-gota o sal de diazônio à solução contendo B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> e NaOAc em MeOH, a cinética da reação de borilação é favorecida frente a de formação do subproduto fenólico de reação com a água, devido ao excesso de agente borilante frente ao sal de diazônio.

<sup>a</sup> R\$: 239,00 (100 mL de 2,5-dimetilanilina) vs R\$: 471,00 (100 g de 2-bromo-*p*-xileno) - Sigma Aldrich.

O número de equivalentes de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> foi reduzido a 1.8 na melhor condição reacional, onde abaixo do valor, têm-se erosão dos rendimentos (Tabela 2 - Entradas 2-3).

**Tabela 2.** Otimização da reação de diazotação-borilação de anilinas.



Entrada	Eq. B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	Aditivo	Solvente	Rend (%) <sup>b</sup>	Adição <sup>a</sup>
1	2	NaOAc (2eq.)	MeOH	43	A
2	2	NaOAc (2eq.)	MeOH	68	B
3	1,8	NaOAc (2eq.)	MeOH	78	B
4	1,7	NaOAc (2eq.)	MeOH	67	B
5	1	CuBr (5 mol%)	ACN	0 <sup>c</sup>	B

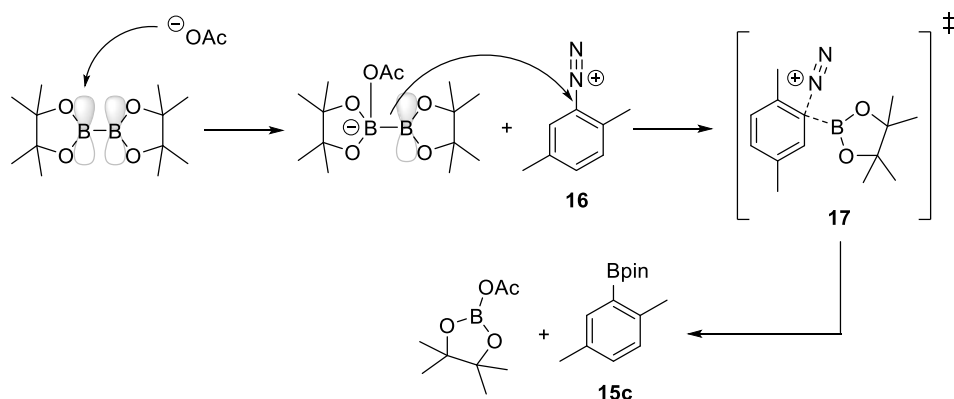
<sup>a</sup> A: adição lenta da solução de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> e aditivo no sal de diazônio, B: adição rápida da solução de sal de diazônio na solução de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> e aditivo,

<sup>b</sup> Rendimento após purificação por cromatografia em coluna.

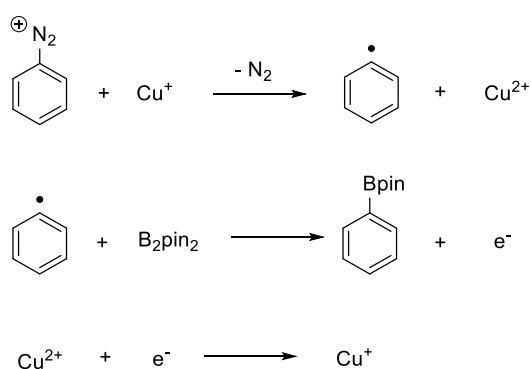
<sup>c</sup> Apenas o subproduto fenólico observado.

Objetivando diminuir ainda mais o número de equivalentes de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, testou-se a metodologia descrita por Ye e colaboradores<sup>21</sup> que emprega apenas 1 equivalente de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> para a reação, utilizando CuBr como aditivo, porém obteve-se apenas o subproduto fenólico (Tabela 2 - Entrada 5). Acredita-se que tal resultado pode ser explicado considerando os diferentes mecanismos reacionais assumidos quando se emprega NaOAc ou CuBr como aditivos. O primeiro induz a formação de um intermediário iônico **16** com B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> polarizando a ligação B-B, possibilitando a transferência do grupo Bpin ao sal de diazônio pelo estado de transição **17** (Esquema 19a).<sup>20</sup> Já o CuBr promove a reação via radicais livres através da oxirredução do metal (Esquema 19b).<sup>22</sup> Sugere-se com base no trabalho de Ye e colaboradores<sup>21</sup>, que a reação via radical livre tenha menor compatibilidade com substituintes doadores de densidade eletrônica, assim justificando a incompatibilidade quando aplicada ao substrato **14c**.

**A) Proposta de mecanismo iônico.**

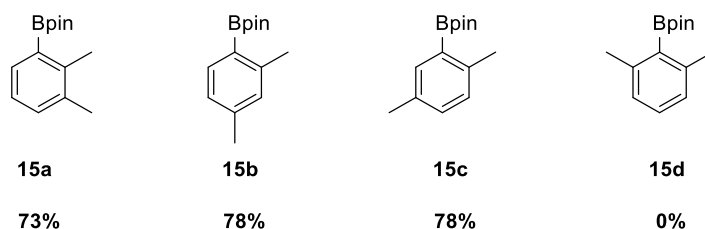


**B) Proposta de mecanismo radicalar.**



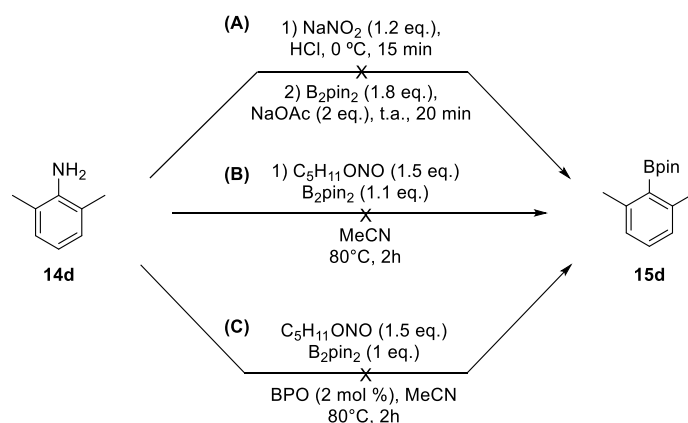
**Esquema 19.** Propostas de mecanismos para borilação de sais de diazônio **(A)** via iônico **(B)** via radicalar.

As condições reacionais estudadas para reação de diazotação/borilação foram aplicadas com sucesso em outras anilinas de partida **14a-d**, obtendo-se seus respectivos produtos borilados em excelentes rendimentos **15a-c** (Figura 8). A metodologia, porém, se mostrou sensível ao isômero 2,6-dimetil substituído **15d** devido ao impedimento estérico exercido pelos substituintes impossibilitando a ocorrência da reação.



**Figura 8.** Rendimentos obtidos na diazotação/borilação dos compostos **14a-d**.

Metodologias alternativas foram estudadas visando a obtenção do composto borilado **15d**. Diminuindo o volume do contra-íon do sal de diazônio, usando HCl ao invés de HBr na reação, não levou à formação do produto desejado (Esquema 20A). Modificando a metodologia de Wang e colaboradores<sup>23-24</sup> empregando nitrito de isoamila ( $C_5H_{11}ONO$ ) como promotor alternativo ao nitrito de *t*-butila para formação do sal de diazônio não levou à formação do produto desejado, mesmo na presença de BPO como aditivo (Esquema 20B-C).

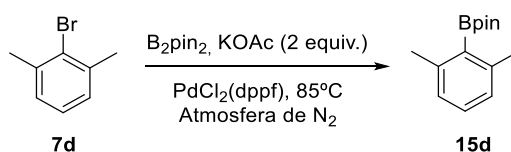


### Esquema 20. Metodologias alternativas testadas para borilação de **14d**.

Por último estudou-se a reação de borilação de Miyaura do haleto **7d**, empregando  $Pd(dppf)Cl_2$  como catalisador, objetivando a obtenção do produto borilado **15d**, mesmo que de forma financeiramente menos rentável, devido ao elevado custo do catalisador<sup>a</sup>. Avaliou-se inicialmente a troca do solvente reacional de DMF para 1,4-dioxano, pela facilidade de remoção, e os rendimentos obtidos foram similares, porém bem inferiores ao reportado na literatura (Tabela 3 - Entradas 1-2).<sup>25-26</sup> Aumentando o número de equivalentes de  $B_2pin_2$ , não ocorreu melhoras no rendimento, indicando assim que a etapa determinante da reação provavelmente está relacionada com a adição oxidativa entre o catalisador e o haleto de partida **7d** (Tabela 3 - Entradas 2-3). Logo, diminuindo a quantidade de solvente da reação observaram-se melhorias notórias no rendimento do produto borilado **15d**, devido à maior concentração de **7d** e do catalisador (Tabela 3 - Entradas 3-5). A tentativa de diminuir a quantidade de catalisador foi frustrada, resultando em uma queda drástica no rendimento (Tabela 3 - Entradas 5-6).

<sup>a</sup> R\$: 614,00 (1g de  $Pd(dppf)Cl_2$ ) - Sigma Aldrich.

**Tabela 3.** Otimização da borilação de Miyaura da 2-bromo-1,3-dimetilbenzeno.



Entrada	Eq. $B_2pin_2$	$PdCl_2(dppf)$ (mol %)	Solvente	Tempo	Rend. <sup>a</sup> (%)	[ <b>7d</b> ] (mmol/mL)
1	1,4	8	DMF	48 h	30	0,1
2	1,4	8	1,4-Dioxano	48 h	35	0,1
3	1,8	8	1,4-Dioxano	48 h	36	0,1
4	1,4	8	1,4-Dioxano	48 h	52	0,2
5 <sup>b</sup>	1,4	8	1,4-Dioxano	48 h	80	0,2
6	1,4	5	1,4-Dioxano	48 h	46	0,2

<sup>a</sup>Rendimentos determinados por RMN  $^1H$  empregando mesitileno como padrão interno.

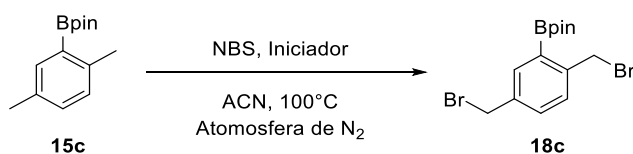
<sup>b</sup> Reação realizada em maior escala (2 mmol).

De posse dos intermediários borilados **15a-d**, seguiu-se a rota sintética planejada, de forma a avaliar as melhores condições para a reação de bromação benzílica das metilas substituintes do anel aromático (Tabela 4).

Estudou-se inicialmente a melhor via de clivagem homolítica da ligação O-O do BPO, utilizado como iniciador radicalar para a reação. Observou-se que empregando lâmpada de Hg, ou seja, promovendo a clivagem via fotoquímica, levou à formação de uma mistura complexa de produtos comparativamente a clivagem térmica (Tabela 4 - Entradas 1-2). Tal resultado é consequência dos diferentes estados energéticos promovidos pelas diferentes vias de ativação: em que a ativação térmica promove um estado vibracional excitado para a clivagem da ligação O-O, e a ativação fotoquímica um estado eletrônico excitado, que possui maior energia, e consequentemente facilita a ocorrência de reações paralelas indesejáveis. Logo, optou-se por seguir otimizando a reação promovida via térmica, aumentando o tempo reacional e a quantidade de iniciador e NBS, levando à formação do produto desejado **18c** em excelente rendimento (Tabela 4 - Entradas 2-4). É interessante também ressaltar o uso de ACN como solvente alternativo a  $CCl_4$  tipicamente empregado na reação.<sup>27-28</sup>



**Tabela 4.** Otimização da reação de bromação benzílica.



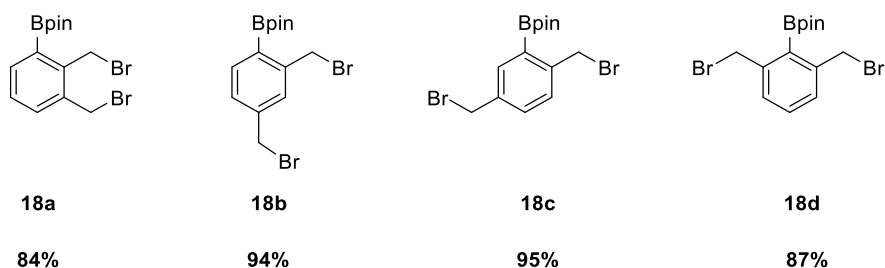
Entrada	Eq. NBS	Iniciador	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	2,5	BPO (25 mol%)	2	-
2 <sup>b</sup>	2,5	BPO (25 mol%)	2	40
3 <sup>b</sup>	2,5	BPO (25 mol%)	24	78
4 <sup>b</sup>	2,7	BPO (27 mol%)	24	95

<sup>a</sup> Empregou-se lâmpada de vapor de Hg.

<sup>b</sup> A reação foi aquecida a 100 °C.

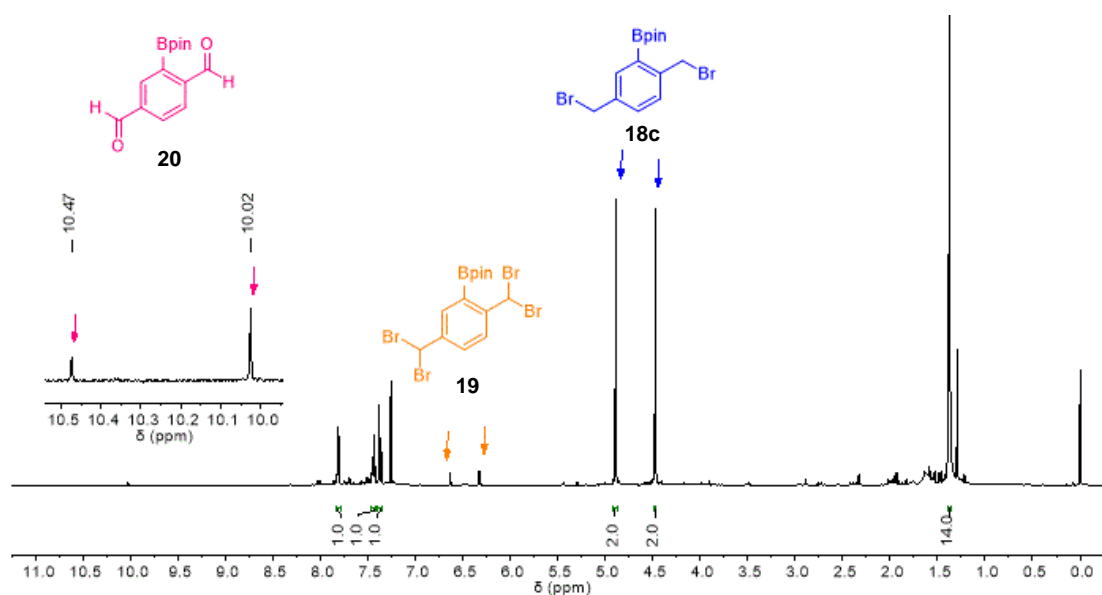
<sup>c</sup> Rendimento Bruto.

A melhor condição estudada (Tabela 4 - Entrada 4) foi posteriormente aplicada aos demais intermediários borilados **18a-d**, obtendo-se os respectivos produtos de borilação em excelentes rendimentos (Figura 9).



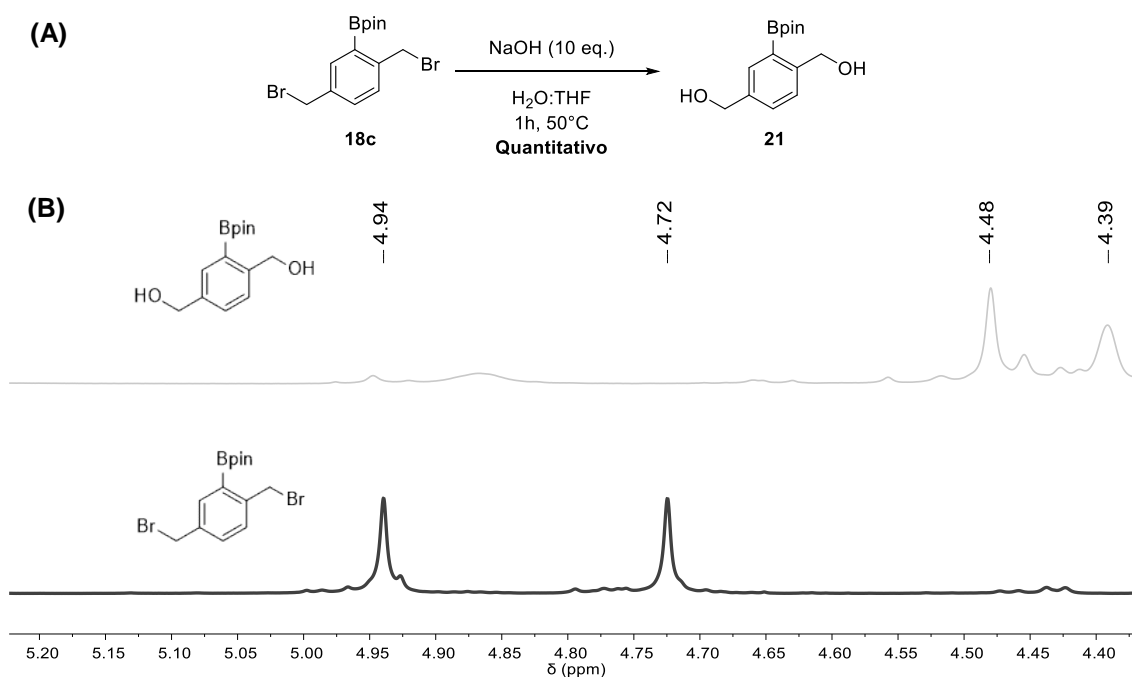
**Figura 9.** Rendimentos obtidos na bromação benzílica dos compostos **15a-d**.

Embora tenha sido possível a obtenção dos produtos bromados **18a-d** em bons rendimentos, foi observado nos espectros de RMN <sup>1</sup>H a presença de traços de subprodutos de tetrabromação **19** e de oxidação **20**, devido ao excesso de NBS empregado (Figura 10). A purificação por cromatografia em coluna de SiO<sub>2</sub>, não resultou em melhoras na pureza dos produtos devido à alta semelhança dos fatores de retenção do produto desejado e das impurezas. Logo, faz-se necessário seguir rigidamente o protocolo de síntese estudado, afim de evitar a formação dos subprodutos em maiores quantidades.



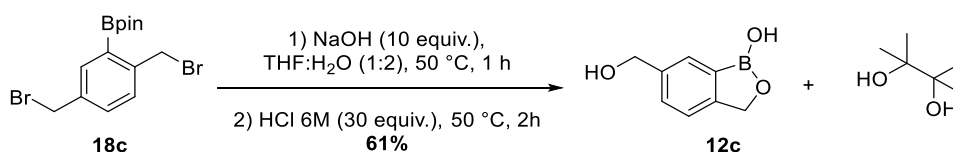
**Figura 10.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do bruto reacional da bromação benzílica de **15c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

A última etapa da rota sintética inclui uma etapa de substituição nucleofílica seguida de hidrólise ácida para formação do núcleo benzoxaborólico. Inicialmente foi avaliado o tempo de substituição nucleofílica em meio alcalino para completa conversão de **18c** em seu respectivo diol **21** (Figura 11a). Através do deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos no espectro de RMN <sup>1</sup>H, foi possível ver a conversão completa do material de partida em apenas 1 h (Figura 11b).



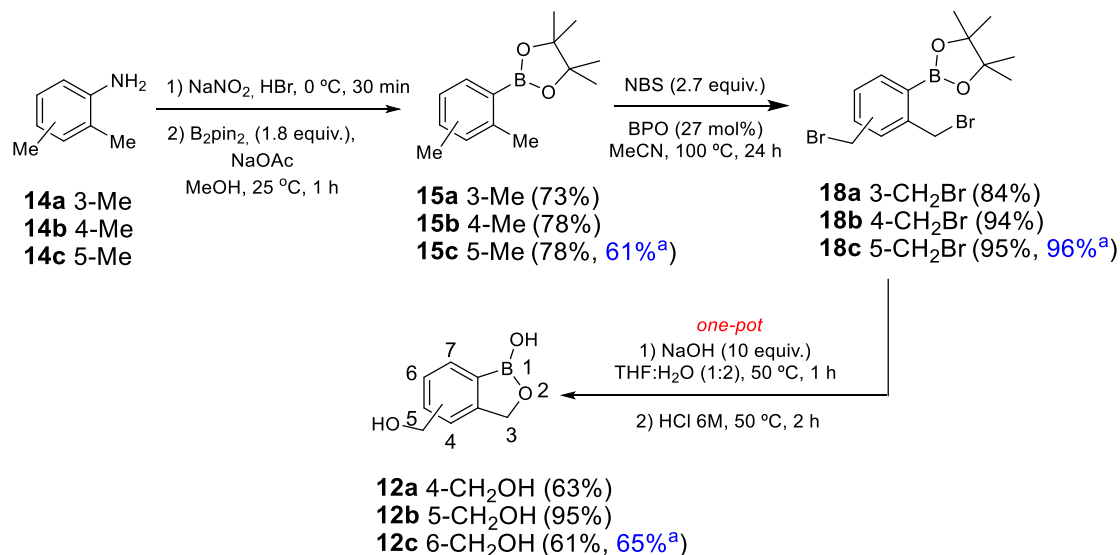
**Figura 11. (A)** Substituição nucleofílica em meio básico do intermediário **18c** **(B)** Deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos no espectro de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **18c** e **21** em DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

Considerando a conversão significativa de **18c** a **21**, optou-se por realizar a última etapa da rota sintética de forma sequencial *one pot*, adicionando HCl 6M após 1 h de reação em meio alcalino, obtendo-se o benzoxaborol **12c** com 61% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 21). Como subproduto da reação de hidrólise ácida, têm-se a liberação de pinacol, que é removido através de destilação azeotrópica com água.



**Esquema 21.** Hidrólise do intermediário **18c** *one pot*.

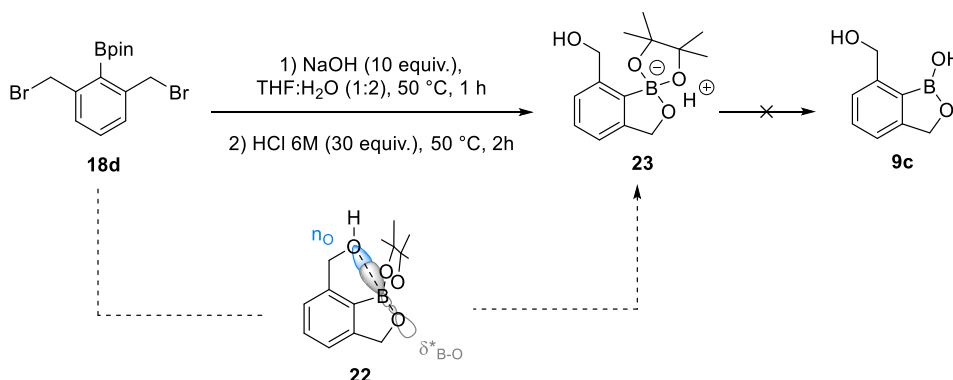
A metodologia foi então estendida com sucesso para obtenção dos demais isômeros **12a-c**, com rendimentos na faixa de 61-95% (Esquema 22). Por último, ressalta-se que a metodologia permitiu também o *scale-up* de **12c** para 25 mmol, não interferindo nos rendimentos obtidos ao longo da síntese (Esquema 22).<sup>29</sup>



<sup>a</sup> Rendimento obtido no *scale-up* partindo de 25 mmol

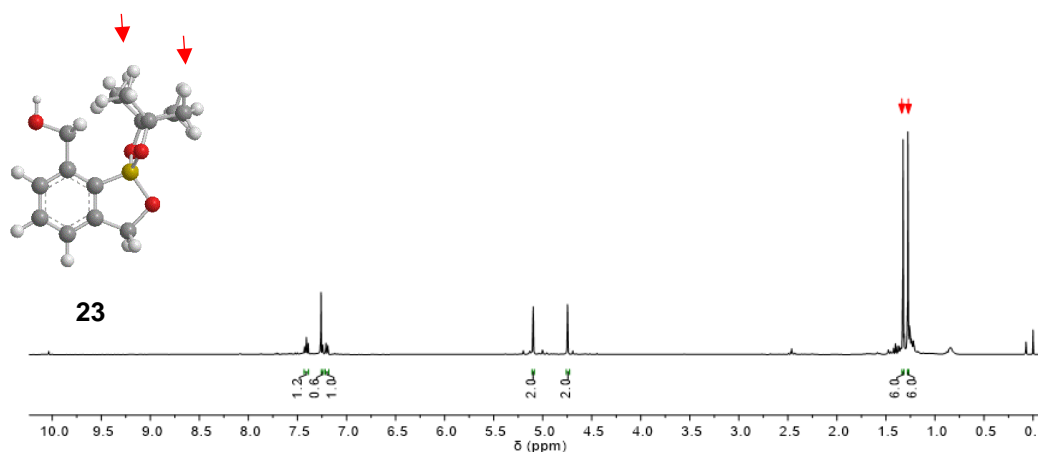
**Esquema 22.** Síntese total dos benzoxaboróis 4, 5 e 6 CH<sub>2</sub>OH-substituídos.

A tentativa de hidrólise *one pot* do isômero **18d** levou à inesperada formação da estrutura **23**, inédita na literatura, em que o pinacolato permanece conectado no átomo de boro do benzoxaborol, como uma espécie de grupo protetor (Esquema 23). Sugere-se que haja formação de um estado pentacoordenado **22**, no qual os pares de elétrons do oxigênio da hidroxila benzílica possuem orientação adequada para interagir com o orbital  $\delta_{B-O}^*$  do boro, assim estabilizando a estrutura e inviabilizando a etapa de hidrólise em meio ácido.<sup>30</sup>



**Esquema 23.** Hidrólise incompleta do composto **18d**.

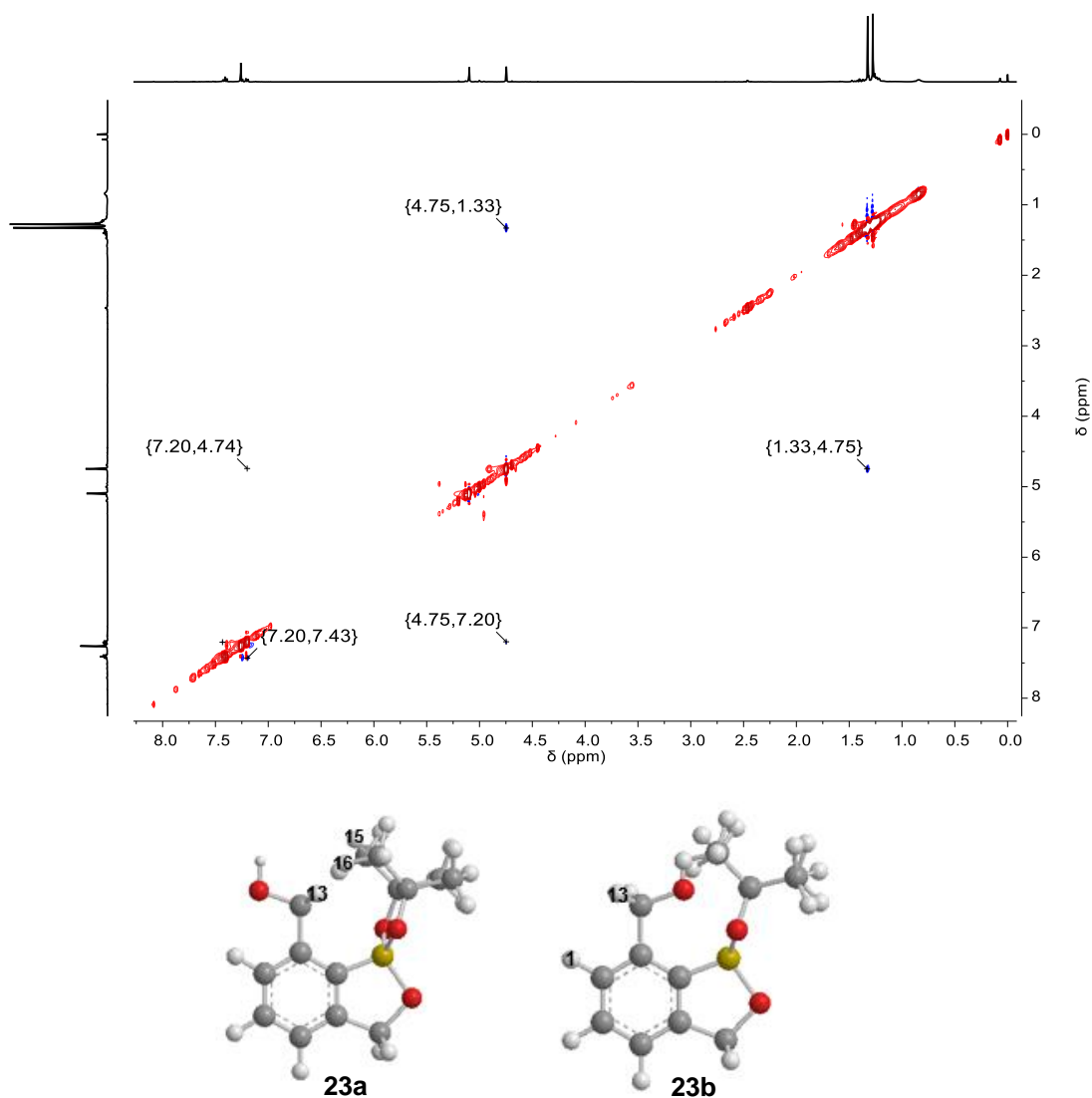
Observou-se a solubilidade “anômala” do composto **23** em  $CDCl_3$ , que não é característica do núcleo benzoxaborol “livre”, quando o átomo de boro está desprotegido, ou seja, ligado diretamente a uma hidroxila. Aliado a essa observação, o espectro de RMN  $^1H$  mostrou uma distinção das metilas do grupo pinacol em 1,28 e 1,33 ppm, sendo um forte indício para estrutura proposta, uma vez que elas se distinguem espacialmente no anel de 5 membros, se orientando de forma oposta (Figura 12).



