

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CARBOCICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL ARIL  
PROPARGIL ÉTERES PROMOVIDA POR *t*-BuOK:  
SÍNTESE SELETIVA DE DERIVADOS DE  
BENZOFURANOS E 12*H*-ANULENOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Tamiris Bauer Grimaldi**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

**CARBOCICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL ARIL  
PROPARGIL ÉTERES PROMOVIDA POR *t*-BuOK:  
SÍNTESE SELETIVA DE DERIVADOS DE  
BENZOFURANOS E 12*H*-ANULENOS**

**Tamiris Bauer Grimaldi**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

**Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2014**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências Naturais e Exatas  
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**CARBOCICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL ARIL  
PROPARGIL ÉTERES PROMOVIDA POR *t*-BuOK:  
SÍNTESE SELETIVA DE DERIVADOS DE  
BENZOFURANOS E 12*H*-ANULENOS**

elaborada por  
**Tamiris Bauer Grimaldi**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora**

**Prof. Dr. Gilson Zeni** (Orientador)

**Prof. Dr. Benhur de Godoi** (UFFS)

**Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher**(UFPel)

Santa Maria, 5 de março de 2014

Aos meus pais, Paulo e Magali. Obrigada pelo apoio incondicional e por todo o carinho. O que sou hoje é resultado do exemplo que sempre tive de vocês. Este trabalho é dedicado a vocês, que eu tanto amo.

Ao GZ, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a iniciação científica. Tu és um exemplo de pessoa, que além de transmitir teu conhecimento como professor, esteve sempre presente com tua amizade. Muito obrigada.

À Cris, meus agradecimentos pelo carinho e por todas as lições adquiridas durante as conversas pelas manhãs. Obrigada por tudo.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos e atuais colegas: Dani, Adri, Benhur, Ricardo, André, Alisson, Juliano, Anderson, Zé, Rafa, Filipe, Renan, Kamila, Thaís e Tales. Muito obrigada pela amizade, carinho, ensinamentos e apoio em todos os momentos. O melhor laboratório para se estar, pois trabalhar entre amigos torna qualquer dia mais alegre.

Rafa, Manila e Thaís, muito obrigada pela amizade de vocês. As tardes se tornavam mais divertidas com nossas conversas e risadas. E Rafinha, obrigada pelos brometos!

À Adri e ao Benhur meu agradecimento mais que especial pela paciência e pelos ensinamentos a mim transmitidos na iniciação científica.

Aos colegas do Lab Cris pela amizade, carinho e companhia nos cafés da manhã.

Aos professores e colegas do laboratório do Prof. Oscar e Prof. Luciano pela amizade.

Aos meus amigos desde sempre: Sah, Lucas e Vitor, e aos que conheci na graduação e cuja amizade levarei para sempre: Dudu, Marcinha, Fran, Gi, Bruninha, Deby, Alex, Bruno, Júnior, Thiago e Lenon, adoro vocês.

Aos meus avós, tios, dindos e primos pelo incentivo para que eu realizasse essa conquista. Não chora Aline.

Ao Ademir e à Valéria pela paciência e pela ajuda na parte burocrática, muito obrigada!

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.

*“Sirvam nossas façanhas de modelo a toda Terra.”*

(Hino do Rio Grande do Sul , Francisco Pinto da Fontoura)



# RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

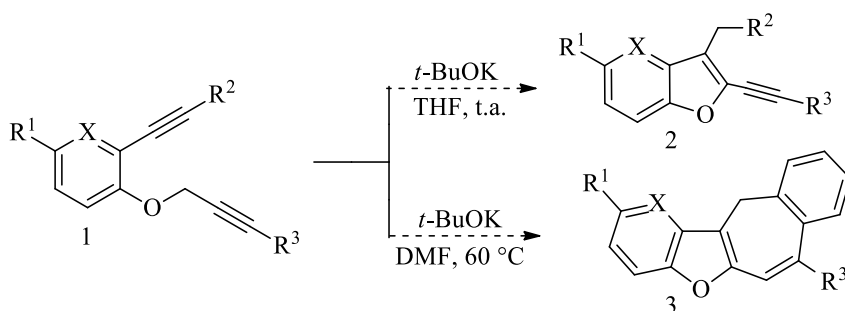
## Carbociclicação de 2-Alquinil Aril Propargil Éteres promovida por *t*-BuOK: Síntese seletiva de derivados de Benzofuranos e 12*H*-Anulenos

Autora: Tamíris Bauer Grimaldi

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 5 de março de 2014

No presente trabalho, uma série de 2-alquinil aril propargil éteres funcionalizados **1** foi submetida à reação de carbociclicação promovida por *t*-BuOK, levando a dois diferentes tipos de heterociclos; 3-benzil-2-alquinilbenzo[*b*]furanos **2** e 12*H*-benzoanulenobenzo[*b*]furanos **3**. A formação seletiva dos produtos é obtida através do controle do solvente e da temperatura. Ao utilizar THF à temperatura ambiente, 22 derivados da série dos 3-benzil-2-alquinilbenzo[*b*]furanos **2** foram obtidos exclusivamente, com rendimentos que variaram entre 49 e 92%, enquanto que o uso de DMF a 60 °C levou seletivamente a 20 derivados dos 12*H*-benzoanulenobenzo[*b*]furanos **3**, em rendimentos entre 29 e 91%.



R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OMe

R<sup>2</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naftila, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH

R<sup>3</sup> = H, Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naftila, 2-naftila, 3-tienila

X = CH, N

**Palavras-chave:** Anulenos. Benzo[*b*]furanos. Carbociclicação. Heterociclos.

# ABSTRACT

Master's Dissertation

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

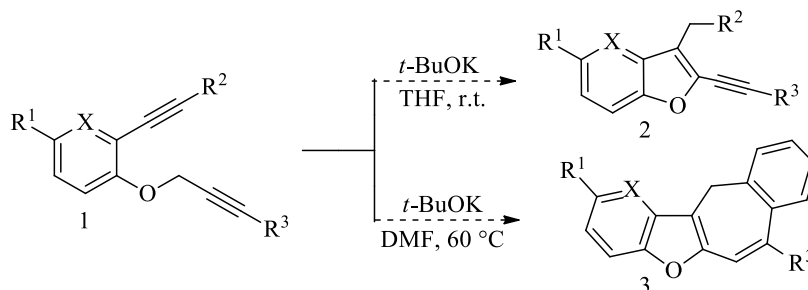
## *t*-BuOK Promoted Carbocyclization of 2-Alkynyl Phenyl Propargyl Ethers: Selective Synthesis of Benzofuran and 12*H*-Benzoannulene Derivatives

Author: Tamiris Bauer Grimaldi

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

Date and Place of the Defense: Santa Maria, March 2014

In the present work, *t*-BuOK promotes a carbocyclization reaction of a series of functionalized 2-alkynyl phenyl propargyl ethers **1** to form two different types of heterocycles; 3-benzyl-2-alkynylbenzo[*b*]furans **2** and 12*H*-benzoannulenebenzo[*b*]furans **3**. The selective product formation was obtained by controlling solvent and temperature. By choosing THF at room temperature, 22 examples of 3-benzyl-2-alkynylbenzo[*b*]furan **2** derivatives were exclusively obtained, in yields ranging between 49 and 92%, while the use of DMF at 60 °C selectively gave 20 examples of 12*H*-benzoannulenebenzo[*b*]furans **3**, in yields between 29 and 91%.



R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OMe

R<sup>2</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naphthyl, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH

R<sup>3</sup> = H, Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 3-thienyl

X = CH, N

**Keywords:** Annulenes. Benzo[*b*]furans. Carbocyclization. Heterocycles

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Otimização das condições de reação para a obtenção do benzo[ <i>b</i> ]furano <b>2a</b> .....	29
<b>Tabela 2</b> - Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por <i>t</i> -BuOK para a síntese dos benzo[ <i>b</i> ]furanos <b>2</b> .....	32
<b>Tabela 3</b> - Otimização das condições de reação para a obtenção do anuleno <b>3a</b> .....	38
<b>Tabela 4</b> . Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por <i>t</i> -BuOK para a síntese dos anulenos <b>3</b> .....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Exemplos de compostos heterocíclicos com atividade farmacológica .....	1
<b>Figura 2</b> - Derivados de benzo[ <i>b</i> ]furanos sintéticos e presentes em produtos naturais .....	2
<b>Figura 3</b> - Derivados de anéis de sete membros sintéticos e presentes em produtos naturais ...	3
<b>Figura 4</b> - Estrutura da base P <sub>4</sub> - <i>t</i> Bu.....	18
<b>Figura 5</b> -2-alkinil aril propargil éteres sintetizados.....	27
<b>Figura 6</b> -Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2b</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz .....	48
<b>Figura 7</b> -Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2b</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz.....	49
<b>Figura 8</b> -Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3g</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz.....	50
<b>Figura 9</b> -Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3g</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz .....	51
<b>Figura 10</b> -Raio-X do composto <b>2a</b> .....	51
<b>Figura 11</b> -Raio-X do composto <b>3a</b> .....	52
<b>Figura 12</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2a</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz.....	81
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2a</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz .....	81
<b>Figura 14</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2b</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz .....	82
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2b</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz.....	82
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2c</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz.....	83
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2c</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz.....	83
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2d</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz .....	84
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2d</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz.....	84
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2e</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz.....	85
<b>Figura 21</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2e</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz.....	85
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2f</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz .....	86
<b>Figura 23</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2f</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz .....	86
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2g</b> em CDC <sub>3</sub> a 400 MHz.....	87
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2g</b> em CDC <sub>3</sub> a 100 MHz .....	87

<b>Figura 26</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	88
<b>Figura 27</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	88
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	89
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	89
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	90
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	90
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	91
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	91
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	92
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	92
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	93
<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	93
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	94
<b>Figura 39</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	94
<b>Figura 40</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	95
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	95
<b>Figura 42</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	96
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	96
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	97
<b>Figura 45</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	97
<b>Figura 46</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	98
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	98
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	99
<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	99
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	100
<b>Figura 51</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	100
<b>Figura 52</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	101

<b>Figura 53</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2v</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	101
<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2y</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	102
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2y</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	102
<b>Figura 56</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	103
<b>Figura 57</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	103
<b>Figura 58</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	104
<b>Figura 59</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	104
<b>Figura 60</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	105
<b>Figura 61</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	105
<b>Figura 62</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	106
<b>Figura 63</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	106
<b>Figura 64</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	107
<b>Figura 65</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	107
<b>Figura 66</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	108
<b>Figura 67</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	108
<b>Figura 68</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	109
<b>Figura 69</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	109
<b>Figura 70</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3i</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	110
<b>Figura 71</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3i</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	110
<b>Figura 72</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3j</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	111
<b>Figura 73</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3j</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	111
<b>Figura 74</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	112
<b>Figura 75</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	112
<b>Figura 76</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3l</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	113
<b>Figura 77</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3l</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	113
<b>Figura 78</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3m</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	114
<b>Figura 79</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3m</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	114

<b>Figura 80</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	115
<b>Figura 81</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	115
<b>Figura 82</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	116
<b>Figura 83</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	116
<b>Figura 84</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	117
<b>Figura 85</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	117
<b>Figura 86</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	118
<b>Figura 87</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	118
<b>Figura 88</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	119
<b>Figura 89</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	119
<b>Figura 90</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	120
<b>Figura 91</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	120
<b>Figura 92</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	121
<b>Figura 93</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	121
<b>Figura 94</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	122
<b>Figura 95</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	122
<b>Figura 96</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	123
<b>Figura 97</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	123

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**Ac** – Acetila

**Acac** – Acetilacetato

**BINAP**–2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila

**Bn** – Benzila

**Bz** – Benzoíla

**cod** – 1,5-ciclooctadieno

**coll** – 2,4,6-colidina

**dmeda**–*N,N'*-Dimetiletlenodiamina

**DMF** – *N,N*-dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**E<sup>+</sup>**– Eletrófilo

**equiv**– Equivalente

**fen** – 1,10-Fenantrolina

**LG** –*Leaving group* ou grupo abandonador

**M** – Metal

**Nu** – Nucleófilo

**OTf** – Triflato

**ppb**– Parte por bilhão

**Pr** – Propila

**t.a.** – Temperatura ambiente

**TDMPP** – Tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina

**TEA** – Trietilamina

**TEMPO** – 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-oxila

**THF** – Tetraidrofurano

**THP** – Tetrahidropirano

**TMS** – Tetrametilsilano



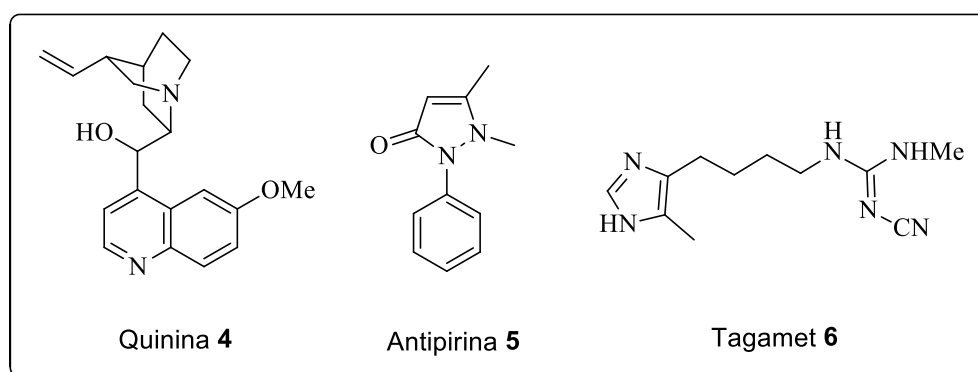
## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
2.1 Síntese de benzo[ <i>b</i> ]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular: formação de ligação carbono-oxigênio .....	5
2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados .....	5
2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição.....	5
2.2 Síntese de benzo[ <i>b</i> ]furanos via reação de carbociclicização intramolecular: formação de ligação carbono-carbono .....	12
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	25
3.1 Síntese dos 2-alquinil aril propargil éteres funcionalizados 1 .....	25
3.2 Otimização das condições reacionais para a síntese do benzo[ <i>b</i> ]furano 2a .....	28
3.3 Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por <i>t</i> -BuOK para a síntese dos benzo[ <i>b</i> ]furanos 2 .....	31
3.4 Otimização das condições reacionais para a síntese do anuleno 3a .....	38
3.5 Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por <i>t</i> -BuOK para a síntese dos anulenos 3 .....	40
3.6 Determinação estrutural dos compostos 2 e 3.....	47
3.7 Mecanismo proposto para as reações de carbociclicização .....	52
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	57
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	59
5.1 Materiais e métodos .....	59
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	59
5.1.2 Espectrometria de massas .....	59
5.1.3 Análise elementar .....	59
5.1.4 Solventes e reagentes .....	59

5.2 Procedimentos experimentais .....	60
5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos 2-alquinil aril propargil éteres <b>1</b> (Método A)	50
5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos 2-alquinil aril propargil éteres <b>1</b> (Método B)	51
5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos benzo[ <i>b</i> ]furanos <b>2</b> .....	61
5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos anulenos <b>3</b> .....	61
5.2.5 Procedimento geral para a preparação do benzo[ <i>b</i> ]furano <b>2a</b> na presença de TEMPO ..	62
5.2.6 Procedimento geral para a preparação do anuleno <b>3a</b> na presença de TEMPO .....	62
<b>6. ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....	81
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	125

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos são estruturas cíclicas compostas por, pelo menos, dois tipos diferentes de átomos, sendo usualmente átomos de carbono juntamente com oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Estes compostos provocam o interesse na Química Orgânica Sintética devido à sua vasta aplicabilidade. Podem ser encontrados nas estruturas de inúmeros compostos de ocorrência natural além de estarem presentes em fármacos mundialmente conhecidos. No século XVI, a quinina (**4**) já era utilizada para prevenir e tratar a malária, antes mesmo da sua estrutura ser conhecida. Em 1887 a antipirina (**5**), utilizada para reduzir febres, foi o primeiro fármaco a ser sintetizado. Outro exemplo é o Tagamet (**6**), a primeira das muitas drogas mundialmente comercializadas, com uso no tratamento de úlceras (Figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Exemplos de compostos heterocíclicos com atividade farmacológica

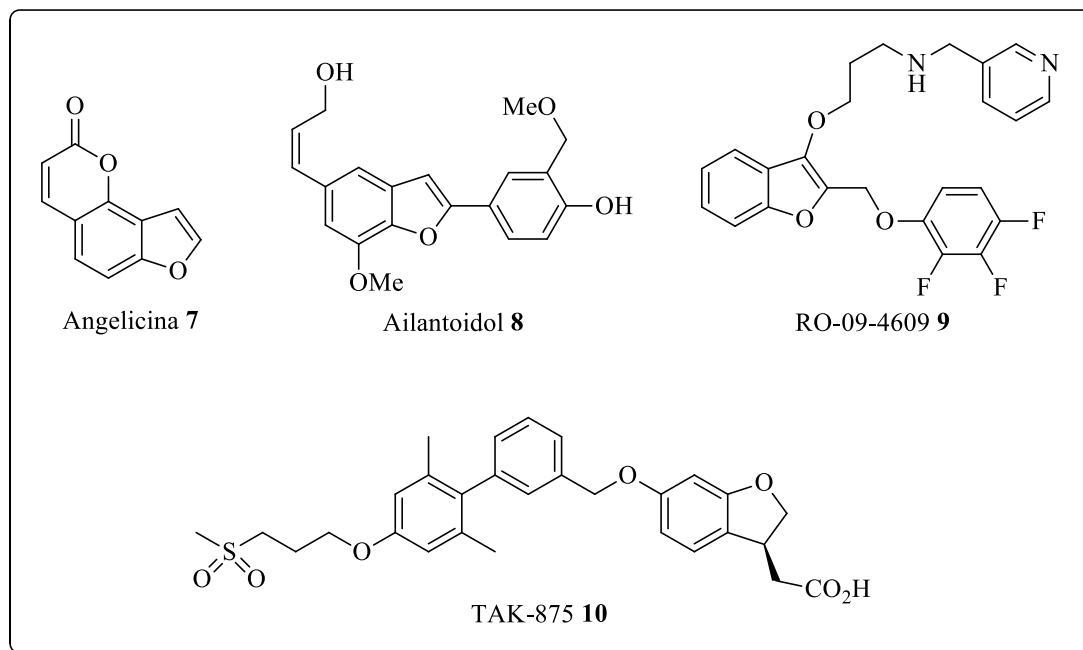
O núcleo heterocíclico benzo[*b*]furano, cuja estrutura é formada por um anel de cinco membros - onde um átomo de carbono foi substituído por um átomo de oxigênio - ligado a um anel benzênico, é estudado por estar presente em diversos compostos que apresentam atividade farmacológica.<sup>2</sup> Estes núcleos estão presentes tanto em compostos naturais, como a angelicina (**7**),<sup>3</sup> isolada da *Bituminaria bituminosa* e o ailantoidol (**8**),<sup>4</sup> isolado da planta

<sup>1</sup>Clayden, J; Greeves, N; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford, 2000.

<sup>2</sup>(a) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1163. (b) Pisani, L.; Barletta, M.; Soto-Otero, R.; Nicolotti, O.; Mendez-Alvarez, E.; Catto, M.; Introcaso, A.; Stefanachi, A.; Cellamare, S.; Altomare, C.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2651. (c) Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 110. (d) Choi, M.-J.; Jung, K. H.; Kim, D.; Lee, H.; Zheng, H.-M.; Park, B. H.; Hong, S.-W.; Kim, M.-H.; Hong, S.; Hong, S.-S. *Cancer Lett.* **2011**, 306, 190.

<sup>3</sup> Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 300.

medicinal chinesa *Zanthoxylum ailanthoides*, quanto em compostos sintéticos, como o composto RO-09-4609 (**9**),<sup>5</sup> que apresenta atividade antifúngica, e o TAK-875 (**10**),<sup>6</sup> um agonista da proteína GPR40 (Figura 2).



**Figura 2.** Derivados de benzo[b]furanos que apresentam atividade farmacológica

Anéis aromáticos fundidos também estão entre as estruturas presentes na natureza e em compostos sintéticos que apresentam potencial farmacológico.<sup>7</sup> Dentre estes, anéis fundidos a ciclos de sete membros podem ser facilmente encontrados. Pode-se citar a isoclavukerina A (**11**),<sup>8</sup> um terpeno isolado de corais marinhos da espécie *Clavularia*, a caulersina (**12**),<sup>9</sup> isolada das algas verdes *Caulerpa serrulata*, e a helenalina (**13**),<sup>10</sup> um potente anti-inflamatório. Ainda citando anéis de sete membros, os oxepinos, que contêm um átomo

<sup>4</sup> Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Özbek, B.; Ötük, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351.

<sup>5</sup> Ebüike, H.; Masubuchi, M.; Liu, P.; Kawasaki, K.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shindoh, H.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 607

<sup>6</sup> Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 290.

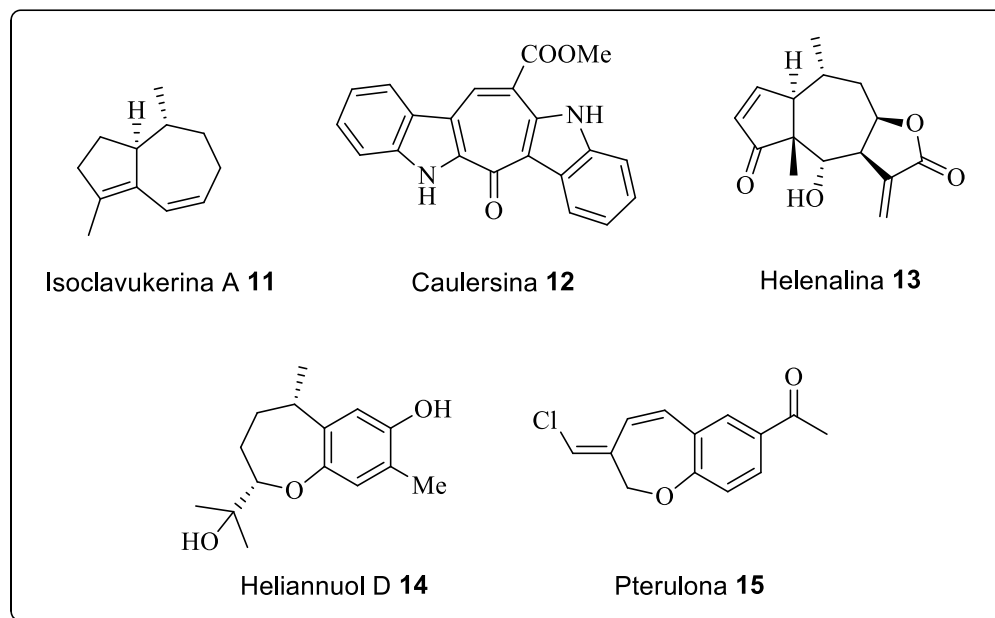
<sup>7</sup>(a) Meinwald, J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 305. (b) Manzanaro, S.; Salva, J.; Fuente, J. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1485.

<sup>8</sup> Kusumi, T.; Hamada, T.; Hara, M.; Ishitsuka, M. O.; Ginda, H.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2019.

<sup>9</sup> Su, J.-Y.; Zhu, Y.; Zeng, L.-M.; Xu, X.-H. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043.

<sup>10</sup> Ly, G.; Knorre, A.; Schmidt, T. J.; Pahl, H. L.; Merfort, I. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 33508.

de oxigênio no lugar de um carbono, são mais dificilmente encontrados e são, em sua maioria, isolados de plantas. Como exemplos, têm-se o heliannuol D (**14**), isolado de girassóis e a pterulona (**15**), isolada do fungo *Pterula* (Figura 3).<sup>11</sup>



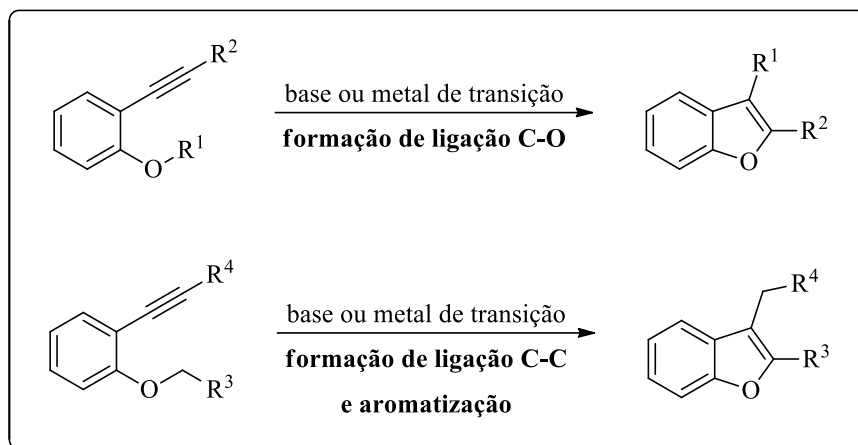
**Figura 3.** Derivados de anéis de sete membros sintéticos e presentes em produtos naturais

Tendo em vista a vasta aplicabilidade dos derivados de benzo[*b*]furanos, encontram-se na literatura diversas rotas para a síntese desses heterociclos. A síntese destes heterociclos através da formação de uma ligação carbono-oxigênio, a partir da ciclização eletrofílica intramolecular de *o*-alquinil fenóis ou *o*-alquinil fenil éteres, é uma rota eficiente e bastante explorada.<sup>12</sup> Porém, poucos estudos descrevem metodologias envolvendo a formação de uma ligação carbono-carbono através de uma reação de carbociclicização intramolecular, a partir de *o*-alquinil fenil éteres (Esquema 1).<sup>13</sup>

<sup>11</sup>Bruder, M.; Haseler, P. L.; Muscarella, M.; Lewis, W.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 353.

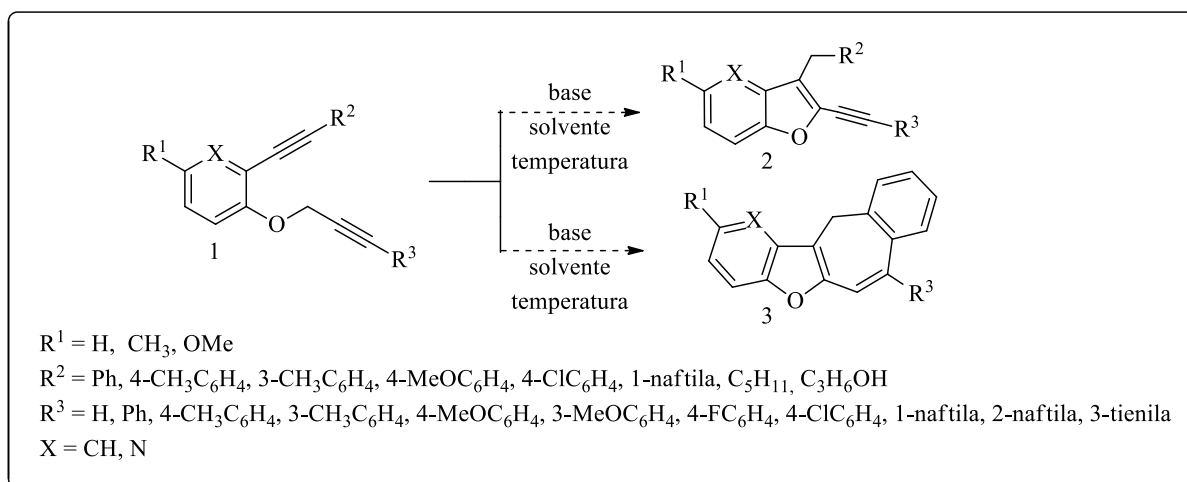
<sup>12</sup>(a) Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1083. (b) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12877. (c) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamagishi, U.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8670.

<sup>13</sup>Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248.



**Esquema 1**

Sendo assim, devido aos poucos relatos na literatura referentes à síntese dos benzo[*b*]furanos através da formação de uma ligação carbono-carbono, e às diversificadas propriedades farmacológicas apresentadas por estes e pelos derivados de anéis de sete membros, planejou-se a síntese dos benzo[*b*]furanos **2** e dos benzoanulenos[*b*]benzofuranos **3** via carbociclização do substrato 2-alcinil aril propargil éter **1**. Para tanto, buscou-se estudar uma condição ótima para cada reação de ciclização e, após, utilizar-se destas mesmas condições em substratos diferentemente substituídos em R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, além de derivados da piridina (X = N) (Esquema 2).



**Esquema 2**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

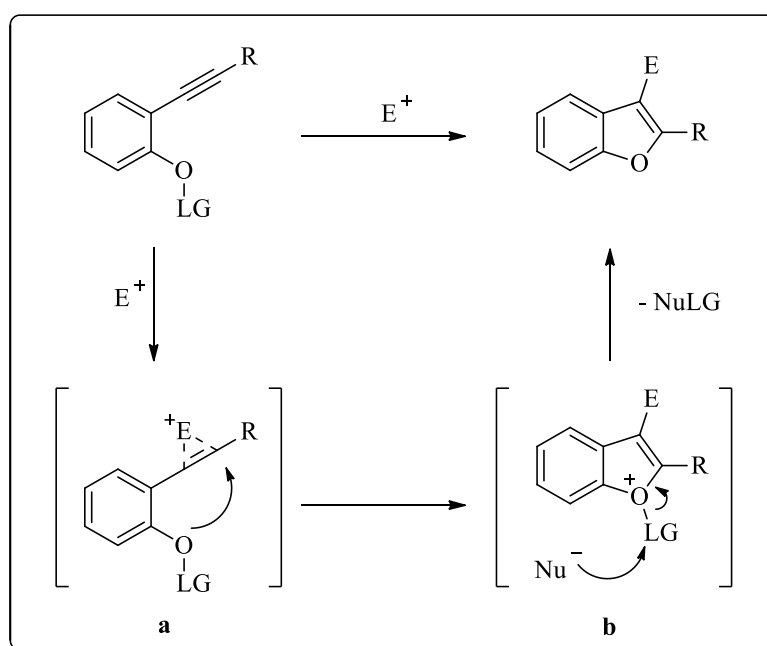
### 2.1 Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular: formação de ligação carbono-oxigênio

#### 2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados

A reação de ciclização eletrofílica de substratos alquínílicos contendo um oxigênio nucleofílico próximo à ligação tripla, empregando-se uma fonte eletrofílica, como I<sub>2</sub>, ICl ou derivados de organocalcogênios, é uma rota eficiente para a síntese de benzo[*b*]furanos altamente substituídos.