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1H$  do composto **23** em  $CDCl_3$  a 400 MHz.

Adicionalmente, estudou-se a proximidade espacial dos hidrogênios da estrutura **23** por NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , de forma a avaliar as diferentes conformações adotadas pelo substituinte hidróxi-metílico. No espectro obtido, foram observadas as correlações entre os hidrogênios metilênicos  $\text{H}_{13}$  e os hidrogênios  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{15}$  e  $\text{H}_{16}$  através de distintas conformações assumidas **23a** e **23b** (Tabela 5).

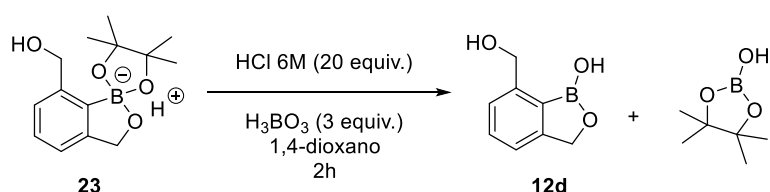
**Tabela 5.** Assinalamento das correlações observadas no espectro de NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **23** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Entrada	Sinal (ppm)	Atribuição	Confômero
1	1,33 – 4,75	$\text{H}_{15}+\text{H}_{16} - \text{H}_1$	<b>23a</b>
2	4,75 – 7,20	$\text{H}_{13} - \text{H}_1$	<b>23b</b>

Para contornar a estabilidade do composto **23**, frente à hidrólise ácida, avaliaram-se condições reacionais mais severas para favorecer a reação. Empregou-se  $\text{H}_3\text{BO}_3$  para forçar a saída do grupo pinacol, na forma de éster bórico, porém a reação aconteceu somente a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  e com rendimento de 35% após purificação por cromatografia em coluna (Tabela 6 - Entradas 1-2). No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto bruto não foi detectada a presença do produto de protodeborilação para justificar o baixo rendimento. Logo, assume-se que o produto **12d** tenha degradado ao longo da coluna de  $\text{SiO}_2$  na purificação.

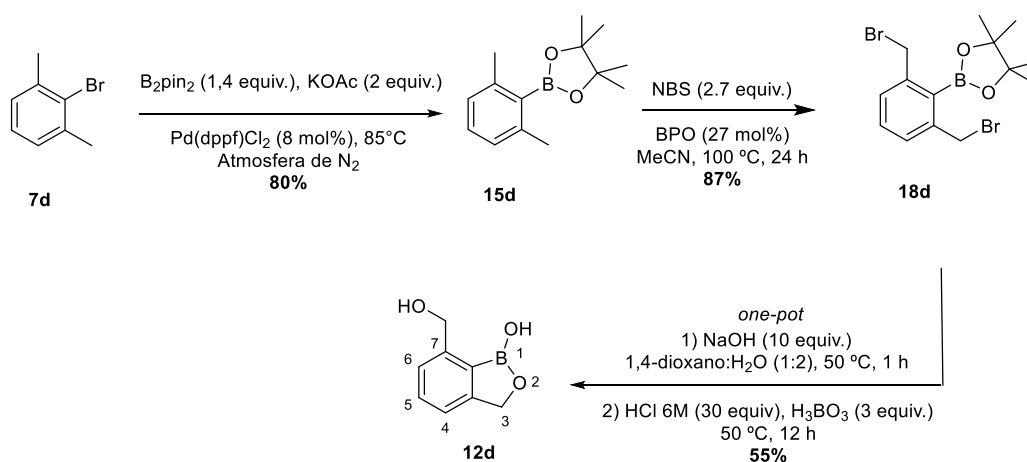
**Tabela 6.** Otimização da hidrólise ácida de **23**.



Entrada	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	55	2	- <sup>a</sup>
2	80	12	35%

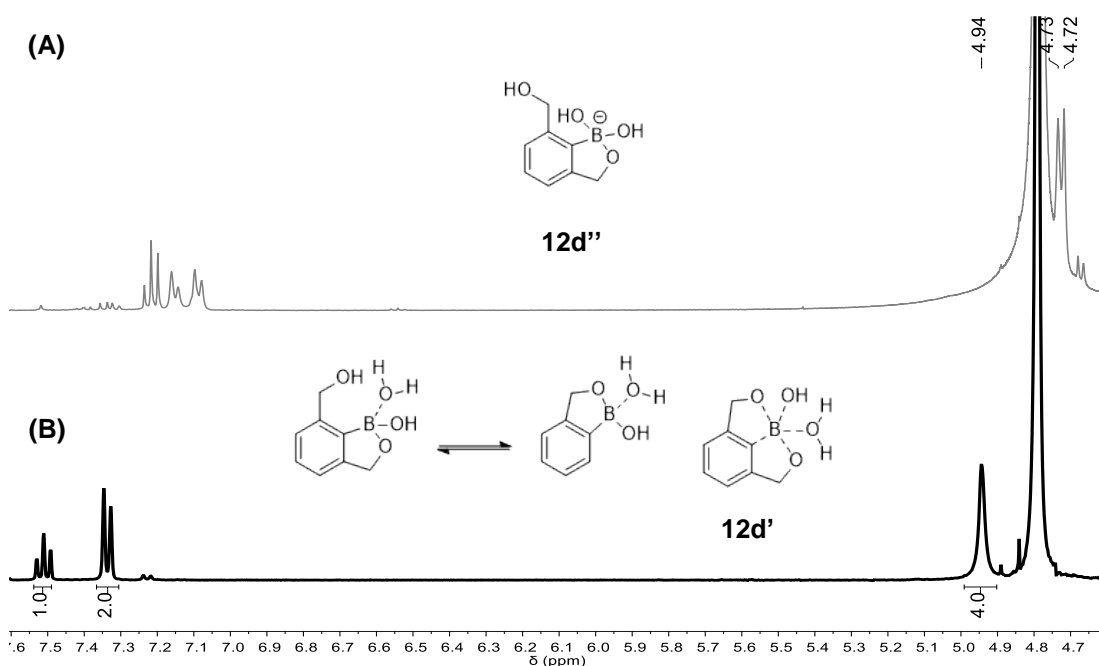
<sup>a</sup> O material de partida não foi consumido.

A condição 2 foi então aplicada de forma sequencial *one pot* após a etapa de hidrólise básica, de forma a obter-se o produto **12d** em rendimento superior (Esquema 24) comparativamente à hidrólise ácida isolada.



**Esquema 24.** Síntese total do 6-hidróxi-metil-benzoxaborol.

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12d** apresentou algumas peculiaridades frente aos demais isômeros **12a-c**. Em  $\text{D}_2\text{O}$ , verificou-se a equivalência entre os hidrogênios metilênicos em 4,94 ppm (que possuem integral para 4 H). Observou-se também equivalência para os hidrogênios da porção aromática em 7,36 ppm (que possuem integral para 2 H) (Figura 13b). Sugere-se que a equivalência observada é resultado de um equilíbrio de troca rápida da coordenação das hidroxilas no átomo de boro, em que ao final da análise detecta-se uma média das formas em equilíbrio (Figura 13b - **12d'**), conforme foi investigado por Zhou e colaboradores.<sup>31</sup> Tal resultado reforça a proposta anterior em que o átomo de oxigênio da hidroxila benzílica possui orientação adequada para interagir com o orbital  $\delta_{\text{B}-\text{O}}^*$  do boro estabilizando o composto (Esquema 23). Adicionalmente, a solução foi alcalinizada com NaOH para verificar a formação do aduto de Lewis **12d''**, que resulta na quebra da equivalência dos hidrogênios, observando-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  os sinais diferenciados dos hidrogênios metilênicos em 4,72 e 4,73 ppm, e dos hidrogênios aromáticos em 7,09 e 7,15 ppm (Figura 13a).



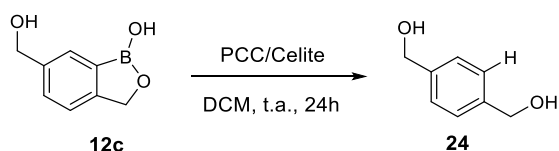
**Figura 13.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12d** em (A)  $\text{D}_2\text{O}$  (B)  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOH}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Curiosamente, observou-se no RMN  $^{13}\text{C}$  que após um longo período o aduto de Lewis **12d''** mantém equilíbrio com a forma neutra **12d**.

### 4.3 Oxidação de benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos

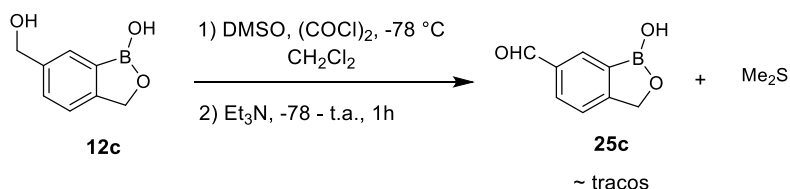
Paralelamente à síntese dos compostos benzoxaborólicos hidróxi-metil substituídos **12a-d** foram avaliadas diferentes metodologias tendo em vista a oxidação do álcool benzílico a aldeído.

No primeiro teste foi utilizado PCC/Celite, segundo a metodologia de Zhou relatada anteriormente.<sup>16</sup> Ao término da reação obteve-se o subproduto de protodeborilação **24** (Esquema 25). Na literatura já é descrito que meios ácidos na presença de metais pesados podem favorecer reações de protodeborilação, logo a natureza da própria oxidação com PCC serve de condição para formação de **24**.<sup>32</sup> Tal resultado também está de acordo com o reportado por Tomsho<sup>33</sup> e colaboradores, que também observaram a falta de reprodutibilidade associada à oxidação de **12c** com PCC.



**Esquema 25.** Tentativa de oxidação do benzoxaborol **12c** com PCC.

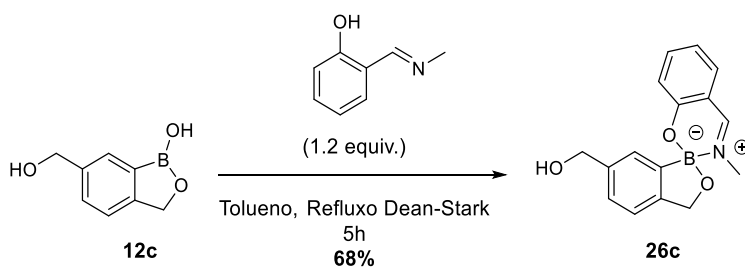
Estudou-se por último a oxidação direta dos núcleos obtidos **12a-d** à função aldeído, através de metodologias mais brandas como oxidação de Swern (Esquema 26).<sup>34</sup> Embora constatado sensorialmente o forte odor de Me<sub>2</sub>S liberado durante a oxidação, obteve-se apenas traços do produto desejado **25c**. Atribui-se o resultado à baixa solubilidade do núcleo **12c** em DMSO e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, assim limitando a etapa de transferência do reagente para a solução de cloreto de clorosulfodimetila, responsável pela oxidação do álcool benzílico.



**Esquema 26.** Oxidação de Swern de **12c**.

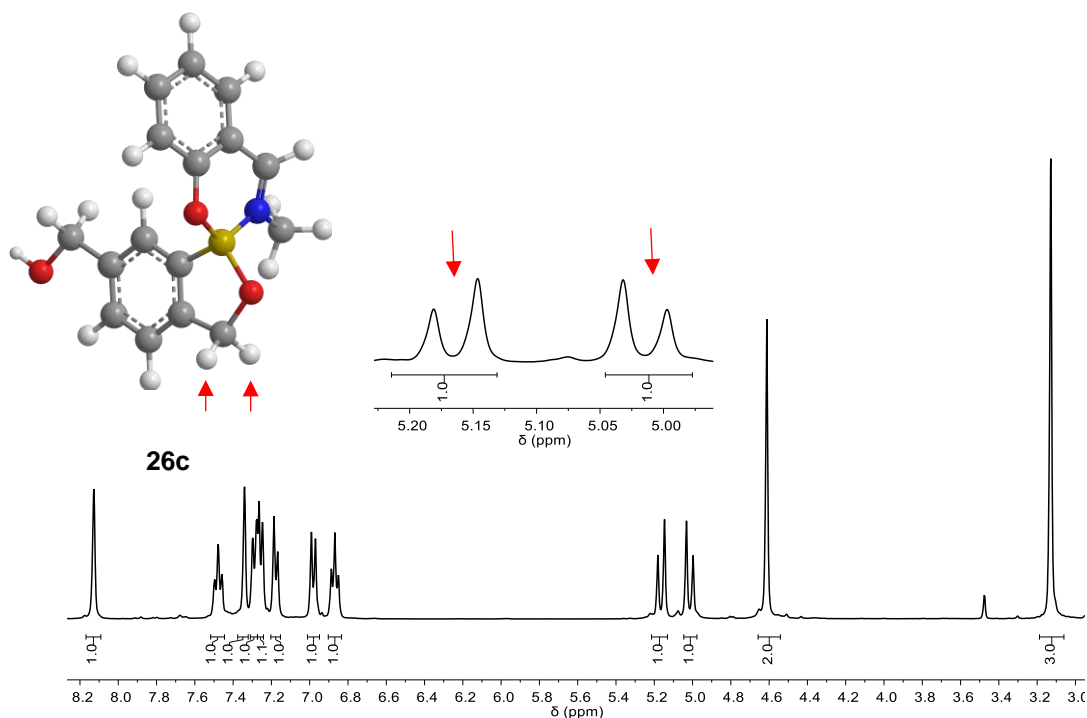


Para contornar os problemas de solubilidade de **12c**, que limitam a sua funcionalização, optou-se por realizar a proteção do átomo de boro com salicilimina, sintetizada facilmente a partir da condensação entre salicilaldeído e metilamina.<sup>33</sup> O aduto **26c** foi obtido com rendimento de 68% após lavagem com hexano, sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna (Esquema 27).



**Esquema 27.** Proteção do benzoxaborol **12c** com salicilimina.

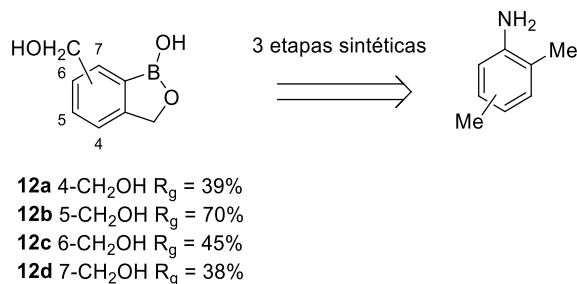
A síntese do aduto **26c** foi confirmada por RMN <sup>1</sup>H pela presença do sinal dos hidrogênios benzílicos diastereotópicos em 5,01 e 5,14 ppm na forma de dupletos, devido ao fato de estarem adjacentes ao estereocentro originado no átomo de boro, resultando no acoplamento geminal (Figura 14). O sinal também indica que os pares de elétrons do nitrogênio então coordenados de forma fixa no átomo de boro, formando a estrutura zwitteriônica **26c**.



**Figura 14.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **26c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

## 5. CONCLUSÕES

Ao longo desse trabalho foi desenvolvido uma nova metodologia de síntese de benzoxaboróis hidróxi-metil-substituídos, partindo-se de reagentes comercialmente disponíveis a baixo custo, envolvendo apenas três simples etapas sintéticas. A metodologia se mostrou versátil, podendo ser aplicada na obtenção dos demais isômeros hidróxi-metil-substituídos **12a-d**.<sup>29</sup>



**Esquema 28.** Versatilidade da nova rota sintética de benzoxaboróis-substituídos.

Através da nova rota sintética descobriu-se o intermediário **23**, inédito na literatura, podendo ser um raro exemplo de composto contendo boro em seu estado hipervalente (pentacoordenado). Para comprovar o estado hipervalente **22** sugerido para **23**, pretende-se obter se possível seu monocristal para análise de DRX. Alternativamente é possível também provar o estado proposto através do deslocamento químico do boro no espectro de RMN <sup>11</sup>B em diferentes temperaturas. Ressalta-se que até o momento a biblioteca de compostos contendo boro hipervalente é restrita a poucos exemplos e também são poucos os estudos publicados sobre o tema.

## 6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### Equipamentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em diferentes soluções de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  e  $\text{D}_2\text{O}$  em um espectrômetro Bruker Advance III 400 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são reportados em partes por milhão (ppm), utilizando como referência os núcleos dos próprios solventes não-deuterados residuais para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e os núcleos dos próprios solventes deuterados para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , segundo determinação prévia na literatura.<sup>35</sup> As multiplicidades são denotadas como s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo dubleto de dubleto), t (triplete), td (triplete de dubleto), q (quarteto), qn (quinteto), m (multiplete); e as constantes de acoplamento ( $J$ ) são expressos em Hz. Os sinais dos carbonos ligados diretamente ao átomo de boro (C-B) não foram detectados devido a diminuição de seu tempo de relaxação  $T_1$  pelo efeito do quadrupolar do boro.<sup>36</sup>

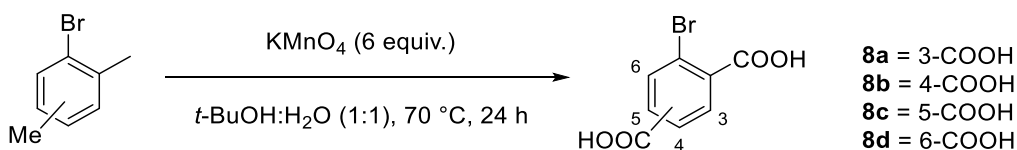
Os dados de espectrometria de massas de alta resolução com ionização *eletrospray* (*High Resolution Mass Spectrometry with Eletrospray Resolution HRMS-ESI*), em modo aniônico na janela de 50-2000 m/z, foram obtidos em um espectrômetro Micromass Q-ToF Micro.

Os espectros de infravermelho (IV-ATR) foram obtidos em um espectrômetro Alpha P da Bruker no modo ATR, e os pontos de fusão determinados em um equipamento Büchi M-565.

### Materiais e Métodos

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas empregando sílica gel 60 (70-230 mesh). As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de alumínio com 0,2 mm de sílica gel 60F-254. Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. A nomenclatura dos compostos foi dada através do programa ChemBioDraw Ultra 14.0 (ChemBioOffice 2014).

## 6.1 Procedimento geral para oxidação de bromo-xilenos.



À uma solução contendo bromo-xileno correspondente (5 mmol) em 20 mL de uma mistura 1:1 de H<sub>2</sub>O e *t*-BuOH, adicionou-se lentamente KMnO<sub>4</sub> (15 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C e mantida em agitação por 2 h. Após, o sistema foi resfriado a t.a. e adicionou-se lentamente uma segunda porção de KMnO<sub>4</sub> (15 mmol), e a reação foi novamente aquecida a 70 °C, e mantida em agitação por mais 22 h. Ao término do período, a reação foi resfriada a t.a., filtrada em funil de Büchner, e o sólido lavado com 50 mL de H<sub>2</sub>O. O filtrado foi então concentrado em rotaevaporador à aproximadamente 30 mL, e acidificado com HCl conc. (± 1,5 mL) até pH ≈ 1. O produto foi então extraído em AcOEt (3x 50 mL), a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi utilizado posteriormente sem necessidade de purificação.

### 6.1.1 Ácido 3-bromoftálico (**8a**)

Sólido branco. Rendimento 90%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,48 (sl, 2H); 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

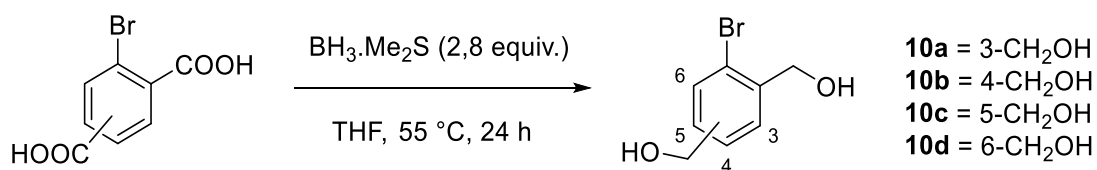
### 6.1.3 Ácido 2-bromo-tereftálico (**8c**)

Sólido branco. Rendimento 93%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,63 (sl, 2H); 8,14 (s, 1H); 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

### 6.1.3 Ácido 2-bromoisoftálico (**8d**)

Sólido branco. Rendimento 94%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,57 (s, 2H); 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,55 – 7,49 (m, 1H).

## 6.2 Procedimento geral para redução dos ácidos 10a-d.



À uma solução contendo o ácido carboxílico correspondente (15 mmol) em 30 mL de THF seco sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se lentamente BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S (39 mmol). A reação permaneceu em agitação a 55 °C sob atmosfera inerte por 24 h. Ao término do período, adicionou-se HCl 1M até cessar o borbulhamento, e mais 35 mL de H<sub>2</sub>O. O produto foi então extraído em AcOEt (4x75 mL), lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (aq.) saturada (3x30 mL), e a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi utilizado posteriormente sem necessidade de purificação.

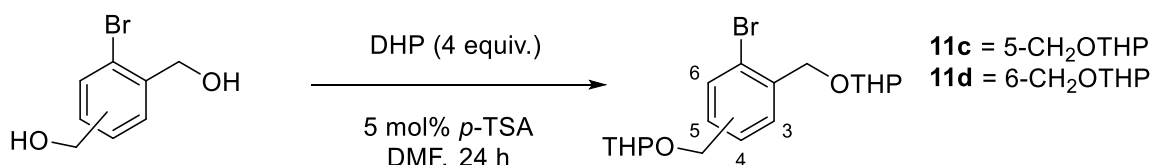
### 6.2.3 (2-bromo-1,4-fenileno)dimetanol (**10c**)

Líquido transparente. Rendimento 96%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H); 5,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 4,52 – 4,45 (m, 4H).

### 6.2.4 (2-bromo-1,3-fenileno)dimetanol (**10d**)

Sólido branco. Rendimento 68%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 – 7,15 (m, 2H); 5,40 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H).

### 6.3 Procedimento geral para proteção dos álcoois benzílicos 10c e 10d.



A uma solução contendo o álcool benzílico correspondente (12 mmol) em DMF (35 mL), foi adicionado DHP (48 mmol) e *p*-TSA (0.6 mmol). A reação permaneceu em agitação a t.a. durante 24 h. Ao término do período, foi adicionado 50 mL de solução de NaHCO<sub>3</sub> (aq.) saturada, e o produto foi extraído em Et<sub>2</sub>O (3x50 mL), lavado com solução de NaCl (aq.) saturado (3x50 mL), e a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando DCM como eluente.

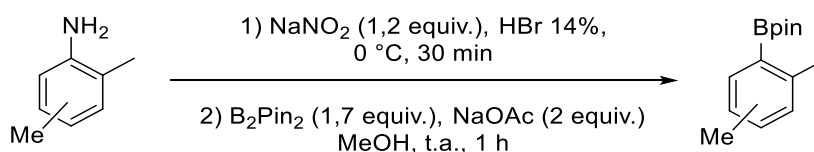
#### 6.3.1 2,2'-(((2-bromo-1,4-fenileno)bis(metileno)))bis(oxi)bis(tetraidro-2*H*-pirano) (**11c**)

Líquido transparente. Rendimento 79%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H); 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,81 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 4,77 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H); 4,74 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 4,69 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 3,95 – 3,85 (m, 2H); 3,60 – 3,50 (m, 2H); 1,94 – 1,50 (m, 12H).

#### 6.3.2 (2,2'-(((2-bromo-1,3-fenileno(metileno)))bis(oxi)))bis(tetraidro-2*H*-pirano) (**11d**)

Sólido branco. Rendimento 88%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 – 7,40 (m, 1H); 7,36 – 7,29 (m, 1H); 4,85 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H); 4,78 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H); 4,61 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H); 3,97 – 3,87 (m, 2H); 3,65 – 3,50 (m, 2H); 1,95 – 1,46 (m, 12H).

## 6.4 Procedimento geral para diazotação/borilação de anilinas.



À uma mistura de anilina (2 mmol), HBr 14% (4 mL) e metanol (4 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se lentamente uma solução de NaNO<sub>2</sub> (2,4 mmol) em água (1,6 mL) cuidando para temperatura não ultrapassar 0 °C. A reação permaneceu em agitação durante 30 minutos a 0 °C. Ao término do período, a solução reacional foi adicionada em pequenas porções em outro balão contendo B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (3,4 mmol), NaOAc (4 mmol) e metanol (8 mL) em agitação à temperatura ambiente. O sistema reacional permaneceu em agitação durante 1 h à temperatura ambiente. Após o excesso de metanol foi removido à pressão reduzida, e adicionou-se 20 mL de água destilada. O produto foi então extraído em DCM (3x20 mL), e a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (99:01).

### 6.4.1 2-(2,3-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**15a**)

Óleo laranja. Rendimento: 73%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,13 – 7,04 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 1,35 (s, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,2; 136,6; 133,6; 132,4; 125,0; 83,6; 25,0; 20,6; 18,6; (sinal C-B não observado). R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,62 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e U.V. 254 nm como revelador.

### 6.4.2 2-(2,4-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**15b**)

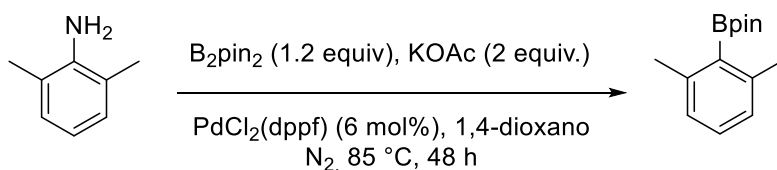
Óleo laranja. Rendimento: 78%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,02 – 6,95 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,33 (s, 13H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,1; 141,0; 136,2; 130,9; 125,7; 83,4; 25,0; 22,3; 21,6; (sinal C-B não observado). R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,74 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e U.V. 254 nm como revelador.

### 6.4.3 2-(2,5-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**15c**)

Óleo laranja. Rendimento 78%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,13 (dd,  $J = 7,7; 1,5$  Hz, 1H); 7,06 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 2,49 (s, 3H); 2,31 (d,  $J = 10,2$  Hz, 3H); 1,34 (s, 13H); (C-B não observado). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,8; 136,5; 134,0; 131,7; 129,9; 83,5; 25,0; 21,8; 20,9; (sinal C-B não observado). Rf ( $\text{SiO}_2$ ) = 0,85 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e U.V. 254 nm como revelador.



## 6. 5 Borilação de Miyaura da 2,6-dimetil anilina



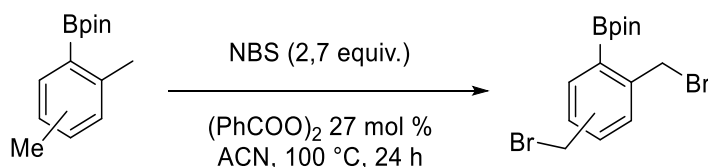
Em um Schlenk contendo a 2,6-dimetilanilina (2 mmol), KOAc (4 mmol) e PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,12 mmol) sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se 1,4-dioxano (10 mL) previamente deaerado. O sistema reacional permaneceu em agitação a 85 °C por 48 h. Ao término do período, o excesso de 1,4-dioxano foi removido à pressão reduzida, e adicionou-se 20 mL de água destilada. O produto foi então extraído em DCM (3x20 mL), e a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (99:01).<sup>a</sup>

### 6.5.1 2-(2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**15d**)

Sólido branco. Rendimento 80%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,40 (s, 6H); 1,39 (s, 12H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,8; 129,3; 126,5; 83,7; 25,1; 22,3; (sinal C-B não observado). R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,52 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e U.V. 254 nm como revelador.

<sup>a</sup> Recomenda-se realizar a reação acima de 2 mmol para melhores rendimentos.

## 6.6 Procedimento geral para bromação benzílica de boronatos arílicos.



Em um Schlenk purgado em atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se o ariboronato de partida (1 mmol), ACN deaerada <sup>a</sup> (10 mL), NBS (2,7 mmol), peróxido de benzoíla (0,27 mmol), e o sistema permaneceu em agitação a 100 °C durante 24 h.<sup>b</sup> Ao término do período, o excesso de ACN foi removida à pressão reduzida, e adicionou-se DCM (25 mL). O produto foi lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x25 mL), a fase orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi utilizado posteriormente sem necessidade de purificação.

### 6.6.1 2-(2,3-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**16a**)

Óleo âmbar. Rendimento 84%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (dd, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 7,42 (dd, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 1,37 (s, 12H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,9; 137,3; 136,8; 133,7; 128,3; 84,0; 30,5; 28,8; 24,8; (sinal C-B não observado). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2980, 1371, 1348, 1321, 1143, 966, 858, 665. HRMS (ESI) *m/z* valor calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BBr<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 386,9772; encontrado 386,9774.

### 6.6.2 2-(2,4-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**16b**)

Óleo âmbar. Rendimento 94%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,30 (dd, *J* = 7,7; 1,6 Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 1,36 (s, 12H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,0; 141,0; 137,2; 130,6; 128,2; 84,1; 33,4; 32,8; 25,0; (sinal C-B não observado).

<sup>a</sup> Para reações em baixa escala, a ACN foi deaerada borbulhando N<sub>2</sub> em um balão em ultrassom durante 30 minutos. Reações em maiores escalas recomenda-se deaerar a ACN em refluxo sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 1 h.

<sup>b</sup> É necessário ter um rígido controle das condições reacionais descritas afim de evitar a formação de subprodutos indesejáveis, e garantir maior reprodutibilidade.

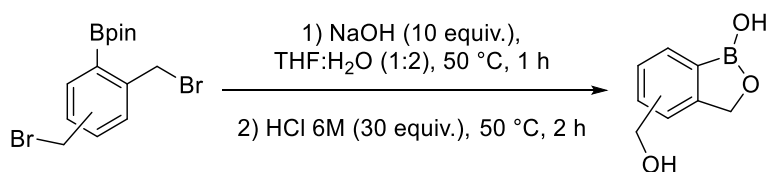
### 6.6.3 2-(2,5-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**16c**)

Óleo âmbar. Rendimento 95%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,44 (dd,  $J = 7,9; 2,1$  Hz, 1H); 7,37 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 1,37 (s, 12H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,6; 137,2; 137,0; 132,1; 130,8; 84,2; 33,3; 33,0; 25,0 (sinal C-B não observado); IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3016, 1346, 1215, 1139, 852, 756. HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BBr}_2\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  386,9772: encontrado 386,9775.

### 6.6.4 2-(2,6-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano(**16d**)

Sólido amarelado; Rendimento 91%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 – 7,27 (m, 3H); 4,82 (s, 4H); 1,47 (s, 12H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,3; 130,6; 130,0; 84,4; 34,1; 25,3; (sinal C-B não observado).

## 6.7. Procedimento geral para síntese dos (hidróxi-metil)-benzoxaboróis.



À uma solução do arilboronato de partida (0,25 mmol) em THF (0,35 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (2,5 mmol) em água (0,65 mL), e a reação permaneceu em agitação magnética a 50 °C durante 1 h. Após, adicionou-se lentamente HCl 6M (1,25 mL), e o sistema reacional permaneceu em agitação magnética a 50 °C por mais 2 h. Ao término da reação, o produto foi extraído em AcOEt (3x10 mL), seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrado. O solvente foi removido à pressão reduzida, e o excesso de pinacol foi removido por destilação azeotrópica com água (3x 2 mL). O produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente um gradiente de 0-5% de MeOH em DCM.

### 6.7.1 4-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (**12a**)

Sólido branco. P.F.: 257 °C (decomposição). Rendimento 63% (após 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,60 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 153,3; 135,9; 130,4; 130,3; 128,5; 71,5; 62,9; (sinal C-B não observado). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2940, 2880, 1965, 1933, 1857, 1605, 1437, 1414, 1013. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BO<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup> 163,0572: encontrado 163,0577. R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,30 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO<sub>4</sub> e U.V. 254 nm como agentes reveladores.

### 6.7.2 5-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (**12b**)

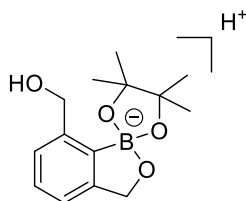
Sólido branco. Rendimento 95% (após 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,06 (sl, 1H); 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,23 (sl, 1H); 4,96 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154,1; 145,4; 130,2; 125,2; 119,0; 69,9; 63,0 (sinal C-B não observado). R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,20

empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de  $\text{KMnO}_4$  e U.V. 254 nm como agentes reveladores.

#### 6.7.3 6-(hidroximetil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (**12c**)

Sólido branco. Rendimento: 61% (após 2 etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H); 7,37 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,26 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 4,53 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154,5; 141,6; 131,1; 129,8; 122,1; 72,2; 65,2; (sinal C-B não observado).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ) = 0,35 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de  $\text{KMnO}_4$  e U.V. 254 nm como agentes reveladores.

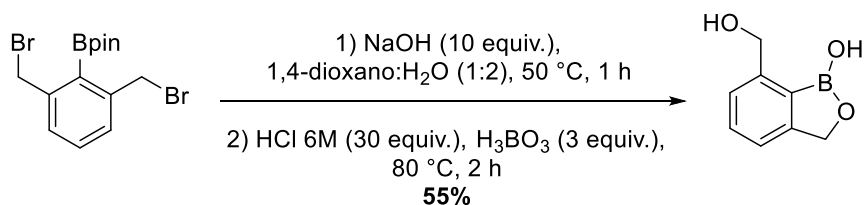
#### 6.7.4 7-(hidroximetil)-4',4',5',5'-tetrametil-3*H*-spiro[benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,2'-[1,3,2]dioxaborolan]-1-uido (**23**)<sup>a</sup>



Sólido branco. Rendimento 43%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,75 (s, 2H); 1,33 (s, 6H); 1,28 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,9; 143,1; 131,0; 125,5; 120,4; 81,3; 76,0; 71,2; 65,6; 25,4; 20,5; (sinal C-B não observado).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ) = 0,45 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de  $\text{KMnO}_4$  e U.V. 254 nm como agentes reveladores.

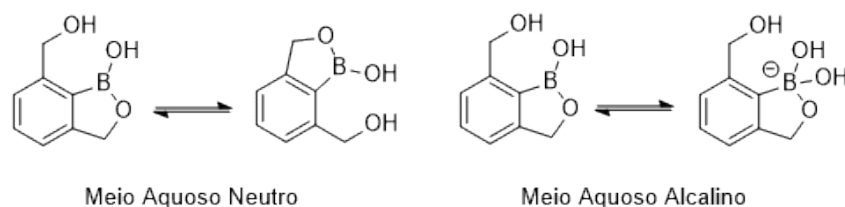
<sup>a</sup> Produto observado quando a reação é realizada partindo-se do aril boronato 2,6-disubstituído.

## 6.8. Procedimento adaptado para síntese do 7-hidróxi-metil benzoxaborol



À uma solução do arilboronato de partida (0,25 mmol) em 1,4-dioxano (0,35 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (2,5 mmol) em água (0,65 mL), e a reação permaneceu em agitação magnética a 50 °C durante 1 h. Após, adicionou-se lentamente HCl 6M (1,25 mL) e H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (0,75 mmol), e o sistema reacional permaneceu em agitação magnética a 80 °C por mais 2 h. Ao término da reação, o produto foi extraído em AcOEt (3x10 mL), seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrado. O solvente foi removido à pressão reduzida, e o excesso de pinacol foi removido por destilação azeotrópica com água (3x2 mL). O produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando um gradiente de 0-5% de MeOH em DCM como mistura eluente.

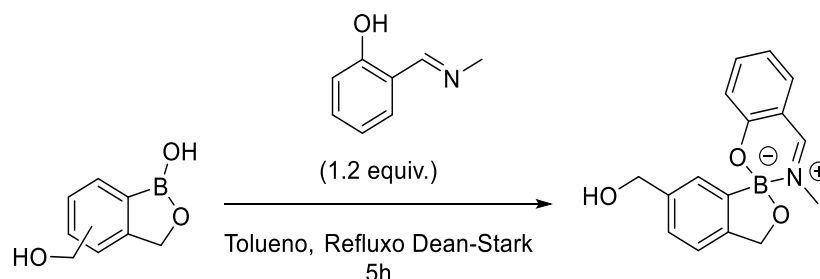
### 6.8.1 7-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (**12d**)



Sólido branco. Rendimento 55%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 4,94 (sl, 4H). RMN <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O+NaOH) δ 147,9; 146,7; 141,0; 140,2; 129,5; 128,7; 127,7; 126,9; 124,3; 120,0; 67,9; 67,2; 63,9; 63,1; (sinal C-B não observado).<sup>a</sup> R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0,33 empregando uma mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO<sub>4</sub> como agente revelador.

<sup>a</sup> Observa-se o equilíbrio entre a forma de aduto de Lewis em meio básico e a forma neutra.

## 6.9 Procedimento geral para proteção de benzoxaboróis.



À solução de tolueno seco (4 mL) e salicilimina<sup>33</sup> (1 mmol), foi adicionado benzoxaborol (1 mmol). A suspensão resultante permaneceu em agitação por 5 h em refluxo Dean-Stark. Ao término do período, o balão reacional foi resfriado, e foram adicionados 3 mL de hexano, e o precipitado centrifugado e lavado com hexano frio (3x1 mL).

### 6.9.1 (3'-metil-3*H*-1 $\lambda^4$ ,3 $\lambda^4$ -spiro[benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,2'-benzo[*e*][1,3,2]oxaborinin]-5-il)metanol (**26b**)

Sólido cor de pêssego. Rendimento 41%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,15 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,49 (ddd,  $J = 8,6; 7,3; 1,8$  Hz, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,31 (dd,  $J = 7,8; 1,8$  Hz, 1H); 7,23 – 7,17 (m, 2H); 7,00 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 6,88 (td,  $J = 7,3; 1,0$  Hz, 1H); 5,14 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H); 5,01 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H); 4,67 (s, 2H); 3,15 (d,  $J = 1,4$  Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162,8; 160,2; 149,5; 140,8; 137,6; 131,1; 128,8; 125,8; 119,8; 119,5; 119,0; 115,6; 72,2; 65,8; 42,94; (sinal C-B não observado).

### 6.9.2 (3'-metil-3*H*-1 $\lambda^4$ ,3 $\lambda^4$ -spiro[benzo[*c*][1,2]oxaborol-1,2'-benzo[*e*][1,3,2]oxaborinin]-6-il)metanol (**26c**)

Sólido cor de pêssego. Rendimento 68%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,13 (s, 1H); 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,26 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,18 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 6,98 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 6,87 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 5,16 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H); 5,01 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 3,13 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162,8; 160,0; 148,4; 139,4; 137,6; 131,1; 127,3; 127,2; 120,8; 119,7; 119,0; 115,6; 72,2; 65,7; 42,8; (sinal C-B não observado).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Kahlert Jan A; Austin Christopher J. D.; Kassiou Michael; Rendina Louis M. The Fifth Element in Drug Design: Boron in Medicinal Chemistry. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66 (10), 1118–1123.
- (2) Leśnikowski, Z. J. Recent Developments with Boron as a Platform for Novel Drug Design. *Expert Opinion on Drug Discovery.* **2016**, 569–578.
- (3) Lücking, U. Sulfoximines: A Neglected Opportunity in Medicinal Chemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52 (36), 9399–9408.
- (4) Adamczyk-Woźniak, A.; Borys, K. M.; Sporzyński, A. Recent Developments in the Chemistry and Biological Applications of Benzoxaboroles. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (11), 5224–5247.
- (5) Dowlut, M.; Hall, D. G. An Improved Class of Sugar-Binding Boronic Acids, Soluble and Capable of Complexing Glycosides in Neutral Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (13), 4226–4227.
- (6) Liu, C. T.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. The Unique Chemistry of Benzoxaboroles: Current and Emerging Applications in Biotechnology and Therapeutic Treatments. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, 22 (16), 4462–4473.
- (7) Rock, F. L.; Mao, W.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Crépin, T.; Zhou, H.; Zhang, Y. K.; Hernandez, V.; Akama, T.; Baker, S. J.; et al. An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-TRNA Synthetase by Trapping TRNA in the Editing Site. *Science (80-. ).* **2007**, 316 (5832), 1759–1761.
- (8) Baker, S. J.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. Boron-Containing Inhibitors of Synthetases. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (8), 4279–4285.
- (9) Hernandez, V.; Crépin, T.; Palencia, A.; Cusack, S.; Akama, T.; Baker, S. J.; Bu, W.; Feng, L.; Freund, Y. R.; Liu, L.; et al. Discovery of a Novel Class of Boron-Based Antibacterials with Activity against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57 (3), 1394–1403.
- (10) Vshyvenko, S.; Clapson, M. L.; Suzuki, I.; Hall, D. G. Characterization of



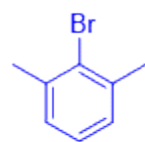
- the Dynamic Equilibrium between Closed and Open Forms of the Benzoxaborole Pharmacophore. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7* (12), 1097–1101.
- (11) Zhdankin, V. V.; Iii, P. J. P.; Zhang, L.; Fix, S.; Kiprof, P. Synthesis and Structure of Benzoboroxoles : Novel Organoboron Heterocycles. **1999**, *40*, 6705–6708.
- (12) Zhang, Y. K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Waterson, D.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Jian, Y. An Efficient Synthesis for a New Class Antimalarial Agent, 7-(2-Carboxyethyl)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaborole. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (30), 3909–3911.
- (13) Zhang, K.-D.; Matile, S. Complex Functional Systems with Three Different Types of Dynamic Covalent Bonds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (31), 8980–8983.
- (14) Zhang, Y.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Waterson, D.; Gamo, F.; Angulo-barturen, I.; et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis and Structure – Activity Relationships of Novel Benzoxaboroles as a New Class of Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (2), 644–651.
- (15) Zhang, Y. K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Ye, L.; Zhou, H.; Waterson, D.; Gamo, F. J.; Sanz, L. M.; et al. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 2: Discovery of Fluoro-Substituted 7-(2-Carboxyethyl)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (3), 1299–1307.
- (16) Ye, L.; Ding, D.; Feng, Y.; Xie, D.; Wu, P.; Guo, H.; Meng, Q.; Zhou, H. Convenient and Versatile Synthesis of Formyl-Substituted Benzoxaboroles. *Tetrahedron* **2009**, *65* (42), 8738–8744.
- (17) Baker, S. J.; Zhang, Y.; Akama, T.; Lau, A.; Zhou, H.; Hernandez, V.; Mao, W.; Alley, M. R. K.; Sanders, V.; Plattner, J. J. Discovery of a New Boron-Containing Antifungal Agent, 5-Fluoro-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaborole (AN2690), for the Potential Treatment of Onychomycosis. *Society* **2006**, *49* (15), 4447–4450.

- (18) Gunasekara, R. W.; Zhao, Y. A General Method for Selective Recognition of Monosaccharides and Oligosaccharides in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (2), 829–835.
- (19) Anne-Florence Tran-Van†, Silas Götz†, Markus Neuburger†, and H. A. W. A Strain Induced Change of Mechanism from a [2 + 2 + 2] to a [2 + 1 + 2 + 1] Cycloaddition Reaction. **2014**, *16* (9), 2410–2413.
- (20) Zhao, C. J.; Xue, D.; Jia, Z. H.; Wang, C.; Xiao, J. Methanol-Promoted Borylation of Arylamines: A Simple and Green Synthetic Method to Arylboronic Acids and Arylboronates. *Synlett* **2014**, *25* (11), 1577–1584.
- (21) Zhang, J.; Wang, X.; Yu, H.; Ye, J. Sandmeyer-Type Reaction to Pinacol Arylboronates in Water Phase: A Green Borylation Process. *Synlett* **2012**, *23* (9), 1394–1396.
- (22) Kochi, J. K. The Mechanism of the Sandmeyer and Meerwein Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (11), 2942–2948.
- (23) Qiu, D.; Zhang, Y.; Wang, J. Direct Synthesis of Arylboronic Pinacol Esters from Arylamines. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1* (4), 422–425.
- (24) Qiu, D.; Jin, L.; Zheng, Z.; Meng, H.; Mo, F.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J. Synthesis of Pinacol Arylboronates from Aromatic Amines: A Metal-Free Transformation. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (5), 1923–1933.
- (25) Cao, S.; Wang, Y.; Peng, X. The Leaving Group Strongly Affects H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Dna Cross-Linking by Arylboronates. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (2), 501–508.
- (26) Liang, Q.; Chen, Y.; Yu, K.; Chen, C.; Zhang, S.; Wang, A.; Wang, W.; Wu, H.; Liu, X.; Wang, B.; et al. Discovery of N-(3-(5-((3-Acrylamido-4-(Morpholine-4-Carbonyl)Phenyl)Amino)-1-Methyl-6-Oxo-1,6-Dihydropyridin-3-yl)-2-Methylphenyl)-4-(Tert-Butyl)Benzamide (CHMFL-BTK-01) as a Highly Selective Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *131*, 107–125.
- (27) McCauley, J. A.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.;

- et al. Discovery of Vaniprevir (MK-7009), a Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (6), 2443–2463.
- (28) De Gracia Lux, C.; Joshi-Barr, S.; Nguyen, T.; Mahmoud, E.; Schopf, E.; Fomina, N.; Almutairi, A. Biocompatible Polymeric Nanoparticles Degrade and Release Cargo in Response to Biologically Relevant Levels of Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (38), 15758–15764.
- (29) Fuscaldo, R. S.; Vontobel, P. H. V.; Boeira, E. O.; Moro, A. V.; da Costa, J. S. Synthesis of Amino- and Hydroxymethyl Benzoxaboroles: Prominent Scaffolds for Further Functionalization. *European J. Org. Chem.* **2019**, 2050–2055.
- (30) Bond, T. F.; Hirano, Y.; Kojima, S.; Yamamoto, Y. A Hypervalent Pentacoordinate Boron Compound with an N-B-N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2123–2131.
- (31) Ye, L.; Ding, D.; Feng, Y.; Xie, D.; Wu, P.; Guo, H.; Meng, Q.; Zhou, H. Convenient and Versatile Synthesis of Formyl-Substituted Benzoxaboroles. **2009**, *65*, 8738–8744.
- (32) Cox, P. A.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; Lloyd-Jones, G. C. Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: PH-Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (29), 9145–9157.
- (33) Gamrat, J. M.; Mancini, G.; Burke, S. J.; Colandrea, R. C.; Sadowski, N. R.; Figula, B. C.; Tomsho, J. W. Protection of the Benzoxaborole Moiety: Synthesis and Functionalization of Zwitterionic Benzoxaborole Complexes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (11), 6193–6201.
- (34) Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. N-Tritylprolinal: An Efficient Building Block for the Stereoselective Synthesis of Proline-Derived Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (25), 9747–9752.
- (35) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512–7515.

- (36) Wrackmeyer, B. Carbon-13 NMR Spectroscopy of Boron Compounds.  
*Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1979**, 12 (4), 227–259.

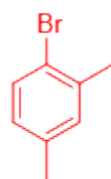
## 8. ANEXOS



1

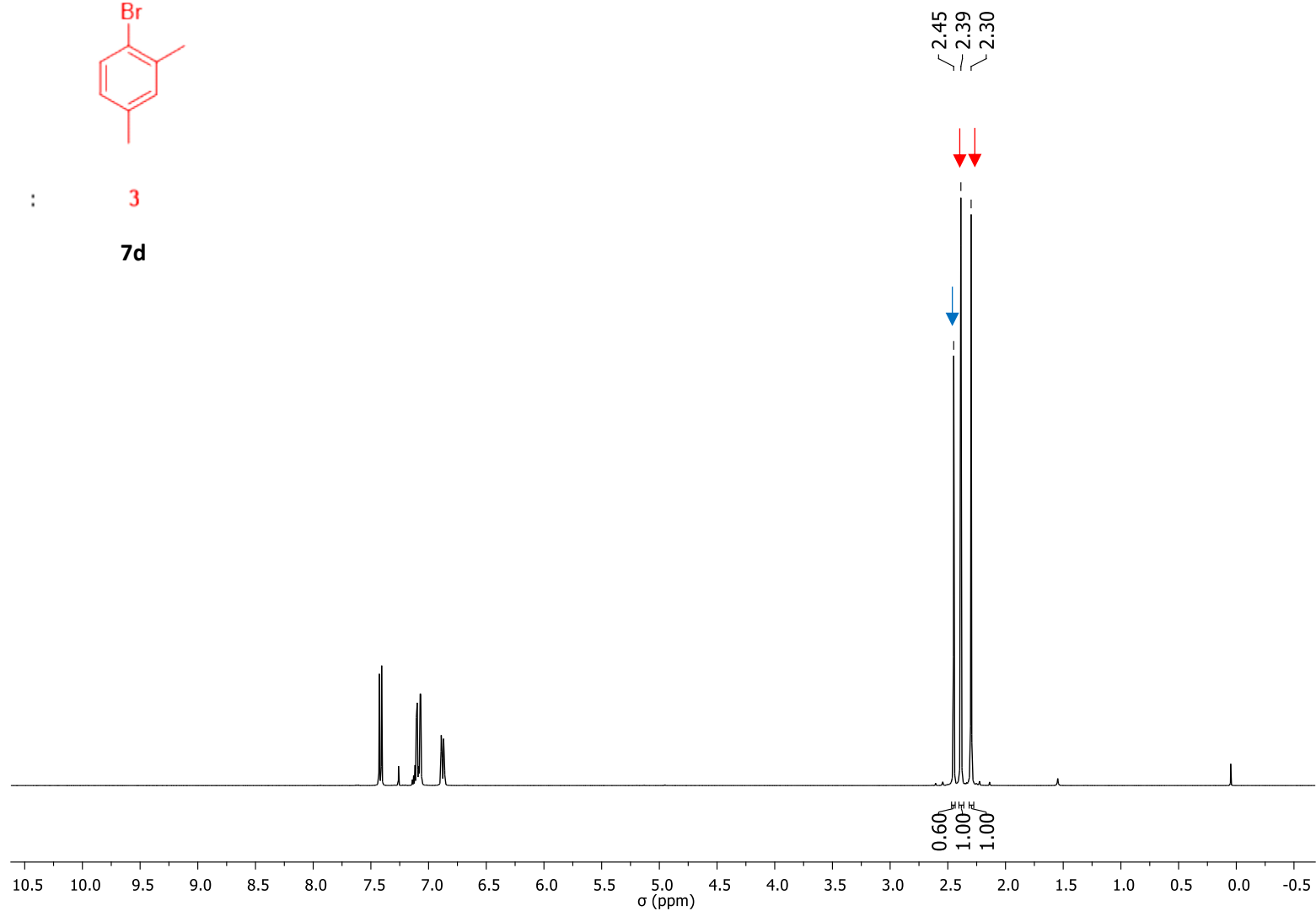
7b

:

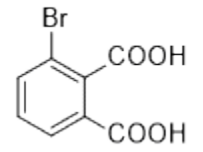
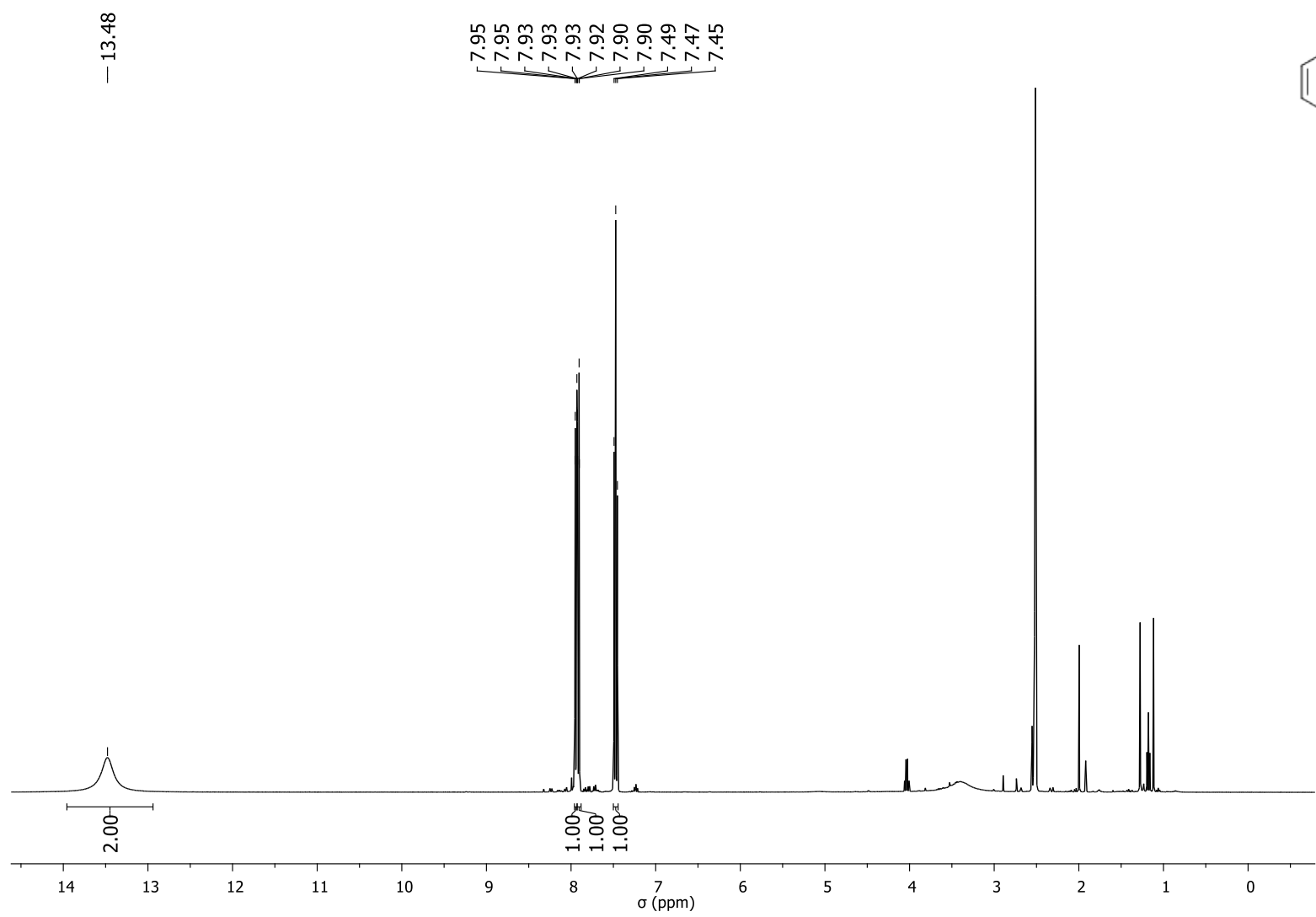


3

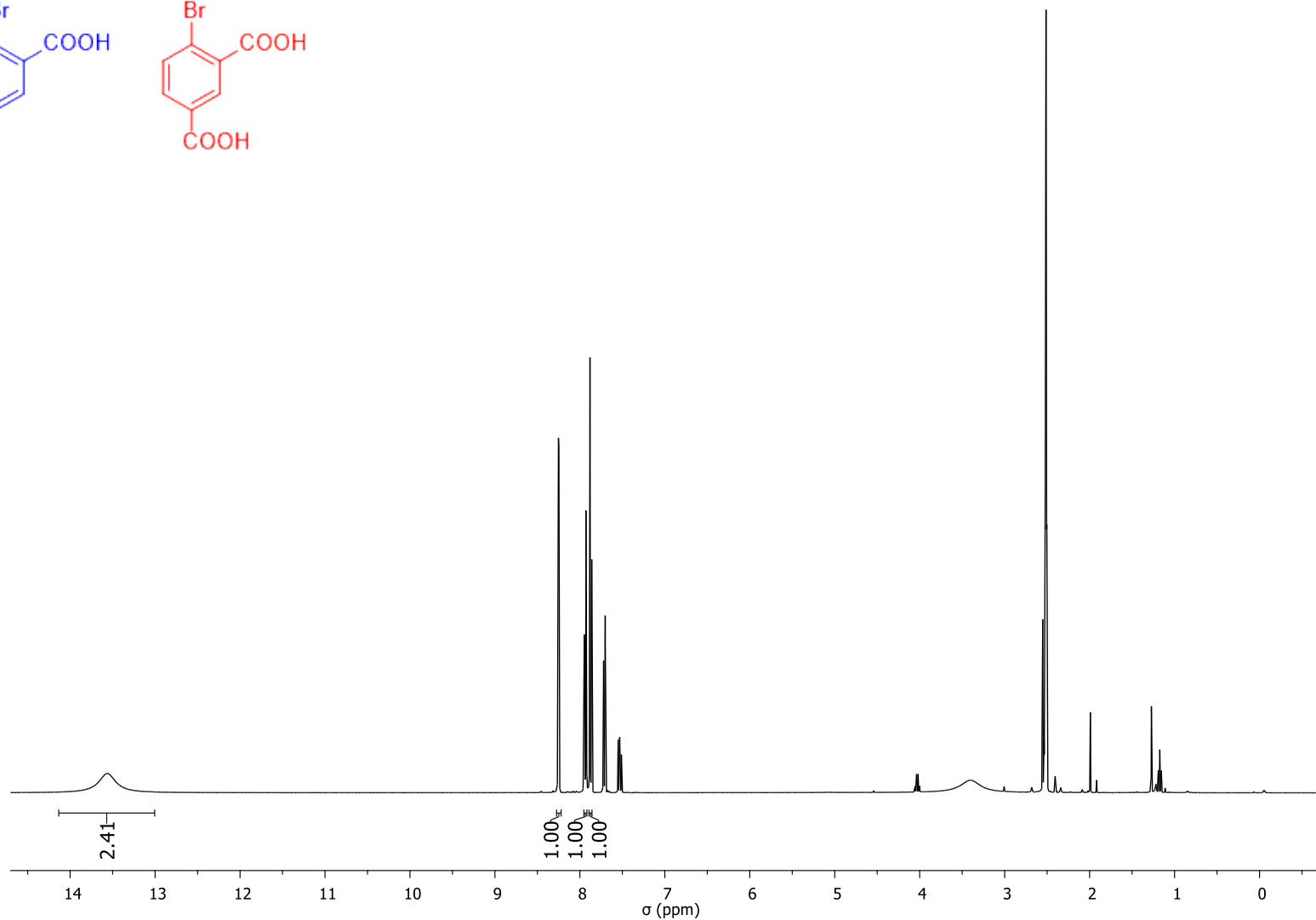
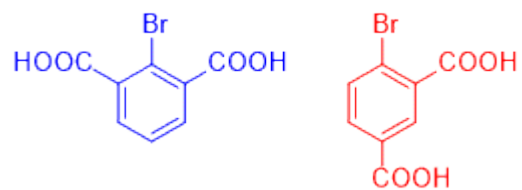
7d