O mecanismo típico para essas reações envolve três etapas (Esquema 3):

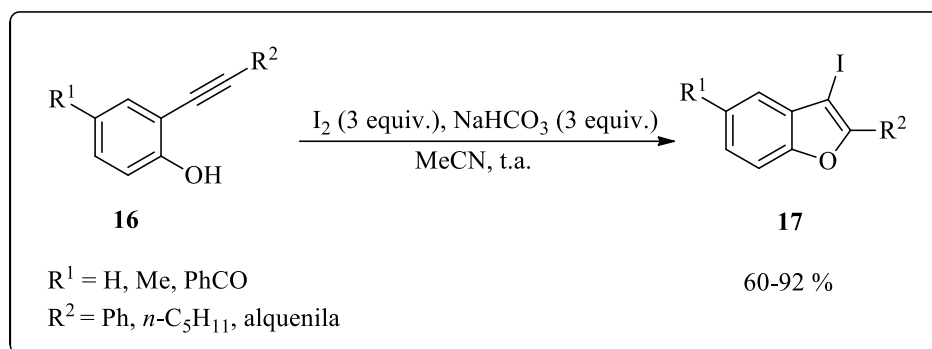
- I. Ataque do par de elétrons  $\pi$  da ligação tripla ao eletrófilo, gerando o intermediário (**a**), o qual é suscetível ao ataque do oxigênio nucleofílico;
- II. Ataque nucleofílico *anti* do heteroátomo ao carbono ativado do intermediário (**a**), gerando o cátion (**b**);
- III. Remoção do grupo abandonador ligado ao oxigênio promovida pelo ânion remanescente da espécie eletrofílica, levando à formação do benzo[*b*]furano através da formação de uma nova ligação carbono-oxigênio.<sup>14</sup>



Esquema 3

<sup>14</sup>Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

Em 1999, Arcadi e colaboradores<sup>15</sup> descreveram uma das primeiras metodologias para a síntese de 3-iodobenzo[*b*]furanos 2,5-dissubstituídos através da iodociclização *5-endo-dig* dos *o*-alquinilfenóis **16**. Utilizando-se condições brandas, obtiveram os benzo[*b*]furanos **17** desejados com rendimentos que variaram entre 60 e 92% (Esquema 4).



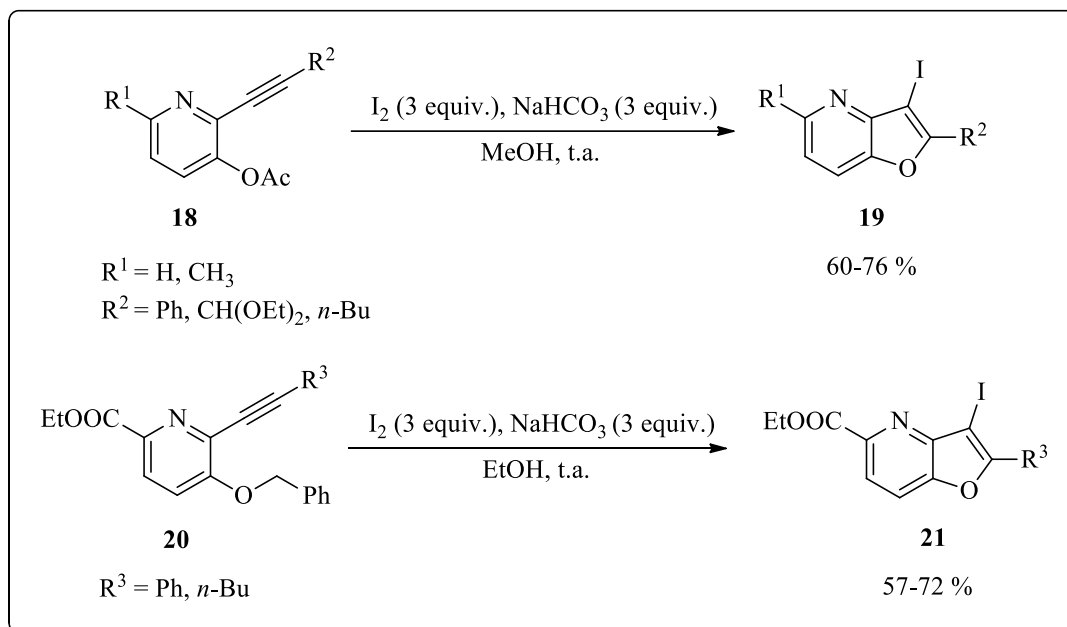
Esquema 4

Em 2002,<sup>16</sup> o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de fuopiridinas 2,3-dissubstituídas, análogas aos benzo[*b*]furanos. Partindo-se das *o*-acetoxialquinilpiridinas **18**, sob condições brandas e utilizando metanol como solvente, obtiveram os produtos desejados **19** em rendimentos que variaram entre 60 e 76%. Os autores ainda puderam utilizar o grupamento protetor benzila e, com a troca de solvente para etanol, obtiveram as fuopiridinas 2,3-dissubstituídas **21** em rendimentos de 57 e 72% (Esquema 5).

<sup>15</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

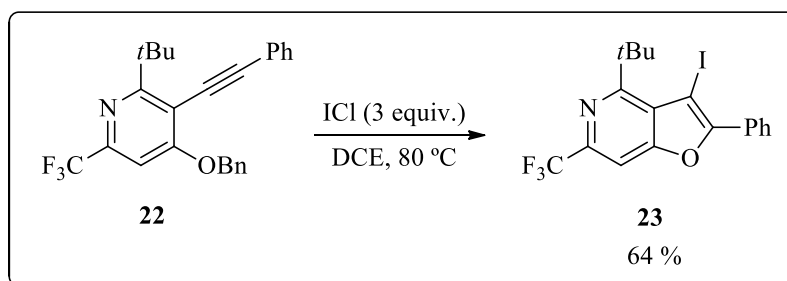
<sup>16</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.





Esquema 5

Lechel e colaboradores,<sup>17</sup> em 2008, também realizaram a síntese da furopiridina 2,3-disubstituída **23**, com 64% de rendimento, empregando ICl como fonte eletrofílica (Esquema 6).



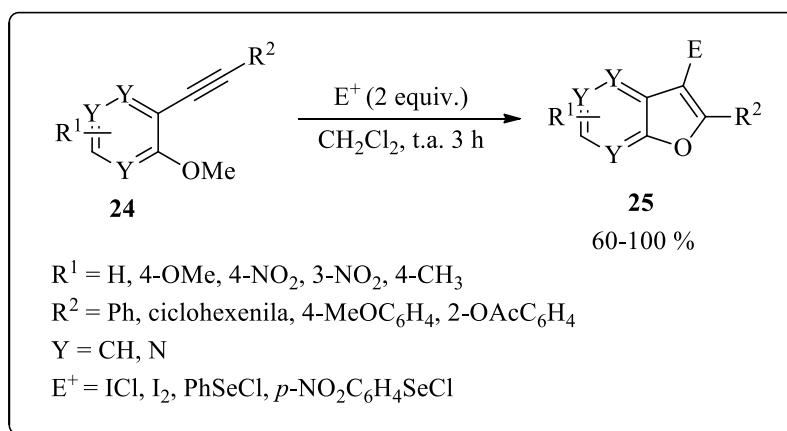
Esquema 6

Yue e colaboradores,<sup>18</sup> em 2005, desenvolveram um estudo onde obtiveram benzo[*b*]furanos 2,3-disubstituídos **25** em excelentes resultados utilizando-se uma série de eletrófilos à temperatura ambiente e com tempo de reação relativamente curtos (Esquema 7). Porém, a metodologia apresentou algumas limitações. Por exemplo, a presença do grupamento doador de elétrons metoxila (OMe) na posição *para* em relação à ligação tripla, levou ao aumentada densidade eletrônica da mesma, desfavorecendo o ataque 5-*endo-dig* do oxigênio. Além disso, o grupamento retirador de elétrons, nitro (NO<sub>2</sub>), no anel aromático diretamente

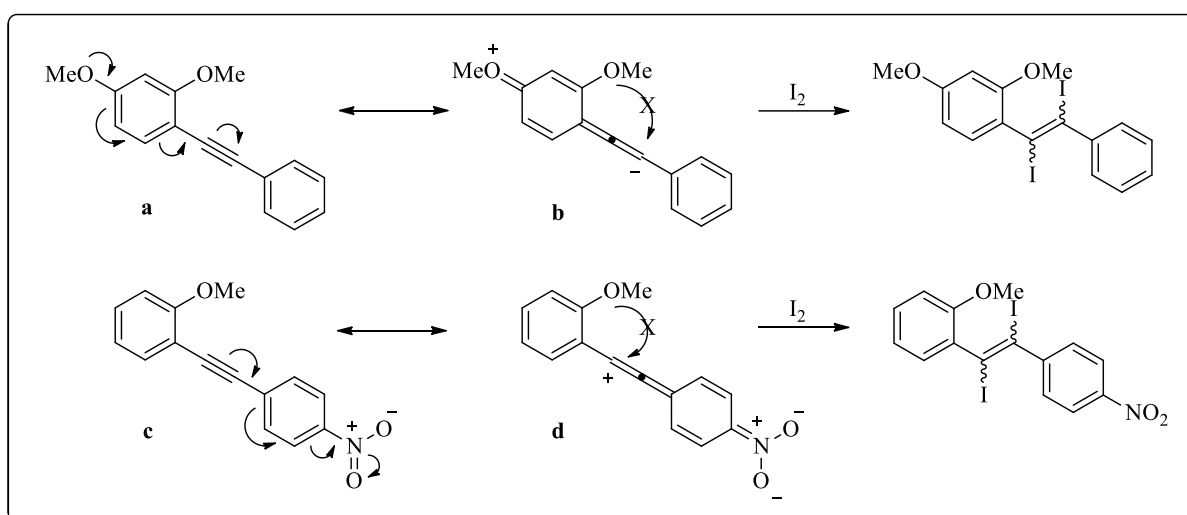
<sup>17</sup>Lechel, T.; Dash, J.; Brüdgam, I.; Reißig, H-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647.

<sup>18</sup>Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292.

ligado à ligação tripla favoreceu a formação do cátion vinílico<sup>d</sup> (Esquema 8). Em ambos os casos, somente o produto de adição eletrofílica à ligação tripla foi obtido.



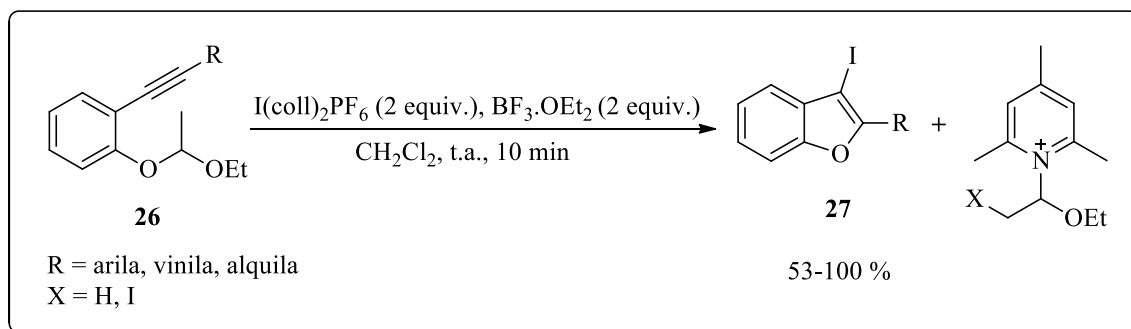
Esquema 7



Esquema 8

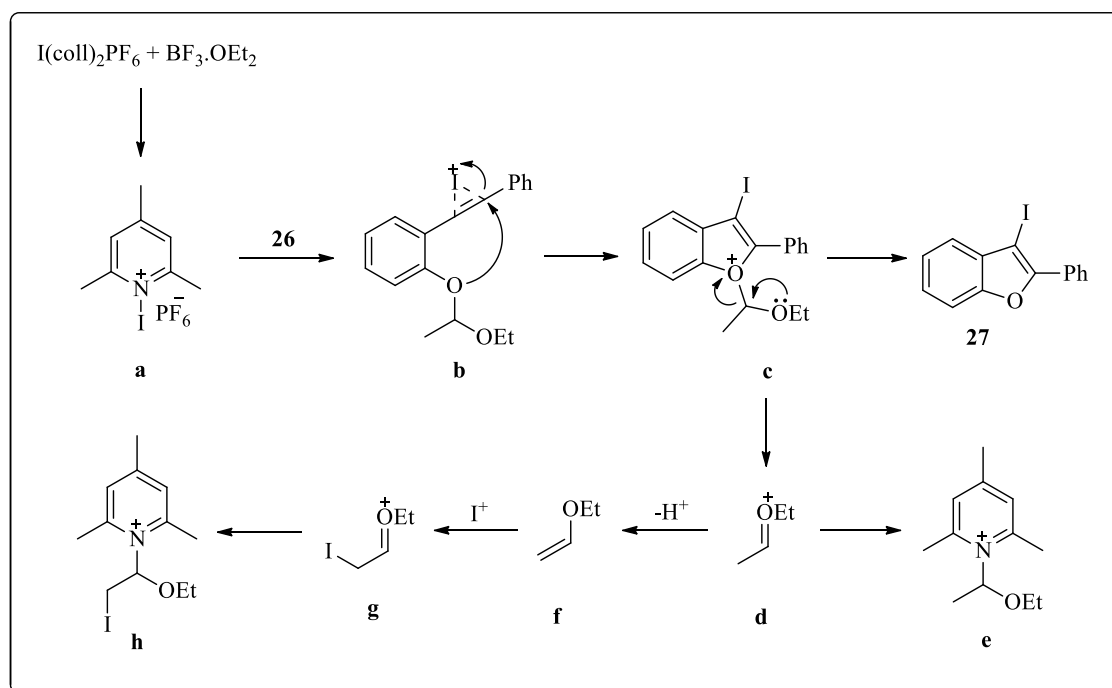
Em 2008, Okitsu e colaboradores<sup>19</sup> relataram uma metodologia alternativa ao uso de fenóis e anisóis como substratos, partindo-se de etoxiéteres para a síntese dos benzo[*b*]furanos, mediante o uso de  $\text{I}(\text{coll})_2\text{PF}_6/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como fonte eletrofílica (Esquema 9). Os autores destacam nesta metodologia que devido ao uso dos substratos **26**, não há a formação de halometanos, como iodeto de metila ou cloreto de metila, compostos voláteis e carcinogênicos.

<sup>19</sup>Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.



Esquema 9

Com base nos resultados obtidos, os autores sugerem um mecanismo que se inicia com a reação entre  $\text{I(coll)}_2\text{PF}_6$  e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para formar a espécie de iodônio ativo (a), que coordena com a ligação tripla do etoxiéter levando ao intermediário íon iodônio (b). O ataque *anti* do oxigênio nucleofílico à ligação tripla leva ao intermediário (c), que, por sua vez, perde o grupamento etoxietila levando ao iodobenzo[*b*]furano 27. Por fim, os íons oxônio (d) e (g) são capturados pela 2,4,5-colidina, formando os sais (e) e (h), respectivamente (Esquema 10).

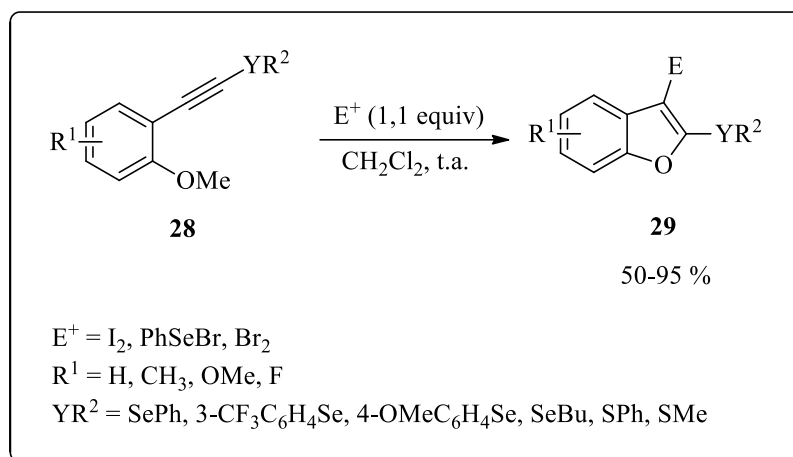


Esquema 10

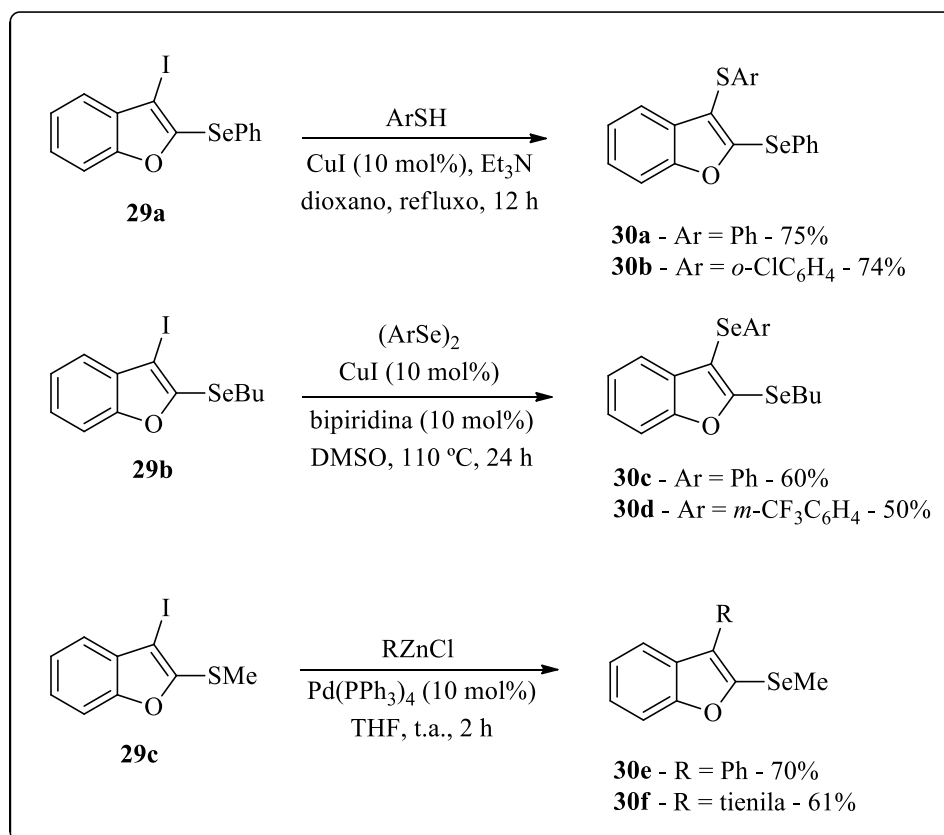
Em 2009, nosso grupo de pesquisa<sup>20</sup> desenvolveu uma síntese eficiente para 2-calcogenobenzo[*b*]furanos3-substituídos 29, via ciclização eletrofílica de 2-calcogenoalquinilânios 28, utilizando-se de  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$  e  $\text{PhSeBr}$  como fontes eletrofílicas

<sup>20</sup> Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.

(Esquema 11). Os produtos puderam ser obtidos com rendimentos entre 50 e 95%, e mostraram-se reativos frente a um acoplamento tipo Ullmann com diferentes tióis, acoplamento cruzado tipo Negishi e acoplamento cruzado catalisado por CuI/bipiridina com disselenetos de difenila (Esquema 12).



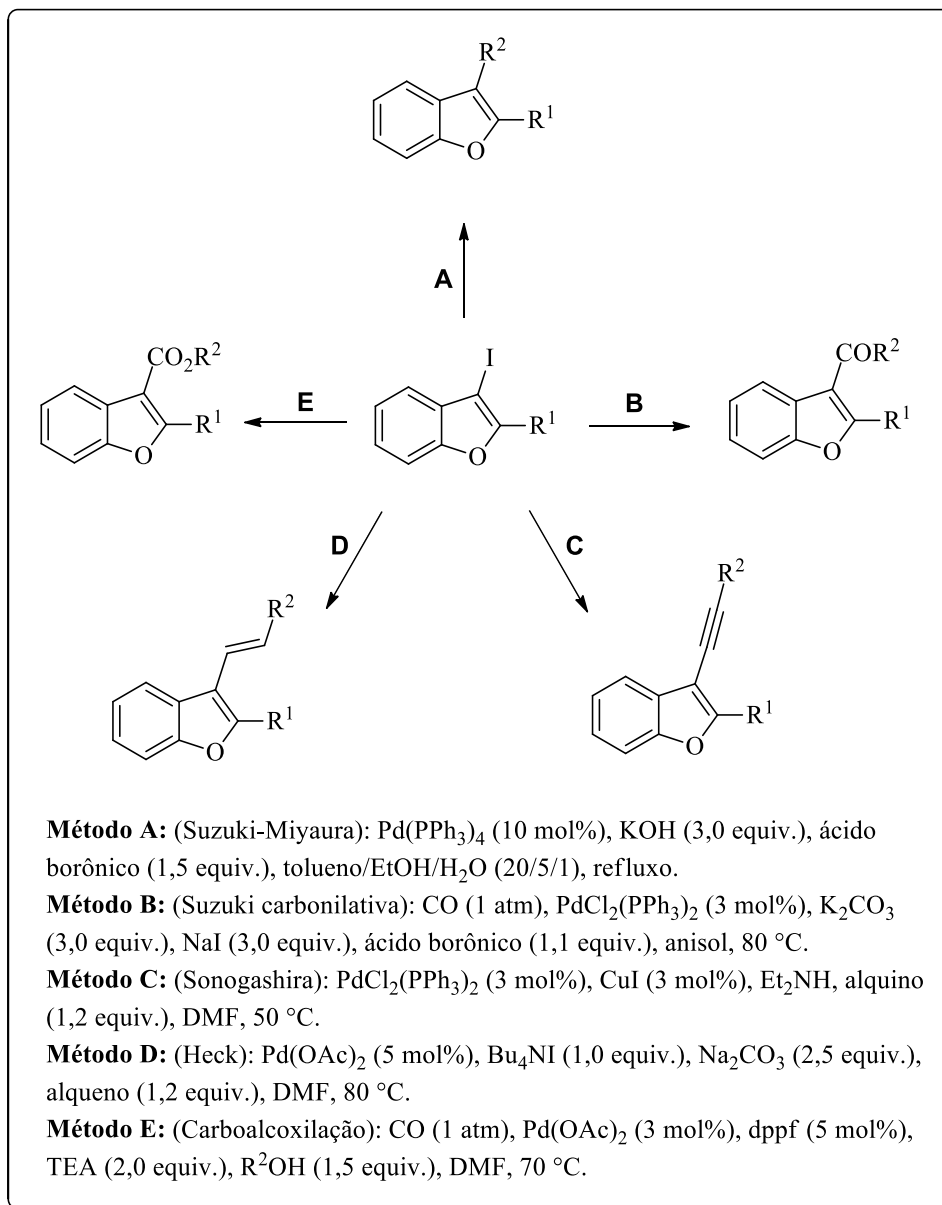
**Esquema 11**



**Esquema 12**

Os iodobenzo[b]furanos, como pode ser notado através do Esquema 12, são intermediários sintéticos úteis, visto que os compostos iodados podem ser facilmente

convertidos a heterociclos mais funcionalizados. Larock e colaboradores<sup>21</sup> relataram a síntese de diversos benzo[*b*]furanos substituídos, através de reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio (Esquema 13).



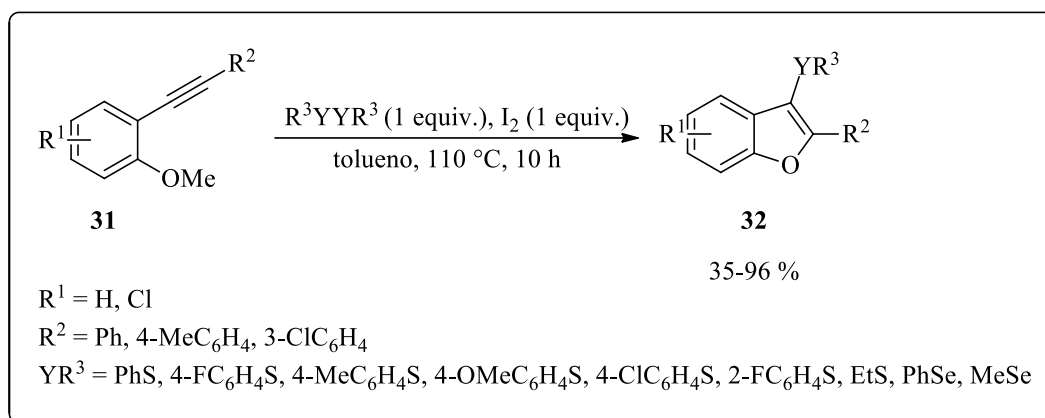
**Esquema 13**

Em 2011, Xu e colaboradores<sup>22</sup> também descreveram uma metodologia para a síntese dos 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos **32**, através da ciclização eletrofílica dos 2-alquínilanisóis **31** mediada pela combinação de iodo e dissulfetos ou disselenetos de diorganoíla (Esquema

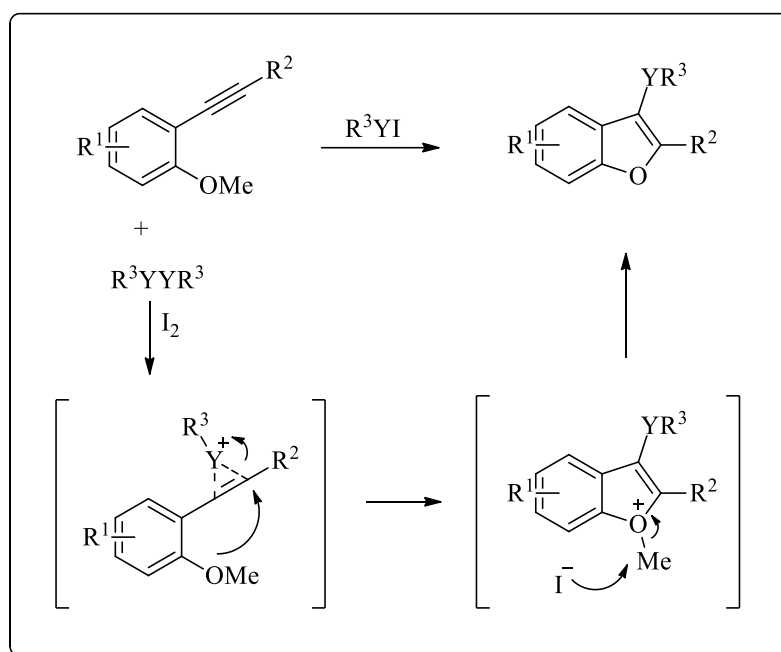
<sup>21</sup>Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb.Chem.* **2008**, *10*, 941.

<sup>22</sup>Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6800.

14). Os autores relatam que a espécie eletrofílica desta reação é o  $R^3YI$ , gerado *in situ* (Esquema 15).



**Esquema 14**



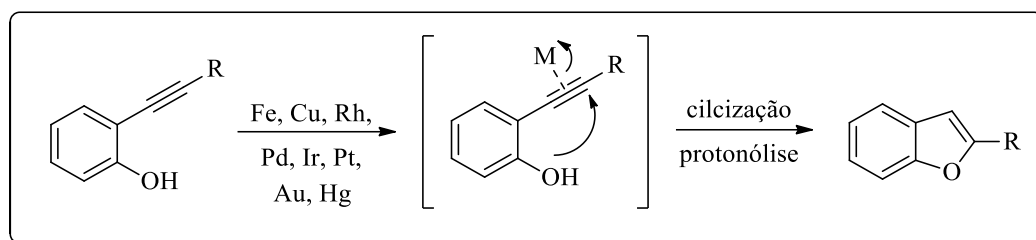
**Esquema 15**

### 2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição

Dentre uma variedade de transformações sintéticas, as reações catalisadas por metais de transição estão entre as mais atrativas para a síntese de heterociclos, uma vez que podem ser empregadas para a construção de moléculas complexas, a partir de materiais de partida acessíveis, sob condições brandas.<sup>23</sup> Em reações envolvendo a síntese de benzo[*b*]furanos,

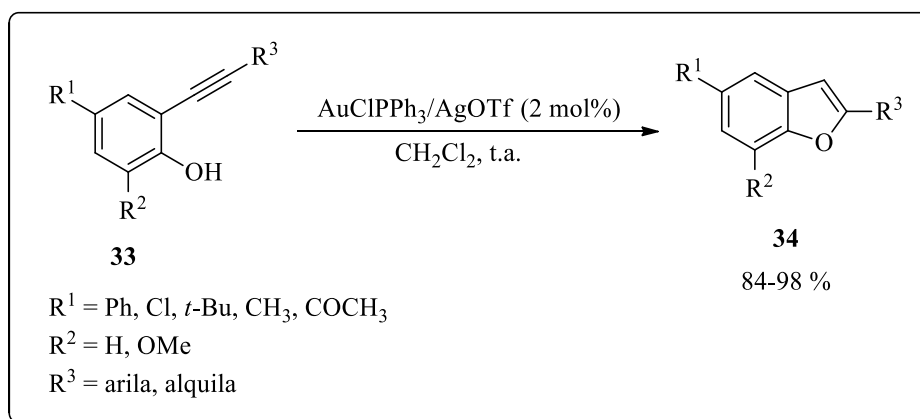
<sup>23</sup>Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.

estes metais atuam como ácidos de Lewis, coordenando-se com a ligação tripla, favorecendo a ciclização intramolecular através do ataque do oxigênio nucleofílico (Esquema 16).<sup>24</sup>



Esquema 16

Em 2008, Zhang e colaboradores<sup>25</sup> descreveram a síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos através da ciclização de *o*-alkinilfenóis **33** em presença de quantidades catalíticas de ouro. A metodologia se mostrou bastante versátil, ao possibilitar o uso não só de substituintes arila, mas também de substituintes alquila ligados diretamente à ligação tripla, levando aos produtos **34** com ótimos rendimentos (Esquema 17).