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do material de partida **7b** contaminado com **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

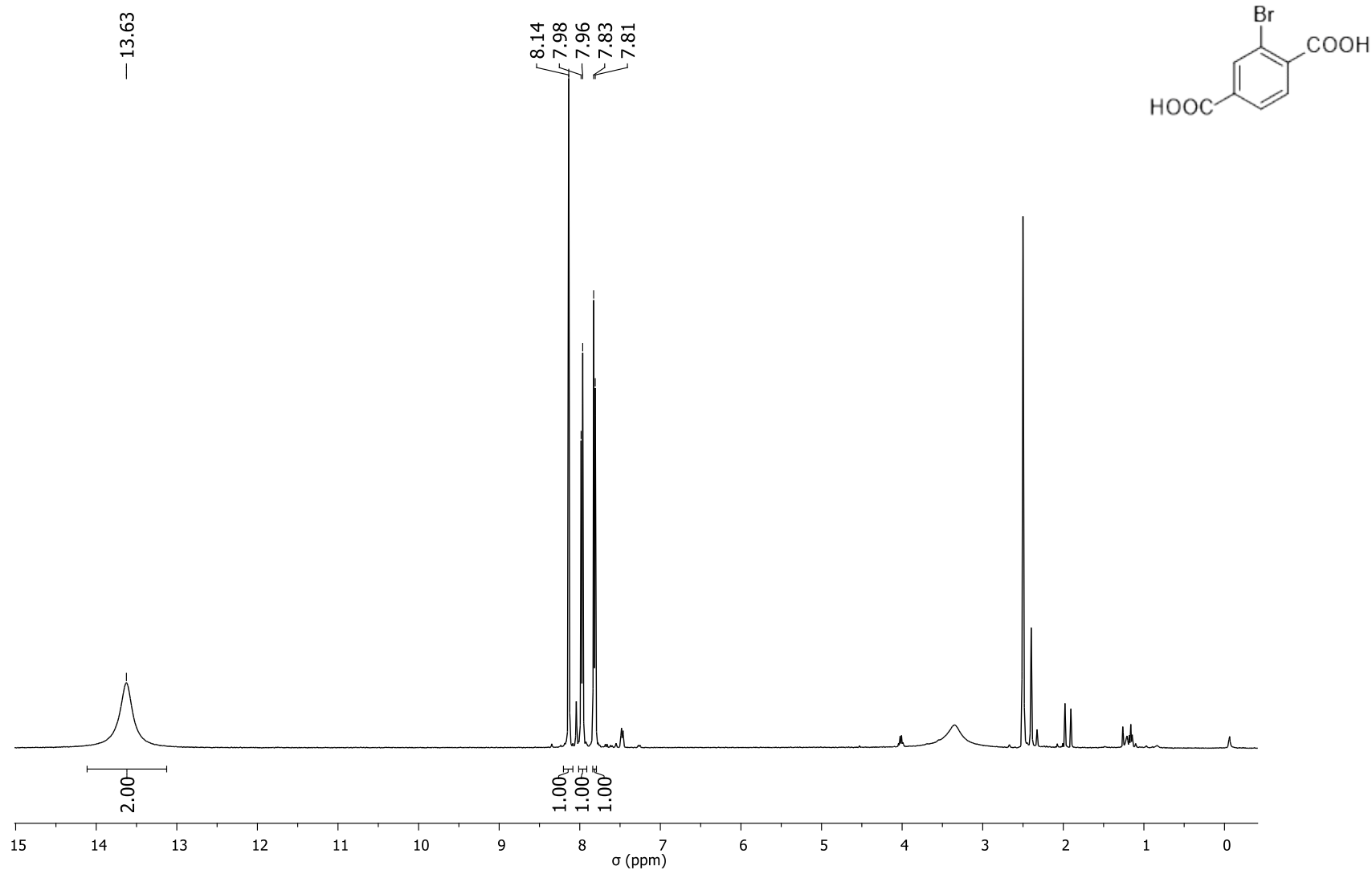


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8a** em DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

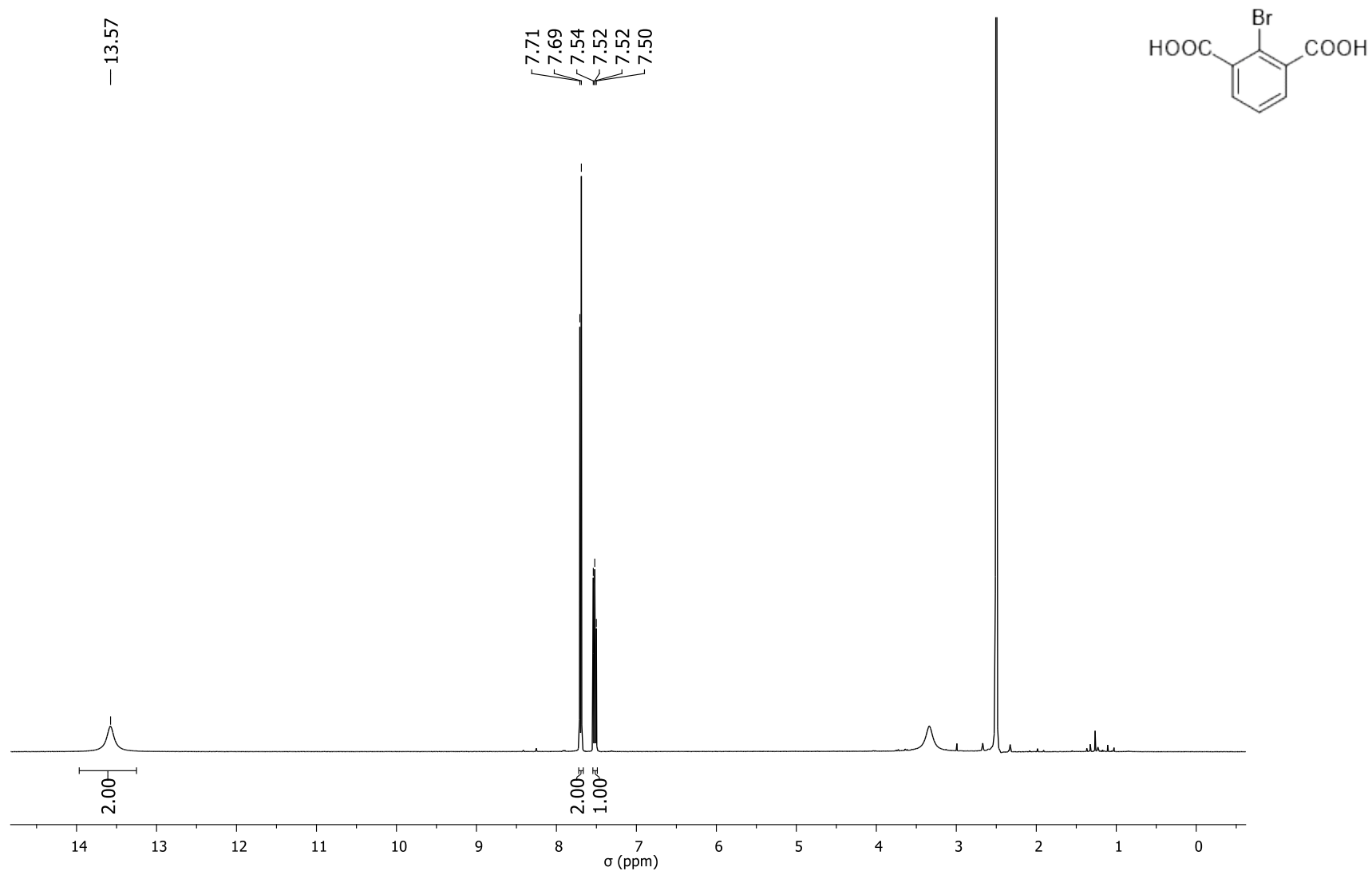


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b** contendo **8d** de impureza em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz.

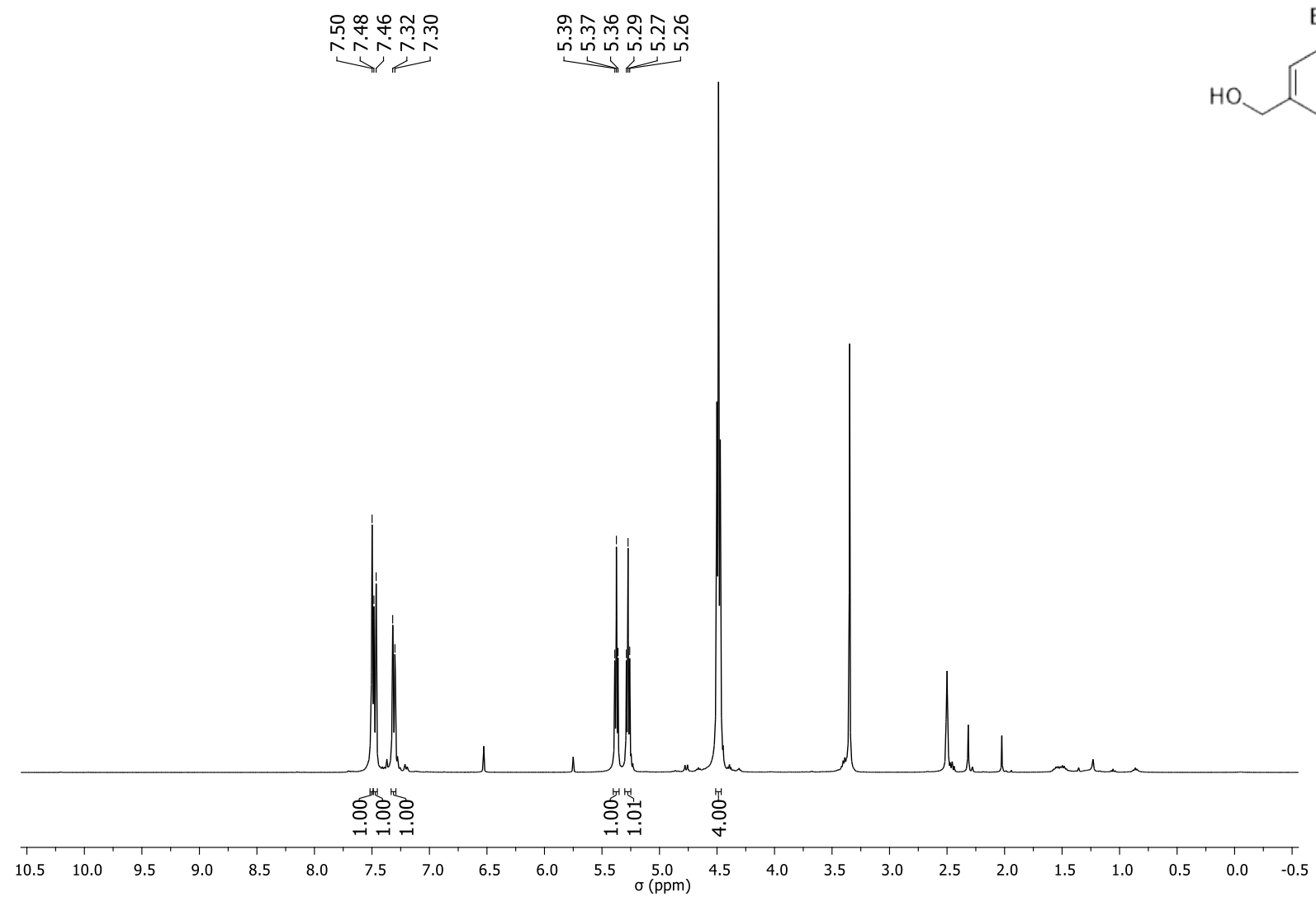




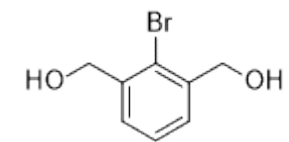
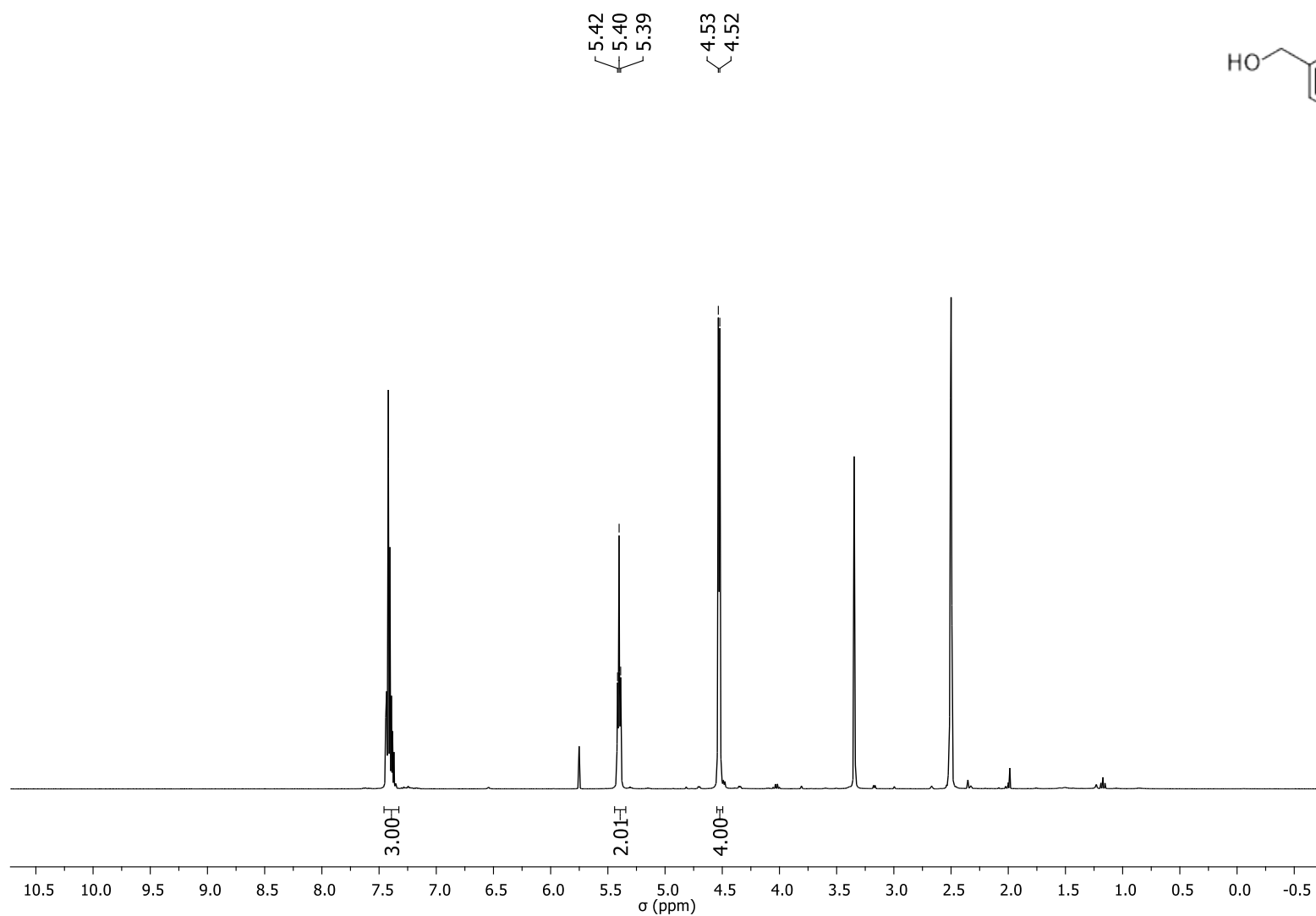
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8c** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.



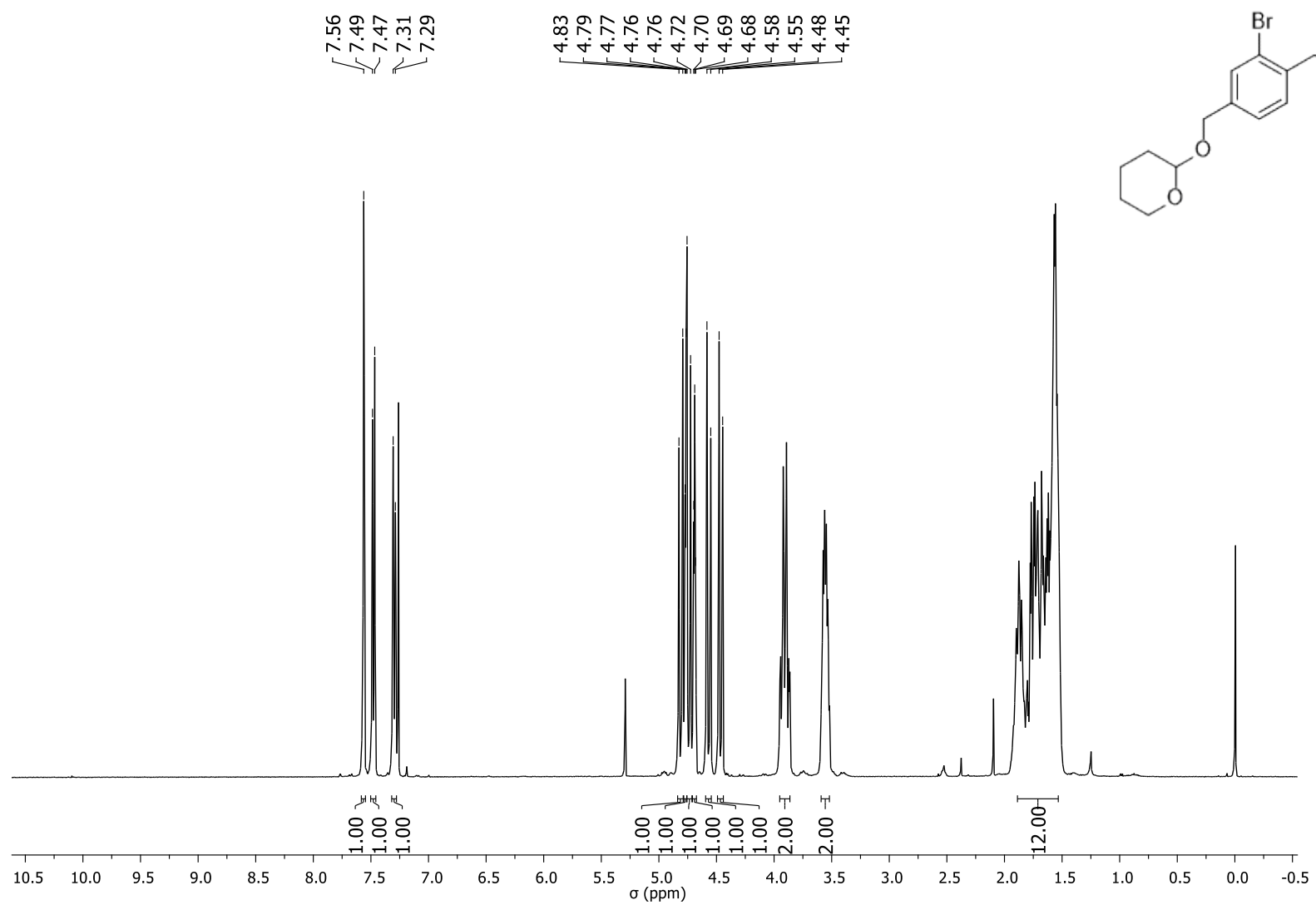
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8d** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.



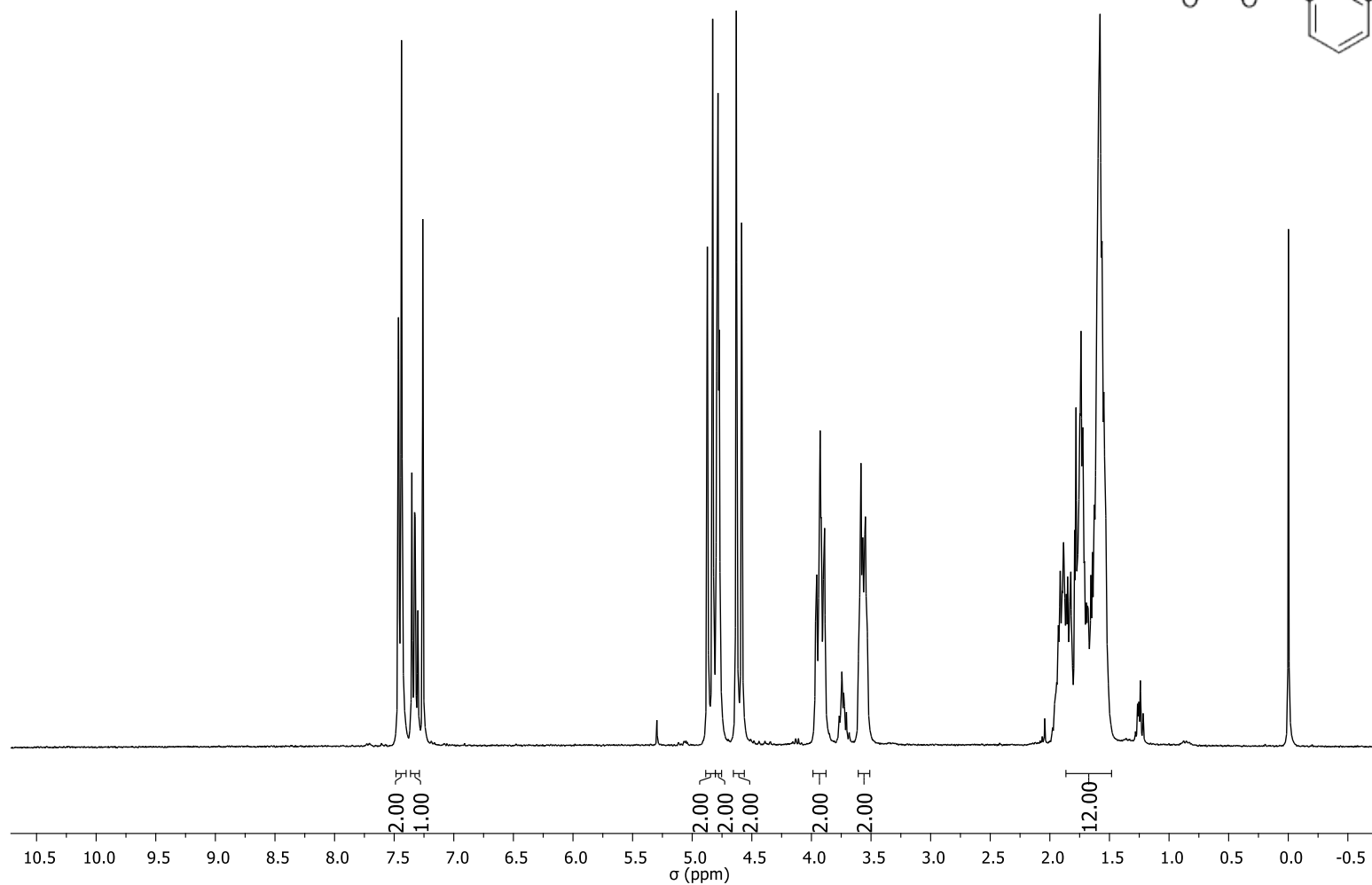
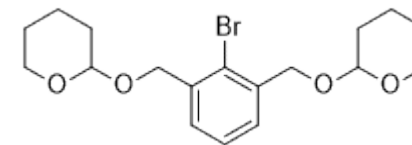
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10c** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.



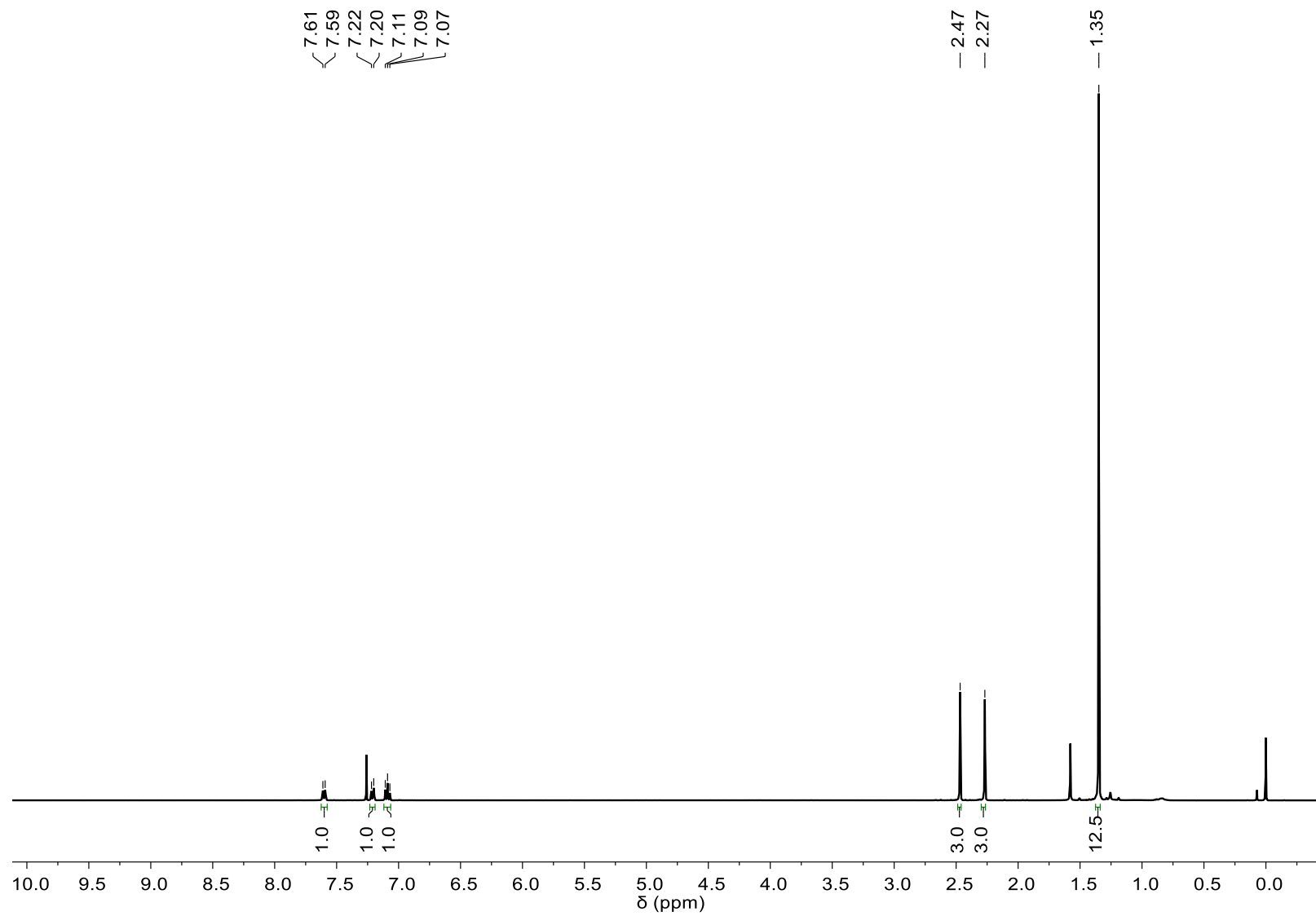
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10d** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.



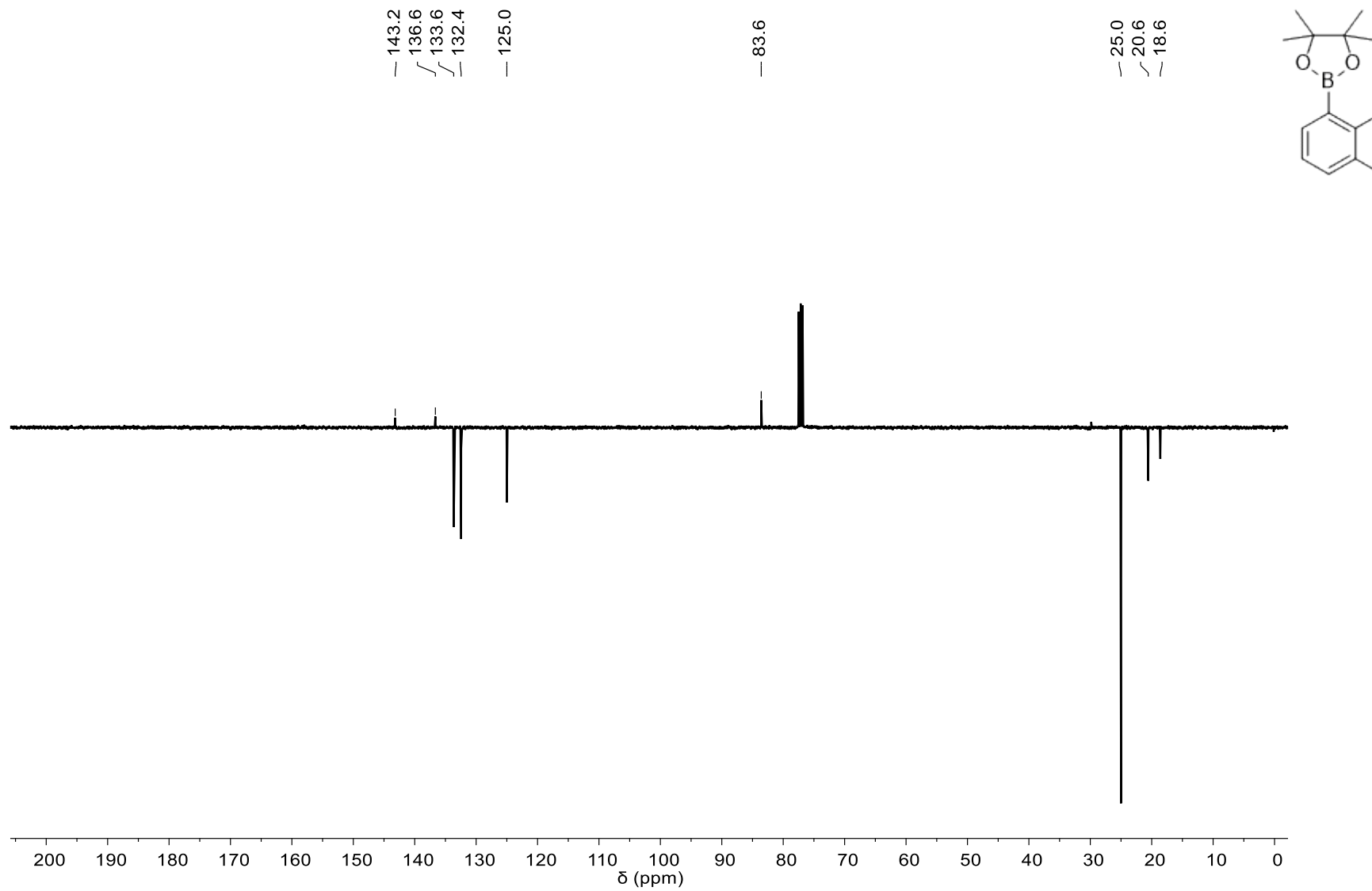
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

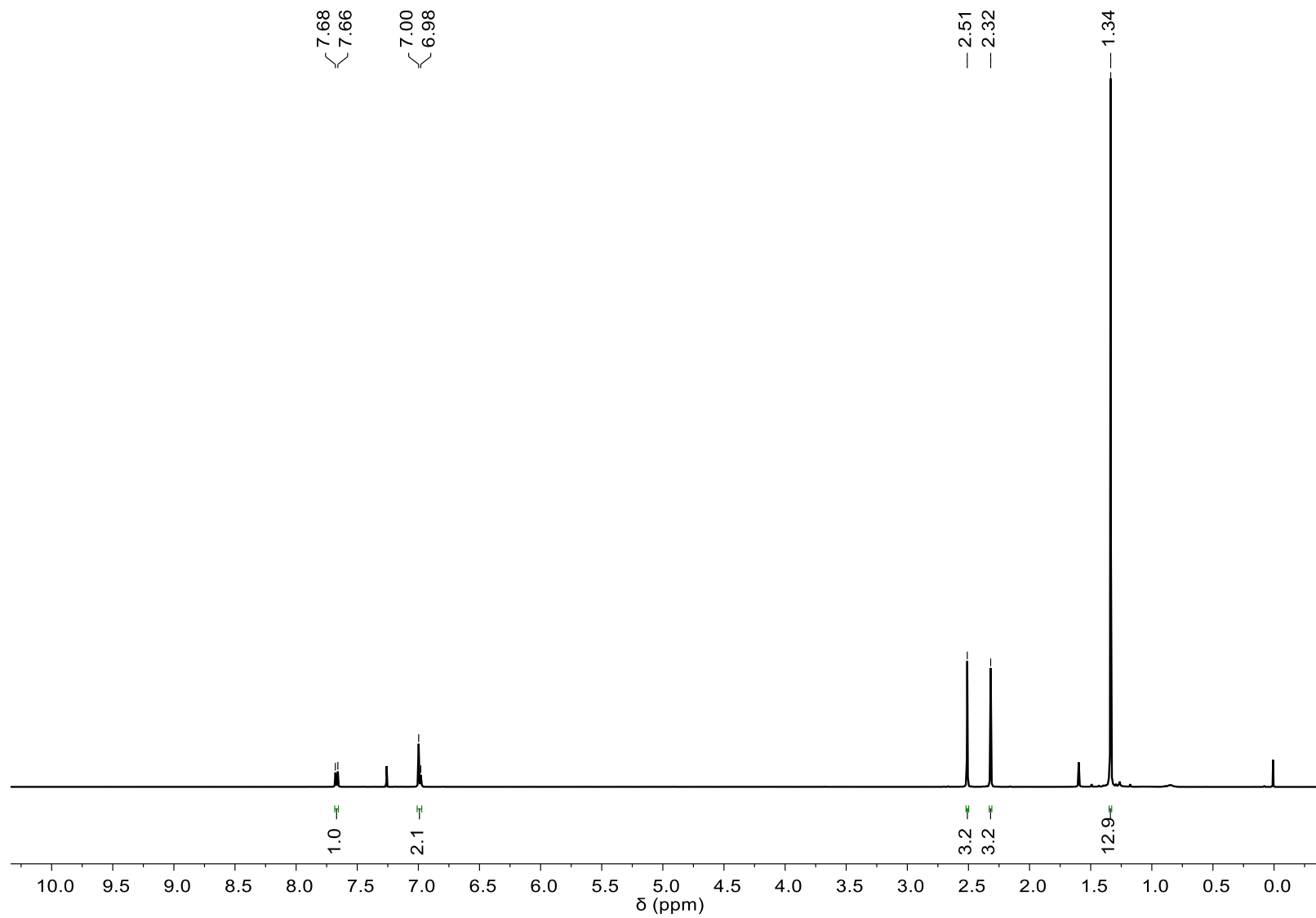


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

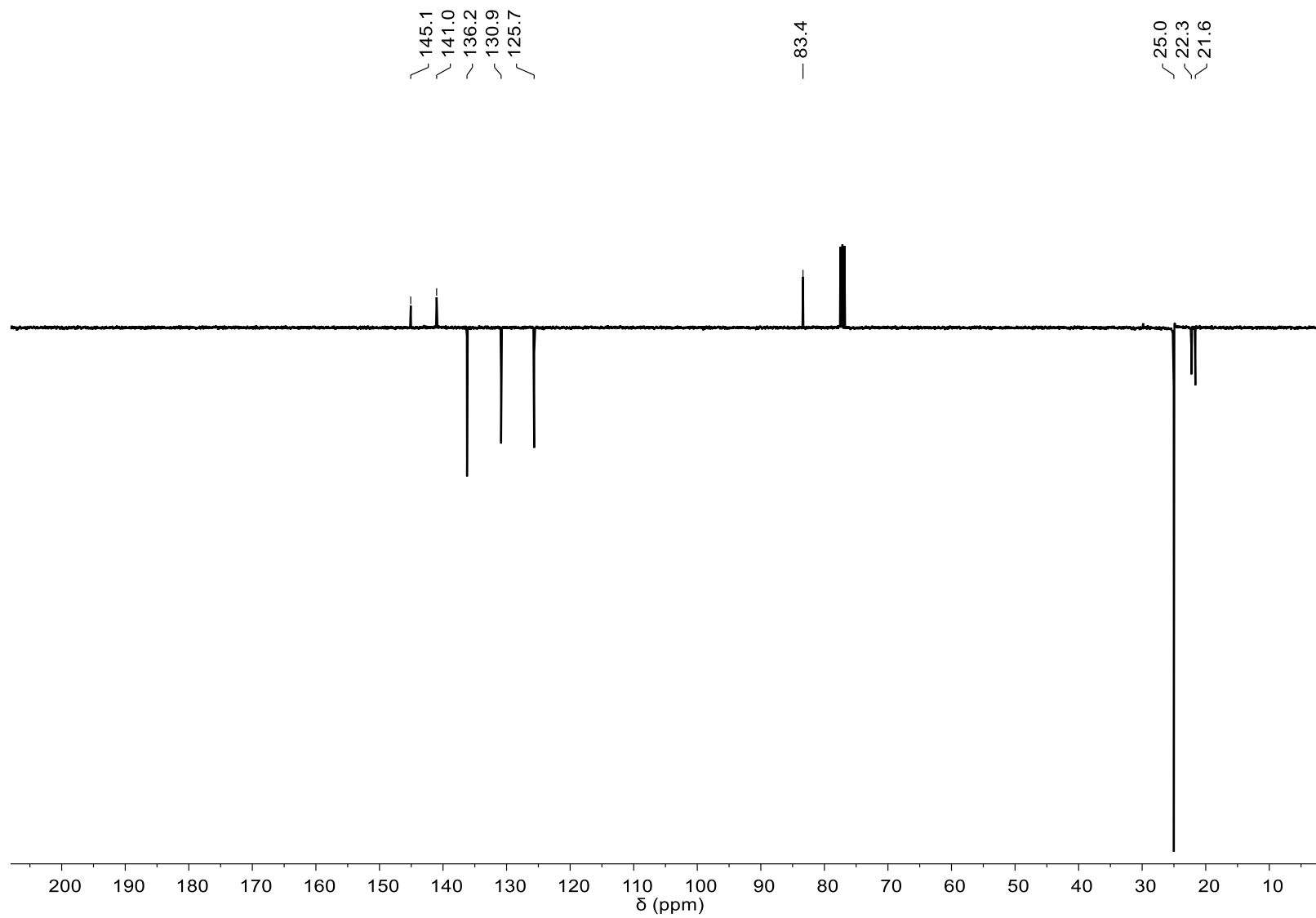


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **15a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

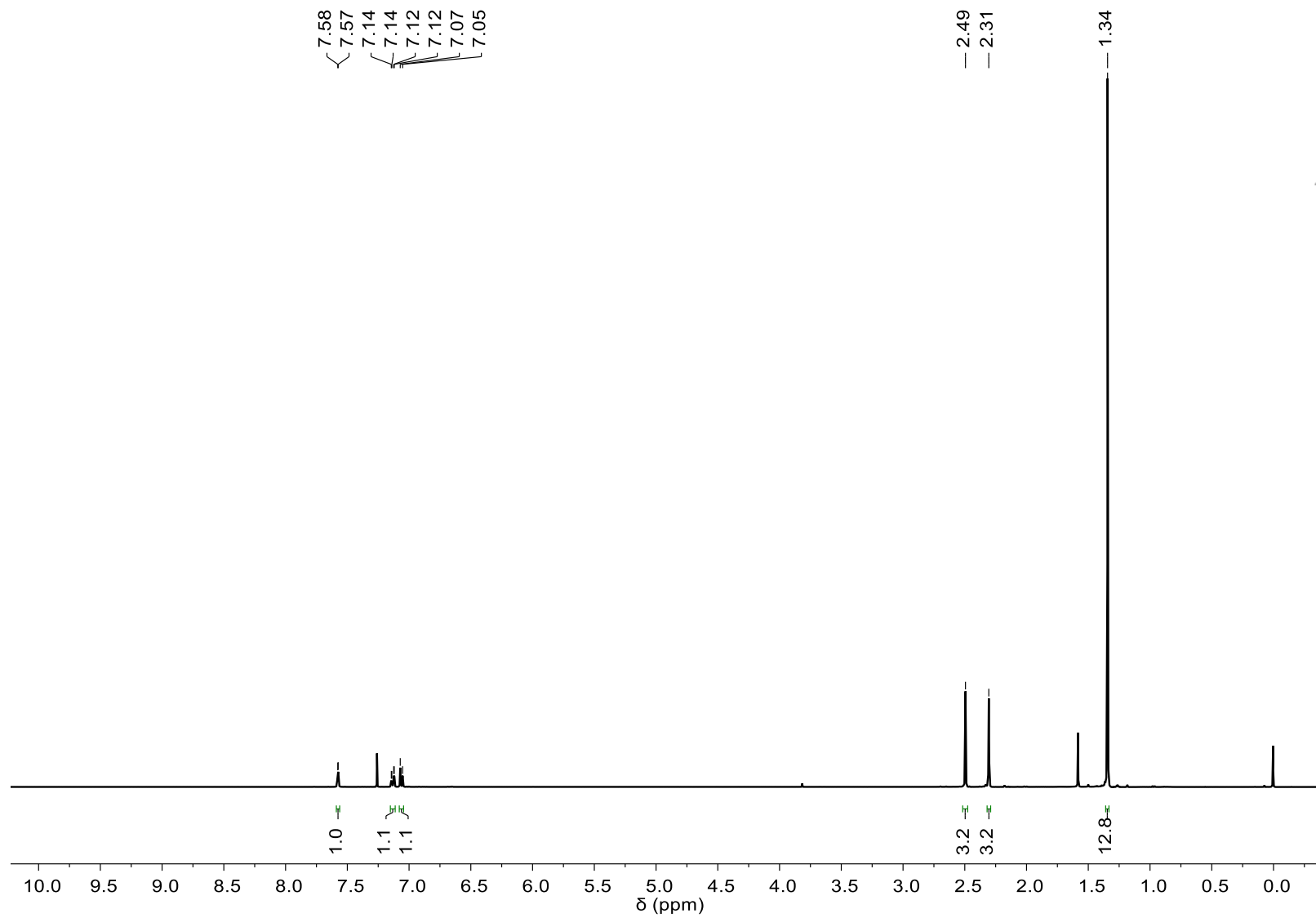




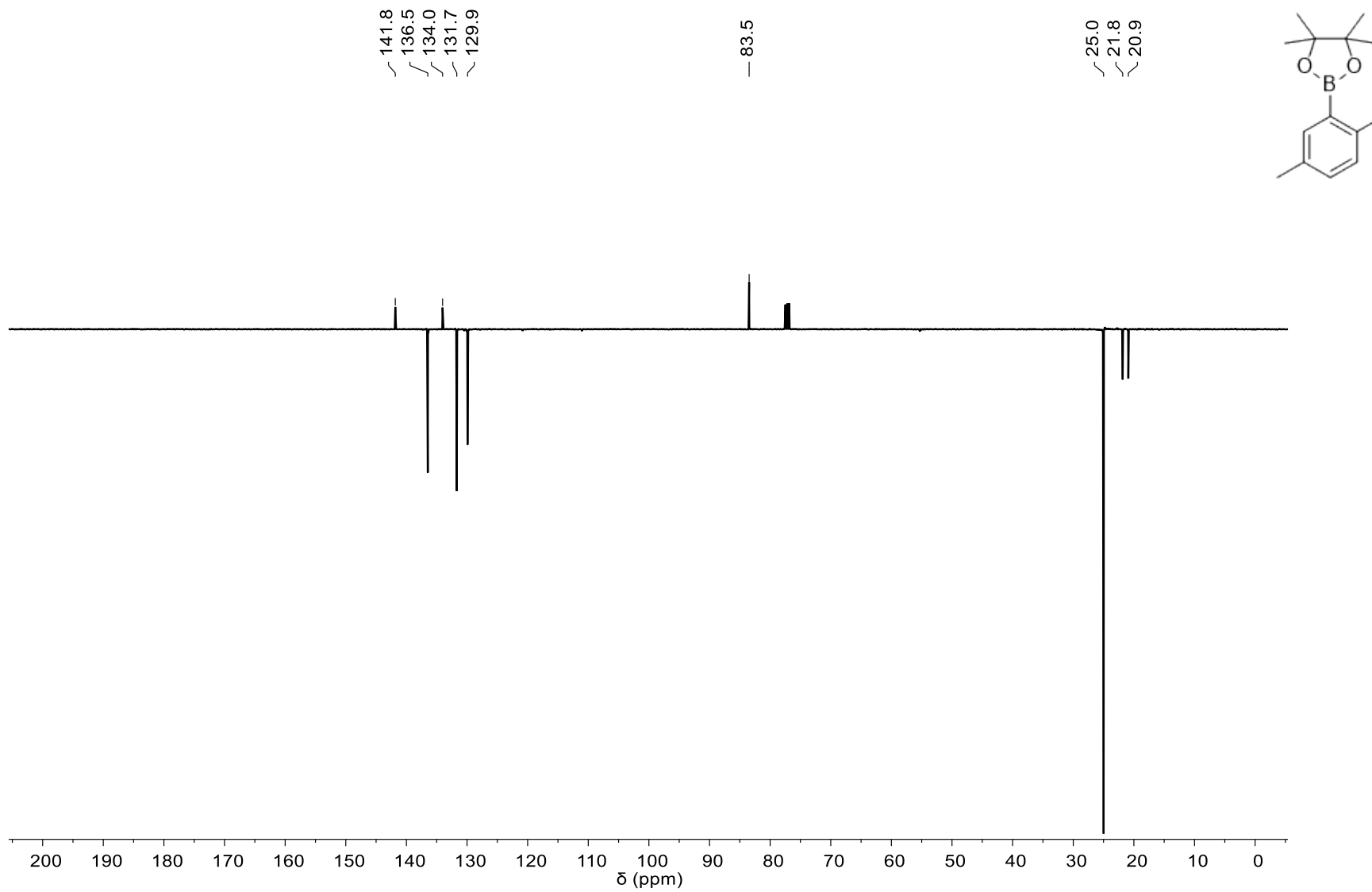
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **15b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



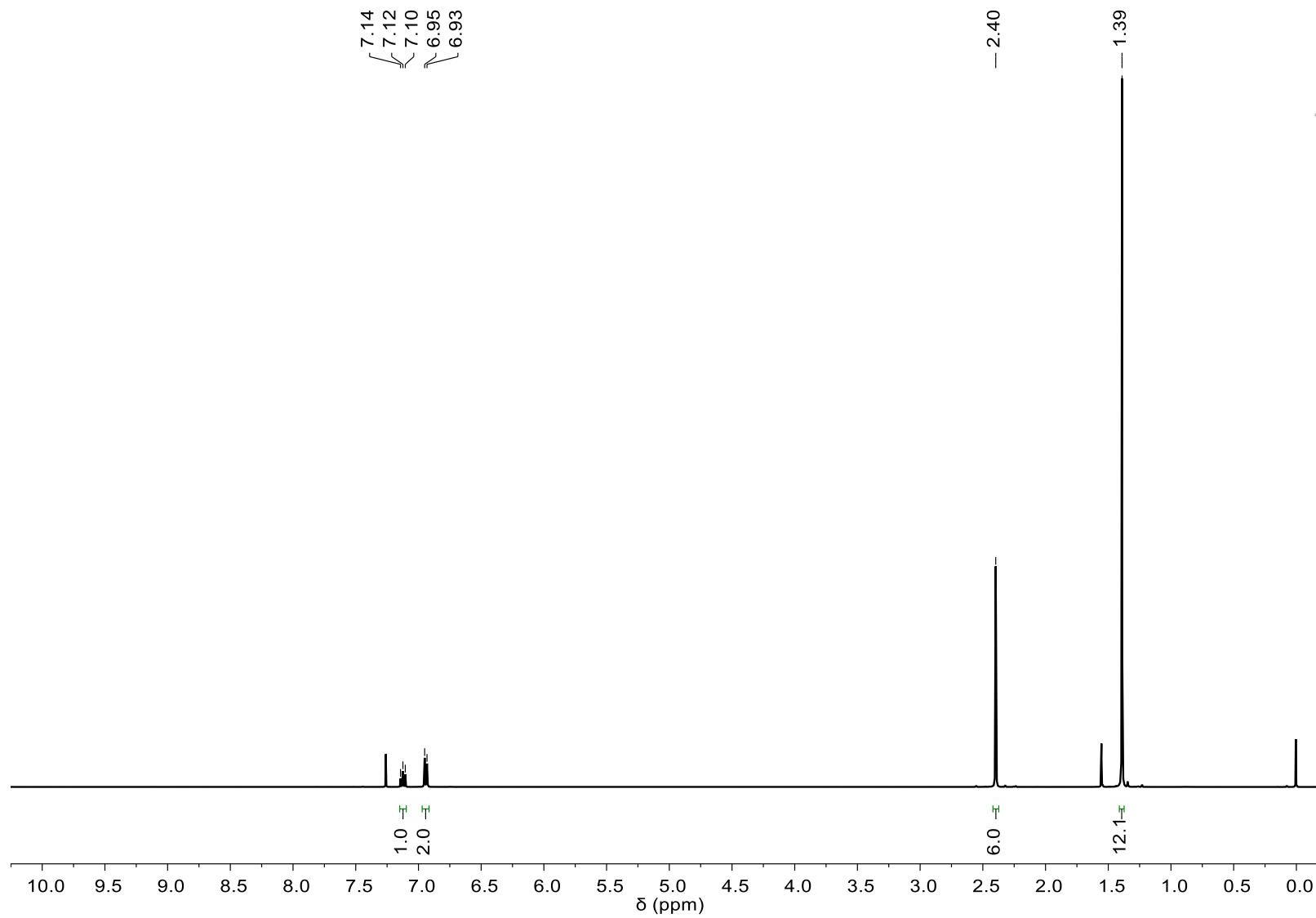
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **15b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



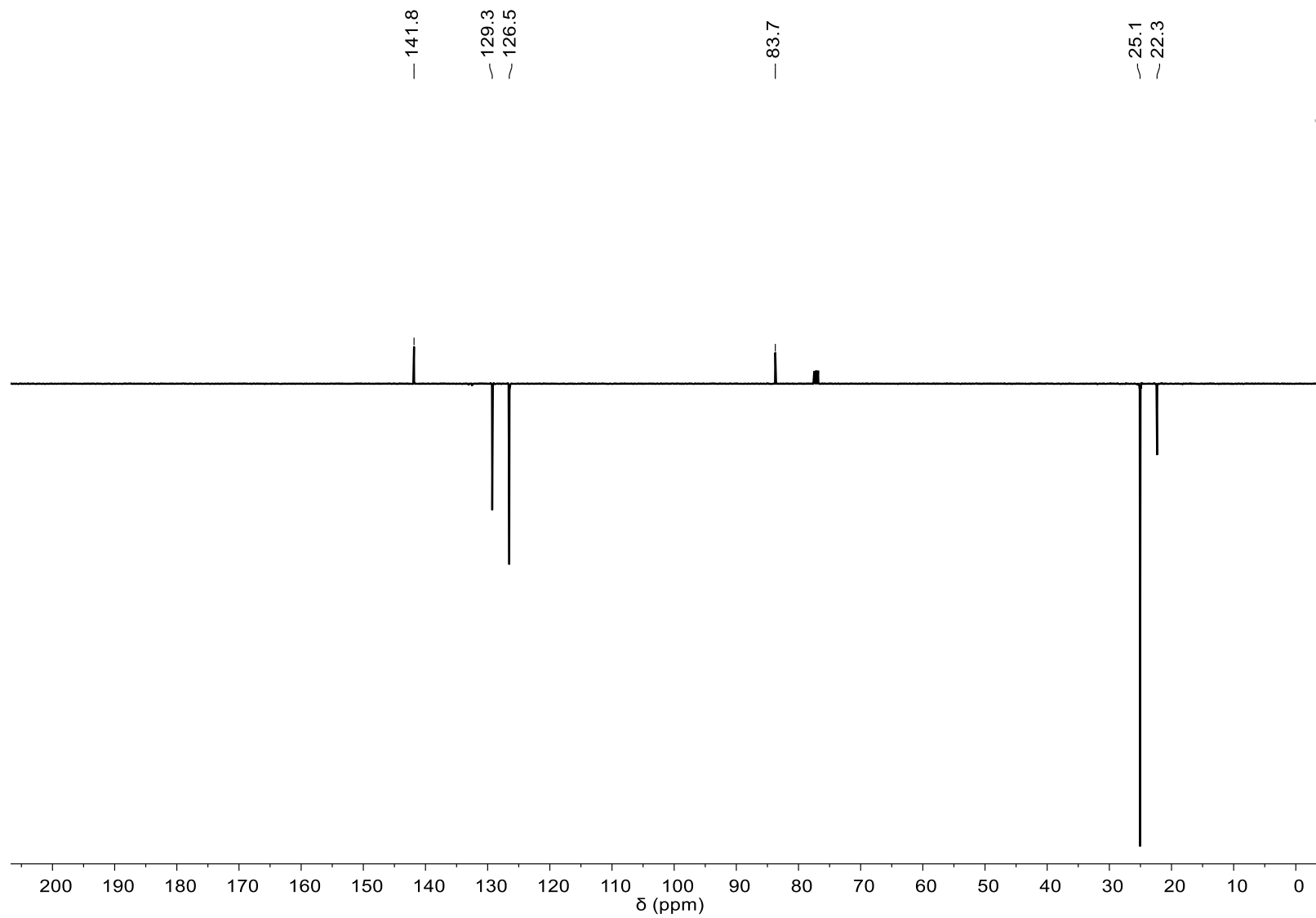
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



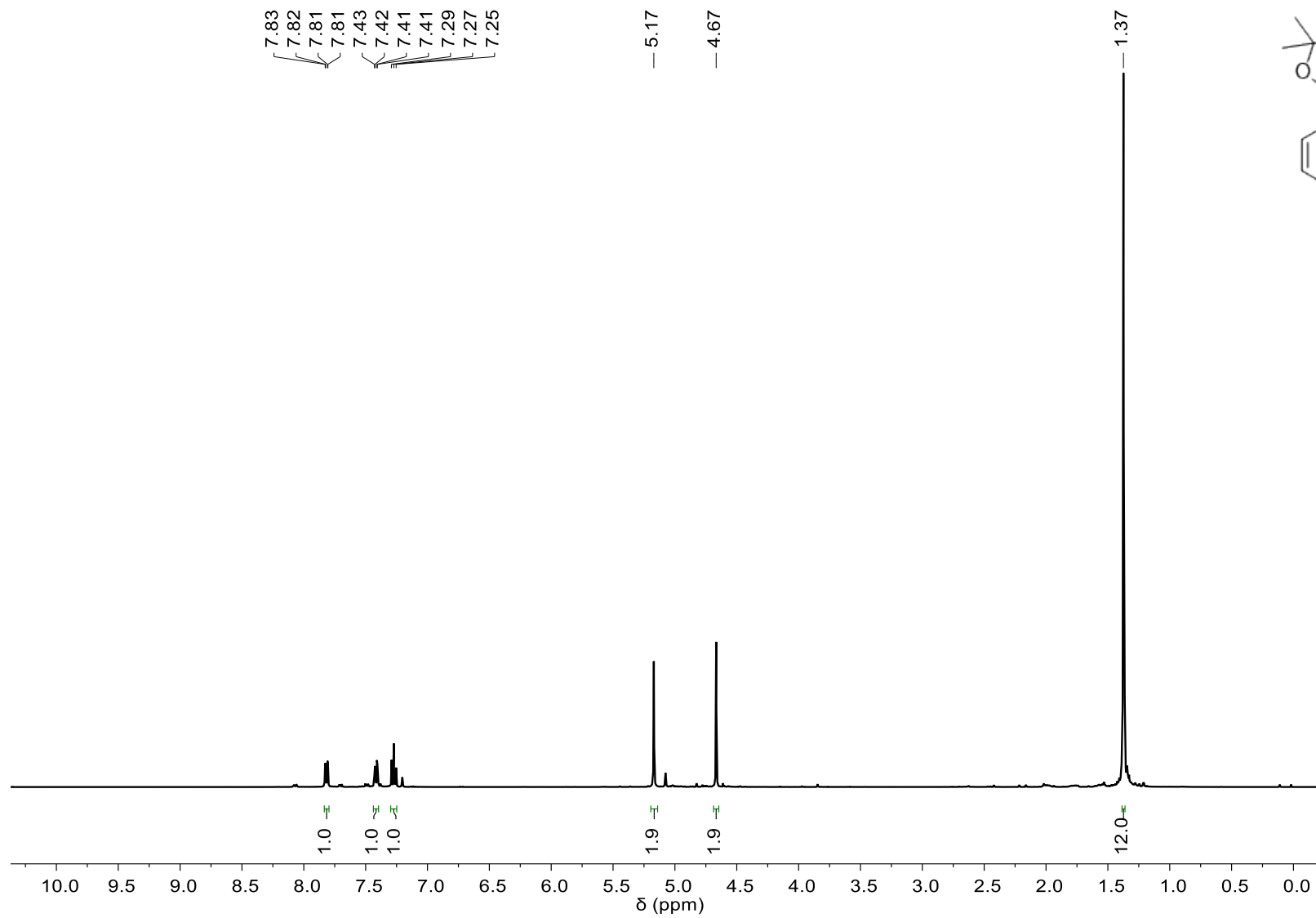
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **15c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