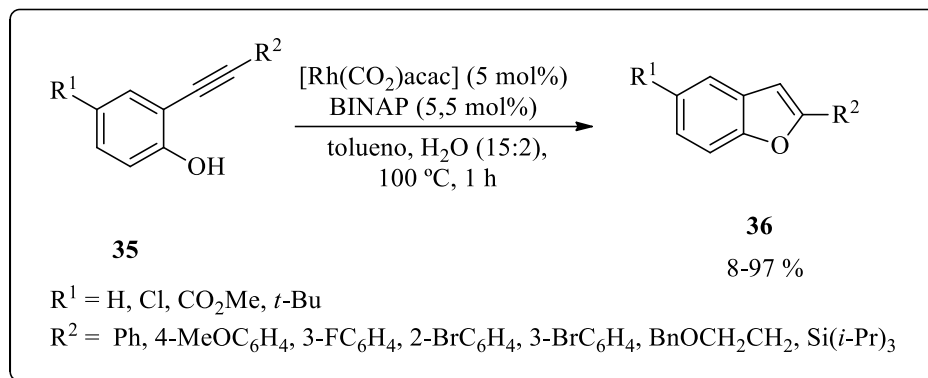


Esquema 17

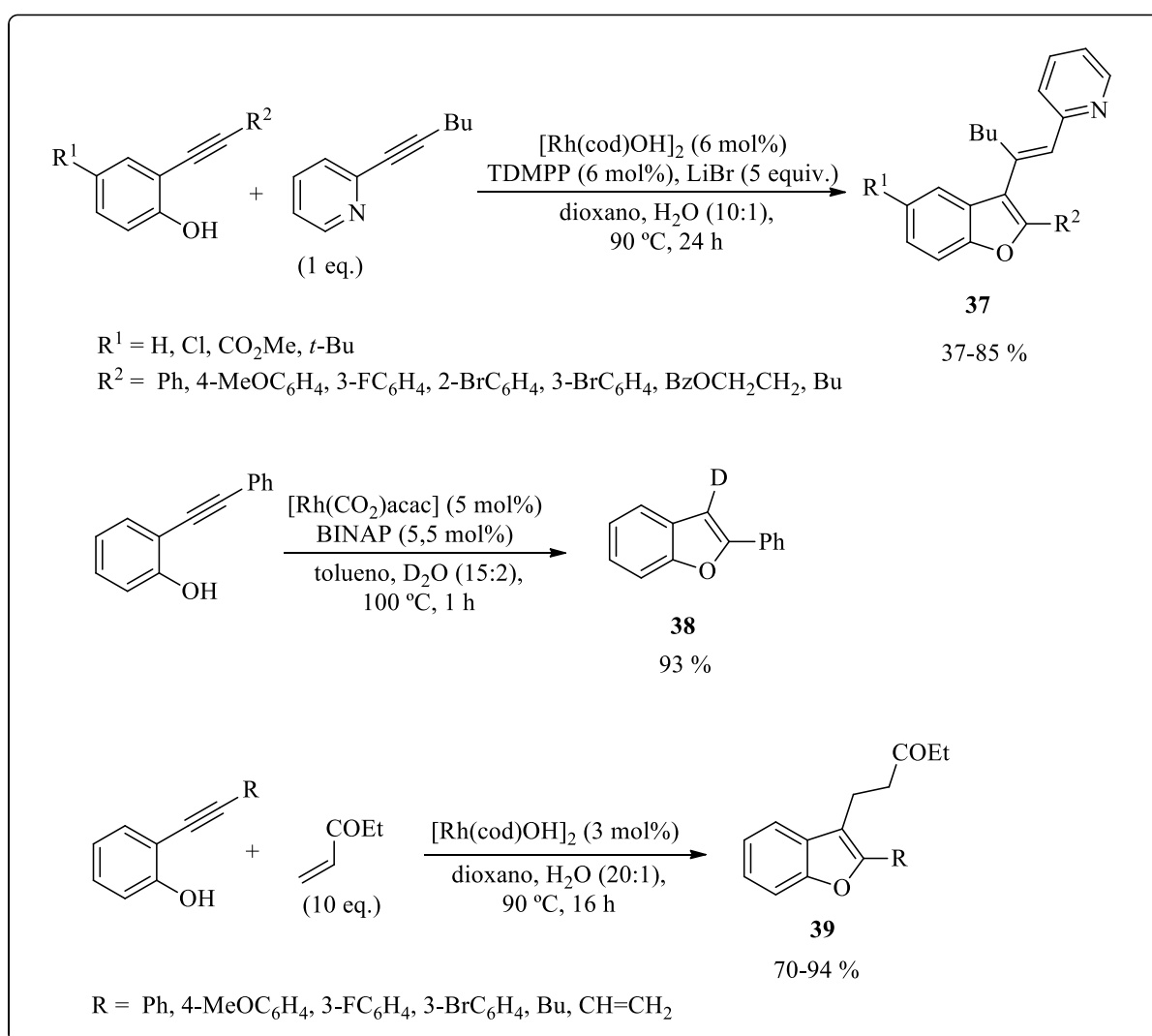
Boyer e colaboradores,<sup>23</sup> em 2010, também descreveram um protocolo para a síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos através da ciclização de *o*-alkinilfenóis, utilizando catálise de ródio (Esquema 18). A reação procedeu através de um intermediário onde o ródio está complexado com a ligação tripla, podendo este ser capturado com diferentes eletrófilos, levando a benzo[*b*]furanos poli-substituídos (Esquema 19).

<sup>24</sup>Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6468.

<sup>25</sup>Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.



Esquema 18

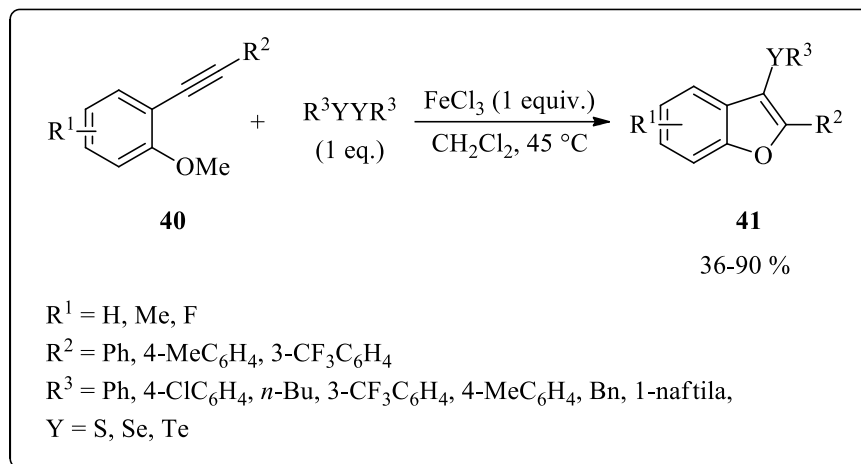


Esquema 19

Também, em 2010, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese dos 3-calcogenobenzo[*b*]furanos **41** partindo-se de 2-alkinilanisóis **40**, via ciclização

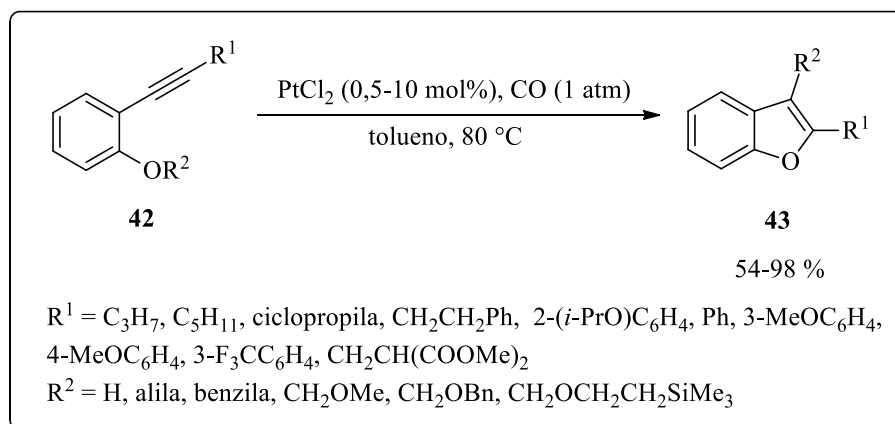


intramolecular promovida por ferro e dicalcogenetos de diorganoíla.<sup>26</sup> Neste estudo, foram empregados dissulfetos, disselenetos e diteluretos de diorganoíla arílicos e alquílicos (Esquema 20).



Esquema 20

Fürstner e colaboradores,<sup>27</sup> em 2005, relataram um protocolo onde a ciclização intramolecular de 2-alkiniléteres **42** é acompanhada da migração do grupo funcional ligado diretamente ao oxigênio. A formação dos benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **43**, catalisada por platina, ocorre à temperatura ambiente, porém é mais rápida a 80 °C (Esquema 21).



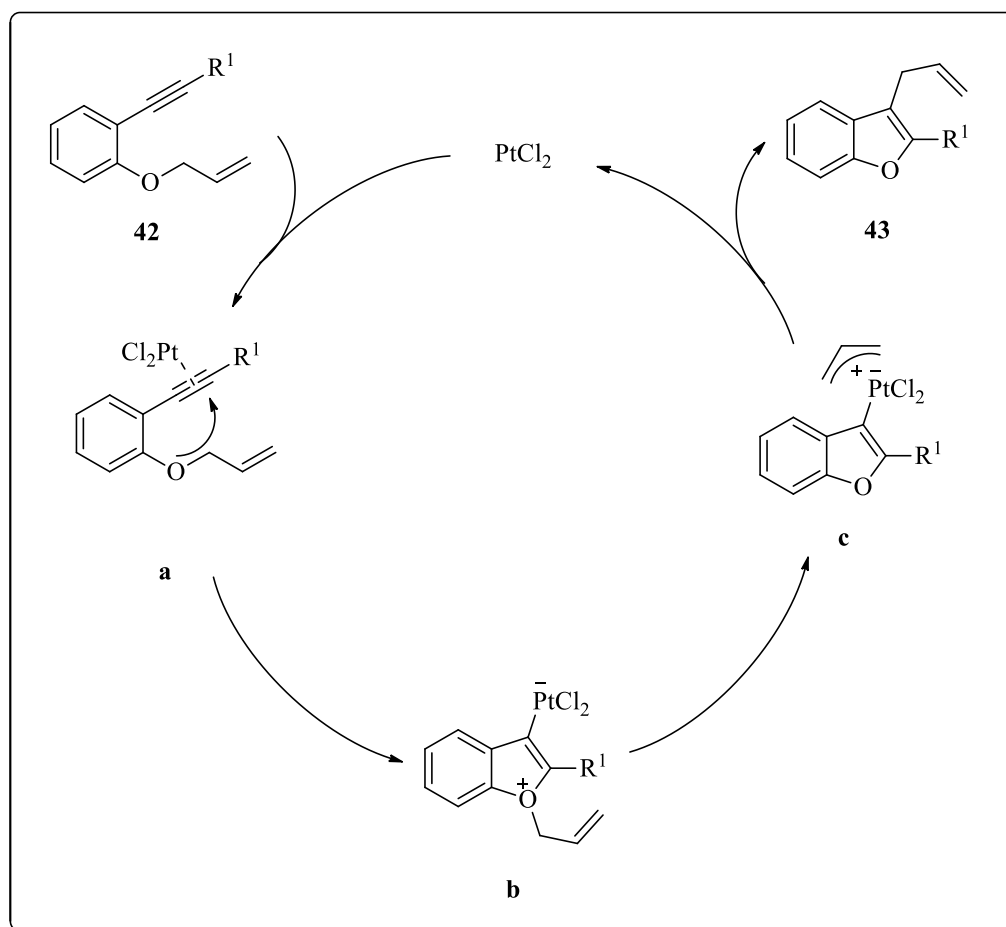
Esquema 21

A proposta mecanística para a reação passa por um ciclo catalítico que se inicia com a coordenação da espécie metálica à ligação tripla, gerando o intermediário (a). Um subsequente ataque do oxigênio nucleofílico à ligação tripla ativada leva ao intermediário (b).

<sup>26</sup>Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

<sup>27</sup>Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

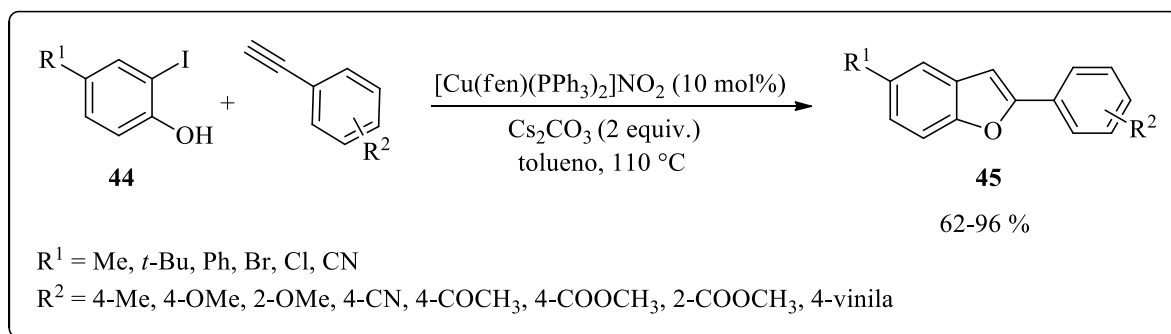
Após, forma-se o cátion alílico (c), que migra para a posição mais nucleofílica do anel, gerando o benzo[*b*]furano **43** e regenerando o catalisador de platina (Esquema 22).



**Esquema 22**

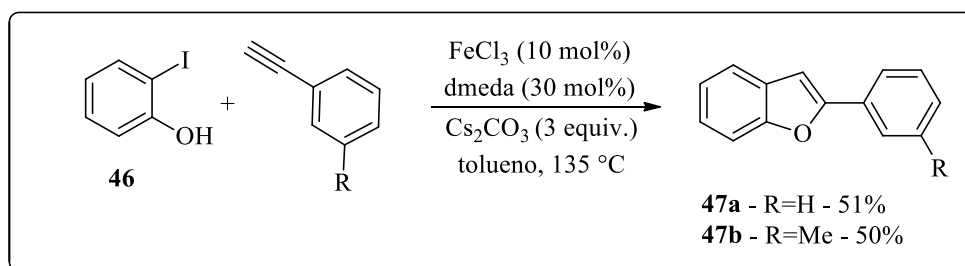
Também é muito atraente a síntese de benzo[*b*]furanos partindo-se diretamente de *o*-iodofenóis em uma reação *one-pot*, o que leva a uma economia de tempo, trabalho e custo. Em 2002, Bates e colaboradores<sup>28</sup> desenvolveram uma metodologia de alquinição/ciclização intramolecular destes compostos iodados com alquinos terminais, catalisada por cobre. Os autores utilizaram uma variedade de grupos funcionais ligados ao anel aromático do alquino, levando à formação dos produtos em bons a excelentes rendimentos na ausência de sais de paládio (Esquema 23).

<sup>28</sup>Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.



Esquema 23

Em 2008, Carril e colaboradores<sup>29</sup> demonstraram a síntese dos benzo[*b*]furanos pelo processo de alquilação/ciclização *in situ*, via reação de *o*-iodofenol com diferentes alquinos terminais, catalisada por ferro. Apesar dos moderados rendimentos, 50 e 51%, este foi o primeiro relato deste tipo de reação utilizando-se exclusivamente um sal de ferro como fonte de metal (Esquema 24).

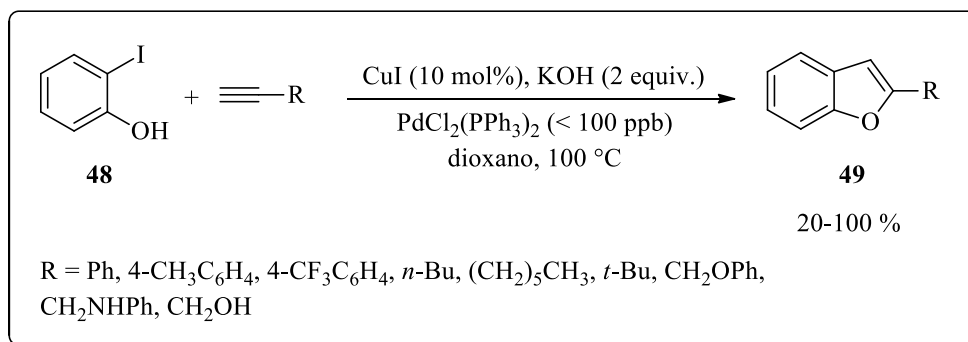


Esquema 24

Wang e colaboradores<sup>30</sup> também desenvolveram um protocolo para a formação dos benzo[*b*]furanos via acoplamento do tipo Sonogashira seguido de ciclização intramolecular, empregando sais de cobre como catalisador (Esquema 25). Porém, após serem realizados testes com sais de cobre com diferentes graus de pureza, constatou-se que uma quantidade contaminante de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  presente no  $\text{CuI}$  era fundamental para o desenvolvimento da reação.

<sup>29</sup> Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862.

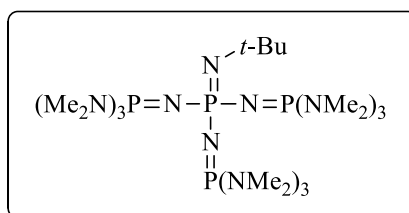
<sup>30</sup> Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713.



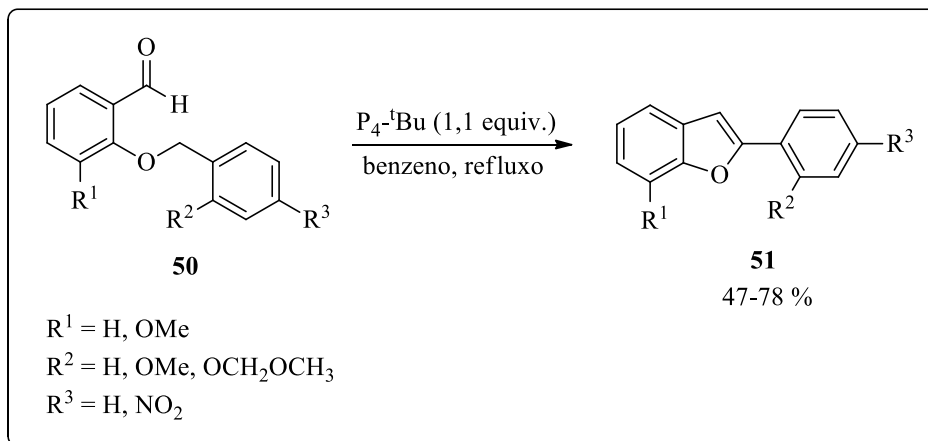
Esquema 25

## 2.2 Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização intramolecular: formação de ligação carbono-carbono

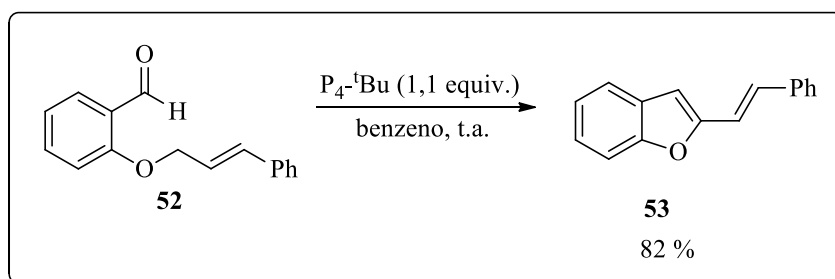
Como já mencionado, a síntese de benzo[*b*]furanos a partir da formação de uma ligação carbono-carbono, via reação de carbociclicação intramolecular, ainda é pouco estudada. Em 2000, Kraus e colaboradores<sup>31</sup> desenvolveram a síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos promovida pela base fosfaseno P<sub>4</sub>-*t*Bu (Figura 4), partindo-se dos *o*-arilmetoxi benzaldeídos **50** (Esquema 26). Por esta metodologia, os autores puderam obter além dos 2-aryl-benzo[*b*]furanos **51**, o (*E*)-2-estirilbenzofurano **53** a partir do éter alílico **52** com bom rendimento (Esquema 27).

Figura 4. Estrutura da base P<sub>4</sub>-*t*Bu

<sup>31</sup>Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2409.

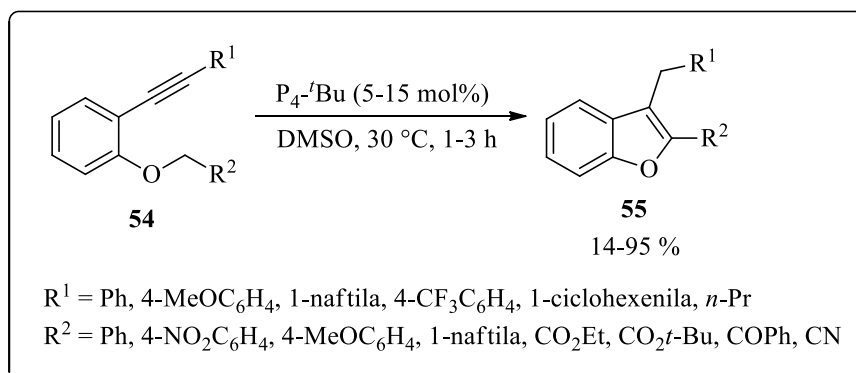


Esquema 26

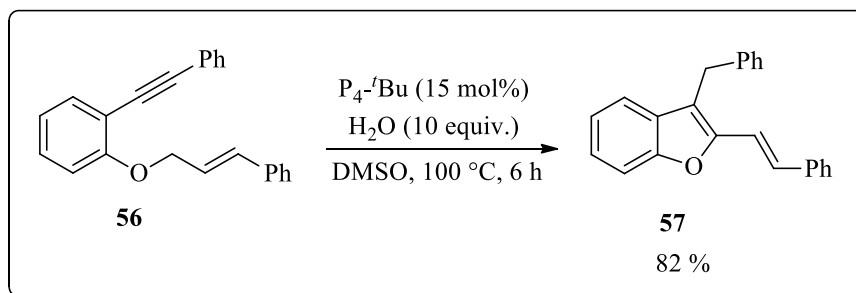


Esquema 27

Em 2009, Kanazawa e colaboradores<sup>12</sup> também relataram a utilização da base  $P_4$ - $t$ Bu para a carbociclocondensação intramolecular, desta vez partindo-se dos *o*-alquinilfeniléteres **54**. Sob condições brandas e quantidade catalítica de base, a metodologia mostrou-se eficiente para a síntese dos 2-aryl-benzo[*b*]furanos e 2-aryl-benzo[*b*]furanos **55** (Esquema 28). Assim como no trabalho anteriormente relatado, os autores obtiveram um benzo[*b*]furano vinílico **57**, partindo-se do *o*-alquinilfenilaliléter **56**. Para tanto, foi necessário uma excesso de água na reação como fonte de próton (Esquema 29).

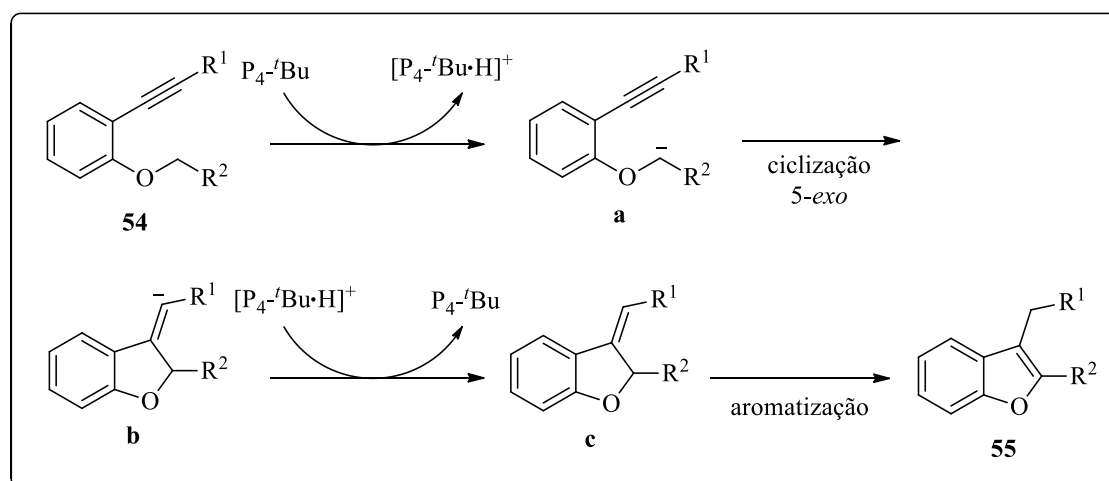


Esquema 28



Esquema 29

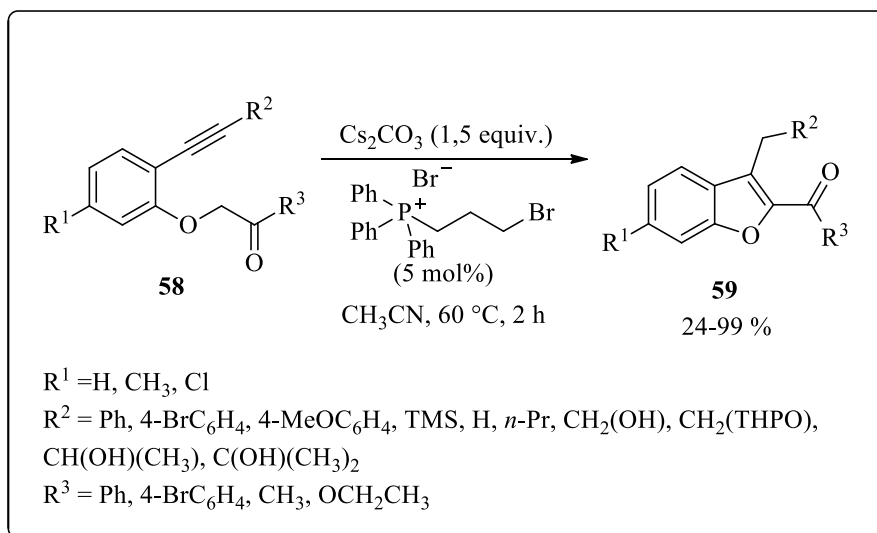
O provável mecanismo para a ciclização catalisada por  $P_4\text{-}^t\text{Bu}$  inicia-se com a desprotonação de **54** pela base, gerando o ânion **a**. Uma ciclização intramolecular 5-*exo* leva ao intermediário aniônico vinílico **b**, que, após ser protonado pelo ácido conjugado da base, a espécie  $[P_4\text{-}^t\text{Bu}\cdot\text{H}]^+$ , leva à formação do intermediário **c** e à regeneração da base para o ciclo catalítico. Por fim, a aromatização de **c** gera o benzo[*b*]furano desejado **55** (Esquema 30).



Esquema 30

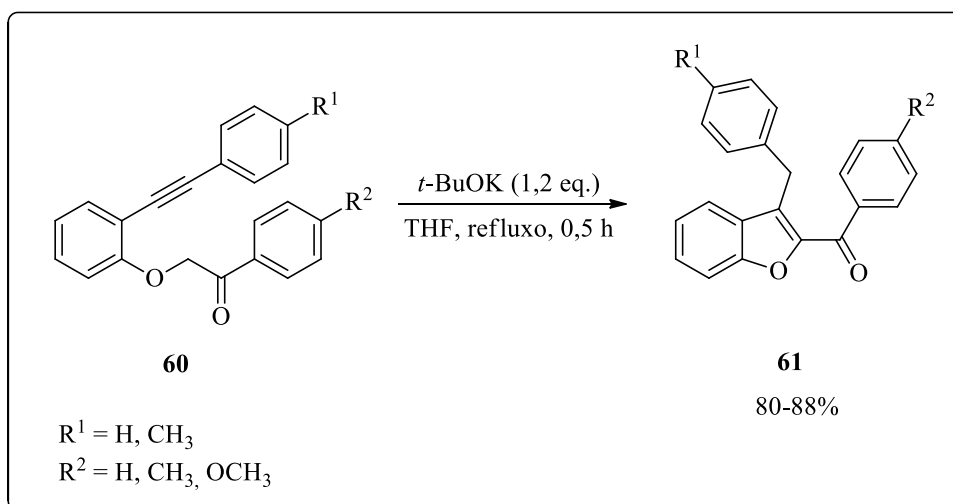
Outra base pôde ser empregada por Hu e colaboradores<sup>32</sup> em 2010. Em um processo de carbociclização envolvendo catálise de transferência de fase, *o*-(1-alkinilfenoxi)-1-feniletanonas foram empregados na presença de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  para a síntese de benzo[*b*]furanos (Esquema 31). Grupos aromáticos e alifáticos diretamente ligados à ligação tripla foram empregados, porém estes últimos acarretaram em uma diminuição do rendimento.

<sup>32</sup> Hu, J.; Wu, L.-Y.; Wang, X.-C.; Hu, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, X.-Y.; Yang, S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 351.