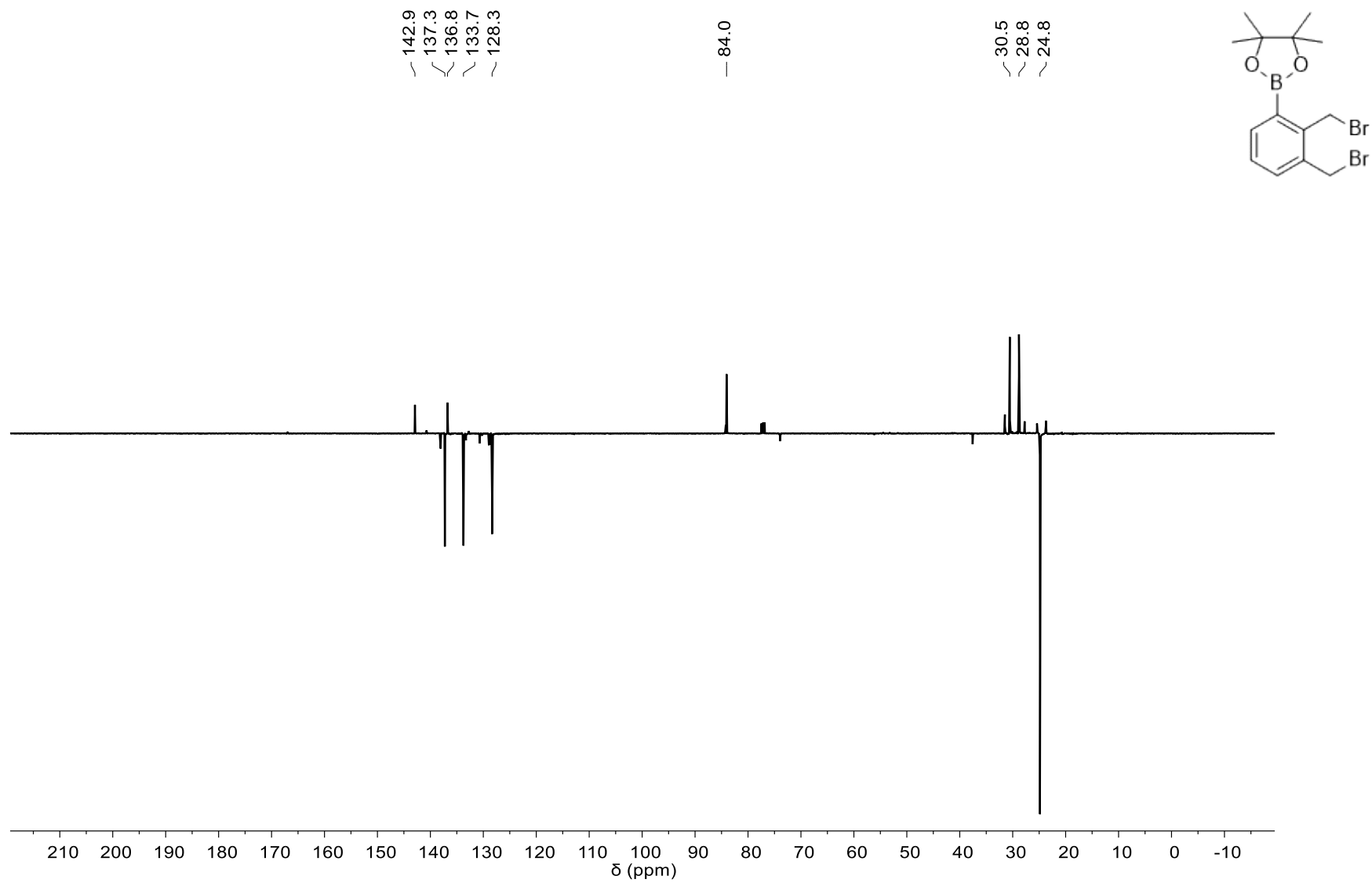
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **15d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

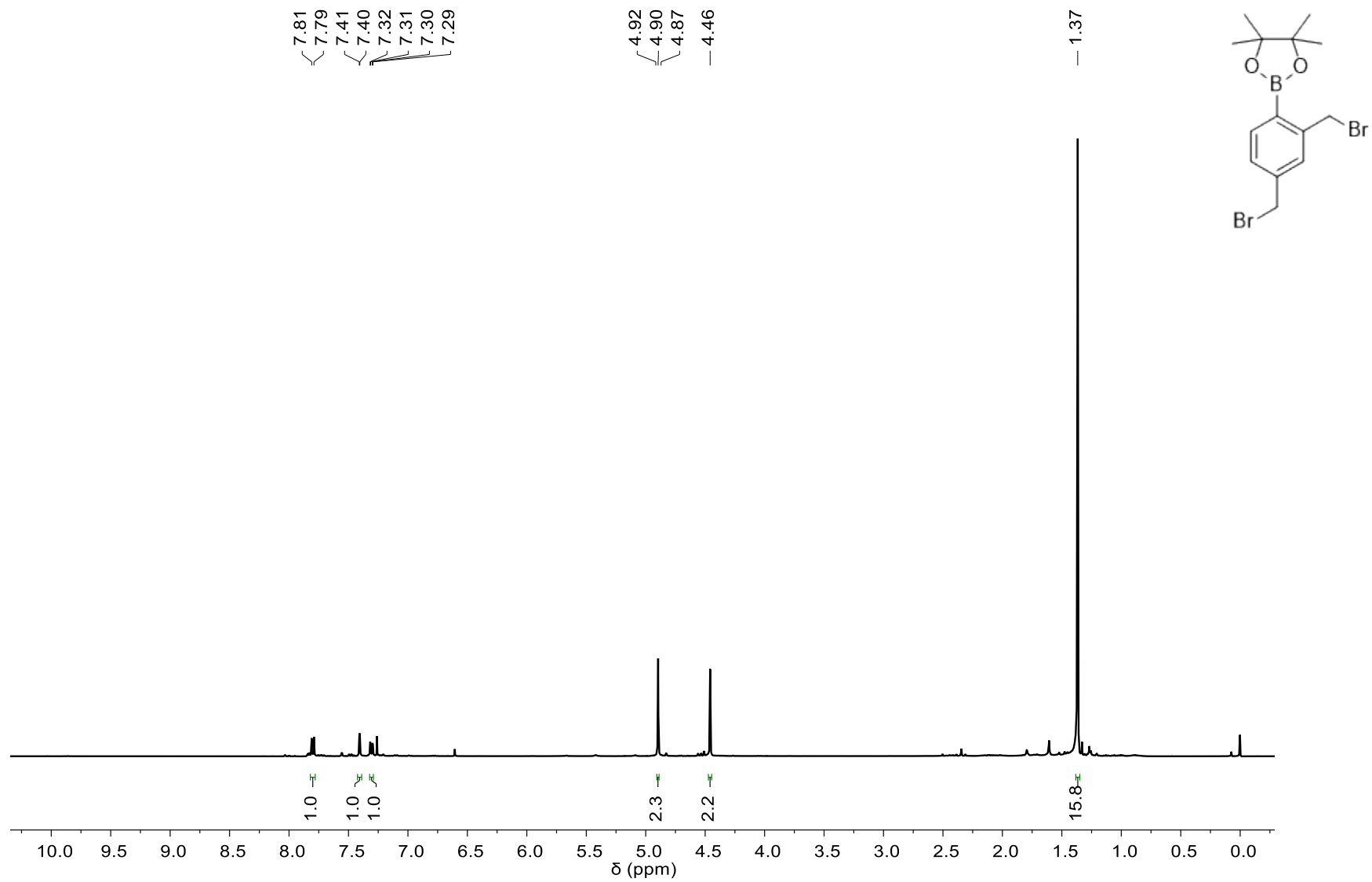


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

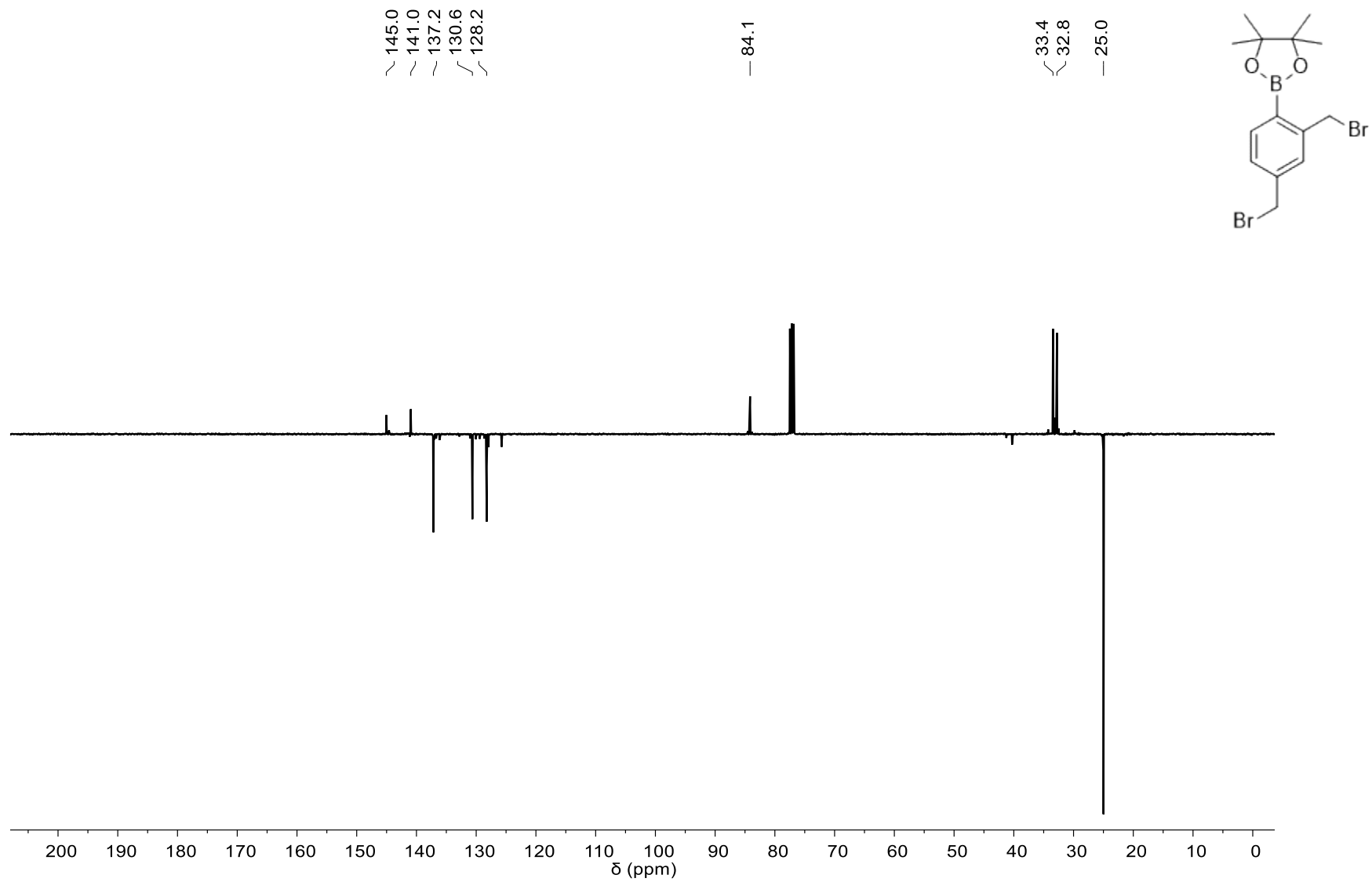


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **16a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

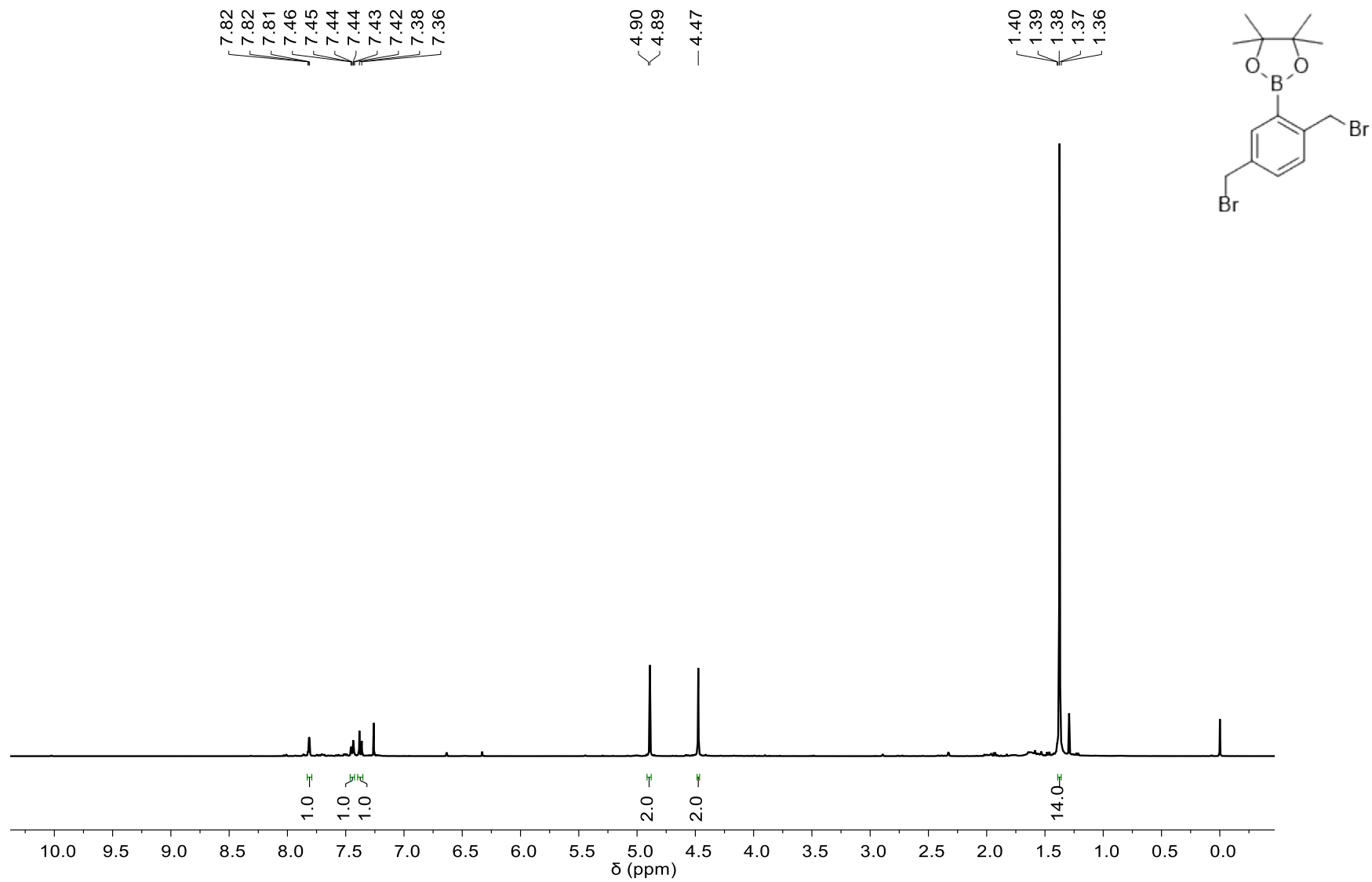




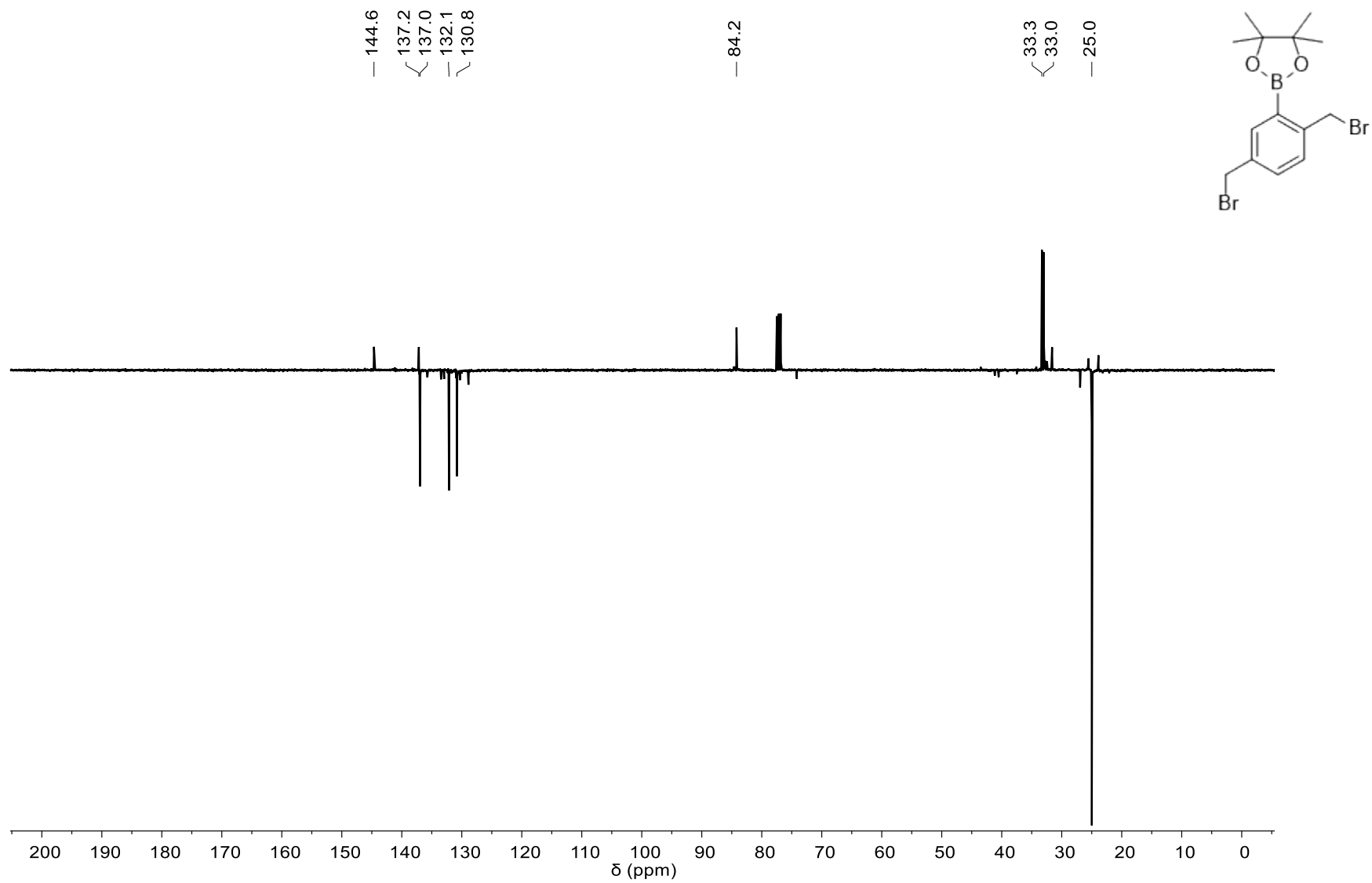
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



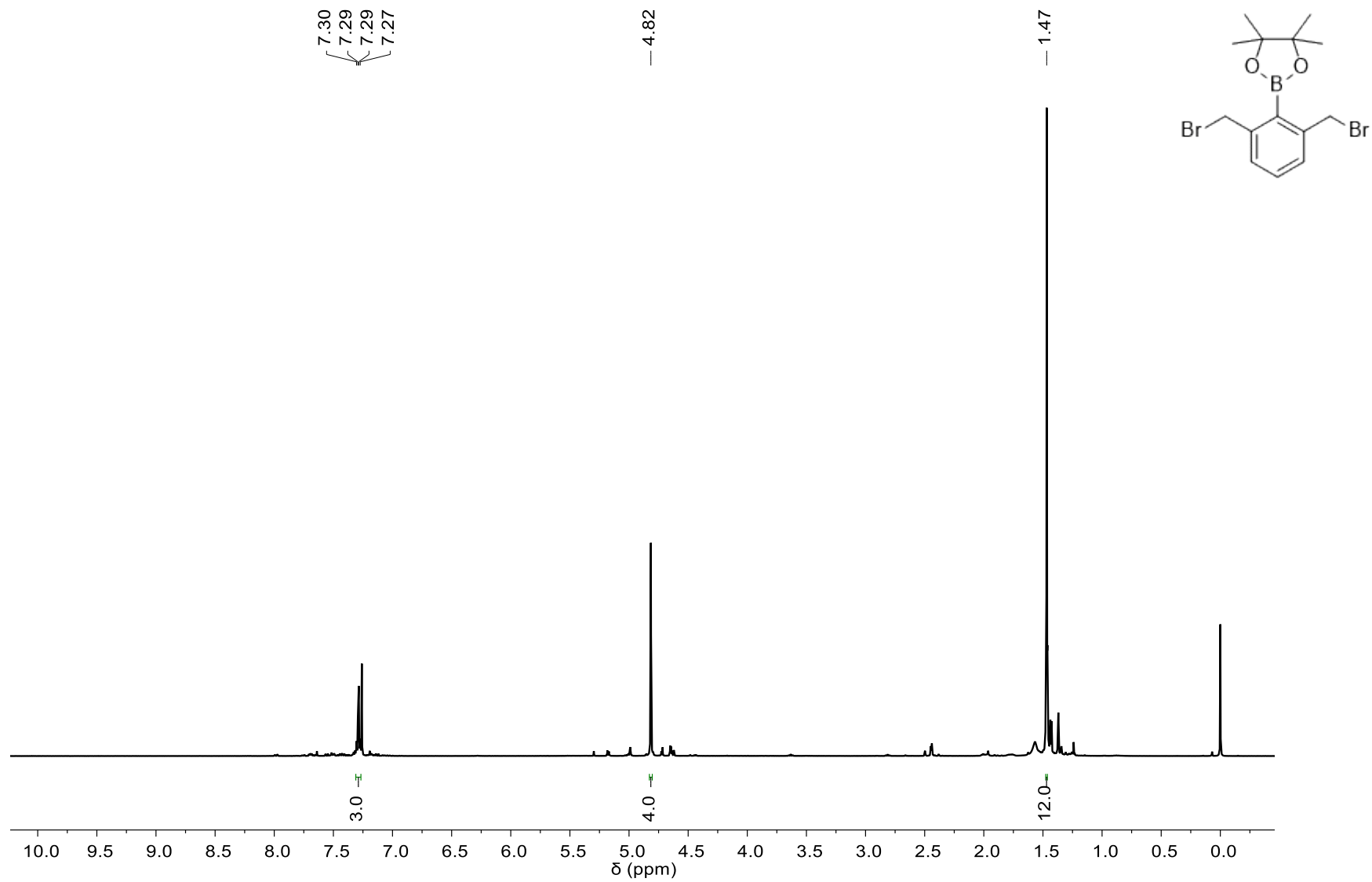
Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT do composto **16b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



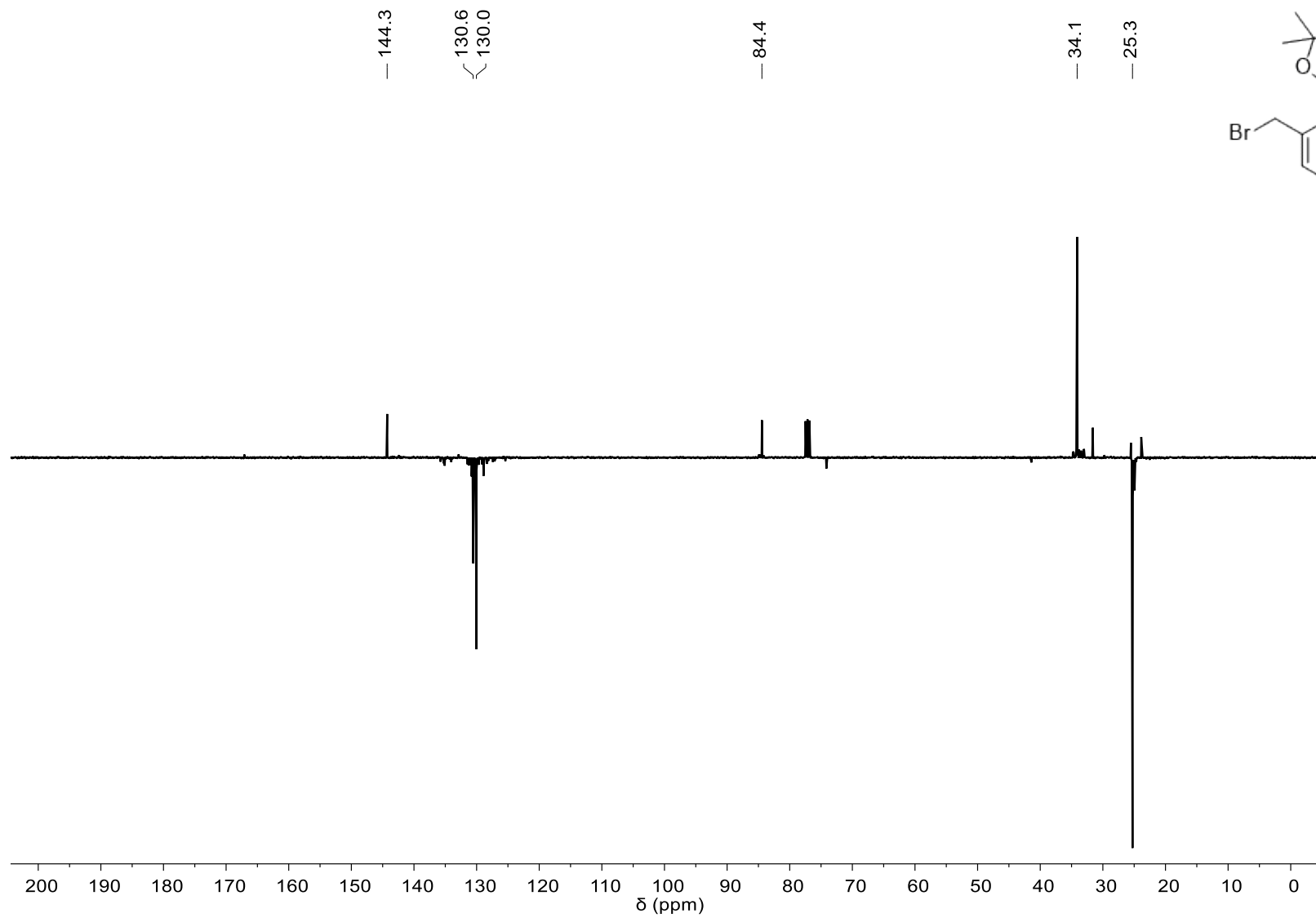
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



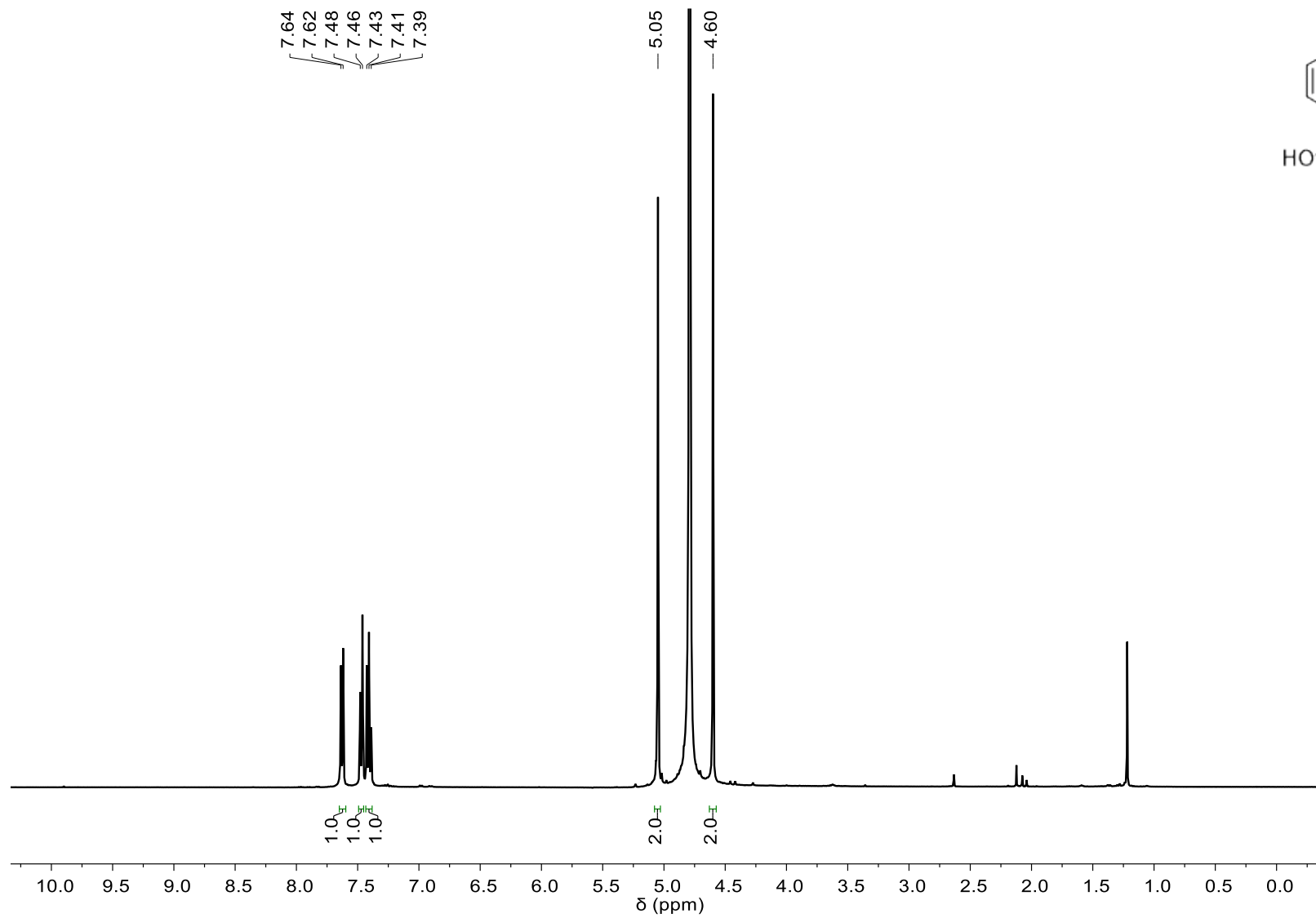
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **16c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