Esquema 31

Então, em 2011, Chen e colaboradores<sup>33</sup> reportaram a síntese eficiente de diversos 3-benzilbenzo[*b*]furanos 2-substituídos a partir da ciclização intramolecular 5-*exo-dig* de 2-(2-feniletinilfenoxi)-1-arilacetonas, mediada por *t*-BuOK (Esquema 32). A metodologia, que levou aos produtos **61** em altos rendimentos, empregou THF em temperatura de refluxo. Os autores relataram que esta reação também procede à temperatura ambiente, porém necessita de tempos de reação maiores.

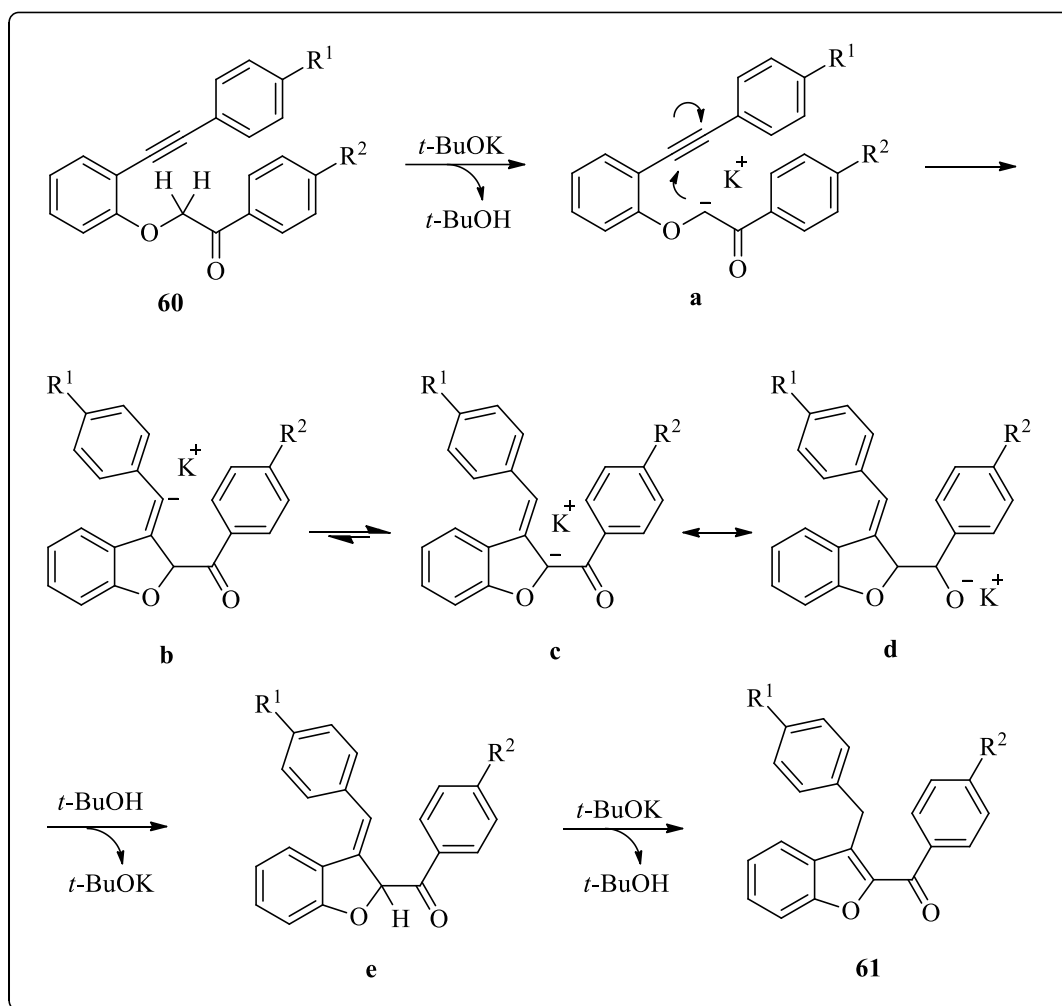


Esquema 32

Com base nos resultados obtidos, os autores propuseram o seguinte mecanismo para este processo de ciclização (Esquema 33). A base *t*-BuOK abstrai um hidrogênio  $\alpha$  à carbonila, gerando o carbânion **a**, que seguido de uma ciclização intramolecular 5-*exo-dig* leva ao

<sup>33</sup>Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Huang, K.-S.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9291.

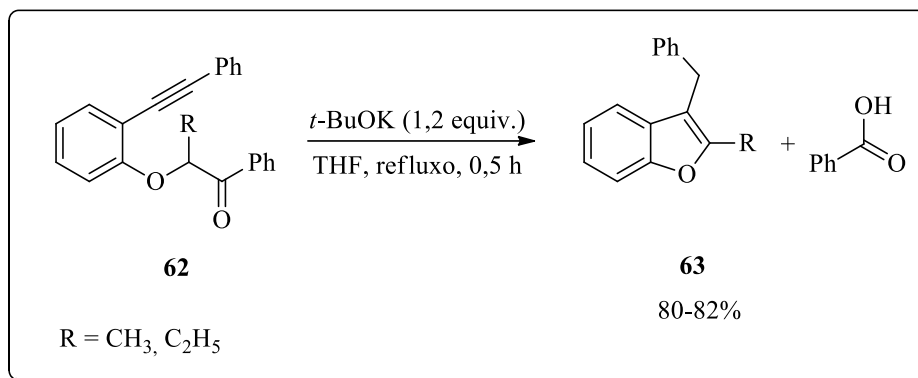
carbânion **b**. O intermediário instável **b** é logo rearranjado ao ânion **c**, que é estabilizado por sua forma de ressonância, o enolato **d**. Este intermediário captura um hidrogênio do *t*-BuOH gerando o intermediário **e**, que por um processo de desprotonação/protonação mediado por *t*-BuOK e *t*-BuOH forma o anel benzo[*b*]furano **61** estável. De acordo com o mecanismo proposto, um equivalente de base é necessário para a formação dos produtos, sendo que os experimentos mostraram ser necessário um pequeno excesso de base.



Esquema 33

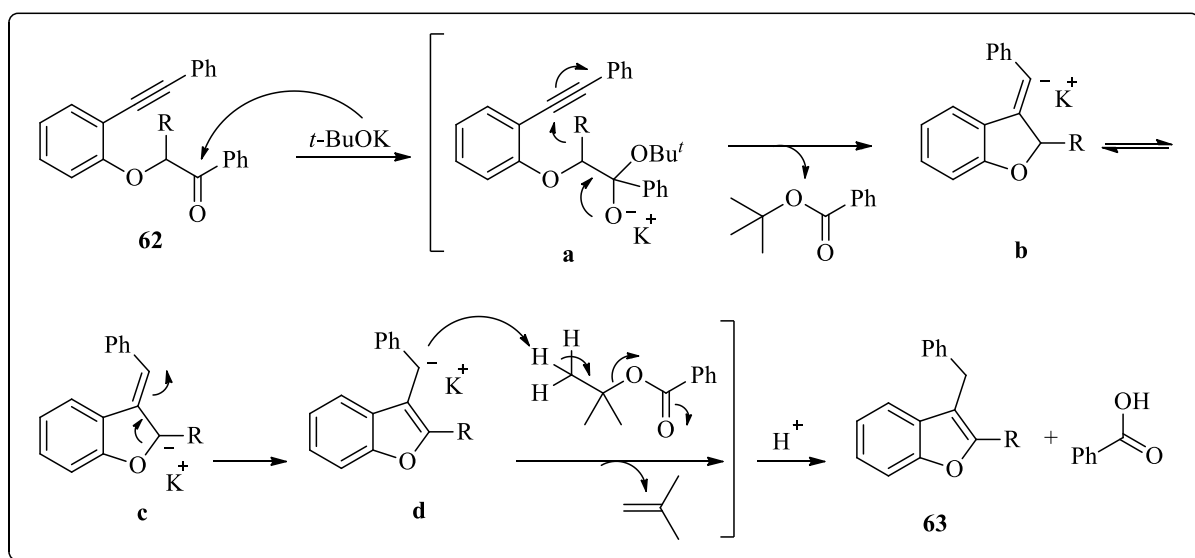
Por outro lado, quando havia um grupamento metila ou etila na posição  $\alpha$  à carbonila, sob as mesmas condições reacionais e após um *quench* com ácido clorídrico diluído, os produtos **63** eram obtidos em altos rendimentos, juntamente com quantidades equivalentes de ácido benzóico (Esquema 34).





Esquema 34

Este fato pode ser explicado segundo o mecanismo proposto pelos autores (Esquema 35). Devido ao seu grande volume espacial, o  $t\text{-BuOK}$  não consegue abstrair o hidrogênio  $\alpha$  à carbonila e, ao invés disso, ataca a carbonila em uma adição nucleofílica, gerando o intermediário **a**. Após, eliminação de benzoato de  $t$ -butila e subsequente ciclização 5-*exo-dig*, gera o carbânion **b**. Em um processo espontâneo de protonação/desprotonação, o intermediário **c** é formado e, a partir deste, forma-se o intermediário aromático **d**. O ânion benzílico de **d**, uma base forte, imediatamente remove um hidrogênio do grupamento  $t$ -butila do benzoato de  $t$ -butila, eliminando isobuteno. Após o *quench* ácido, os benzo[*b*]furanos **63** e ácido benzoico são obtidos como produtos. Este resultado inesperado mostrou-se satisfatório, visto que demonstra uma nova rota sintética para a obtenção de 2-alkil-3-benzilbenzo[*b*]furanos.



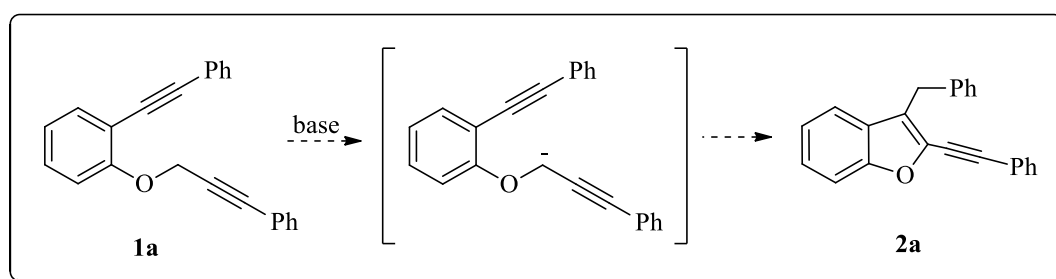
Esquema 35



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem atuando na área de síntese de compostos heterocíclicos.<sup>34</sup> Agregado a isso, a utilização de base na síntese de heterociclos via formação de ligação C-C permanece pouco explorada, tornando essa química muito atraente.<sup>35</sup>

Neste contexto, propôs-se a síntese do benzo[*b*]furano **2a** via um processo de carbociclicação promovido por base, partindo-se do substrato 2-alquinil aril propargil éter **1a** (Esquema 36).



Esquema 36

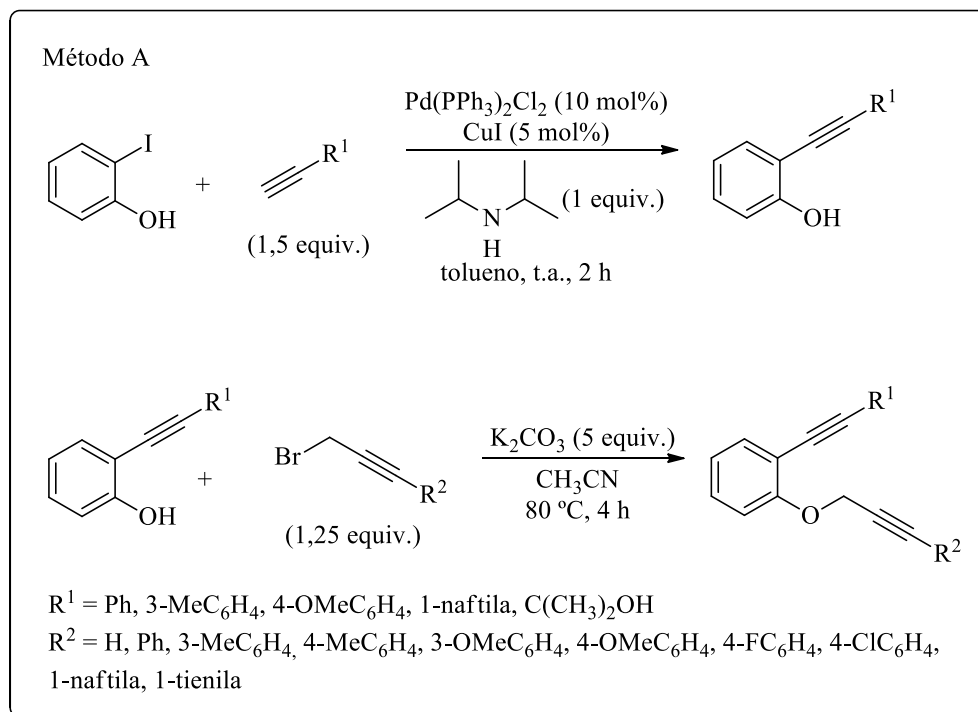
#### 3.1 Síntese dos 2-alquinil aril propargil éteres funcionalizados 1

Inicialmente, os éteres requeridos foram preparados partindo-se do 2-iodofenol disponível comercialmente. Devido a particularidades de cada produto obtido e de sua purificação, foram empregados dois métodos diferentes para a síntese dos materiais de partida. No Método A, utilizado para sintetizar os compostos **1a-1j**, **1l**, **1m**, **1o**, **1r**, **1x** e **1y**, primeiramente foi realizada uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira com o alquino terminal apropriado e subsequente reação com diferentes brometos propargílicos (Esquema

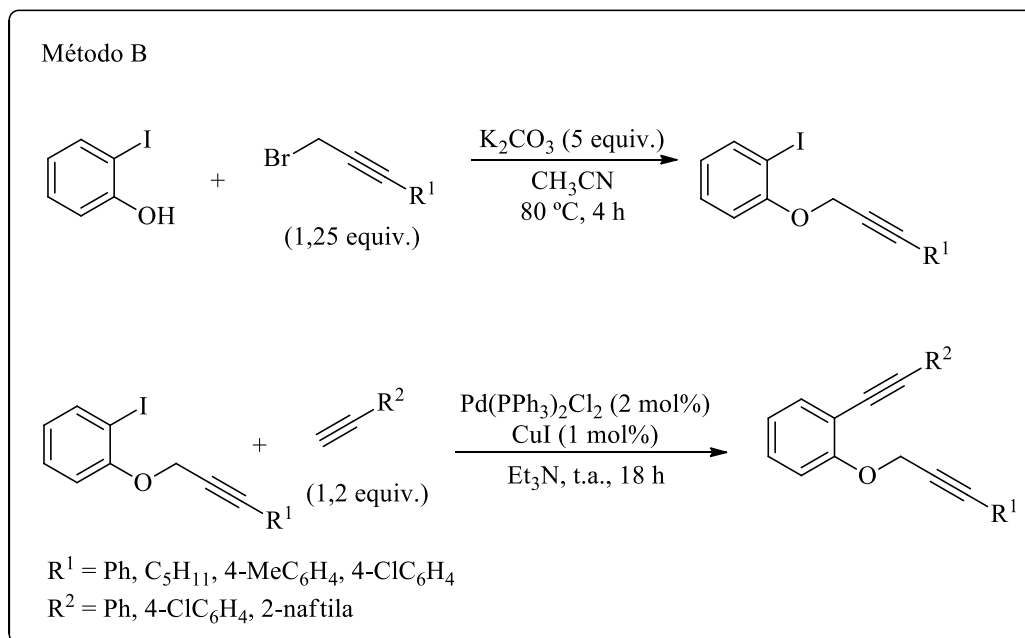
<sup>34</sup> (a) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (b) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1529. (c) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952. (d) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

<sup>35</sup> (a) Wang, Q.; Aparaj, S.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1334. (b) Li, S.-R.; Shu, C.-J.; Chen, L.-Y.; Chen, H.-M.; Chen, P.-Y.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8702. (c) Chen, L.-Y.; Li, S.-R.; Chen, P.-Y.; Tsai, I.-L.; Hsu, C.-L.; Lin, H.-P.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5748. (d) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347. (e) Kitamura, T.; Takachi, T.; Kawasato, H.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1969.

37). No Método B, utilizado para sintetizar os compostos **1k**, **1n**, **1p**, **1q** e **1s-1v**, realizou-se, inicialmente, a reação com o brometo propargílico apropriado e, após, um acoplamento do tipo Sonogashira (Esquema 38).



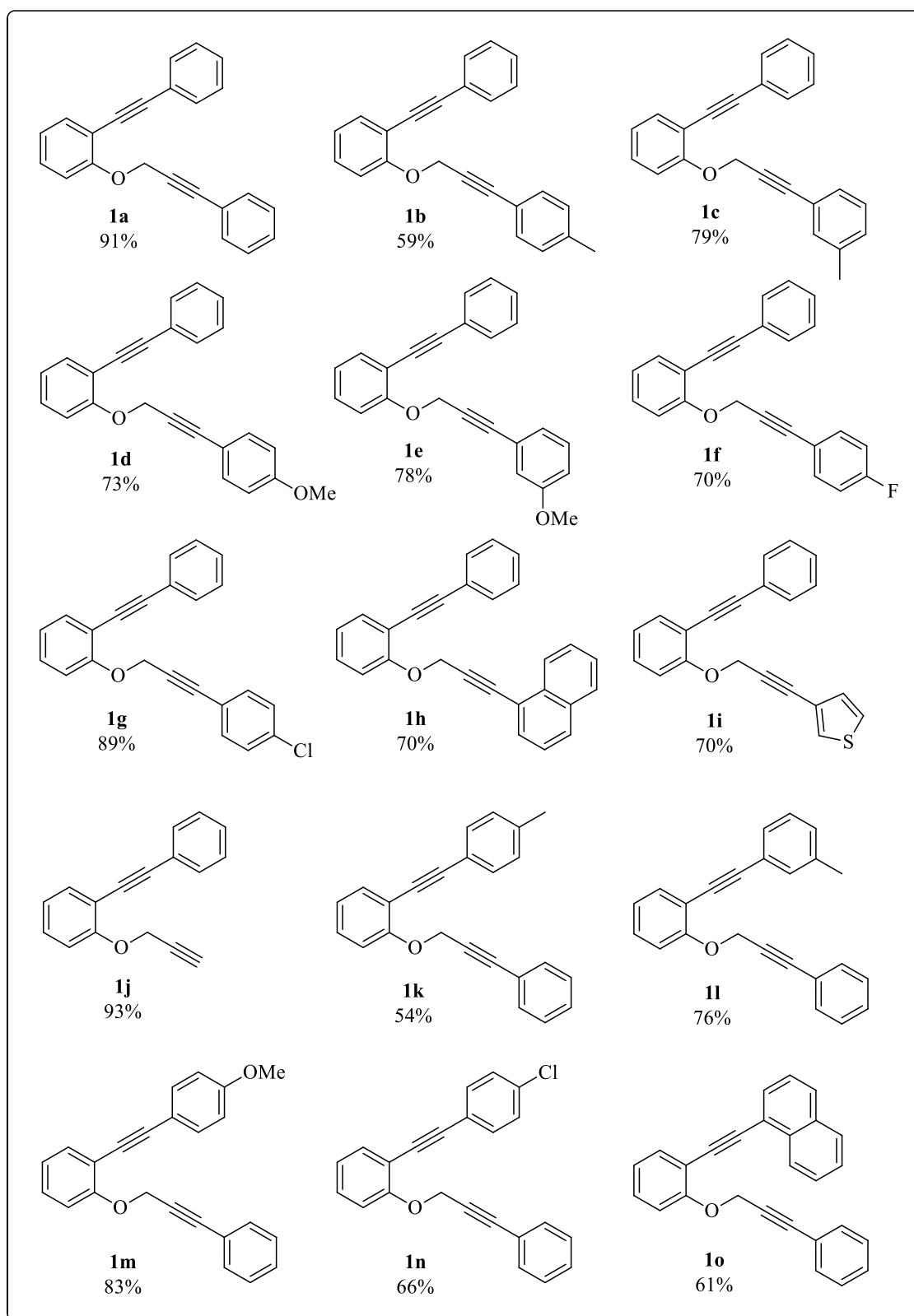
**Esquema 37**



**Esquema 38**

A síntese dos substratos substituídos no anel fenólico **1q-1s** e os compostos derivados da piridina **1t-1v** foi realizada segundo o Método B.

Através destas metodologias pôde-se sintetizar os 24 exemplos de 2-alkinil aril propargil éteres **1a-y** (Figura 5).



**Figura 5.2-**alkinil aril propargil éteres sintetizados

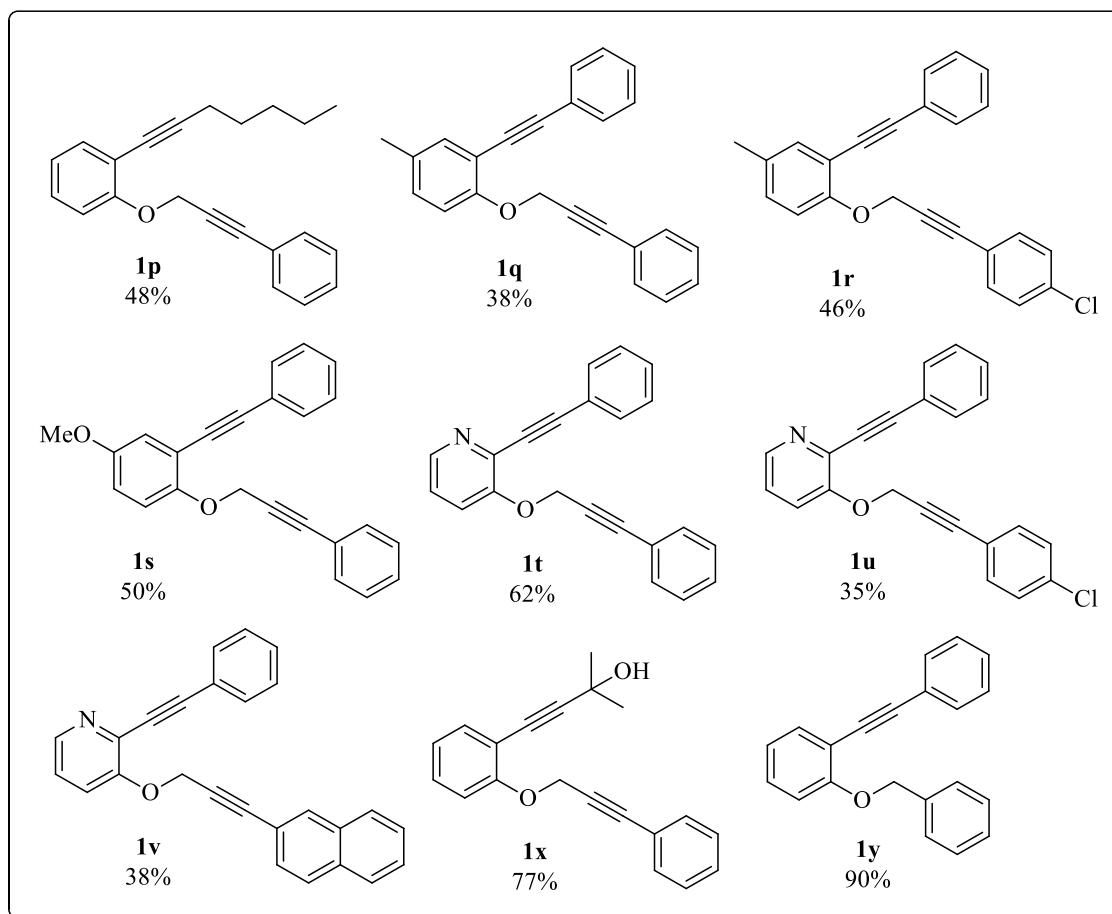
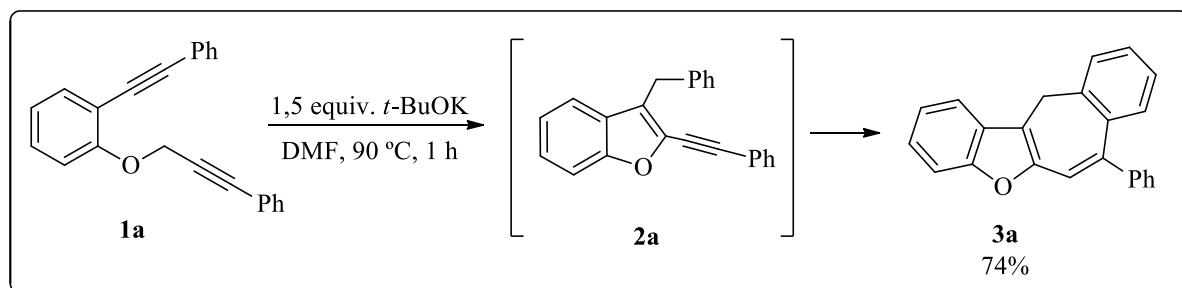


Figura 5.2-alquinil aril propargil éteres sintetizados

Os rendimentos obtidos nas últimas etapas da síntese dos éteres demonstram que tanto o Método A quanto o Método B são eficientes para a síntese destes substratos. De posse do substrato **1a**, este foi utilizado como substrato padrão para o estudo da melhor condição para a reação de carbociclicização.

### 3.2 Otimização das condições de reação para a síntese do benzo[*b*]furano **2a**

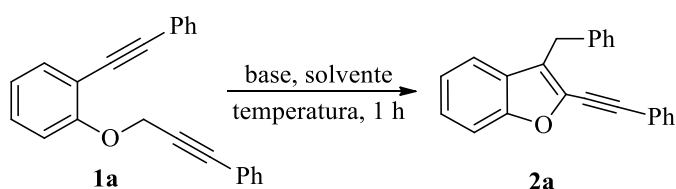
Primeiramente, realizou-se uma reação teste empregando-se o composto **1a** como substrato padrão, 1,5 equivalente de *t*-BuOK como base, em DMF a 90 °C. Porém, ao invés do produto **2a** esperado, isolou-se o anuleno **3a** em 74% de rendimento, após 1 hora de reação (Esquema 39).



A ineficiência na obtenção do composto **2a** sugere que a utilização de DMF como solvente a uma alta temperatura gera o anel **3a**.

Além da obtenção do produto **3a**, alguns testes adicionais foram realizados para também obter o intermediário benzo[*b*]furano **2a**. Primeiramente realizou-se uma reação com 1,5 equivalente de *t*-BuOK como base em DMF a 0 °C, onde uma mistura de 56% do **2a** e 24% do **3a** foi obtida após 8 horas de reação. Nas mesmas condições reacionais, porém utilizando-se 20 mol% de base, a reação resultou em 39% de rendimento de **2a**, uma quantidade que apesar de baixa, mostrou que o produto benzo[*b*]furano pode ser obtido puro. A partir destes resultados preliminares, partiu-se para o estudo de otimização das condições para a reação de formação seletiva do benzo[*b*]furano **2a** (Tabela 1).

**Tabela 1.** Otimização das condições de reação para a obtenção do benzo[*b*]furano **2a**<sup>a</sup>



(Continua)

#	Base (equiv.)	Solvente	Temp. (°C)	Rend. 2a (%) <sup>b</sup>
1	<i>t</i> -BuOK (1,5)	DMF	90	- <sup>c</sup>
2	<i>t</i> -BuOK (1,5)	DMF	0	56 <sup>d,e</sup>
3	<i>t</i> -BuOK (0,2)	DMF	0	39 <sup>d</sup>
4	<i>t</i> -BuOK (1,5)	THF	25	99 (92) <sup>f</sup>
5	<i>t</i> -BuOK (1,0)	THF	25	-
6	<i>t</i> -BuOK (1,0)	THF	75	-
7	<i>t</i> -BuOK (1,0)	THF	0	- <sup>d</sup>
8	<i>t</i> -BuOK (1,2)	THF	25	-

**Tabela 1.** Otimização das condições de reação para a obtenção do benzo[*b*]furano **2a**<sup>a</sup>

				(Conclusão)
9	<i>t</i> -BuOK (0,2)	THF	0	- <sup>d</sup>
10	<i>t</i> -BuOK (2,0)	THF	0	86 <sup>d</sup>
11	<i>t</i> -BuOK (2,5)	THF	0	91 <sup>d</sup>
12	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	THF	25	-
13	NaH (1,5)	THF	25	-
14	KOH (1,5)	THF	25	-
15	Et <sub>3</sub> N (1,5)	THF	25	-
16	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	THF	25	-
17	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,5)	THF	25	-
18	NaOAc (1,5)	THF	25	-
19	<i>t</i> -BuOK (1,5)	EtOH	25	-
20	<i>t</i> -BuOK (1,5)	H <sub>2</sub> O	25	-
21	<i>t</i> -BuOK (1,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	-
22	<i>t</i> -BuOK (1,5)	1,4-Dioxano	25	99 (90) <sup>f</sup>
23	<i>t</i> -BuOK (1,0)	1,4-Dioxano	25	-
24	<i>t</i> -BuOK (1,5)	CH <sub>3</sub> CN	25	-
25	<i>t</i> -BuOK (1,5)	DMSO	25	- <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Reações foram realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1a**, base e 3 mL de solvente, sob atmosfera de argônio por 1 hora. <sup>b</sup> Rendimentos determinados por CG. <sup>c</sup> O produto **3a** foi obtido em 74% de rendimento. <sup>d</sup> Reação realizada por 8 horas. <sup>e</sup> O produto **3a** foi obtido em 24% de rendimento. <sup>f</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica. <sup>g</sup> O produto **3a** foi obtido em 86% de rendimento.

Num segundo momento, alterou-se o solvente de DMF para THF. Ao ser empregado na quantidade de 1,5 equivalentes, *t*-BuOK forneceu **2a** em 92% de rendimento (Tabela 1, Linha 4). Investigou-se então a quantidade necessária de base para esta ciclização. Assim, diminuindo para 1 equivalente a quantidade de *t*-BuOK, mesmo em diferentes temperaturas, resultou apenas na recuperação do substrato **1a** (Tabela 1, Linhas 5-7). Realizaram-se também reações com 1,2 equivalentes e 20 mol% de base. No entanto, estas quantidades de base também foram ineficientes para obtenção de **2a** (Tabela 1, Linhas 8-9). O aumento da quantidade de base para 2 e 2,5 equivalentes não levou a um acréscimo nos rendimentos da reação para obtenção do **2a** (Tabela 1, Linhas 10-11).

Com a quantidade ideal de base estabelecida, diferentes bases tais como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, KOH, Et<sub>3</sub>N, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e NaOAc foram testadas frente à reação utilizando-se THF como



solvente à temperatura ambiente. Porém, nenhuma dessas bases foi eficiente para levar à formação de **2a**, e o substrato **1a** pôde ser recuperado (Tabela 1, Linhas 12-18).

Em seguida, investigou-se, o comportamento da reação frente a diferentes solventes (Tabela 1, Linhas 19-25). Quando EtOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>CN foram empregados, o produto **2a** não foi obtido. A utilização de 1,4-dioxano forneceu o produto **2a** em rendimento semelhante de quando se utilizou THF como solvente e, da mesma forma, levou a recuperação de **1a** quando somente 1 equivalente de base foi utilizado (Tabela 1, Linhas 22-23). Quando DMSO foi utilizado, obteve-se o **3a** em 86% de rendimento (Tabela 1, Linha 25). Definiu-se THF como solvente ideal ao invés de 1,4-Dioxano devido ao seu menor custo e maior disponibilidade.

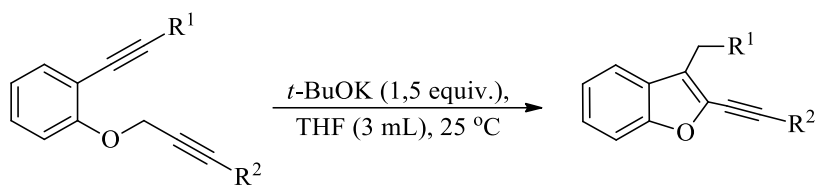
Ainda, tentou-se observar o efeito da diluição na formação do produto. Foram realizadas reações utilizando-se 1 e 5 mL de THF, e o resultado obtido foi semelhante a quando utilizados 3 mL. Isso indica que o efeito da concentração não tem influência no processo de ciclização. Porém as reações seguiram sendo realizadas em 3 mL de solvente devido à melhor solubilidade do material de partida.

Fazendo uma análise dos resultados experimentais obtidos, considerou-se como condição ideal para a reação de carbociclicização para formação do composto **2a**, o uso de 1,5 equivalentes de *t*-BuOK como base, THF como solvente à temperatura ambiente.

### **3.3 Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2****

Com a condição ideal de ciclização do substrato **1a** para a síntese do benzo[*b*]furano **2a**, estendeu-se a mesma para uma série de 2-alquinil aril propargil éteres **1** substituídos. Puderam ser utilizados éteres de diversas estruturas e com substituintes de diferentes efeitos eletrônicos para levar à formação dos benzo[*b*]furanos **2** em bons rendimentos, em um tempo curto de reação. Esses resultados são demonstrados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2<sup>a</sup>**

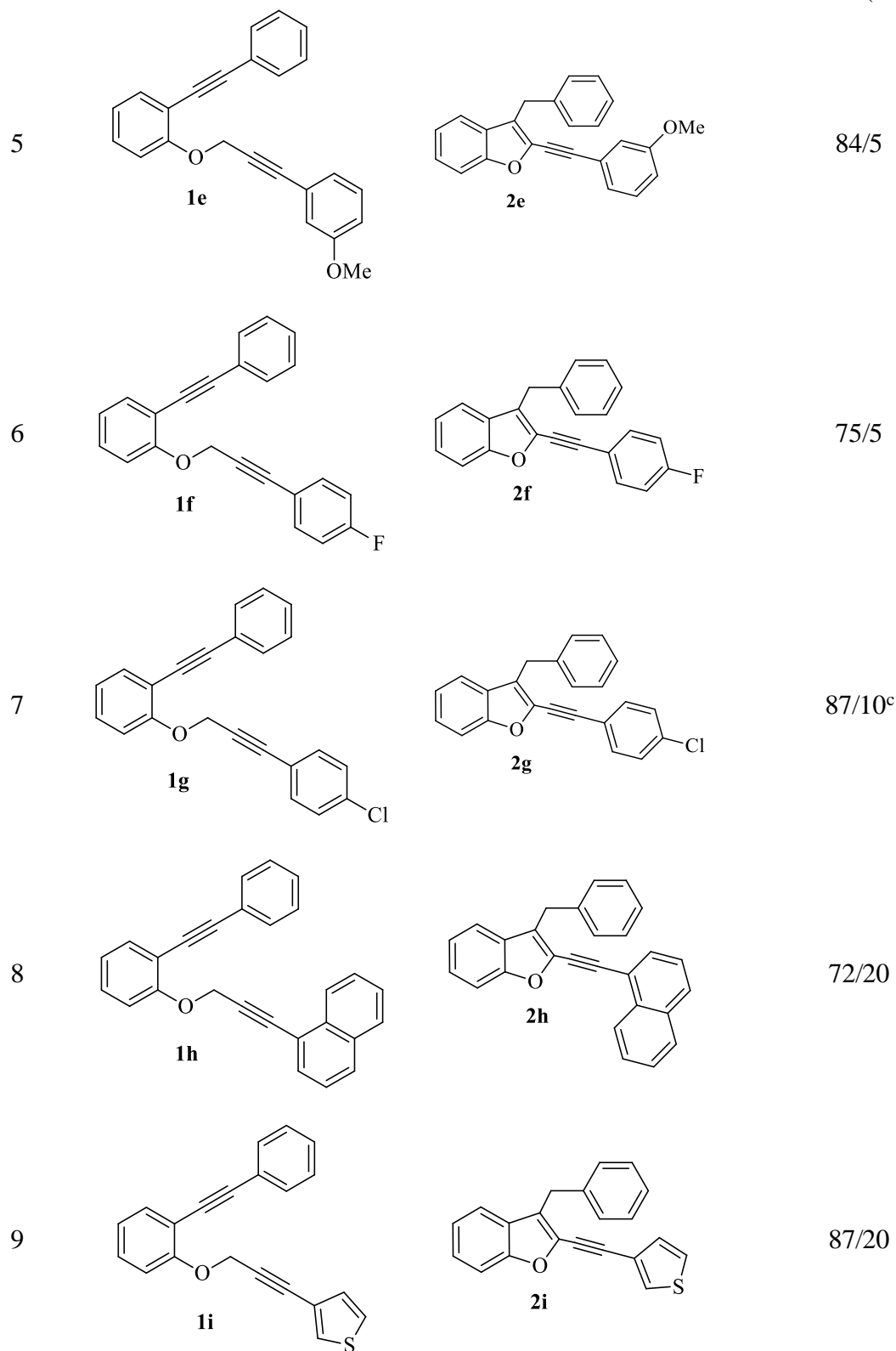


(Continua)

#	Substrato1	Produto 2	Rendimento (%) <sup>b</sup> /tempo (min)
1			92/5
2			86/5
3			78/5
4			90/5

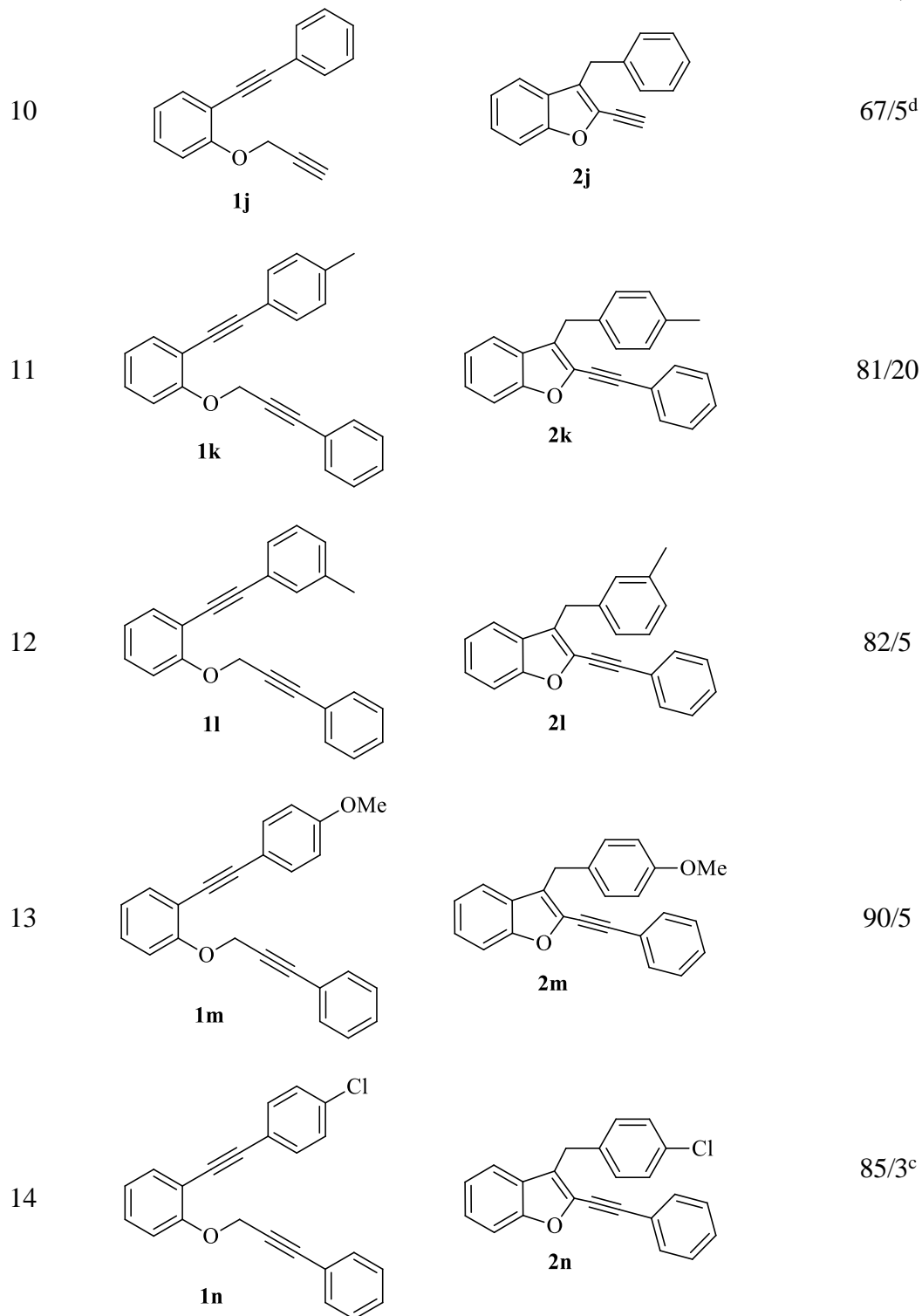
**Tabela 2.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2<sup>a</sup>**

(Continuação)



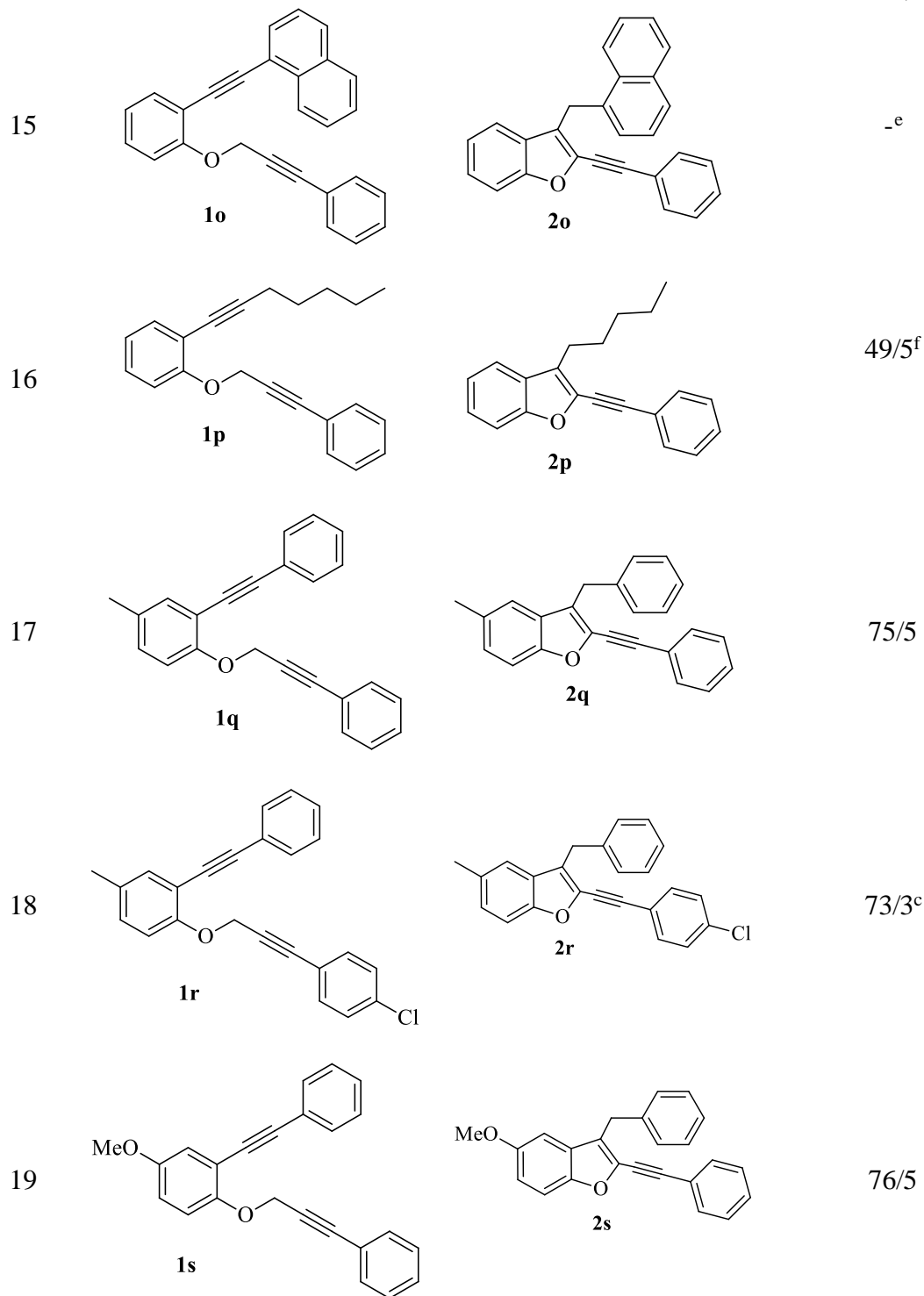
**Tabela 2.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2<sup>a</sup>**

(Continuação)

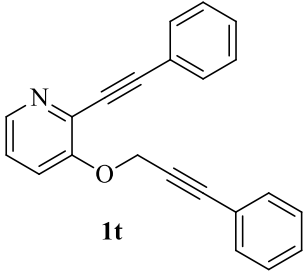
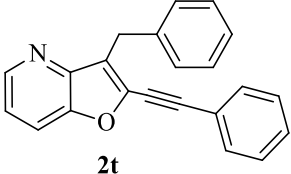
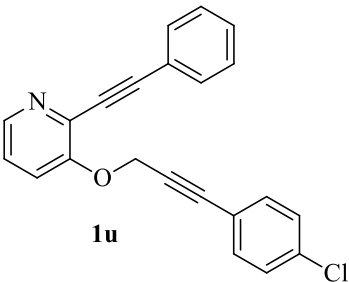
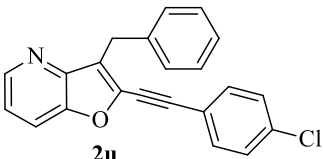
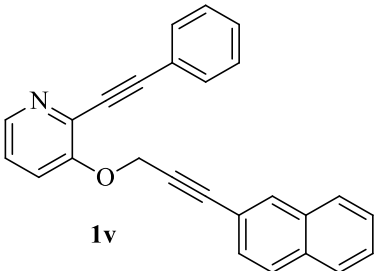
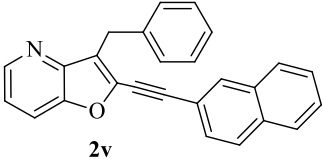
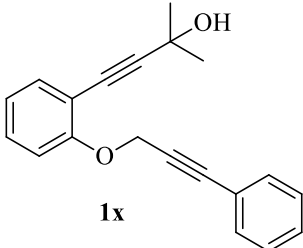
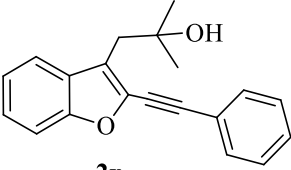
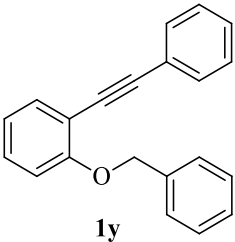
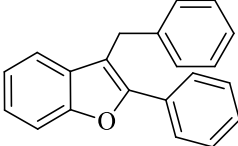


**Tabela 2.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2**<sup>a</sup>

(Continuação)



**Tabela 2.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos benzo[*b*]furanos **2**<sup>a</sup>

			(Conclusão)
20	 <p>1t</p>	 <p>2t</p>	67/5
21	 <p>1u</p>	 <p>2u</p>	61/5
22	 <p>1v</p>	 <p>2v</p>	81/5
23	 <p>1x</p>	 <p>2x</p>	<sup>e</sup>
24	 <p>1y</p>	 <p>2y</p>	58/5 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** (0,25 mmol), *t*-BuOK (1,5 equiv.), THF (3 mL), sob atmosfera de argônio à temperature ambiente.<sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados.<sup>c</sup> Reação realizada a 0 °C.<sup>d</sup> Reação realizada

utilizando-se *t*-BuOK (1 equiv.). <sup>e</sup> O produto não foi obtido. <sup>f</sup> Reação realizada utilizando-se **1** (0,25 mmol), *t*-BuOK (1 equiv.), DMF (3 mL), sob atmosfera de argônio a 60 °C.

Primeiramente, estudaram-se os efeitos do substituinte ligado ao grupamento propargílico (Tabela 2, Linhas 2-10). Grupamentos doadores de elétrons, tais como –Me e –OMe nas posições *meta* e *para* (Tabela 2, Linhas 2-5), e átomos retiradores de elétrons, tais como –F e –Cl (Tabela 2, Linhas 6-7) ligados ao anel aromático forneceram rendimentos semelhantes, demonstrando que a reação não é sensível aos efeitos eletrônicos provenientes destes substituintes. Um substituinte volumoso tal como o 1-naftila e um grupamento heteroarômico tal como 3-tienila também puderam ser utilizados levando a formação dos benzo[*b*]furanos **2h** e **2i** em bons rendimentos (Tabela 2, Linhas 8-9).

Quando o substrato **1j**, contendo um grupo propargílico terminal ligado ao oxigênio fenólico foi utilizado, notou-se a necessidade da utilização de uma quantidade maior de base, 3 equivalentes, devido ao equilíbrio ácido-base com o hidrogênio terminal (Tabela 2, Linha 10). Nessas condições, um rendimento de 67% do produto foi isolado. Este resultado é muito interessante do ponto de vista sintético, uma vez que há na literatura diversas metodologias descritas para a funcionalização de alquinos terminais.<sup>36</sup> Além disso, é descrito que derivados de furanos alquinílicos estão presentes em compostos que apresentam aplicações biológicas e farmacêuticas importantes.<sup>37</sup>

Posteriormente, avaliou-se a influência do substituinte ligado diretamente à ligação tripla na posição 2 do anel aromático (Tabela 2, Linhas 11-17). A reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes ligados diretamente ao anel aromático uma vez que a utilização de grupamentos doadores de elétrons, como –Me e –OMe, e retiradores de elétrons, como –Cl, levou a rendimentos semelhantes (Tabela 2, Linhas 11-14). Porém, a reação de ciclização foi sensível a efeitos estéricos uma vez que o emprego do substrato **1o**, contendo o substituinte 1-naftila, não levou ao produto desejado (Tabela 2, Linha 15). A presença de um grupamento alquílico, ligado diretamente à ligação tripla, levou a formação do produto **2p** em um rendimento moderado (Tabela 2, Linha 16). Neste caso, a ausência de

---

<sup>36</sup> (a) Kondo, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 32. (b) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048.

<sup>37</sup> Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Pritchard, C. K. S.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G.-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattem, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.

ligações  $\pi$  na cadeia alquílica poderia justificar o decréscimo no rendimento, devido à menor estabilidade do intermediário aniônico formado durante a reação.

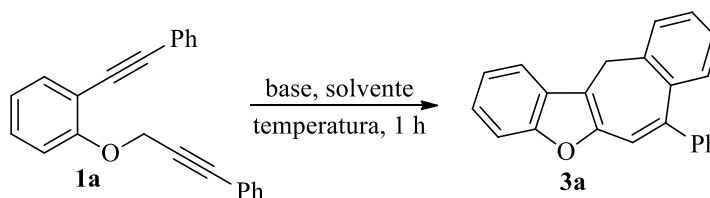
Estudou-se, também, o efeito dos substituintes ligados ao anel aromático do éter (Tabela 2, Linhas 17-19). A utilização de éteres com anéis aromáticos *p*-Me e *p*-OMe substituídos levou aos produtos em bons rendimentos. Também se investigou a influência de *N*-heterociclos no curso da ciclização (Tabela 2, Linhas 20-22). As 2-alkinil-3-propargilpiridinas diferentemente substituídas levaram aos respectivos produtos piridínicos em rendimentos de 61-81%.

Tentou-se realizar a ciclização do álcool **1x**, porém este foi ineficiente para levar ao produto desejado (Tabela 2, Linha 23). Mesmo a reação sendo realizada à temperatura ambiente, foi observado o produto de Retro-Favorskii, além de outros produtos de decomposição. Finalmente, quando o substrato **1y**, substituído com um grupamento benzílico ao invés do grupamento propargílico, foi utilizado, o rendimento moderado de 58% foi obtido, mesmo ao se utilizar 3 equivalentes de base (Tabela 2, Linha 24).

### 3.4 Otimização das condições reacionais para a síntese do anuleno **3a**

Durante a realização dos experimentos para a obtenção do benzo[*b*]furano **2a**, dependendo da temperatura utilizada e do solvente empregado, observou-se a formação do anuleno **3a** (Tabela 1, Linhas 1, 2 e 25). Então, a partir destes resultados, buscou-se uma condição de reação ótima para obtenção do produto **3a** via uma ciclização em cascata do 2-alkinil aril propargil éter **1a** (Tabela 3).

**Tabela 3.** Otimização das condições de reação para a obtenção do anuleno **3a**<sup>a</sup>



(Continua)

#	Base (equiv.)	Solvente	Temp. (°C)	Rend. <b>3a</b> (%) <sup>b</sup>
1	<i>t</i> -BuOK (1,5)	DMF	90	74
2	<i>t</i> -BuOK (0,2)	DMF	90	27 <sup>c</sup>
3	<i>t</i> -BuOK (1,0)	DMF	90	80 (78) <sup>d</sup>
4	<i>t</i> -BuOK (2,0)	DMF	90	74



**Tabela 3.** Otimização das condições de reação para a obtenção do anelino **3a**<sup>a</sup>

				(Continuação)
5	<i>t</i> -BuOK (2,5)	DMF	90	70
6	KOH (1,0)	DMF	90	51
7	NaOH (1,0)	DMF	90	25
8	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,0)	DMF	90	- <sup>e</sup>
9	Et <sub>3</sub> N (1,0)	DMF	90	-
10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0)	DMF	90	-
11	NaOAc (1,0)	DMF	90	-
12	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0)	DMF	90	-
13	<i>t</i> -BuOK (1,0)	EtOH	75	-
14	<i>t</i> -BuOK (1,0)	H <sub>2</sub> O	90	-
15	<i>t</i> -BuOK (1,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	-
16	<i>t</i> -BuOK (1,0)	1,4-Dioxano	90	-
17	<i>t</i> -BuOK (1,0)	DMSO	90	27
18	<i>t</i> -BuOK (1,0)	CH <sub>3</sub> CN	90	- <sup>e</sup>
19	<i>t</i> -BuOK (1,0)	THF	75	-
20	<i>t</i> -BuOK (1,0)	DMF	25	77
21	<i>t</i> -BuOK (1,0)	DMF	60	86 (87) <sup>d</sup>
22	<i>t</i> -BuOK (1,0)	DMF	120	86

<sup>a</sup> Reações foram realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1a**, base e 3 mL de solvente, sob atmosfera de argônio por 1 hora. <sup>b</sup> Rendimentos determinados por CG. <sup>c</sup>O produto **2a** foi obtido em 55% de rendimento. <sup>d</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica. <sup>e</sup>O produto **2a** foi obtido em 5% de rendimento.

Dando continuidade aos experimentos para determinar a melhor condição para a síntese de **3a**, investigou-se a quantidade de *t*-BuOK necessária para a reação (Tabela 3, Linhas 2-5). O uso de quantidades catalíticas de base levou a uma mistura dos produtos **2a** e **3a** (Tabela 3, Linha 2), o uso de um equivalente de *t*-BuOK se mostrou suficiente, levando a um rendimento isolado de 78% (Tabela 3, Linha 3) e o aumento da quantidade de base não levou a uma melhora no rendimento (Tabela 3, Linhas 4-5).

Adicionalmente, foram testadas diferentes bases na quantidade de um equivalente (Tabela 3, Linhas 6-12). Quando *t*-BuOK foi substituído por KOH e NaOH, houve um decréscimo de rendimento de 74% para 51% e 25%, respectivamente (Tabela 3, Linhas 6 e 7). Quando foi utilizado K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, o produto **3a** não foi formado e o benzo[*b*]furano **2a** foi obtido

em 5% de rendimento (Tabela 3, Linha 8). Outras bases tais como Et<sub>3</sub>N, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> também foram testadas, mas não levaram à formação do anuleno **3a**, e somente o substrato **1a** foi recuperado (Tabela 3, Linhas 9-12).

O efeito de diferentes solventes, frente à reação, também foi avaliado (Tabela 3, Linhas 13-19). Ao ser empregado EtOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 1,4-dioxano, somente o material de partida **1a** foi recuperado (Tabela 3, Linhas 9-12). Quando DMSO foi utilizado, houve a formação do produto **3a**, porém em baixo rendimento (Tabela 3, Linha 13). Ao ser utilizado CH<sub>3</sub>CN, foram obtidos somente traços de **2a** (Tabela 3, Linha 14). Por fim, quando THF foi utilizado na presença de um equivalente de *t*-BuOK, somente o material de partida foi recuperado, como esperado (Tabela 3, Linha 19).

Foi avaliado então o efeito da temperatura na reação, onde notou-se que 60 °C foia temperatura necessária e ideal para a reação (Tabela 3, Linhas 20-22).

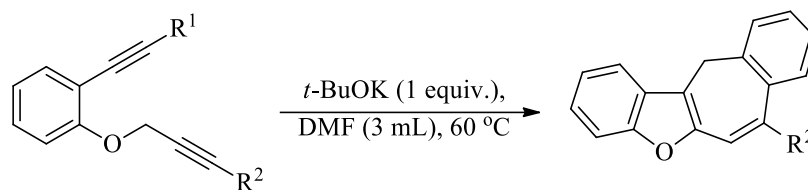
Tentou-se também observar o efeito da diluição na formação do produto **3a**. Foram realizadas reações utilizando-se 1 e 5 mL de solvente e o resultado obtido foi semelhante a quando utilizados 3 mL. Novamente, as reações seguiram sendo realizadas em 3 mL de solvente devido à melhor solubilidade do material de partida.

Após uma análise dos experimentos realizados, concluiu-se que a condição ideal para a reação de carbociclicização para formar o composto **3a**, foi utilizando-se 1 equivalente de *t*-BuOK como base e DMF como solvente a 60 °C.

### **3.5 Reações de carbociclicização de 2-alquinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anulenos 3**

Em posse da condição ideal de ciclicização do substrato **1a** para a síntese do anuleno **3a**, aplicou-se a mesma para uma série de 2-alquinil aril propargil éteres substituídos, como pode ser observado na Tabela 4.