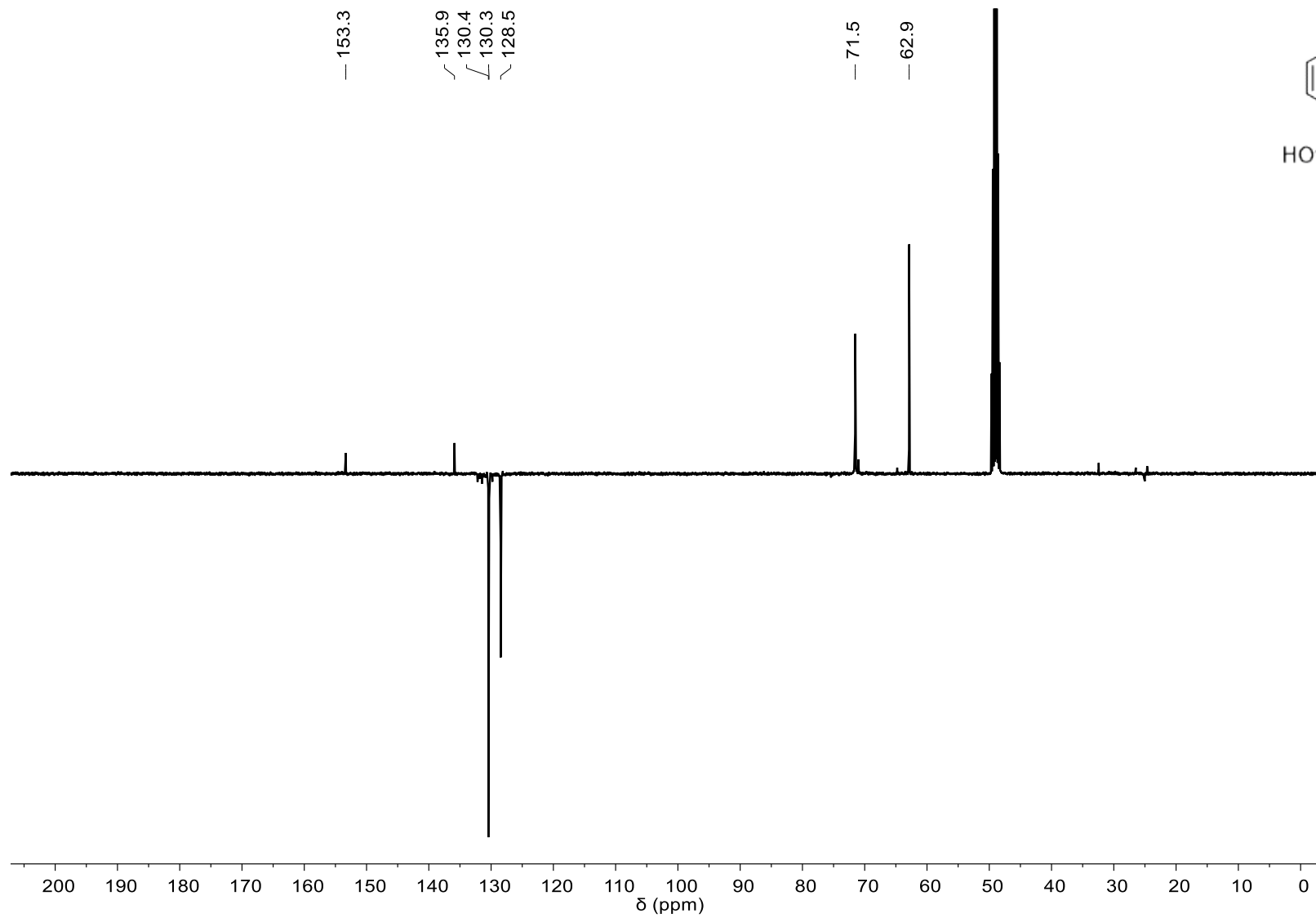
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **16d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

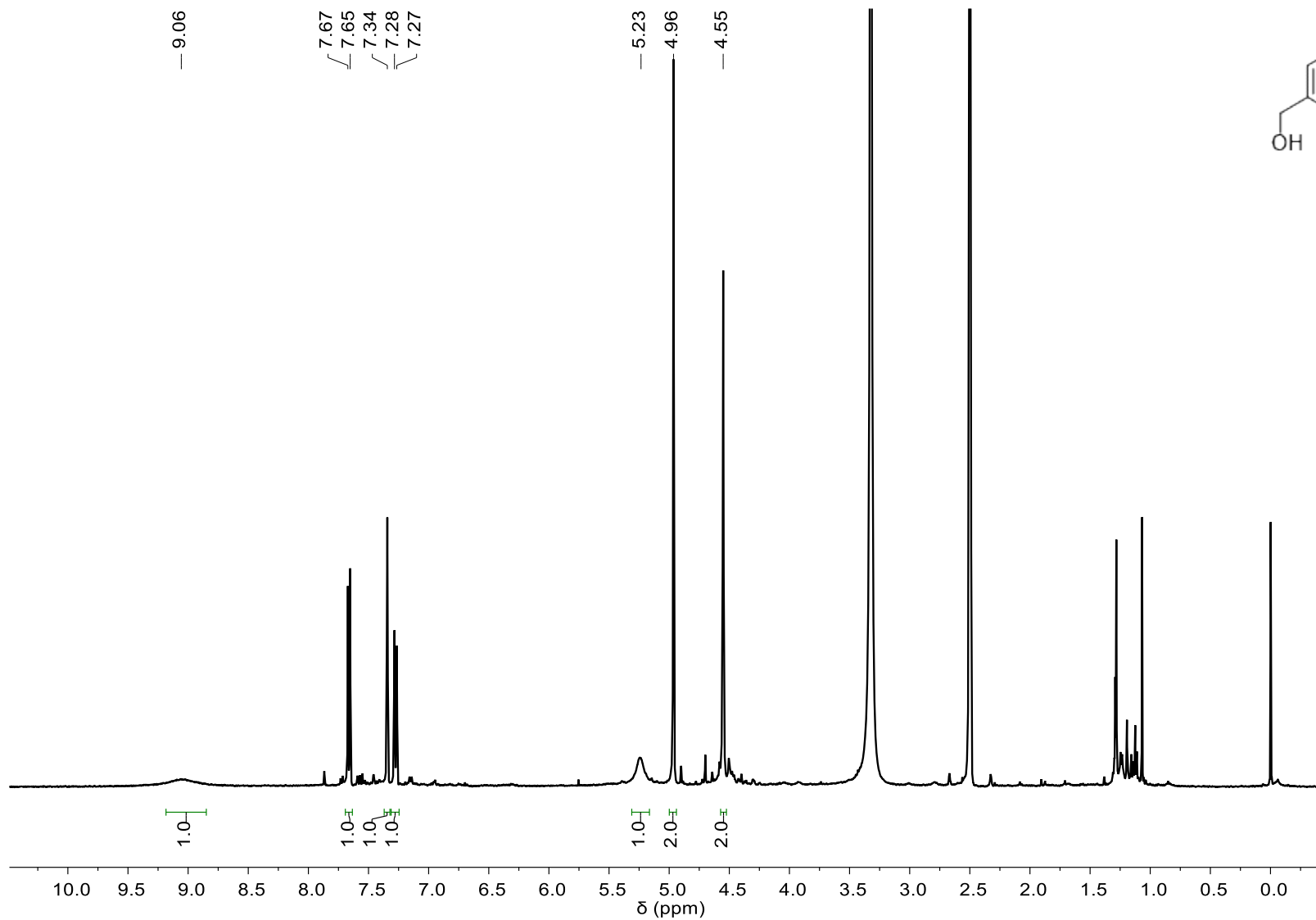


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12a** em  $\text{D}_2\text{O}$  a 400 MHz.

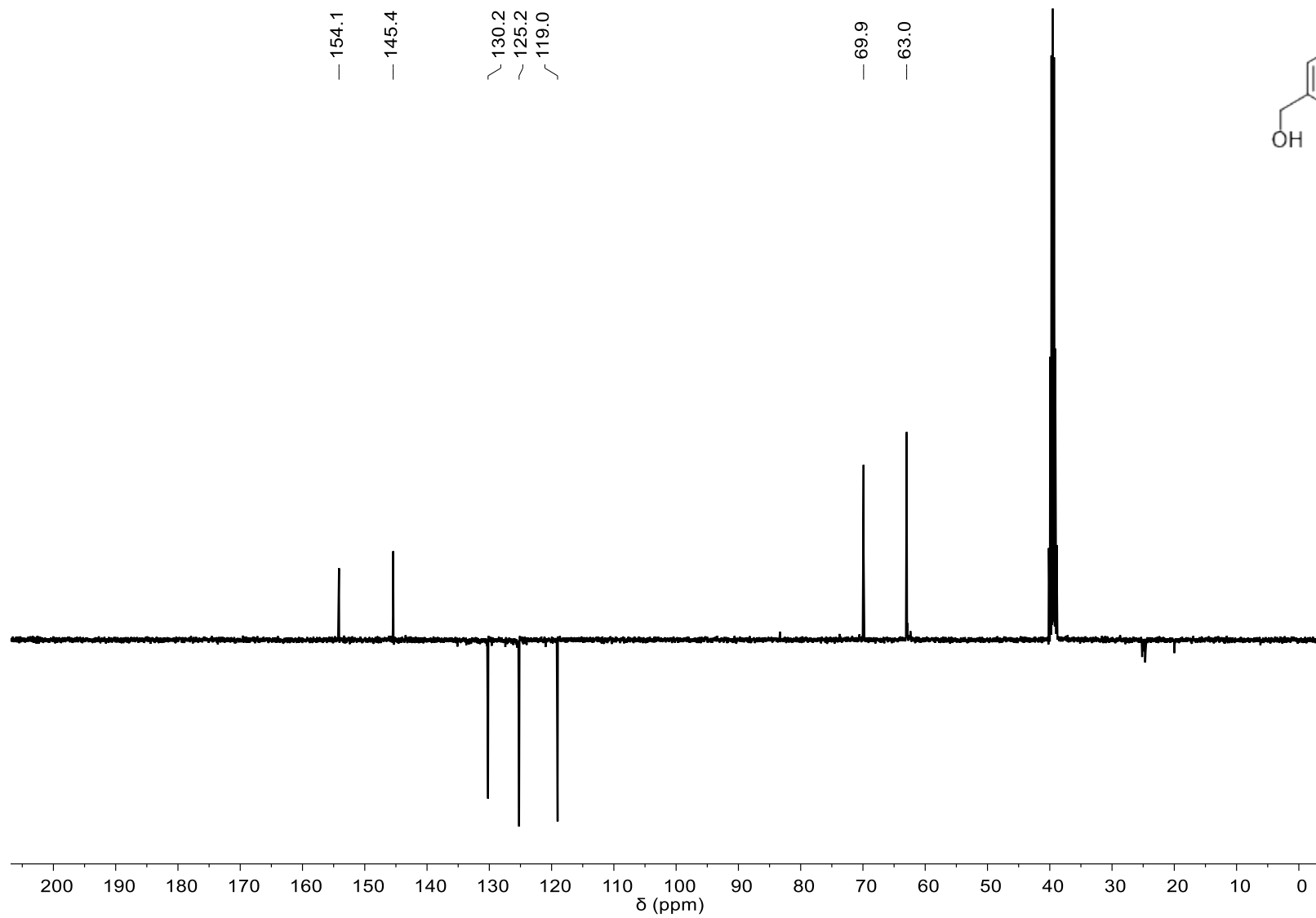


Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT do composto **12a** em CD<sub>3</sub>OD a 100 MHz.

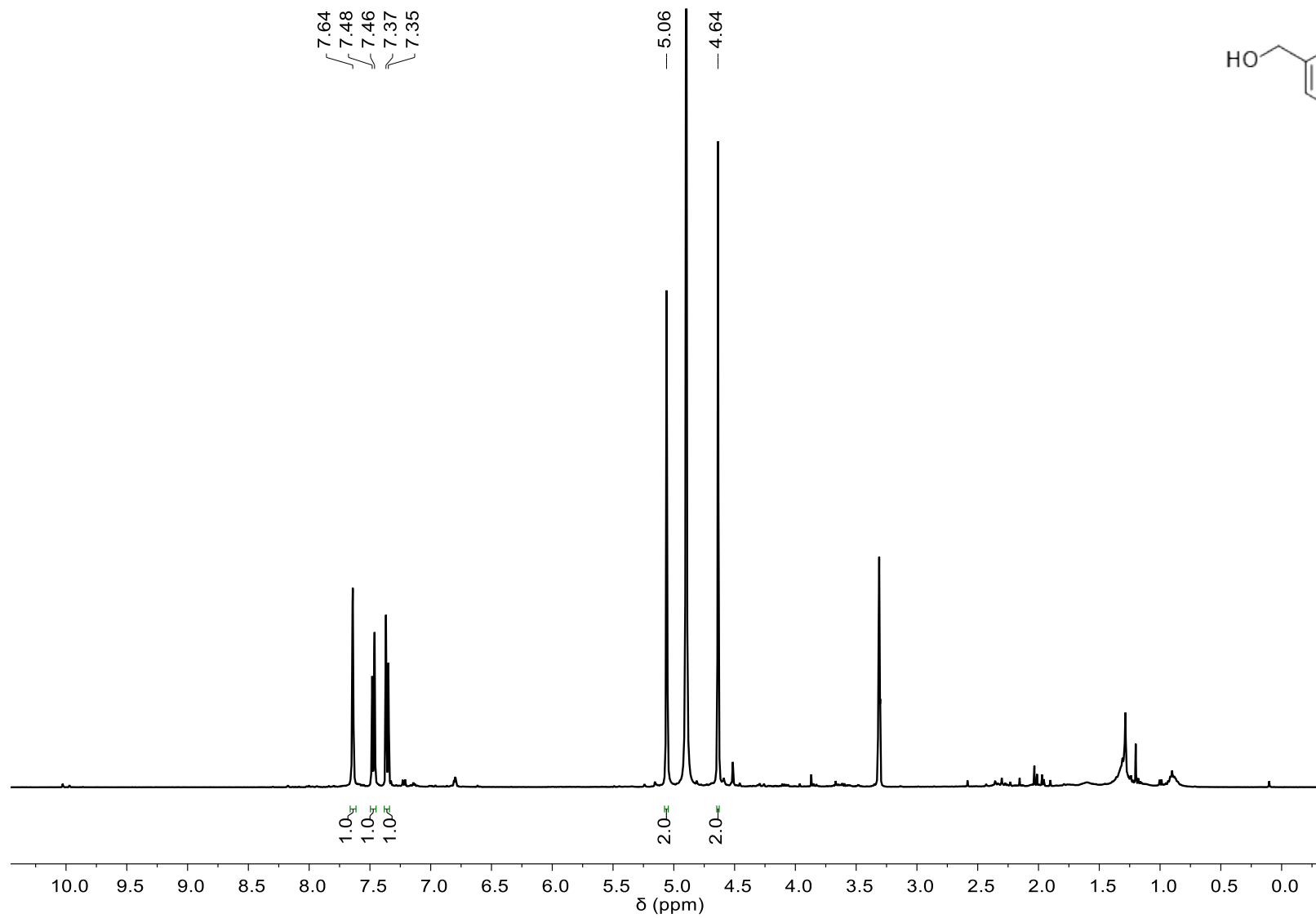




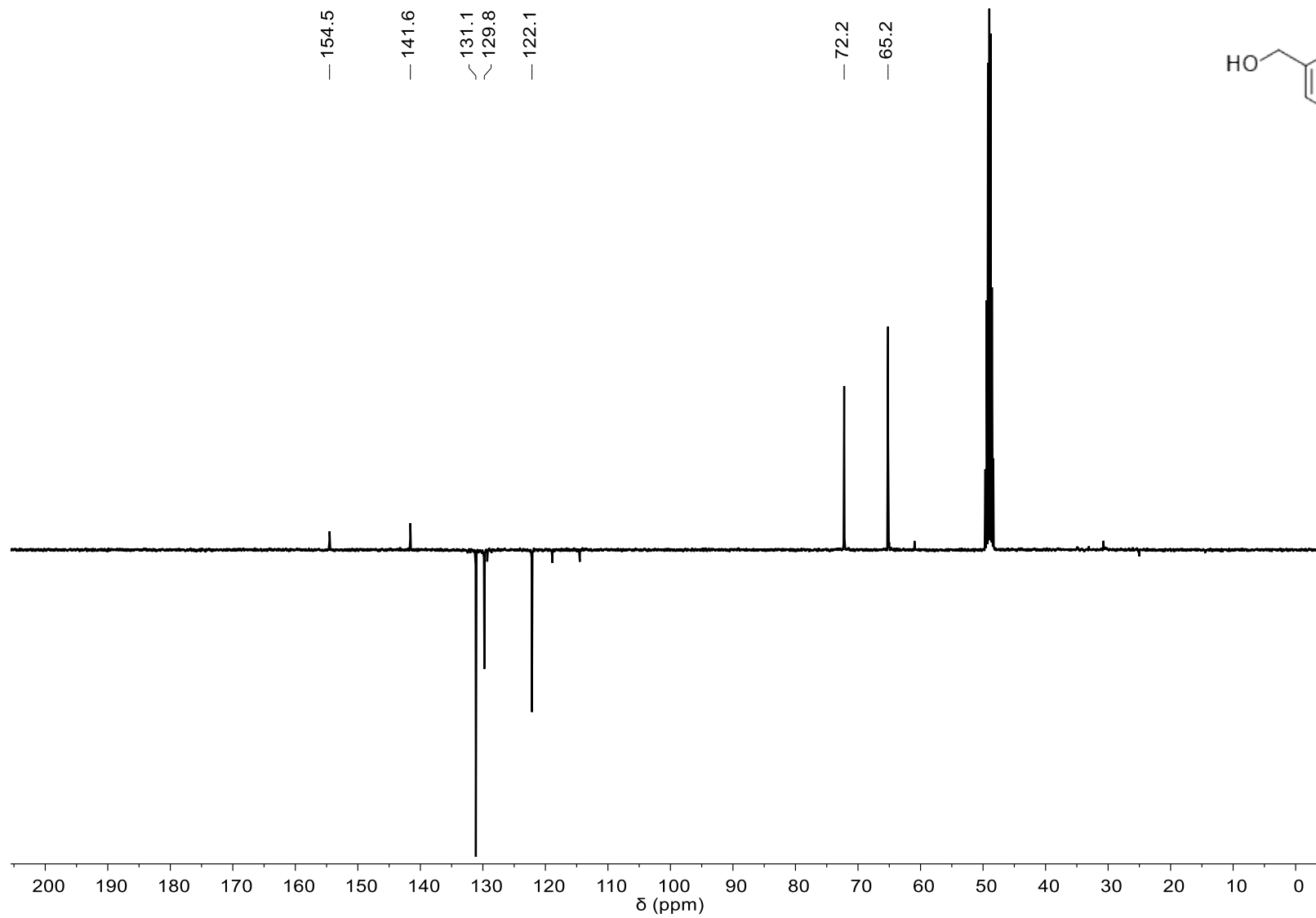
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12b** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.



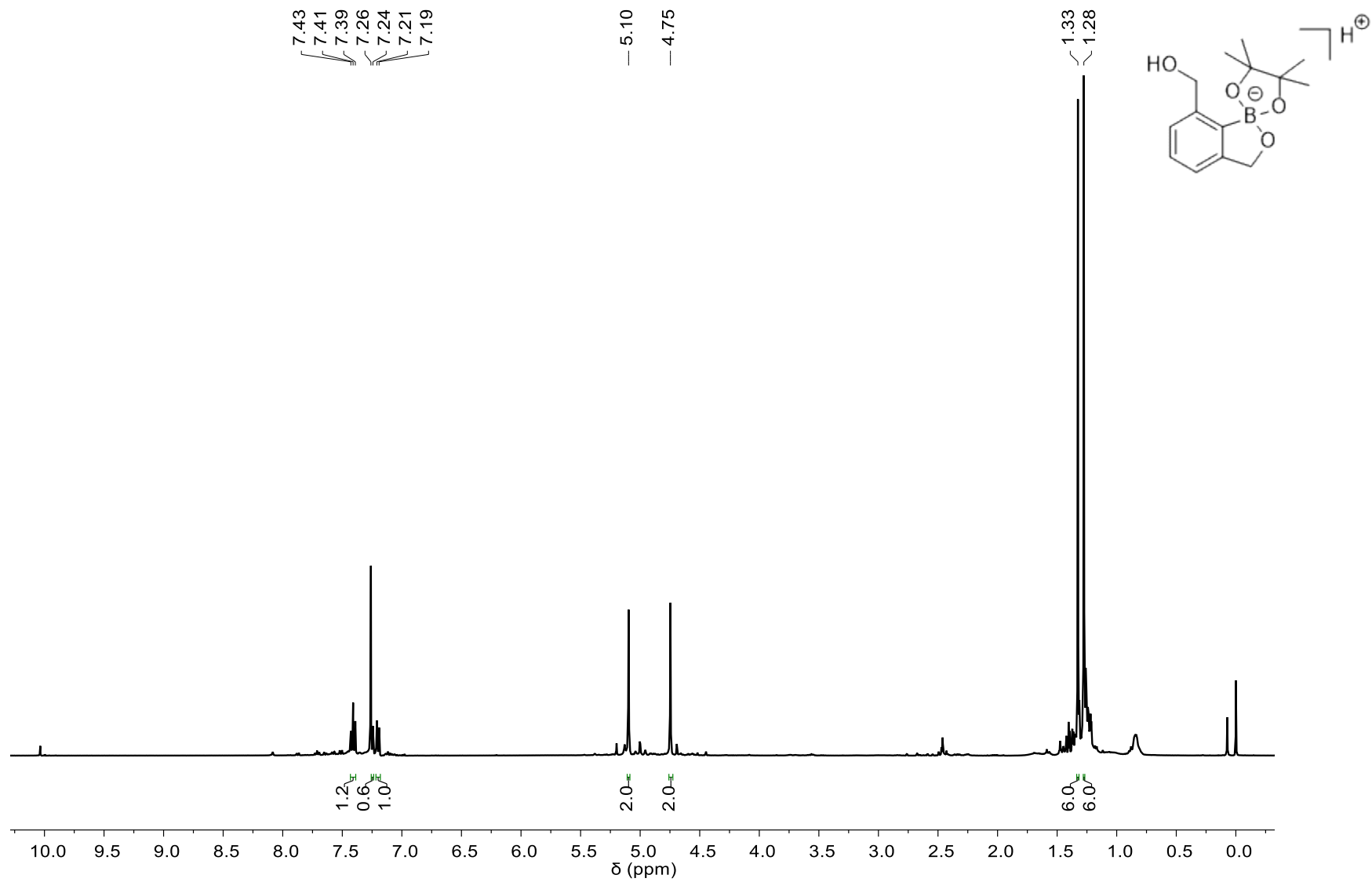
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **12b** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100 MHz.



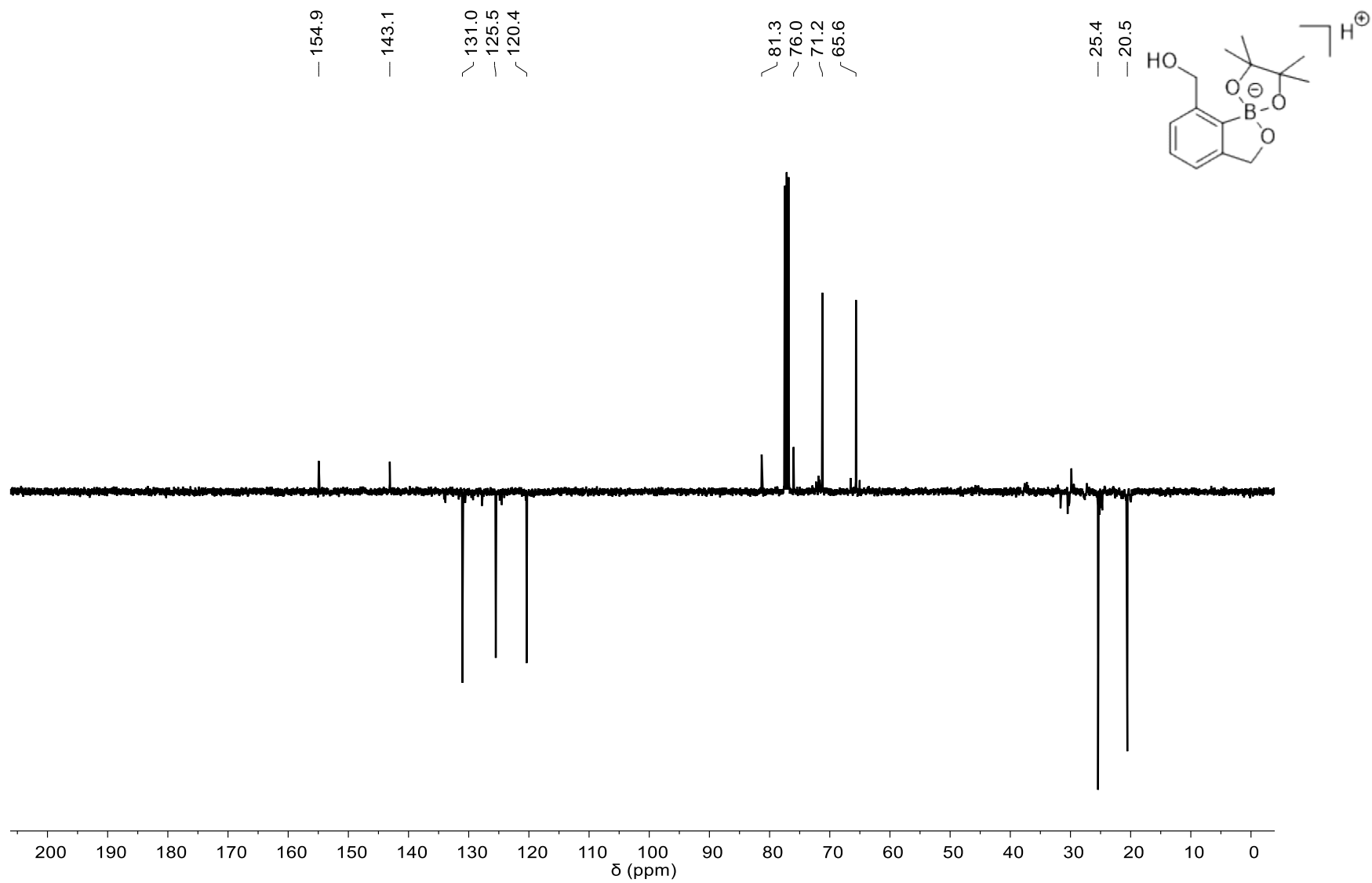
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12c** em  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 400 MHz.