**Tabela 4.** Reações de carbociclicação de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anulenos **3<sup>a</sup>**

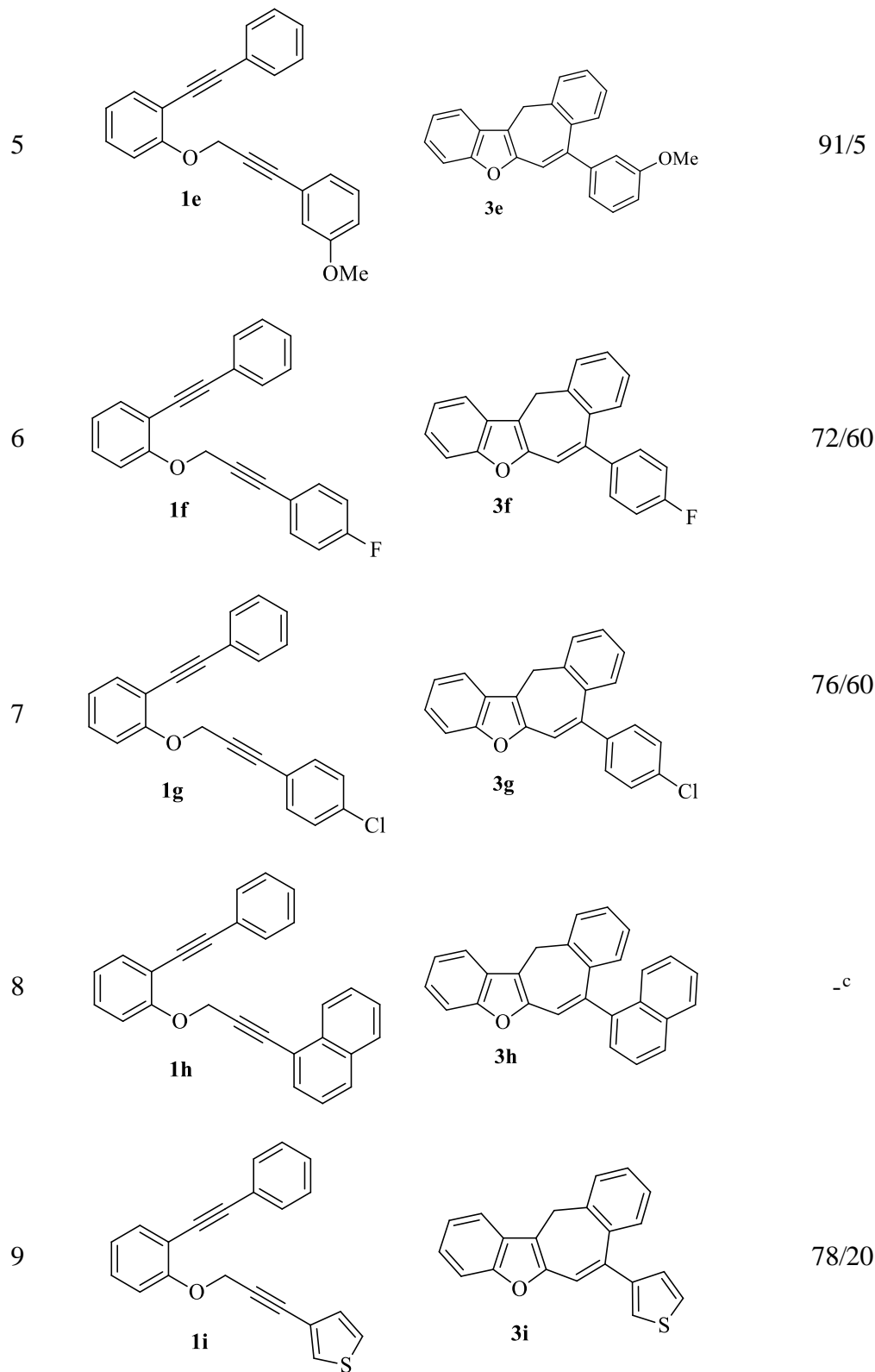


(Continua)

#	Substrato 1	Produto 3	Rendimento (%) <sup>b</sup> /tempo (min)
1			77/5
2			61/60
3			81/5
4			72/60

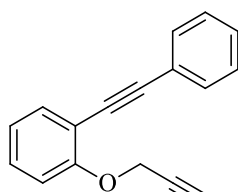
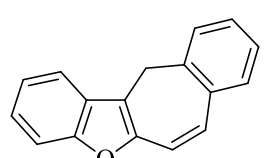
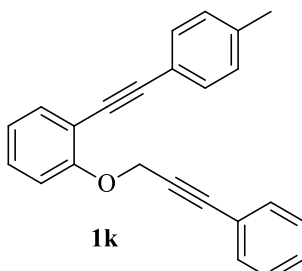
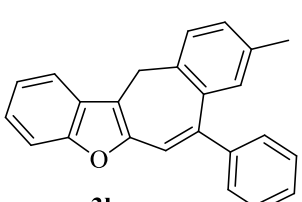
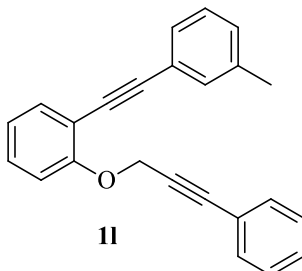
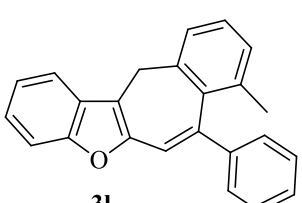
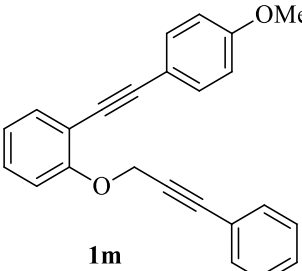
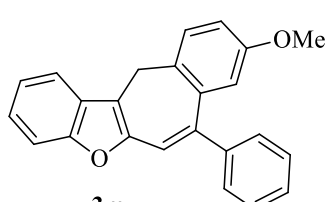
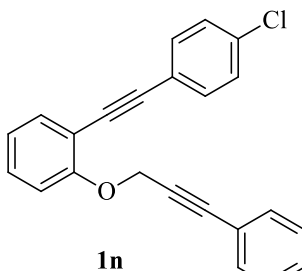
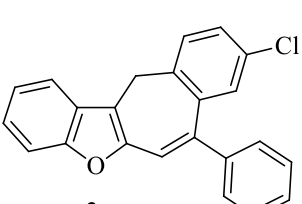
**Tabela 4.** Reações de carbociclicização de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anúlenos **3<sup>a</sup>**

(Continuação)



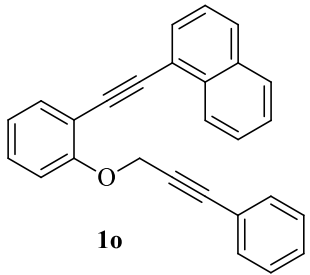
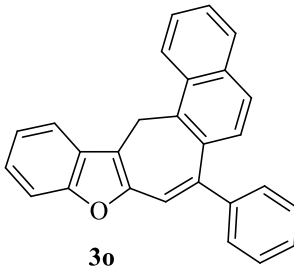
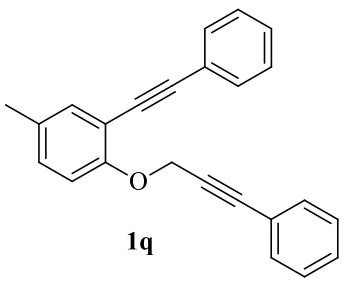
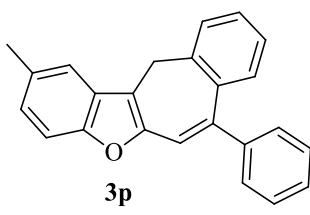
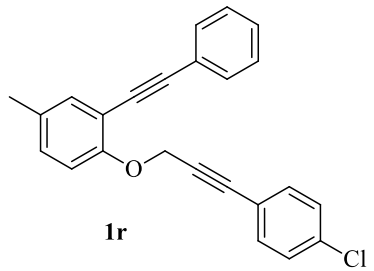
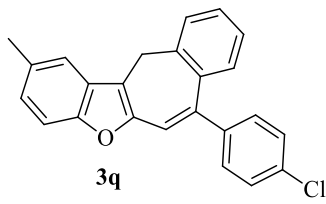
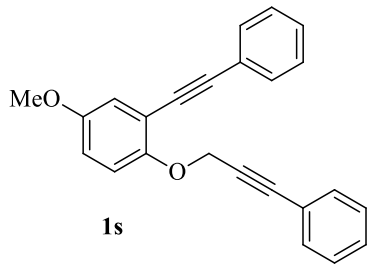
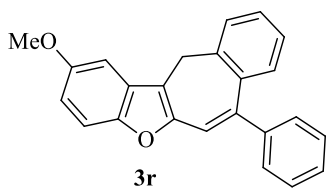
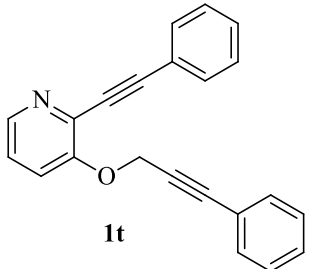
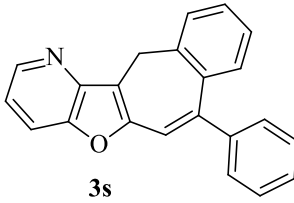
**Tabela 4.** Reações de carbociclicização de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anulenos **3<sup>a</sup>**

(Continuação)

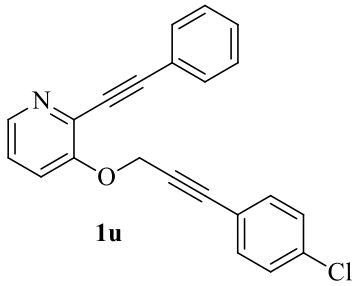
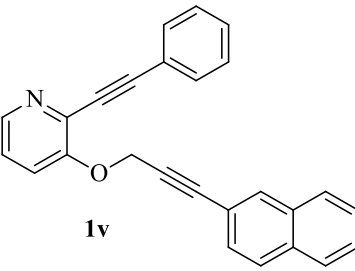
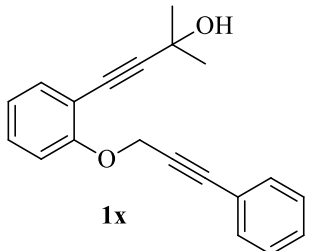
10	 <p><b>1j</b></p>	 <p><b>3j</b></p>	29/5
11	 <p><b>1k</b></p>	 <p><b>3k</b></p>	70/30
12	 <p><b>1l</b></p>	 <p><b>3l</b></p>	62/5
13	 <p><b>1m</b></p>	 <p><b>3m</b></p>	84/5
14	 <p><b>1n</b></p>	 <p><b>3n</b></p>	79/5

**Tabela 4.** Reações de carbociclicização de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anulenos **3<sup>a</sup>**

(Continuação)

15	 <p><b>1o</b></p>	 <p><b>3o</b></p>	82/5
16	 <p><b>1q</b></p>	 <p><b>3p</b></p>	70/60
17	 <p><b>1r</b></p>	 <p><b>3q</b></p>	50/5
18	 <p><b>1s</b></p>	 <p><b>3r</b></p>	74/5
19	 <p><b>1t</b></p>	 <p><b>3s</b></p>	58/5

**Tabela 4.** Reações de carbociclicização de 2-alkinil aril propargil éteres promovidas por *t*-BuOK para a síntese dos anulenos **3**<sup>a</sup>

			(Conclusão)
20	 <p>Reaction of 2-(4-chlorophenyl)propargyl ether (1u) with phenylacetylene to form 2-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-benzofuro[2,3-b]pyridine (3t).</p>	56/5	
21	 <p>Reaction of 2-(naphthalen-1-yl)propargyl ether (1v) with phenylacetylene to form 2-(naphthalen-1-yl)-2,3-dihydro-1H-benzofuro[2,3-b]pyridine (3u).</p>	58/5	
22	 <p>Reaction of 2-(2-(tert-butyl)prop-1-yn-1-yl)phenyl propargyl ether (1x) with phenylacetylene to form 2-(2-(tert-butyl)prop-1-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-benzofuro[2,3-b]pyridine (3v).</p>	46/5 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** (0,25 mmol), *t*-BuOK (1 equiv.), DMF (3 mL), sob atmosfera de argônio a 60 °C. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados. <sup>c</sup> O produto não foi obtido. <sup>d</sup> Utilizou-se *t*-BuOK (2 equiv.).

Novamente, iniciou-se o estudo comparando-se os efeitos dos substituintes ligados ao anel aromático do grupo propargílico (Tabela 4, Linhas 2-10). A reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos destes substituintes, pois substituintes doadores (*m*-Me, *p*-Me, *m*-MeO, *p*-MeO) e retiradores de elétrons (*p*-F, *p*-Cl) puderam ser utilizados sem alterar significativamente os resultados obtidos (Tabela 4, Linhas 2-7). Quando utilizado um substituinte volumoso, tal como o 1-naftila, o produto desejado **3h** não foi obtido (Tabela 4, Linha 8). Quando utilizado o substituinte heterocíclico 3-tienila, o anelino **3i** pode ser isolado com 78% de rendimento (Tabela 4, Linha 9). Este resultado foi bastante satisfatório tendo-se em vista que derivados de tienil azuleno possuem grande aplicação no campo dos semi-condutores, e também já foram descritos como componentes em OLEDs (Diodo Orgânico Emissor de Luz).<sup>38</sup> A reação de ciclicização utilizando o substrato **1j**, que possui

<sup>38</sup> Oda, M.; Thanh, N. C.; Ikai, M.; Fujikawa, H.; Nakajima, K.; Kuroda, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10608.

uma ligação tripla terminal ligada na posição propargílica, levou ao anuleno **3j** com somente 29% de rendimento (Tabela 4, Linha 10). O hidrogênio ácido da ligação tripla provavelmente contribuiu para este resultado abaixo da média, e um experimento realizado com maior quantidade de base não foi efetivo para melhorar este resultado.

Em seguida, estudou-se a influência dos substituintes do anel aromático ligados à ligação tripla (Tabela 4, Linhas 11-15). Substituintes doadores e retiradores de elétrons não demonstraram grandes variações nos rendimentos das ciclizações (Tabela 4, Linhas 11-14). O grupamento impedido 1-naftila também foi utilizado, resultando no anuleno **3o** em bom rendimento (Tabela 4, Linha 15).

Substituintes ligados ao anel fenólico também foram utilizados levando a rendimentos de moderados a bons (Tabela 4, Linhas 16-18). A ciclização dos éteres derivados da piridina também foi realizada, levando aos produtos em rendimentos moderados (Tabela 4, Linhas 19-21).

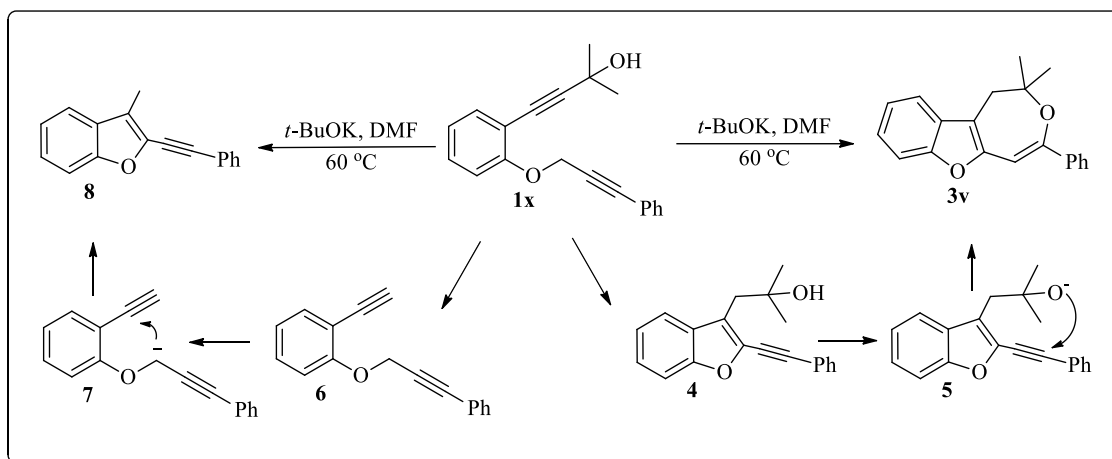
Quando o substrato **1x**, contendo um álcool ligado à ligação tripla ao invés de um grupamento aromático, uma mistura do inesperado hidro-oxepino **3v** e 3-metilbenzofurano **8** foi obtida, sendo isolados com 46% e 24% de rendimento, respectivamente (Tabela 4, Linha 22). O provável mecanismo para a formação do hidro-oxepino, (Esquema 40) sugere que após a formação de um intermediário benzo[*b*]furano **4**, *in situ*, a base *t*-BuOK também é efetiva para remover o hidrogênio ácido da hidroxila, gerando o ânion alcóxido **5**, onde o oxigênio nucleofílico ataca a ligação tripla formando o produto **3v**. A formação do 3-metil benzofurano **8** pode ser explicada da seguinte maneira: o substrato **1x** sofre uma reação do tipo retro-Favorskii,<sup>39</sup> formando o intermediário **6**. A base *t*-BuOK remove um hidrogênio ácido de **6**, levando ao carbânion **7**, que em um ataque nucleofílico intramolecular à ligação tripla, forma o produto **8**. Este resultado mostra-se importante, pois a partir de um precursor simples, pode-se obter um policiclo com potencial farmacológico<sup>40</sup> através de uma ciclização *one-pot*.

---

<sup>39</sup> Greene, T.; Wuts, P. *Protective groups in organic synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1998.

<sup>40</sup> (a) Jiang, C.-S.; Guo, Y.-W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 728. (b) Gardiner, D. M.; Waring, P.; Holwett, B. *Microbiology* **2005**, *151*, 1021.



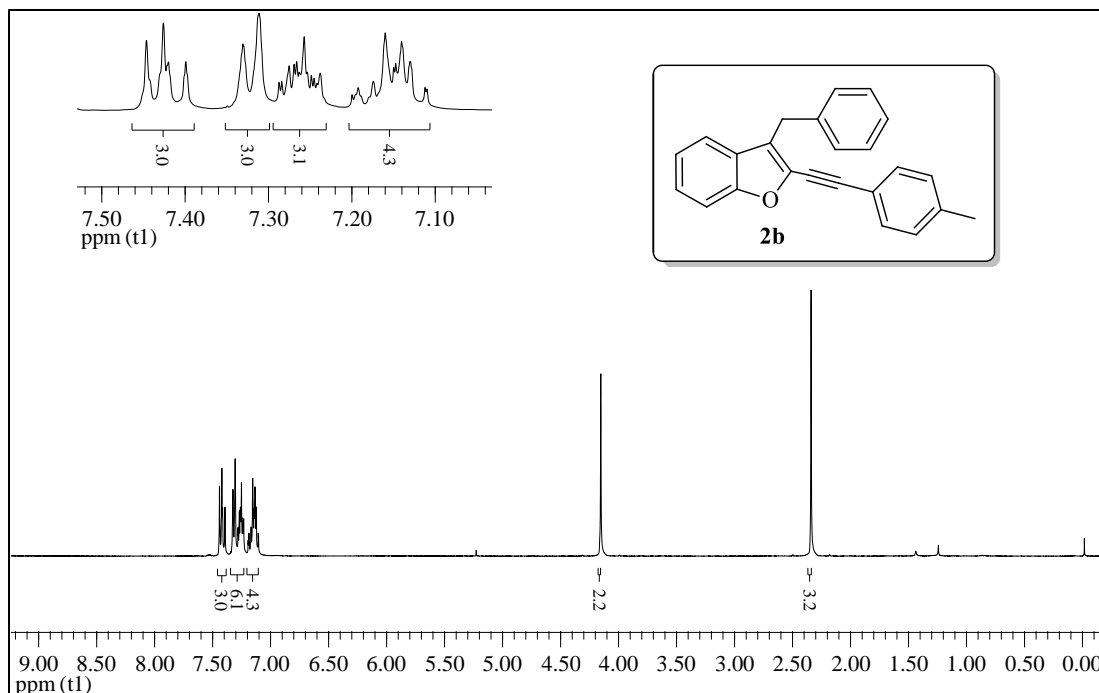


Esquema 40

### 3.6 Determinação estrutural dos compostos 2 e 3

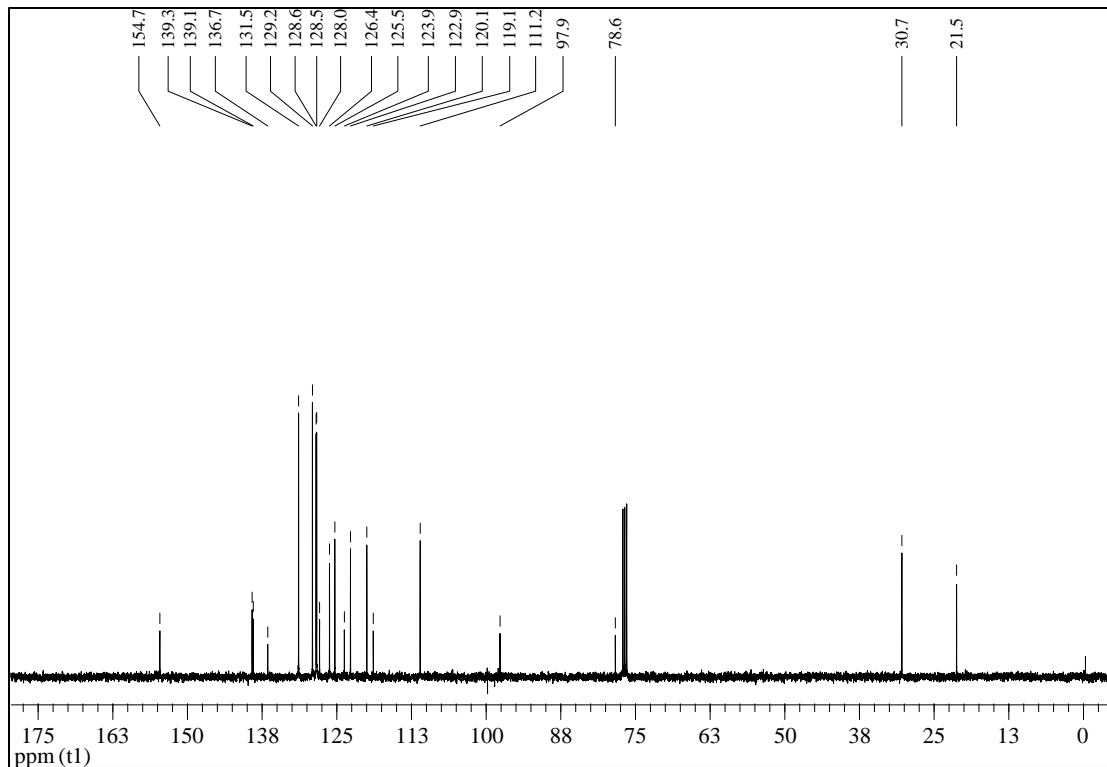
Os benzo[*b*]furanos **2** e os anulenos **3** tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de baixa resolução (EM), espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e análise elementar (AE).

A figura 6, por exemplo, ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **2b**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Podem-se notar os sinais correspondentes aos treze hidrogênios aromáticos nas regiões entre 7,43 e 7,11 ppm, dispostos em um triplete com constante de acoplamento  $J = 8,1$  Hz, um duplete com constante de acoplamento  $J = 7,7$  Hz e dois multipletes. Em campo mais alto, mais especificamente em 4,16 ppm, observa-se um singleto correspondente ao  $\text{CH}_2$  benzílico. Na região dos alquílicos encontra-se um singleto em 2,35 ppm, oriundo do substituinte metila ligada ao anel aromático.



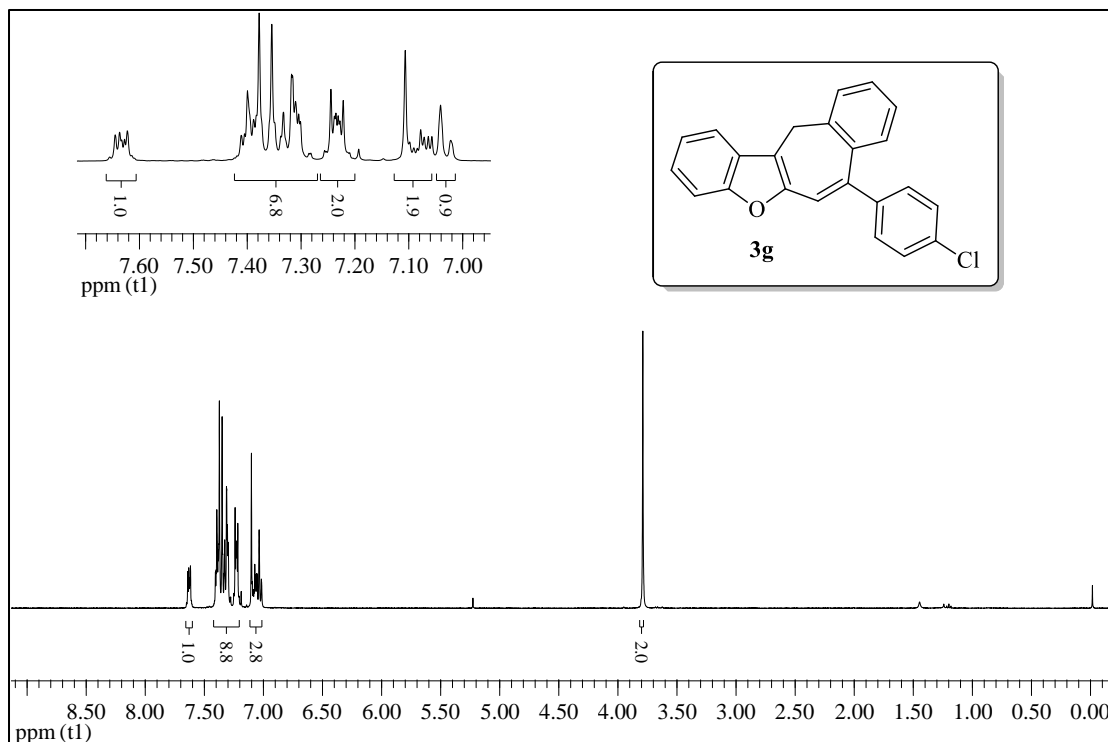
**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

Na figura 7 está demonstrado o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **2b**. Neste experimento utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 154,7 e 111,2 ppm, correspondem aos carbonos aromáticos. Em seguida, em campo mais alto, pode-se observar os carbono *sp* da ligação tripla, possuindo sinais em 97,9 e 78,6 ppm. Nas regiões de 30,7 e 21,5 estão dispostos os sinais correspondentes aos carbonos *sp*<sup>3</sup>, o carbono benzílico e o substituinte metila, respectivamente.



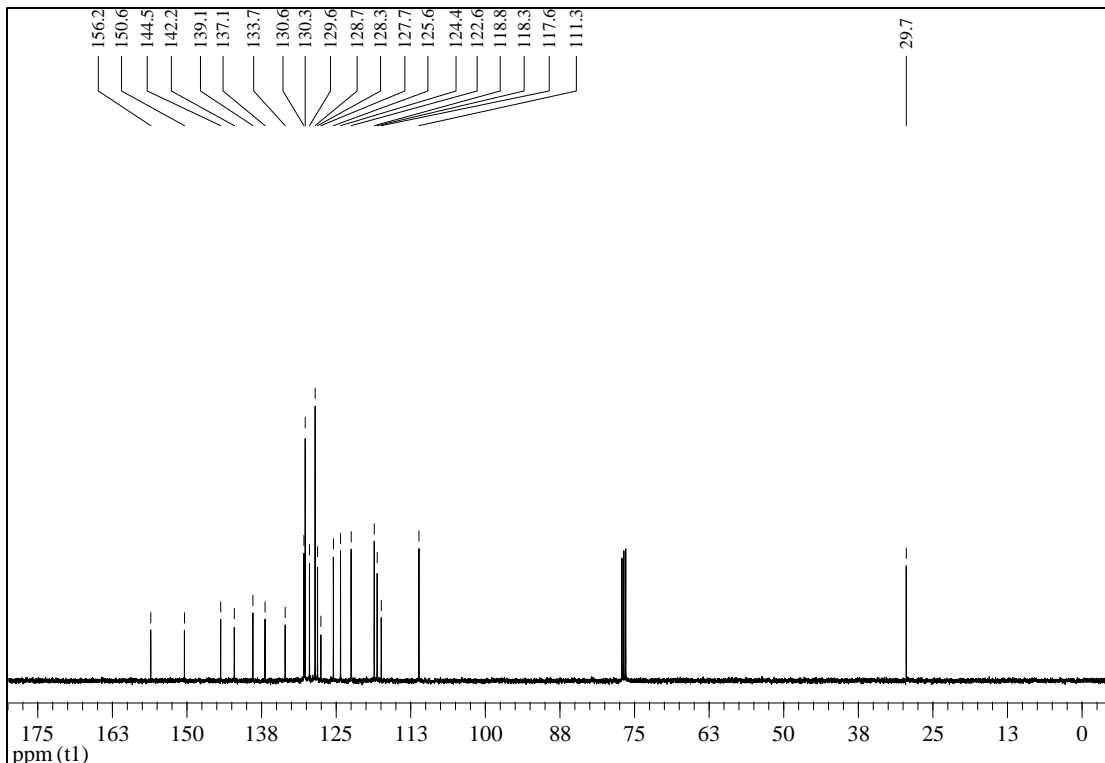
**Figura 7:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

A figura 8 representa o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **3g**, também se utilizando CDCl<sub>3</sub> como solvente e empregando-se uma frequência de 400 MHz. Os primeiros sinais que se observa são dos treze hidrogênios aromáticos, dispostos na região entre 7,65 e 7,04ppm. Em campo bem mais alto observa-se um singlete, na região de 3,80ppm, correspondente ao CH<sub>2</sub> do anel anuleno.



**Figura 8:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

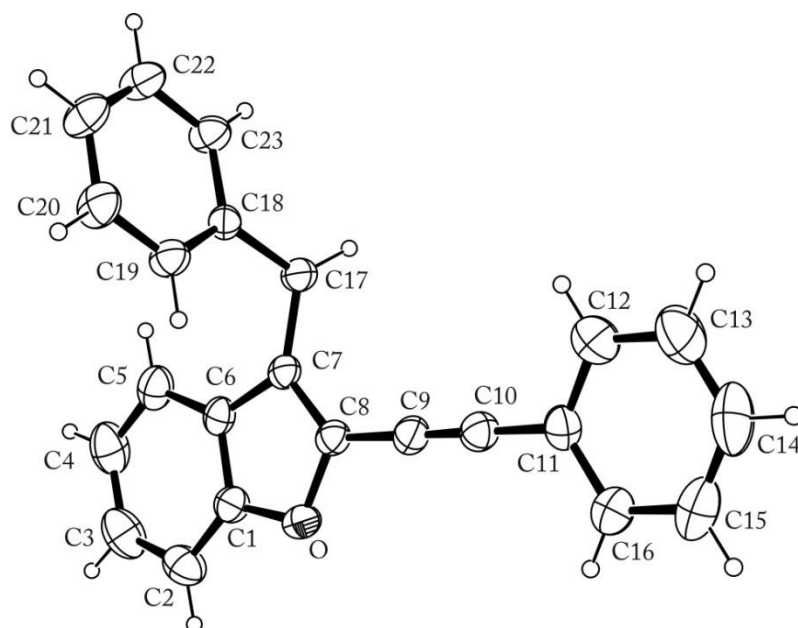
A figura 9 ilustra o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **3g**, realizado em uma frequência de 100 MHz e empregando-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Inicialmente, em campo baixo, observam-se os sinais dos vinte carbonos aromáticos, compreendidos entre 156,2 e 111,3 ppm. Em campo mais alto encontra-se o sinal do carbono  $sp^3$  do anuleno, em 29,7 ppm.



**Figura 9:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

De acordo com os dados observados, alterações quanto aos deslocamentos dos sinais dos demais compostos podem ser observados em decorrência da influência de seus substituintes.

Ainda, os compostos **2a** e **3a** tiveram suas estruturas confirmadas por difração de raios-X (Figuras 10 e 11).



**Figura 10.** Raio-X do composto **2a**

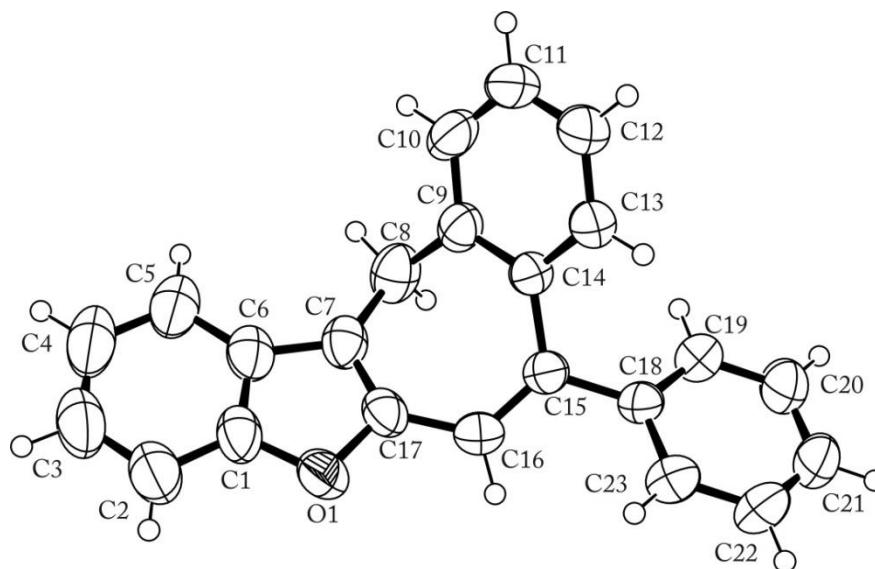
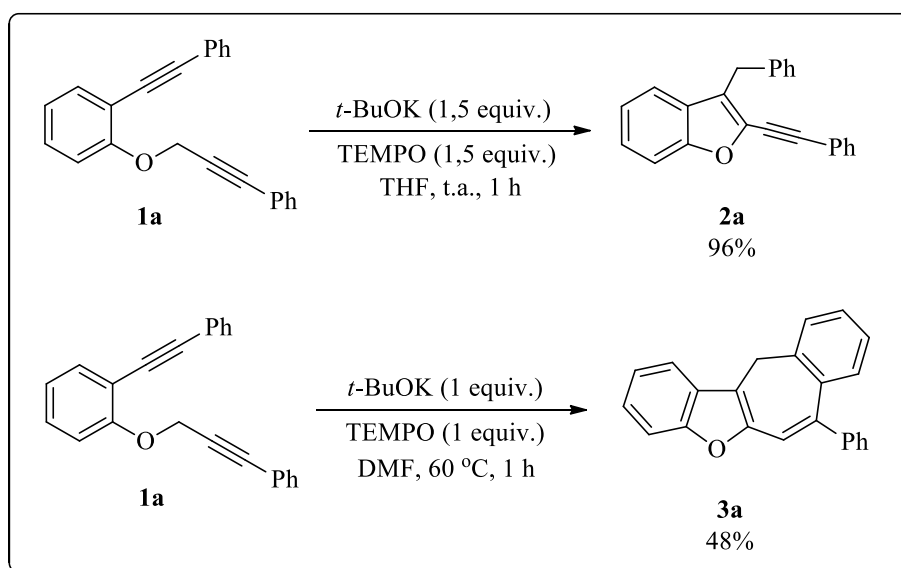


Figura 11. Raio-X do composto **3a**

### 3.7 Mecanismo proposto para as reações de carbociclicação

Com o intuito de estudar o comportamento mecanístico dos processos de ciclicação do substrato **1a**, foram realizadas duas reações na presença de um inibidor radicalar. Quando o substrato **1a** foi submetido às duas condições de ciclicação na presença de TEMPO, ambos os produtos de ciclicação **2a** e **3a** foram obtidos em 96 e 48% de rendimento, respectivamente (Esquema 41). Devido ao decréscimo de rendimento para a formação de **3a**, um mecanismo radicalar não pode ser descartado. No entanto, mesmo utilizando-se quantidades iguais do inibidor radicalar e de base, pôde-se ainda obter os produtos desejados, o que nos leva a acreditar em um mecanismo iônico.



Esquema 41

As metodologias empregadas para a obtenção dos produtos se mostraram regioseletivas. Na condição reacional para a obtenção dos benzo[*b*]furanos **2**, os produtos de ciclização intramolecular *5-exo-dig* foram os únicos obtidos, enquanto que no procedimento para a síntese dos anulenos **3**, exclusivamente os produtos de ciclização intramolecular *7-endo-dig* foram obtidos. A formação de um produto de seis membros via ciclização intramolecular *6-endo-dig*, durante a primeira ciclização, não foi observada. Esta alta regioseletividade pode ser explicada pela regra de Baldwin,<sup>41</sup> que descreve que substratos com esta determinada distância interatômica, levam ao fechamento de anéis de cinco membros preferencialmente aos anéis de 6 membros. Tampouco um anel de seis membros via ciclização intramolecular *6-exo-dig*, na segunda ciclização, foi observado.

Com base nesses resultados, sugere-se um mecanismo iônico para a ciclização dos 2-alquinil aril propargil éteres, via *t*-BuOK (Esquema 42), que para a formação dos produtos **2** pode ser descrito em quatro etapas:

1<sup>a</sup> Etapa: Desprotonação de **1** pelo *t*-BuOK levando à formação do carbânion **a**;

2<sup>a</sup> Etapa: Ataque nucleofílico do carbânion **a** à ligação tripla, via ciclização intramolecular *5-exo-dig*, gerando o intermediário aniônico vinílico **b**;

3<sup>a</sup> Etapa: Intermediário **b** remove um hidrogênio do *t*-BuOH, formando o intermediário **c**.

4<sup>a</sup> Etapa: Isomerização de **c** leva ao produto benzo[*b*]furano **2**.

Quando a reação é realizada em DMF como solvente, e R<sup>1</sup> é um anel aromático, a reação segue uma segunda ciclização, para formar os produtos **3**, em três etapas:

1<sup>a</sup> Etapa: Na presença de *t*-BuOK, o benzo[*b*]furano **2** sofre uma carbometalação formando o intermediário *o*-arilpotássio **d**;<sup>42</sup>

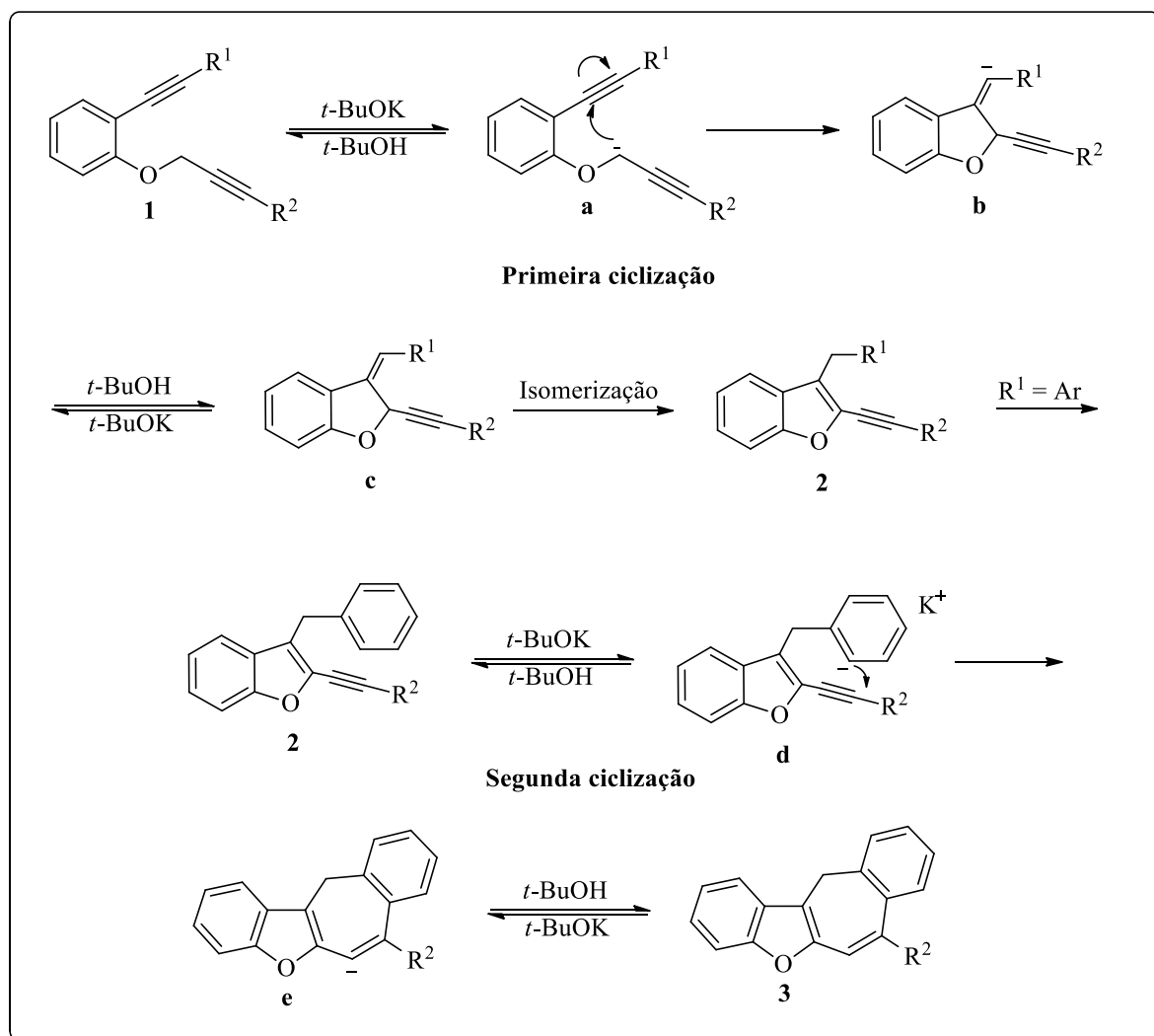
2<sup>a</sup> Etapa: Ataque nucleofílico do carbono *orto* do anel aromático do intermediário **d** à ligação tripla, via ciclização intramolecular *7-endo-dig*, gerando o intermediário **e**;

3<sup>a</sup> Etapa: Protonação de **e** levando ao anuleno **3**.

---

<sup>41</sup>Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.

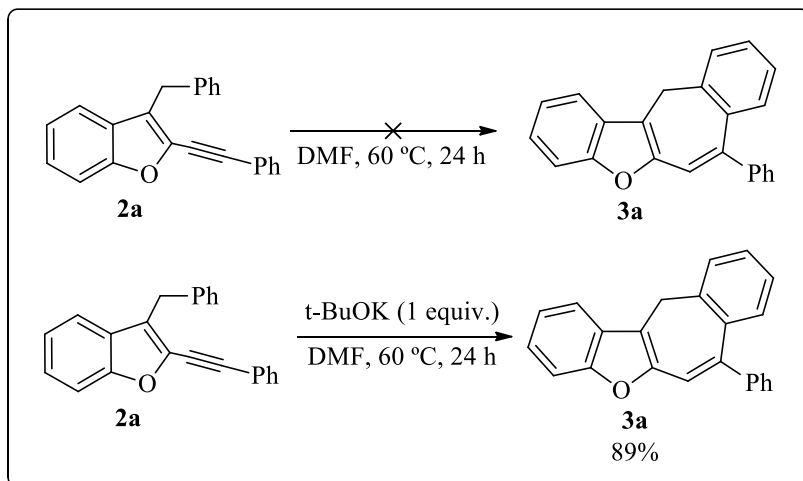
<sup>42</sup> (a) Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5003. (b) Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1520.



Esquema 42

Ainda foram realizados dois experimentos para comprovar a formação do benzo[*b*]furano **2** *in situ* como intermediário dos anulenos **3** (Esquema 43). Primeiramente o benzo[*b*]furano **2a** foi aquecido em DMF a 60 °C, sem a presença de base, e mesmo após 24 horas não foi formado o produto **3a**. Então, realizou-se uma reação com **2a** em DMF a 60 °C na presença de  $t\text{-BuOK}$ , e após 5 minutos de reação, o produto **3a** foi isolado com 89% de rendimento.





**Esquema 43**



## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos iniciais e tendo em mãos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, tornam-se convenientes algumas considerações.

Explorou-se duas metodologias para carbociclicização dos 2-alquinil aril propargil éteres **1**, ambas promovidas por *t*-BuOK. O solvente e a temperatura utilizados demonstraram possuir um papel essencial na obtenção dos dois produtos distintos. Ao utilizar-se THF como solvente à temperatura ambiente, derivados de 3-benzil-2-alquinilbenzo[*b*]furanos **2** foram obtidos exclusivamente, enquanto que o uso de DMF a 60 °C levou seletivamente aos derivados de 12*H*-benzoanulenobenzo[*b*]furanos **3**. Em nenhum momento fez-se o uso de metais de transição ou agentes halogenados no curso das reações. Os produtos foram obtidos regioseletivamente, via ciclicização intramolecular 5-*exo-dig* para a obtenção dos produtos benzo[*b*]furanos **2** e ciclicização intramolecular 7-*endo-dig*, formando os anulenos **3**.

Foram sintetizados 22 exemplos da série dos benzo[*b*]furanos **2** e 20 compostos do grupo dos anulenos **3**, além do hidro-oxepino **3v**. As duas metodologias desenvolvidas não se mostraram sensíveis aos efeitos eletrônicos dos substituintes, e puderam tolerar a presença de grupamentos não substituídos, doadores de elétrons, retiradores de elétrons e heterociclos, em diferentes posições dos substratos. Cabe ressaltar que através destas metodologias, foi possível a obtenção de compostos contendo policiclos conjugados, partindo-se de substratos simples, de maneira branda e em apenas uma etapa.

Os dados apresentados nesta dissertação foram publicados na forma de um artigo em 1º de Outubro de 2013, na revista *Journal of Organic Chemistry*.<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup>Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11017.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiais e métodos

#### 5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em  $\text{CDCl}_3$ . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = quartete, quint = quintete, sex = sextete, dd = duplo duplete, tt = triplo triplete, dt = duplo triplete, td = triplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

#### 5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

#### 5.1.3 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas através do analisador elementar Carlo Erba EA 1110 (Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco).

#### 5.1.4 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>44</sup> O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

---

<sup>44</sup>Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> de 0.25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

## **5.2 Procedimentos experimentais**

### 5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos 2-alquinil aril propargil éteres<sup>1</sup> (Método A)<sup>45,46</sup>

Primeira etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0,5 mmol), o CuI (1 mmol) e o tolueno (50 mL). Então, adicionou-se o 2-iodofenol (10 mmol), o iodeto arílico adequado (15 mmol) e, por fim, a diisopropilamina (10 mmol). Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 2 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente, fornecendo os 2-(feniletinil)fenóis.

Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 2-(feniletinil)fenol (7 mmol) e a acetonitrila (20 mL). Então adicionou-se o brometo propargílico adequado (8,75 mmol) e o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mmol). Deixou-se reagir sob refluxo por 4 horas. Após voltar a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente, fornecendo os 2-alquinil aril propargil éteres<sup>1</sup>.

---

<sup>45</sup> Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

<sup>46</sup> Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.

### 5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos 2-alquinil aril propargil éteres<sup>1</sup> (Método B)<sup>44,47</sup>

Primeira etapa: Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 2-iodofenol (10 mmol) e a acetonitrila (30 mL). Então adicionou-se o brometo propargílico adequado (8,75 mmol) e o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mmol). Deixou-se reagir sob refluxo por 4 horas. Após voltar à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente, fornecendo os 2-iodo éteres fenil propargílicos.

Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 2-iodo éter fenil propargílico apropriado (8 mmol), a Et<sub>3</sub>N (20 mL), o Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0,16 mmol) e o iodeto arílico adequado (12 mmol). Deixou-se reagir por 5 minutos, então se adicionou o CuI (0,08 mmol). Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 18 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente, fornecendo os 2-alquinil aril propargil éteres<sup>1</sup>.

### 5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos benzo[*b*]furanos<sup>2</sup>

Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 2-alquinil aril propargil éter<sup>1</sup> (0,25 mmol) e o THF (3 mL). Então se adicionou o *t*-BuOK (0,375 mmol) de uma só vez. Deixou-se reagir à temperatura ambiente até total consumo do material de partida, acompanhando-se por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

### 5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos anulenos<sup>3</sup>

Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 2-alquinil aril propargil éter<sup>1</sup> (0,25 mmol) e o DMF (3 mL). Então se

<sup>47</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

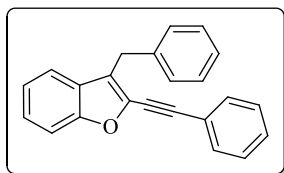
adicionou o *t*-BuOK (0,25 mmol) de uma só vez. Deixou-se reagir à 60 °C até total consumo do material de partida, acompanhando-se por CCD. Após voltar á temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

#### 5.2.5 Procedimento geral para a preparação do benzo[*b*]furano **2a** na presença de TEMPO

Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o éter **1a** (0,77 g, 0,25 mmol), o THF (3 mL) e o TEMPO (0,0585 g, 0,375 mmol). Então se adicionou o *t*-BuOK (0,042 g, 0,375 mmol) de uma só vez. Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 1h. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

#### 5.2.6 Procedimento geral para a preparação do anuleno**3a** na presença de TEMPO

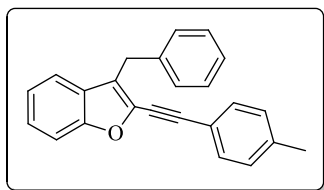
Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o éter **1a** (0,77 g, 0,25 mmol), o DMF (3 mL) e o TEMPO (0,0343 g, 0,25 mmol). Então se adicionou o *t*-BuOK (0,028 g, 0,25 mmol) de uma só vez. Deixou-se reagir à 60 °C por 1 h. Após voltar á temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.



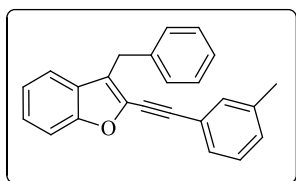
3-benzil-2-(feniletinil)benzofurano(**2a**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0.071 g (92%); P.f.: 129,5-132,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,54-7,51 (m, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,32-7,30 (m, 6H); 7,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H); 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 4,16 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 139,1; 136,5; 131,6; 129,0; 128,6; 128,6; 128,5; 128,0; 126,5; 125,7; 124,3; 123,0; 122,1; 120,2; 111,3; 97,7; 79,2; 30,7. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 309 [M+1, (24)]; 308 (100); 307



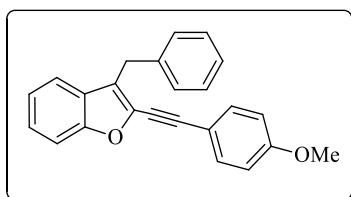
(54); 292 (6); 276 (11); 231 (58); 202 (23); 153 (4); 138 (11); 91 (6). Anal. (%) Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O: C 89,58; H 5,23. Encontrado: C 89,66; H 5,30.



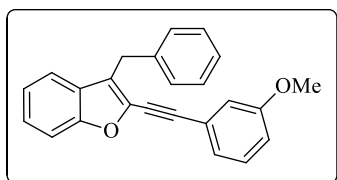
3-benzil-2-(*p*-toluiletinil)benzofurano (**2b**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,069 g (86%); P.f.: 126,0-128,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,43 (t,  $J = 8,1$  Hz, 3H); 7,31 (d,  $J = 7,7$  Hz, 3H); 7,29-7,24 (m, 3H); 7,20-7,11 (m, 4H); 4,16 (s, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,7; 139,3; 139,1; 136,7; 131,5; 129,2; 128,6; 128,5; 128,0; 126,4; 125,5; 123,9; 122,9; 120,1; 119,1; 111,2; 97,9; 78,6; 30,7; 21,5. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (25)]; 322 (100); 321 (40); 307 (23); 305 (18); 245 (24); 231 (30); 202 (23); 153 (27); 139 (15); 138 (20); 91 (12). Anal. (%) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O: C 89,41; H 5,63. Encontrado: C 89,63; H 5,72.



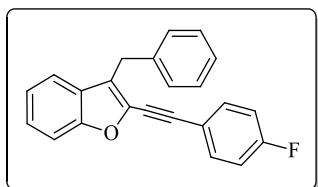
3-benzil-2-(*m*-toluiletinil)benzofurano (**2c**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,063 g (78%); P.f.: 119,6-121,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 5H); 7,28-7,11 (m, 7H); 4,16 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 139,1; 138,2; 136,6; 132,2; 130,0; 128,7; 128,6; 128,6; 128,4; 128,0; 126,4; 125,6; 124,2; 122,9; 121,9; 120,2; 111,3; 97,9; 78,9; 30,7; 21,2. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (27)]; 322 (100); 321 (43); 307 (24); 245 (18); 231 (31); 202 (18); 153 (14); 138 (13); 91 (14). Anal. (%) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O: C 89,41; H 5,63. Encontrado: C 89,60; H 5,69.



3-benzil-2-((4-metoxifenil)etnil)benzofurano (**2d**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,076 g (90%); P.f.: 116,2-118,6 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,48 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,31 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H); 7,26 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); 7,20-7,15 (m, 1H); 7,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 6,87 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 4,16 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 160,3; 154,7; 139,2; 136,8; 133,2; 128,6; 128,5; 128,1; 126,4; 125,4; 123,5; 122,8; 120,1; 114,2; 114,2; 111,2; 97,7; 78,0; 55,3; 30,7. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (26)]; 338 (100); 337 (26); 323 (18); 293 (15); 261 (14); 231 (16); 189 (23); 176 (14); 132 (18). HRMS Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M + Na<sup>+</sup>): 361,1199. Encontrado: 361,1211.

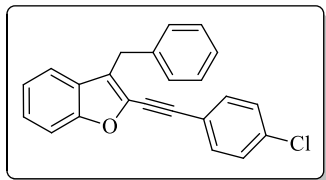


3-benzil-2-((3-metoxifenil)etnil)benzofurano (**2e**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,071 g (84%); P.f.: 61,9-63,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,40 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,33 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H); 7,29-7,22 (m, 4H); 7,18 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,15-7,11 (m, 2H); 7,06 (s, 1H); 6,91 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,78 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 159,5; 154,8; 139,0; 136,4; 129,6; 128,6; 128,6; 128,0; 126,5; 125,7; 124,4; 124,2; 123,1; 123,0; 120,2; 116,3; 115,8; 111,3; 97,6; 79,0; 55,3; 30,7. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (25)]; 338 (100); 337 (28); 305 (15); 261 (16); 231 (28); 189 (18); 138 (13); 91 (13). Anal. (%) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C 85,18; H 5,36. Encontrado: C 85,25; H 5,42.

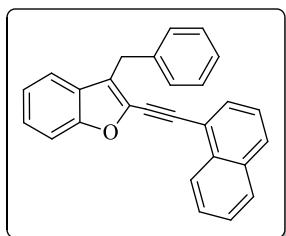


3-benzil-2-((4-fluorofenil)etnil)benzofurano (**2f**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,061 g (75%); P.f.: 92,6-94,9 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,58-7,54 (m, 2H); 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,39-7,30 (m, 6H); 7,26-7,24 (m, 1H); 7,19 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,09 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 4,21 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 162,9 (d, <sup>1</sup>J = 251,1 Hz); 154,8; 139,0; 136,6; 133,6 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz); 128,6; 128,5; 127,9; 126,4; 125,7; 124,3; 123,0; 120,2; 118,2 (d, <sup>4</sup>J = 3,6 Hz); 115,8 (d, <sup>2</sup>J = 22,4 Hz); 111,3; 96,5; 78,9; 30,6. MS (EI,

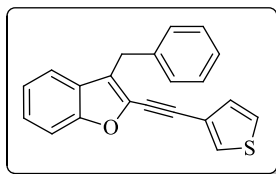
70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 327 [M+1, (25)]; 326 (100); 325 (57); 249 (29); 231 (41); 220 (24); 147 (23); 138 (14); 91 (20). HRMS Calculado para  $C_{23}H_{15}FO(M + Na^+)$ : 349,0999. Encontrado: 349,1009.



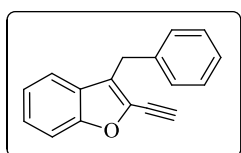
3-benzil-2-((4-clorofenil)etiniz)benzofurano (**2g**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,074 g (87%); P.f.: 112,2-114,3 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,44-7,40 (m, 3H); 7,31-7,26 (m, 8H); 7,20-7,12 (m, 2H); 4,15 (s, 2H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 138,9; 136,2; 135,2; 132,8; 128,9; 128,6; 128,6; 127,9; 126,5; 125,8; 124,7; 123,0; 120,6; 120,3; 111,3; 96,5; 80,2; 30,7. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 334 [M+1, (36)]; 343 (39); 342 (100); 341 (45); 307 (32); 305 (36); 276 (22); 265 (23); 231 (51); 202 (27); 153 (31); 138 (36). HRMS Calculado para  $C_{23}H_{15}ClO(M + Na^+)$ : 365,0704. Encontrado: 365,0725.



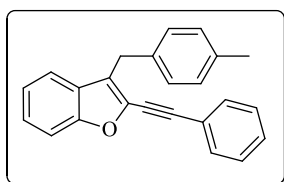
3-benzil-2-(naftalen-1-iletiniz)benzofurano (**2h**). Isolado como um sólido marrom claro. Rend.: 0,064 g (72%); P.f.: 84,9-86,2 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,82 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,76 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,57-7,41 (m, 4H); 7,38 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 7,32-7,25 (m, 3H); 7,21-7,14 (m, 2H); 4,26 (s, 2H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,9; 139,1; 136,7; 133,2; 133,0; 130,8; 129,6; 128,6; 128,4; 128,1; 127,2; 126,7; 126,5; 126,1; 125,8; 125,3; 124,5; 123,0; 120,3; 119,7; 111,4; 96,1; 84,0; 30,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 359 [M+1, (38)]; 358 (100); 357 (50); 342 (15); 281 (22); 252 (21); 231 (18); 207 (19); 178 (17); 163 (20); 150 (17). Anal. (%) Calculado para  $C_{27}H_{18}O$ : C 90,47; H 5,06. Encontrado: C 90,59; H 5,10.



3-benzil-2-(tiofen-3-iletinil)benzofurano (**2i**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,068 g (87%); P.f.: 133,0-135,5 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,55 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,33-7,24 (m, 7H); 7,20-7,16 (m, 2H); 7,13 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 4,15 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 139,0; 136,5; 129,8; 129,7; 128,6; 128,5; 128,0; 126,4; 125,7; 125,6; 124,1; 122,9; 121,2; 120,2; 111,2; 92,8; 78,7; 30,6. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 314 (64); 281 (41); 253 (20); 237 (20); 207 (100); 191 (21); 133 (23); 96 (19); 73 (43). HRMS Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>OS(M + H<sup>+</sup>): 315,0838. Encontrado: 315,0856.

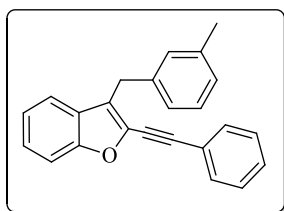


3-benzil-2-etinilbenzofurano (**2j**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,034 g (59%); P.f.: 82,0-83,3 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,40 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,32-7,23 (m, 6H); 7,21-7,16 (m, 1H); 7,13 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,12 (s, 2H); 3,61 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,6; 138,8; 135,4; 128,5; 127,5; 126,4; 125,9; 125,5; 123,0; 120,4; 111,4; 85,7; 73,7; 30,4. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 233 [M+1, (16)]; 232 (94); 231 (100); 202 (48); 176 (10); 155 (41); 126 (10); 101 (20); 88 (9). HRMS Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O(M + Na<sup>+</sup>): 255,0780. Encontrado: 315,0856.

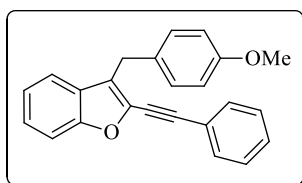


3-(4-metilbenzil)-2-(feniletinil)benzofurano (**2k**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,065 g (81%); P.f.: 85,9-88,8 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,54-7,52 (m, 2H); 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,34-7,33 (m, 4H); 7,27 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,20 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 7,13 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,08 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 4,13 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 136,4; 136,0; 135,9; 131,6; 129,2; 129,0; 128,5; 128,5;

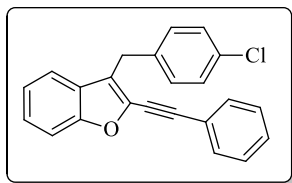
128,0; 125,6; 124,6; 122,9; 122,2; 120,3; 111,3; 97,6; 79,3; 30,3; 21,0. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (25)]; 322 (100); 321 (38); 307 (46); 305 (23); 245 (40); 231 (19); 202 (23); 153 (15); 138 (17); 77 (12). HRMS Calculado para  $C_{24}H_{18}O(M + H^+)$ : 323,1430. Encontrado: 323,1444.