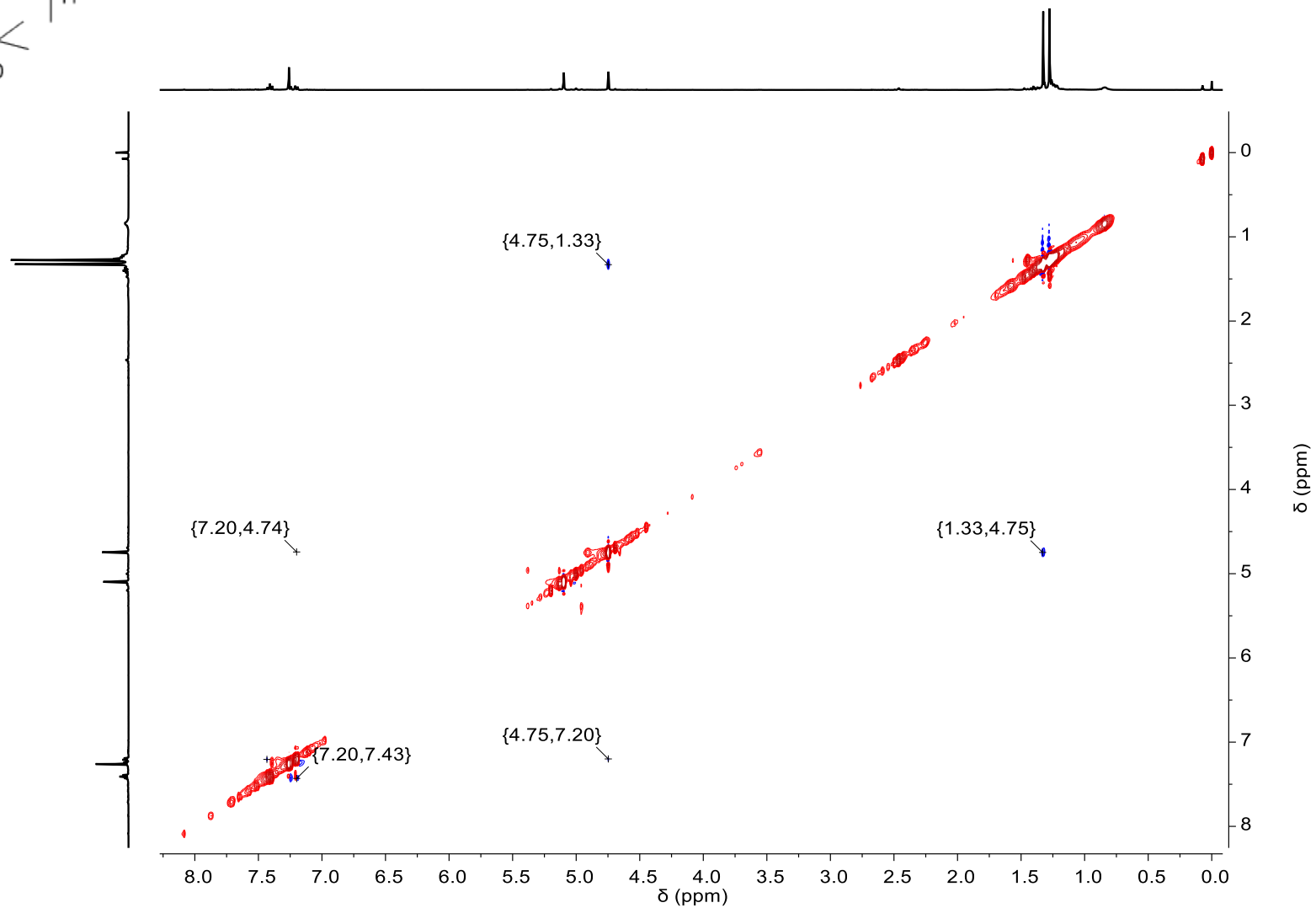
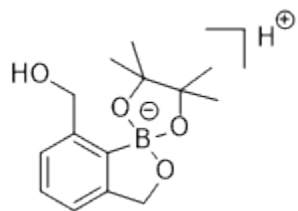
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **12c** em  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 100 MHz.



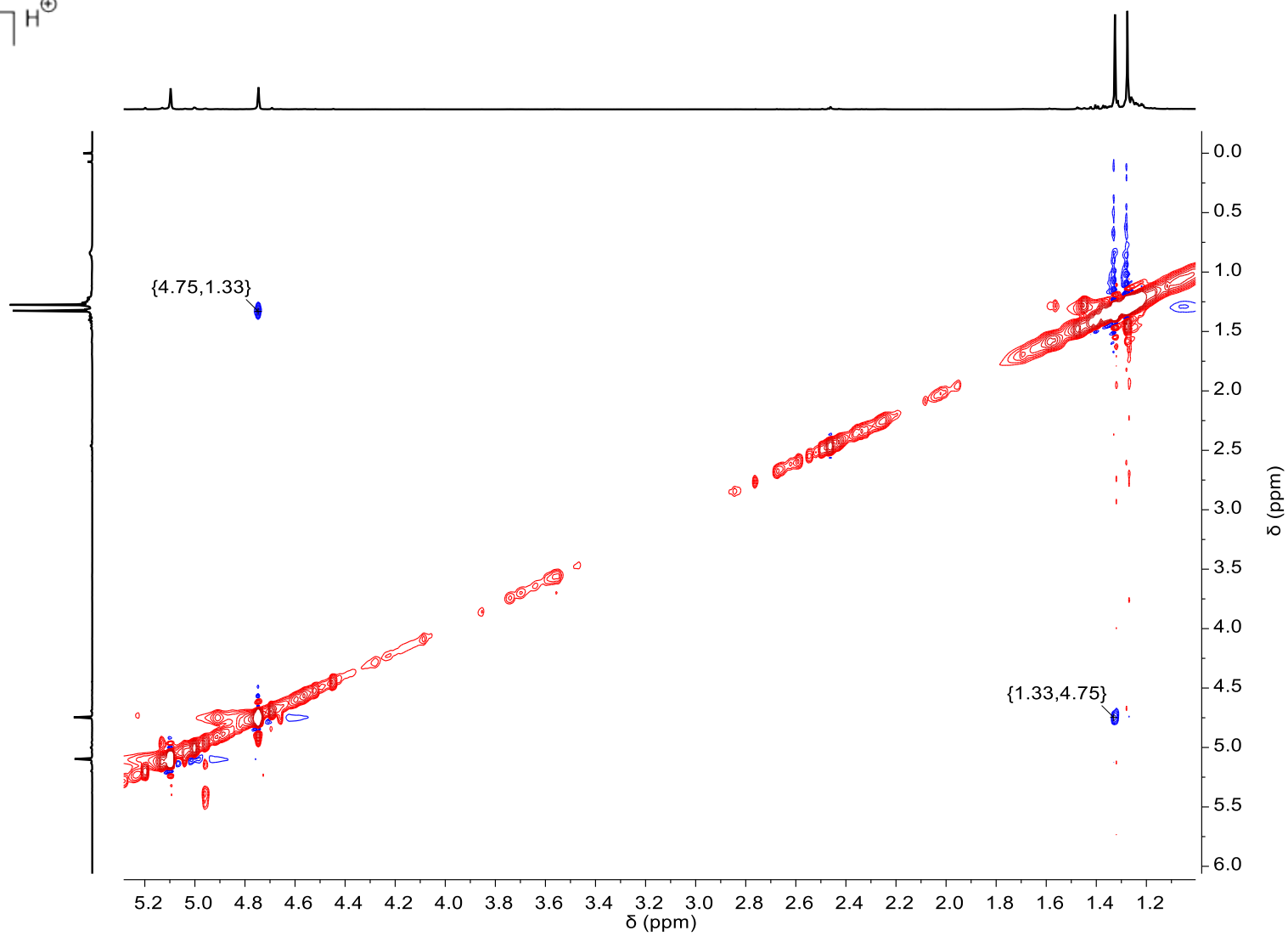
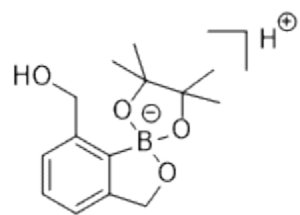
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **23** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **23** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

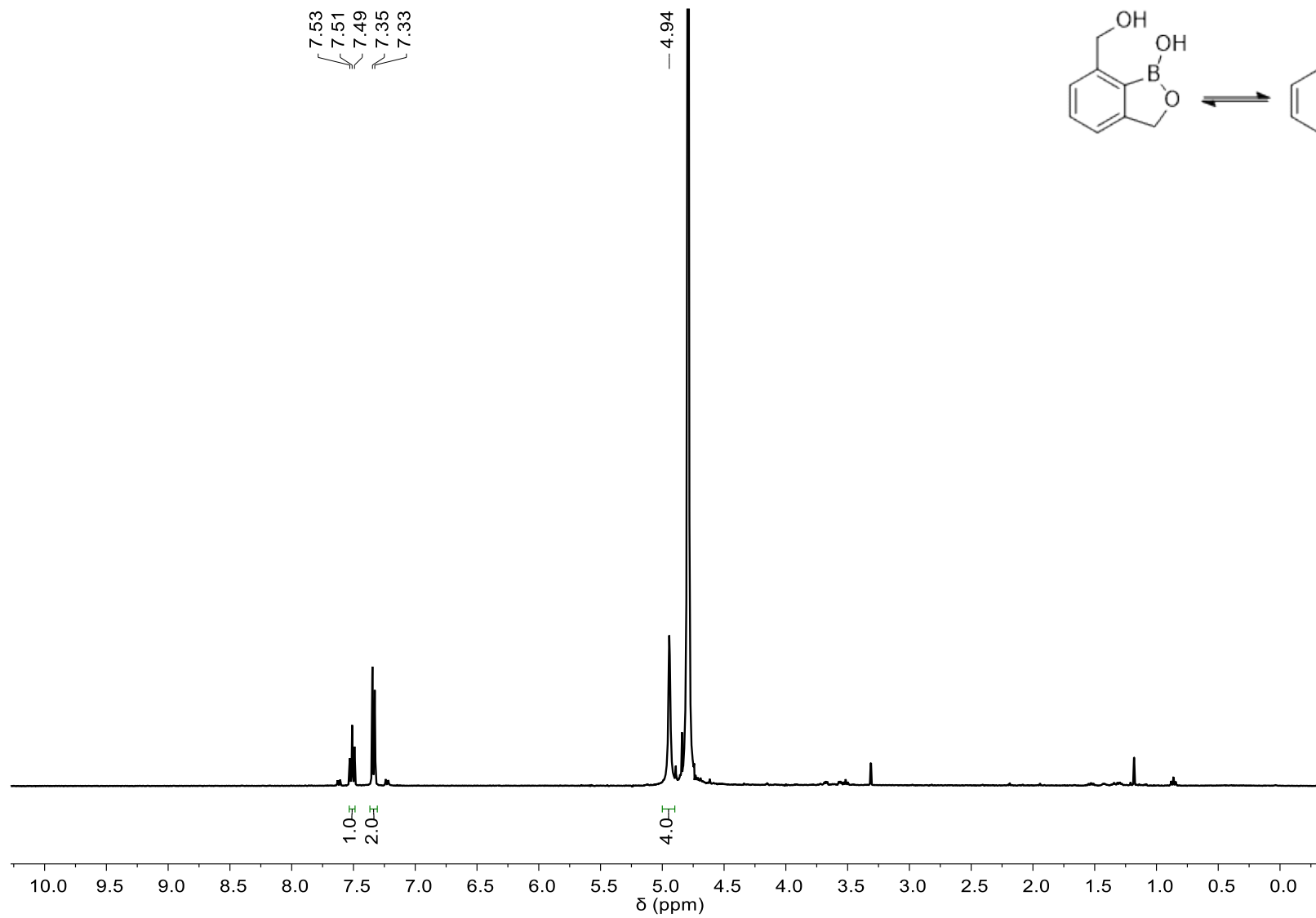


Espectro de NOESY  $^1H$ - $^1H$  do composto **23** em  $CDCl_3$  a 400 MHz.

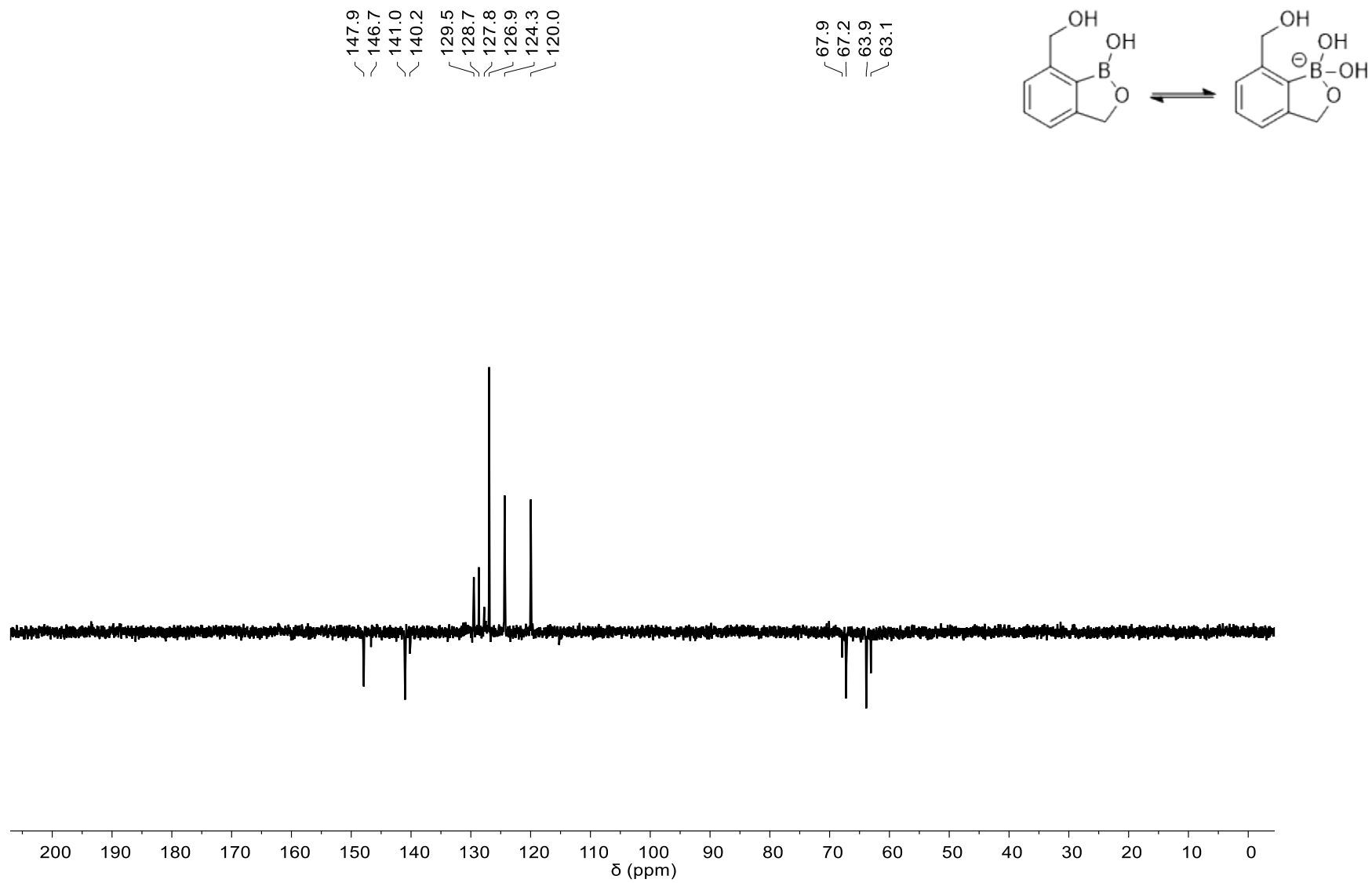


Expansão do espectro de NOESY  $^1H$ - $^1H$  do composto **23** em  $CDCl_3$  a 400 MHz.

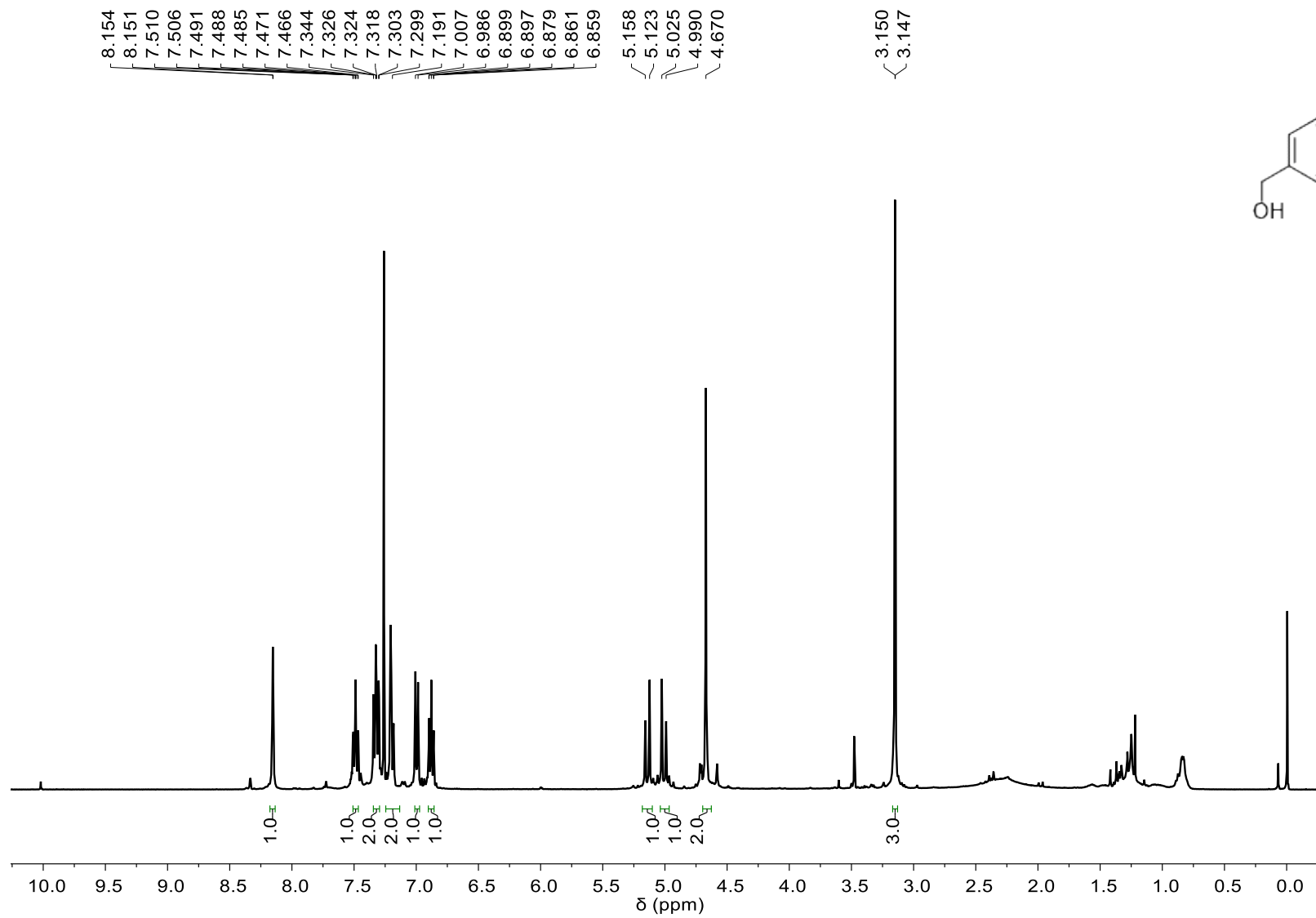




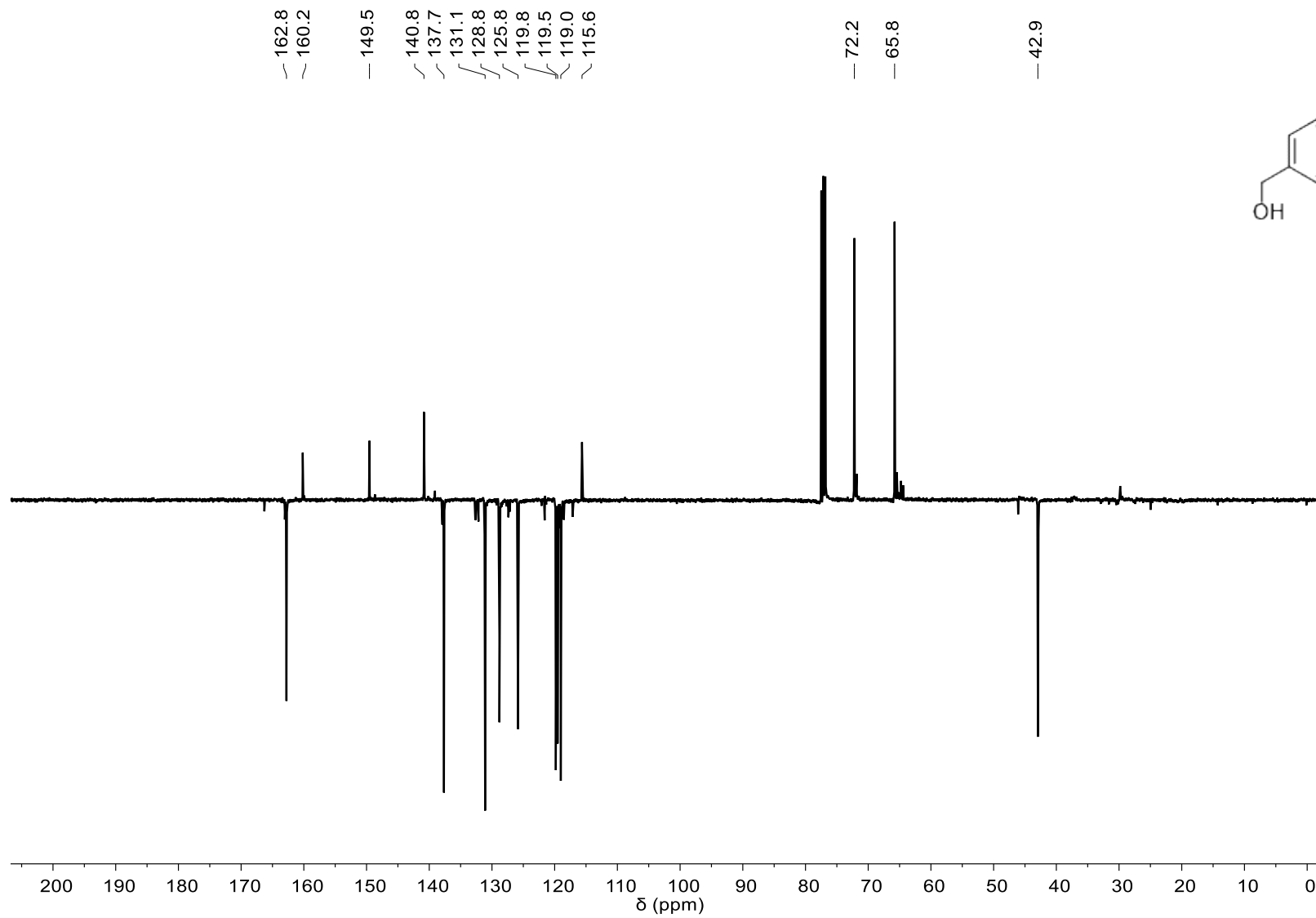
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12d** em  $\text{D}_2\text{O}$  a 400 MHz.



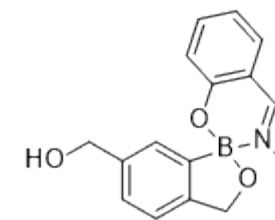
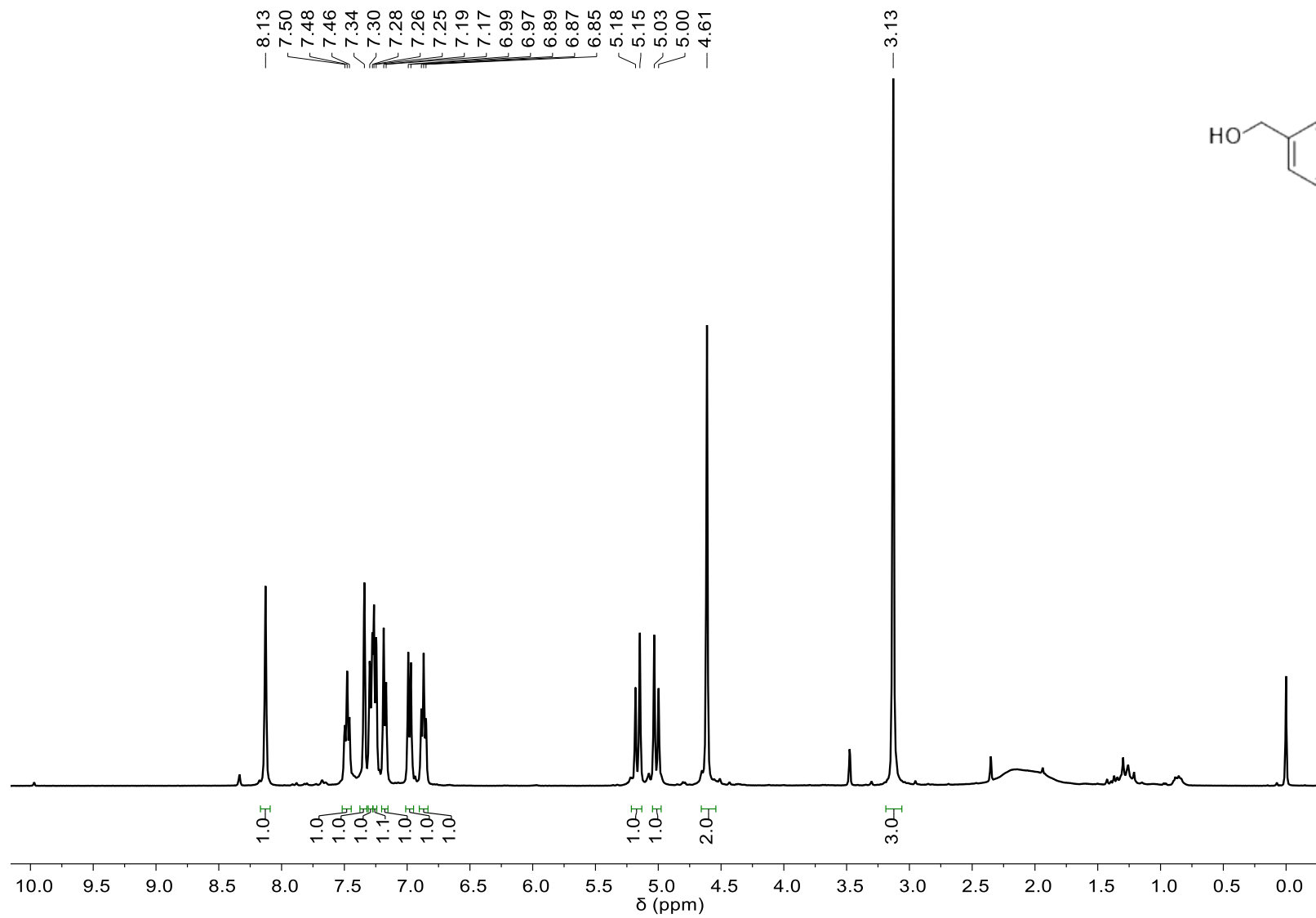
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **12d** em  $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOH}$  a 75 MHz.



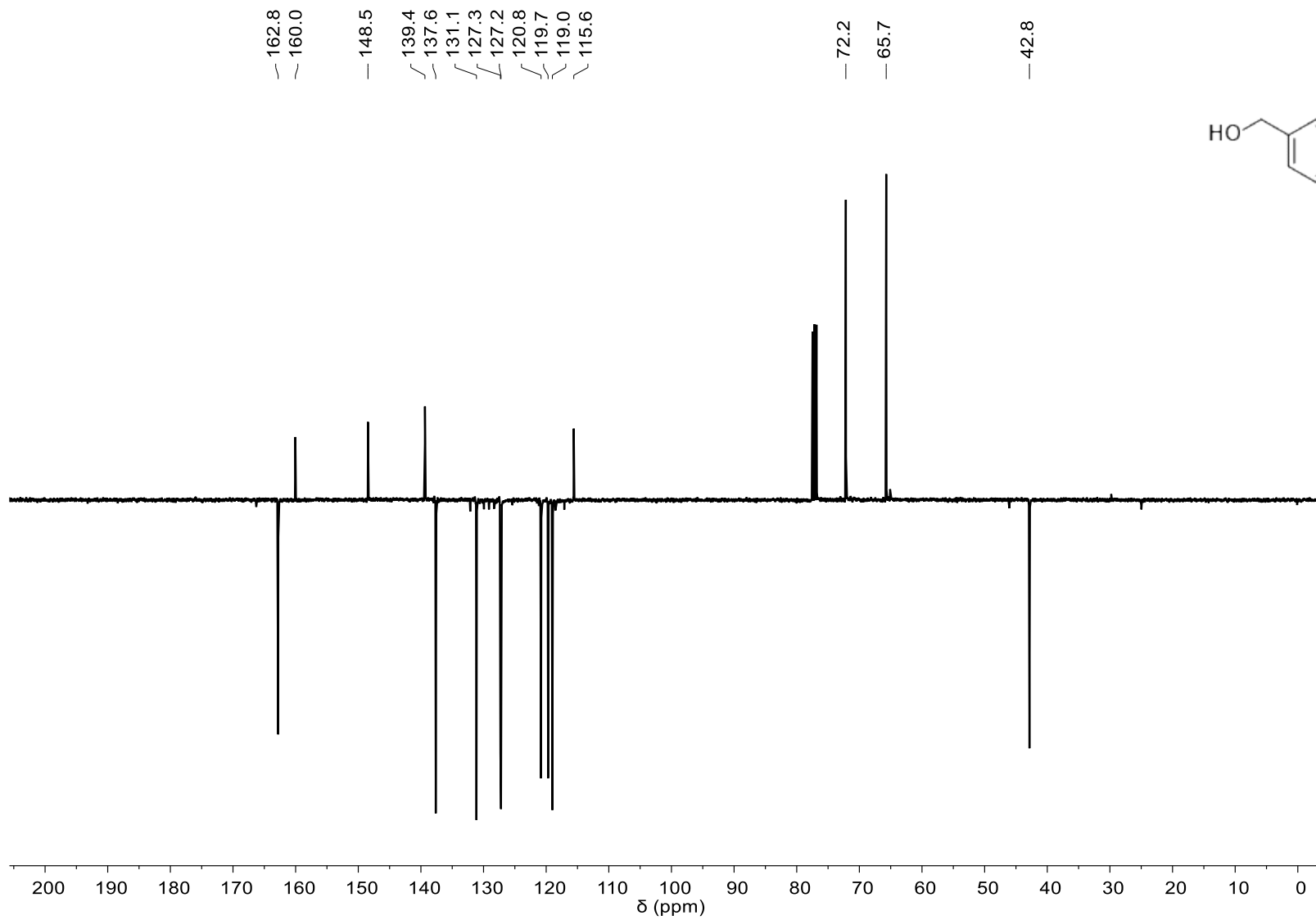
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **26b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **26c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT do composto **26c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.