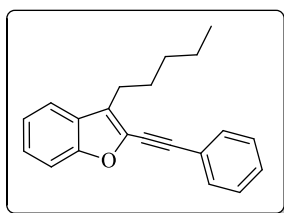
3-(3-metilbenzil)-2-(feniletinil)benzofurano (**2l**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,066 g (82%); P.f.: 119,3-120,6 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,55-7,53 (m, 2H); 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,35-7,31 (m, 4H); 7,26 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,15-7,11 (m, 4H); 6,98 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 4,13 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,8; 139,0; 138,1; 136,5; 131,6; 129,4; 129,0; 128,5; 128,5; 128,1; 127,2; 125,7; 125,7; 124,5; 123,0; 122,2; 120,3; 111,3; 97,7; 79,3; 30,6; 21,5. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (29)]; 322 (100); 321 (38); 307 (36); 305 (21); 245 (32); 231 (30); 202 (25); 153 (16); 138 (16). Anal. (%) Calculado para  $C_{24}H_{18}O$ : C 89,41; H 5,63. Encontrado: C 89,55; H 5,67.



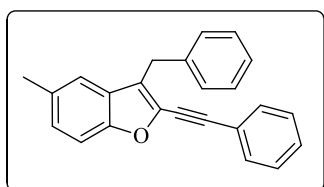
3-(4-metoxibenzil)-2-(feniletinil)benzofurano (**2m**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,076 g (90%); P.f.: 51,3-52,5 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,55-7,53 (m, 2H); 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,34-7,32 (m, 4H); 7,29 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,24 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 6,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,71 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 158,3; 154,8; 136,3; 131,6; 131,1; 129,6; 129,0; 128,5; 128,0; 125,7; 124,8; 122,9; 122,1; 120,3; 114,0; 111,3; 97,6; 79,3; 55,2; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (25)]; 338 (100); 323 (23); 307 (21); 293 (10); 261 (18); 231 (9); 202 (11); 153 (10); 132 (10); 77 (9). Anal. (%) Calculado para  $C_{24}H_{18}O_2$ : C 85,18; H 5,36. Encontrado: C 85,27; H 5,43.



3-(4-clorobenzil)-2-(feniletinil)benzofurano (**2n**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,073 g (85%); P.f.: 78,9-80,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,54-7,52 (m, 2H); 7,43 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,36-7,35 (m, 3H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,24 (m, 4H); 7,16 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,13 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,7; 137,5; 136,6; 132,3; 131,6; 129,9; 129,1; 128,7; 128,5; 127,7; 125,8; 123,6; 123,0; 121,9; 120,0; 111,3; 97,8; 78,9; 30,0. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 344 [M+1, (35)]; 343 (33); 342 (100); 341 (32); 307 (50); 305 (31); 231 (28); 202 (27); 153 (27); 138 (33); 125 (22). Anal. (%) Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClO: C 80,58; H 4,41. Encontrado: C 80,66; H 4,49.

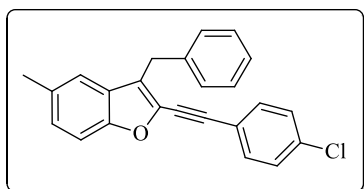


3-pentil-2-(feniletinil)benzofurano (**2p**). Isolado como um óleo amarelo claro. Rend.: 0,035 g (49%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,57-7,52 (m, 3H); 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,37-7,34 (m, 3H); 7,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,25-7,21 (m, 1H); 2,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,77 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,41-1,36 (m, 4H); 0,90 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,6; 135,8; 131,5; 128,8; 128,4; 128,4; 125,9; 125,4; 122,7; 122,3; 119,9; 111,2; 97,2; 79,4; 31,5; 28,8; 24,2; 22,4; 14,0. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 289 [M+1, (12)]; 288 (50); 232 (21); 231 (100); 207 (12); 202 (32); 129 (6). HRMS Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O(M + Na<sup>+</sup>): 311,1406. Encontrado: 311,1417.

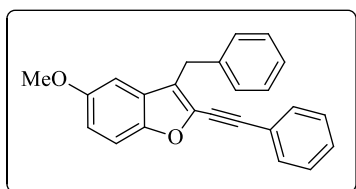


3-benzil-5-metil-2-(feniletinil)benzofurano (**2q**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,060 g (75%); P.f.: 165,1-167,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,55-7,52 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 5H); 7,27 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3H); 7,22-7,17 (m, 1H); 7,13-7,09 (m, 2H);

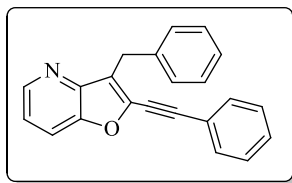
4,15 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 153,2; 139,2; 136,6; 132,4; 131,6; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 128,0; 127,0; 126,4; 124,0; 122,2; 119,8; 110,8; 97,4; 79,4; 30,6; 21,3. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (25)]; 322 (100); 321 (46); 245 (55); 215 (18); 202 (23); 153 (23); 138 (15); 91 (17). HRMS Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}(\text{M} + \text{Na}^+)$ : 345,1250. Encontrado: 345,1268.



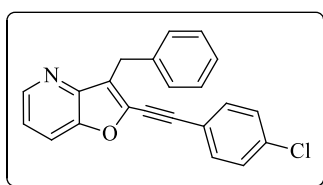
3-benzil-2-((4-clorofenil)etnil)-5-metilbenzofurano (**2r**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,065 g (73%); P.f.: 139,8-142,9  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,33-7,26 (m, 7H); 7,23-7,18 (m, 1H); 7,12 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 2H); 4,14 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 153,3; 139,0; 136,3; 135,0; 132,7; 132,5; 128,8; 128,5; 127,9; 127,2; 126,4; 124,4; 120,6; 119,9; 110,8; 96,3; 80,3; 30,6; 21,3. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 358 [M+1, (31)]; 357 (36); 356 (100); 355 (40); 279 (23); 245 (42); 215 (25); 159 (34); 153 (24); 138 (33); 91 (49). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClO}$ : C 80,78; H 4,80. Encontrado: C 80,94; H 4,88.



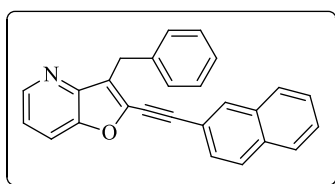
3-benzil-5-metoxi-2-(feniletinil)benzofurano (**2s**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,064 g (76%); P.f.: 97,4-99,3  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,56-7,53 (m, 2H); 7,36-7,26 (m, 8H); 7,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 6,91 (dd,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 6,73 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 4,15 (s, 2H); 3,73 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,1; 149,8; 139,0; 137,2; 131,6; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 126,4; 124,2; 122,2; 114,4; 111,7; 102,7; 97,5; 79,3; 55,8; 30,7. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (26)]; 338 (100); 337 (29); 261 (34); 189 (19); 176 (13); 150 (12); 132 (14); 91 (25). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C 85,18; H 5,36. Encontrado: C 85,52; H 5,41.



3-benzil-2-(feniletinil)furo[3,2-*b*]piridina (**2t**). Isolado como um sólido marrom claro. Rend.: 0,051 g (67%); P.f.: 104,5-106,6 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,57 (dd,  $J = 4,7$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,64 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,37-7,35 (m, 3H); 7,26 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,20-7,15 (m, 2H); 4,27 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 148,0; 146,9; 146,4; 140,0; 139,2; 131,7; 129,4; 128,9; 128,5; 128,5; 126,3; 125,1; 121,6; 119,9; 117,8; 99,3; 78,8; 29,2. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 310 [M+1, (17)]; 309 (84); 308 (100); 307 (19); 306 (13); 280 (17); 278 (19); 232 (11); 153 (35); 139 (15); 91 (11). Anal. (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO: C 85,41; H 4,89. Encontrado: C 85,59; H 4,95.



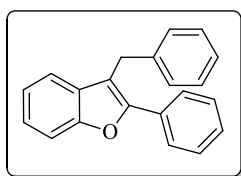
3-benzil-2-((4-clorofenil)etinil)furo[3,2-*b*]piridina (**2u**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,052 g (61%); P.f.: 131,0-132,7 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,57 (dd,  $J = 4,7$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 7,64 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 4H); 7,33 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,28-7,16 (m, 4H); 4,26 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 148,1; 146,8; 146,5; 139,6; 139,0; 135,6; 132,8; 128,9; 128,8; 128,4; 126,4; 125,4; 120,1; 117,8; 98,0; 79,7; 29,2. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 345 [M+1, (25)]; 344 (50); 343 (96); 342 (100); 308 (23); 307 (33); 306 (24); 278 (28); 253 (23); 154 (72); 139 (35); 135 (23); 125 (23); 91 (36). HRMS Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClNO(M + Na<sup>+</sup>): 366,0656. Encontrado: 366,0673.



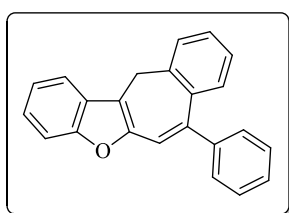
3-benzil-2-(naftalen-2-iletinil)furo[3,2-*b*]piridina (**2v**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,072 g (81%); P.f.: 124,5-127,8 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,57 (dd,



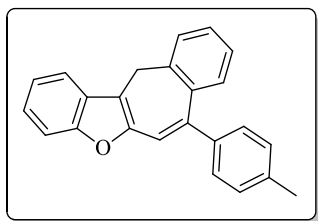
$J = 4,7$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,82-7,80 (m, 3H); 7,65 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,56 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,51-7,49 (m, 4H); 7,28 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,22-7,16 (m, 2H); 4,31 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 148,1; 146,9; 146,4; 140,1; 139,2; 133,3; 132,9; 132,1; 128,9; 128,5; 128,3; 128,0; 127,9; 127,8; 127,3; 126,9; 126,4; 125,1; 120,0; 118,8; 117,8; 99,8; 79,1; 29,3. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 360 [M+1, (20)]; 359 (95); 358 (100); 328 (20); 253 (27); 207 (20); 179 (70); 164 (31); 163 (26); 151 (20); 150 (21); 135 (22); 91 (23). HRMS Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}(\text{M} + \text{Na}^+)$ : 382,1202. Encontrado: 382,1211.



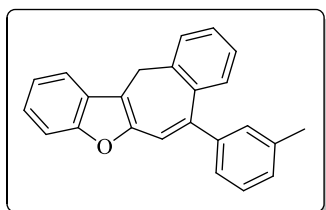
3-benzil-2-fenilbenzofurano (**2y**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,041 g (58%); P.f.: 77,8-79,3 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,51 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,33 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,27-7,24 (m, 5H); 7,21-7,17 (m, 1H); 7,14 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,28 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,2; 152,2; 139,3; 131,0; 130,6; 128,7; 128,7; 128,4; 128,2; 127,0; 126,3; 124,5; 122,6; 120,0; 113,8; 111,1; 30,2. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 285 [M+1, (21)]; 284 (93); 283 (22); 207 (100); 178 (44); 176 (14); 91 (10); 77 (14). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$ : C 88,70; H 5,67. Encontrado: C 88,93; H 5,71.



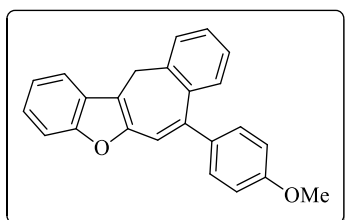
7-fenil-12H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (**3a**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,067 g (87%); P.f.: 124,3-126,6 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H); 7,47 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,40-7,28 (m, 6H); 7,22-7,21 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 3,80 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,1; 150,8; 145,9; 143,8; 139,0; 137,4; 130,8; 129,4; 129,1; 128,5; 128,1; 127,8; 127,7; 125,5; 124,2; 122,6; 118,7; 118,0; 117,2; 111,3; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 309 [M+1, (23)]; 308 (100); 307 (70); 293 (7); 276 (14); 231 (34); 202 (10); 153 (15); 138 (13); 125 (7). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}$ : C 89,58; H 5,23. Encontrado: C 89,70; H 5,30.



7-(*p*-toluid)-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3b**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,049 g (61%); P.f.: 148,7-150,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,64-7,62 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 3H); 7,32-7,27 (m, 2H); 7,23-7,18 (m, 4H); 7,14 (s, 1H); 7,11-7,05 (m, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,38 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 156,2; 151,0; 145,9; 141,0; 139,1; 137,6; 137,6; 130,8; 129,4; 129,2; 129,0; 128,1; 127,9; 125,4; 124,1; 122,5; 118,7; 117,5; 117,1; 111,2; 29,8; 21,1. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 323 [M+1, (30)]; 322 (100); 321 (66); 307 (25); 276 (11); 231 (29); 207 (14); 153 (27); 138 (16). HRMS Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O(M + Na<sup>+</sup>): 345,1250. Encontrado: 345,1262.

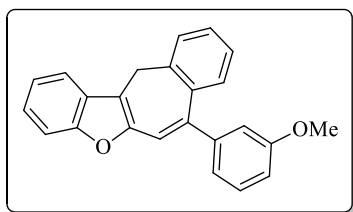


7-(*m*-toluid)-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3c**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,065 g (81%); P.f.: 112,8-115,4 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H); 7,40-7,38 (m, 1H); 7,30-7,19 (m, 7H); 7,14 (s, 2H); 7,10-7,04 (m, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 156,2; 150,9; 146,1; 143,8; 139,0; 138,1; 137,6; 130,9; 129,8; 129,4; 128,5; 128,4; 128,1; 127,9; 126,3; 125,5; 124,2; 122,6; 118,7; 117,9; 117,2; 111,3; 29,8; 21,5. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 323 [M+1, (27)]; 322 (100); 307 (20); 305 (20); 276 (10); 231 (27); 202 (8); 153 (22); 138 (13). HRMS Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O(M + Na<sup>+</sup>): 345,1250. Encontrado: 345,1260.

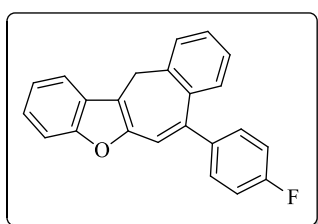


7-(4-metoxifenil)-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3d**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,061 g (72%); P.f.: 170,5-171,9 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):

7,65-7,63 (m, 1H); 7,40 (d,  $J = 8,7$  Hz, 3H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,26-7,22 (m, 2H); 7,13-7,07 (m, 3H); 6,94 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,80 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 159,4; 156,0; 151,0; 145,5; 139,1; 137,6; 136,3; 133,2; 130,8; 130,2; 129,4; 128,1; 125,4; 124,1; 122,5; 118,6; 117,0; 114,2; 113,9; 111,2; 55,3; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (27)]; 338 (100); 337 (33); 307 (12); 293 (33); 231 (26); 152 (17); 131 (16). HRMS Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 339,1380. Encontrado: 339,1391.



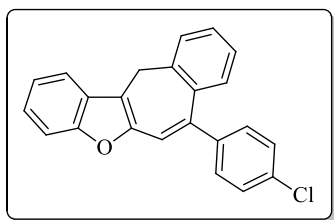
7-(3-metoxifenil)-12H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3e**). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,077 g (91%); P.f.: 125,6-128,9  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,64-7,62 (m, 1H); 7,41-7,39 (m, 1H); 7,31-7,27 (m, 3H); 7,24-7,21 (m, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,12-7,03 (m, 4H); 6,88 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 159,8; 156,1; 150,8; 145,8; 145,2; 139,0; 137,4; 130,8; 129,5; 128,1; 127,8; 125,6; 124,3; 122,6; 121,7; 118,8; 118,1; 117,3; 114,7; 113,4; 111,3; 55,3; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (25)]; 338 (100); 337 (52); 321 (17); 293 (17); 231 (29); 153 (11); 138 (11). HRMS Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 361,1199. Encontrado: 361,1209.



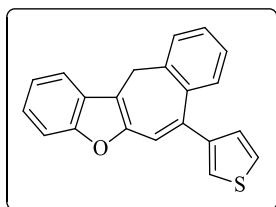
7-(4-fluorofenil)-12H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3f**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,059 g (72%); P.f.: 141,5-142,8  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,65-7,62 (m, 1H); 7,44-7,39 (m, 3H); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,24-7,22 (m, 2H); 7,09-7,03 (m, 5H); 3,80 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 162,5 (d,  $^1J = 247,0$  Hz); 156,2; 150,7; 144,7; 139,8 (d,  $^4J = 3,7$  Hz); 139,0; 137,3; 130,8 (d,  $^3J = 8,0$  Hz); 130,6; 129,6; 128,3; 127,8; 125,6; 124,4; 122,7; 118,8; 118,1; 117,5; 115,4 (d,  $^2J = 21,2$  Hz); 111,3; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (27)]; 338 (100); 337 (33); 307 (12);

293 (33); 231 (26); 152 (17); 131 (16). Anal. (%) Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>FO: C 84,64; H 4,63.

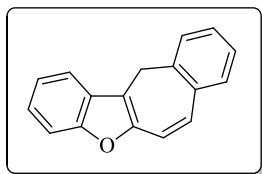
Encontrado: C 84,79; H 4,70.



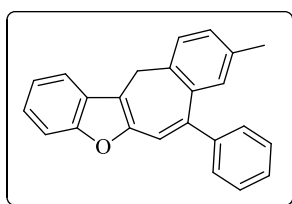
7-(4-clorofenil)-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3g**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,065 g (76%); P.f.: 177,1-179,6 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,65-7,62 (m, 1H); 7,41-7,28 (m, 7H); 7,25-7,22 (m, 2H); 7,11-7,06 (m, 2H); 7,04 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 3,80 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,2; 150,6; 144,5; 142,2; 139,1; 137,1; 133,7; 130,6; 130,3; 129,6; 128,7; 128,3; 127,7; 125,6; 124,4; 122,6; 118,8; 118,3; 117,6; 111,3; 29,7. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 344 [M+1, (36)]; 343 (44); 342 (100); 341 (64); 307 (24); 305 (34); 276 (25); 231 (46); 202 (14); 153 (48); 138 (42); 127 (19); 125 (21). HRMS Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClO(M + Na<sup>+</sup>): 365,0704. Encontrado: 365,0721.



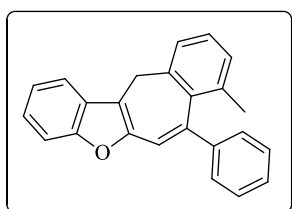
7-(tiofen-3-yl)-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3i**). Isolado como um sólido marrom claro.. Rend.: 0,061 g (78%); P.f.: 149,9-152,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,64-7,62 (m, 1H); 7,41-7,39 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 5H); 7,25-7,21 (m, 4H); 7,14-7,10 (m, 1H); 3,79 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,1; 150,8; 144,4; 140,0; 139,1; 136,9; 130,5; 129,5; 128,1; 128,1; 127,8; 125,7; 125,5; 124,2; 123,7; 122,6; 118,7; 117,5; 117,0; 111,3; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 314 (100); 281 (26); 268 (13); 255 (13); 239 (12); 231 (14); 134 (12). HRMS Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>OS(M + H<sup>+</sup>): 315,0838. Encontrado: 315,0853.



12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3j**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,017 g (29%); P.f.: 100,1-102,8 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,65-7,63 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,35-7,21 (m, 6H); 7,03 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 3,85 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 155,9; 150,9; 135,9; 135,8; 133,1; 129,9; 129,5; 129,0; 128,2; 126,2; 124,3; 122,5; 119,2; 118,8; 115,3; 111,2; 29,5. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 233 [M+1, (13)]; 232 (75); 231 (100); 202 (30); 176 (7); 116 (12); 101 (14); 88 (9). Anal. (%) Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O: C 87,90; H 5,21. Encontrado: C 88,18; H 5,28.

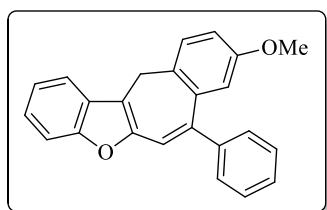


9-metil-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3k**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,056 g (70%); P.f.: 194,0-196,8 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,65-7,63 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,42-7,33 (m, 4H); 7,24-7,21 (m, 3H); 7,14-7,12 (m, 2H); 6,88 (s, 1H); 3,79 (s, 2H); 2,16 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,0; 150,8; 145,9; 143,9; 137,3; 136,4; 135,0; 131,2; 130,3; 129,1; 128,5; 128,0; 127,8; 127,7; 124,2; 122,5; 118,7; 118,1; 117,5; 111,2; 29,3; 20,9. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 323 [M+1, (24)]; 322 (100); 321 (58); 307 (24); 305 (19); 276 (10); 245 (29); 153 (24); 138 (17). HRMS Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O(M + H<sup>+</sup>): 323,1430. Encontrado: 323,1441.

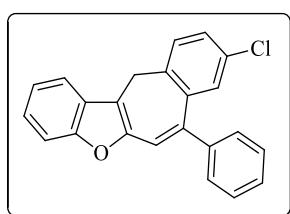


8-metil-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3l**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,050 g (62%); P.f.: 212,1-213,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H); 7,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 7,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 7,29 (d, *J* = 7,0

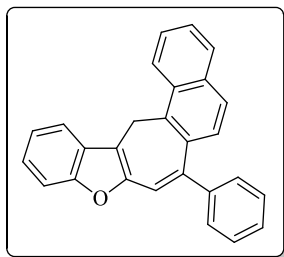
Hz, 1H); 7,24-7,20 (m, 4H); 6,96 (t,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 3,95 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H); 3,50 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H); 1,78 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 155,9; 150,8; 146,2; 143,8; 143,7; 137,8; 156,6; 129,3; 128,7; 128,5; 127,5; 127,3; 126,9; 125,0; 124,2; 122,5; 120,0; 119,5; 118,7; 111,3; 30,0; 23,0. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [ $\text{M}+1$ , (30)]; 322 (100); 321 (31); 307 (30); 305 (20); 245 (58); 231 (13); 153 (28); 138 (18). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}$ : C 89,41; H 5,63. Encontrado: C 89,59; H 5,69.



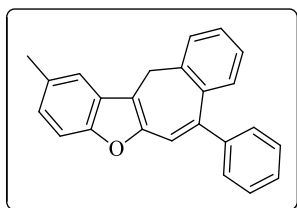
9-metoxi-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3m**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,071 g (84%); P.f.: 151,9-153,9  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H); 7,49 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 7,41-7,31 (m, 4H); 7,24-7,21 (m, 3H); 7,13 (s, 1H); 6,87 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 6,61 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,58 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 157,3; 156,1; 150,8; 145,6; 143,6; 138,5; 132,1; 129,1; 129,0; 128,5; 127,8; 124,3; 122,6; 118,8; 118,4; 117,8; 116,3; 115,0; 111,3; 55,3; 28,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [ $\text{M}+1$ , (22)]; 338 (100); 321 (15); 305 (17); 292 (13); 261 (18); 161 (10); 153 (16); 138 (15). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C 85,18; H 5,36. Encontrado: C 89,24; H 5,40.



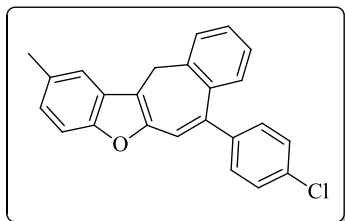
9-cloro-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3n**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,068 g (79%); P.f.: 168,7-169,8  $^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H); 7,46-7,33 (m, 6H); 7,28-7,22 (m, 4H); 7,17 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 3,76 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,2; 150,6; 144,5; 143,0; 139,0; 137,3; 131,4; 130,3; 129,3; 129,3; 129,0; 128,7; 128,0; 127,5; 124,5; 122,7; 119,1; 118,8; 117,4; 111,4; 29,1. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 344 [ $\text{M}+1$ , (34)]; 343 (41); 342 (100); 341 (58); 307 (33); 305 (33); 276 (26); 265 (31); 153 (47); 138 (37); 125 (18). HRMS Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClO}(\text{M} + \text{Na}^+)$ : 365,0704. Encontrado: 365,0719.



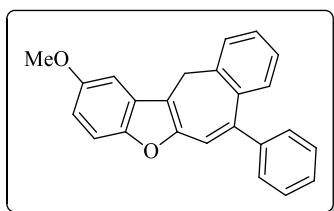
7-fenil-14*H*-nafto[1',2':4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3o**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,073 g (82%); P.f.: 183,9-185,1 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,59 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,45 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 7,41-7,31 (m, 5H); 7,25-7,15 (m, 3H); 4,09 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,6; 151,6; 146,6; 143,6; 134,3; 133,5; 130,4; 129,1; 128,7; 128,5; 128,0; 127,9; 127,5; 126,6; 126,0; 125,1; 124,5; 124,0; 122,8; 118,7; 118,1; 111,4; 22,9. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 359 [M+1, (26)]; 358 (100); 357 (64); 355 (13); 281 (29); 178 (15); 171 (15); 163 (15); 162 (11); 157 (15); 150 (11). Anal. (%) Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>O: C 90,47; H 5,06. Encontrado: C 90,53; H 5,10.



2-metil-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3p**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,056 g (70%); P.f.: 152,8-154,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,55 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,46 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 7,42-7,35 (m, 4H); 7,21 (s, 1H); 7,16-7,14 (m, 2H); 7,11 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 3,87 (s, 2H); 2,53 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,6; 151,0; 145,6; 143,9; 139,1; 137,5; 132,0; 130,7; 129,4; 129,1; 128,5; 128,1; 127,9; 127,7; 125,5; 125,5; 118,6; 118,2; 117,1; 110,8; 29,8; 21,4. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 323 [M+1, (25)]; 322 (100); 321 (62); 307 (9); 276 (9); 245 (34); 160 (10); 159 (13); 153 (21); 145 (11); 138 (13). Anal. (%) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O: C 89,41; H 5,63. Encontrado: C 89,59; H 5,69.

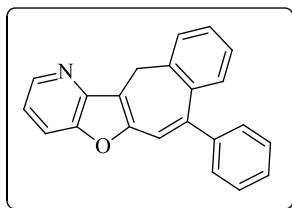


7-(4-clorofenil)-2-metil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3q**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,045 g (50%); P.f.: 190,2-192,9 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,43 (s, 1H); 7,40 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,36 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,29 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,10-7,07 (m, 2H); 7,05 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 3,79 (s, 2H); 2,46 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,7; 150,7; 144,2; 142,2; 139,1; 137,1; 133,6; 132,1; 130,5; 130,3; 129,6; 128,7; 128,2; 127,7; 125,7; 125,6; 118,6; 118,4; 117,4; 110,8; 29,7; 21,4. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 358 [M+1, (34)]; 357 (42); 356 (100); 355 (57); 321 (17); 319 (21); 245 (44); 207 (12); 159 (40); 153 (40); 138 (22). Anal. (%) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClO: C 80,78; H 4,80. Encontrado: C 80,94; H 4,88.

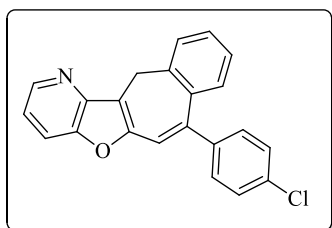


2-metoxi-7-fenil-12*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (**3r**). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,063 g (74%); P.f.: 54,9-57,8 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,52 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,47-7,34 (m, 6H); 7,18 (s, 1H); 7,15-7,13 (m, 3H); 6,89 (dd,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,86 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 156,1; 151,7; 151,2; 145,7; 143,8; 139,0; 137,5; 130,7; 129,3; 129,0; 128,4; 128,3; 128,1; 127,6; 125,5; 118,1; 117,3; 112,9; 111,6; 101,5; 56,0; 29,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 339 [M+1, (24)]; 338 (100); 337 (43); 294 (16); 265 (18); 261 (25); 239 (14); 189 (12); 132 (21); 119 (14). HRMS Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M + Na<sup>+</sup>): 361,1199. Encontrado: 361,1214.

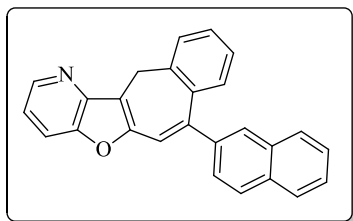




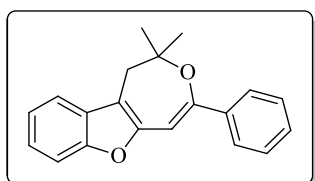
7-fenil-12*H*-benzo[5',6']ciclohepta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (**3s**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,045 g (58%); P.f.: 158,8-161,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,55 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,51-7,33 (m, 7H); 7,17-7,06 (m, 4H); 4,03 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,6; 149,4; 148,4; 146,5; 145,5; 143,5; 139,3; 137,2; 130,9; 129,9; 129,0; 128,6; 128,5; 128,1; 125,7; 118,6; 117,8; 117,4; 117,4; 28,1. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 310 [M+1, (22)]; 309 (100); 308 (82); 306 (14); 278 (13); 232 (22); 207 (18); 154 (23); 147 (21); 139 (14). Anal. (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO: C 85,41; H 4,89. Encontrado: C 85,52; H 4,93.



7-(4-clorofenil)-12*H*-benzo[5',6']ciclohepta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (**3t**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,048 g (56%); P.f.: 219,3-221,7 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,54 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,47-7,34 (m, 6H); 7,18-7,11 (m, 3H); 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,02 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,3; 149,9; 146,9; 146,4; 145,6; 141,9; 139,3; 136,8; 134,0; 130,7; 130,3; 130,1; 128,9; 128,7; 125,7; 125,3; 118,6; 117,8; 117,7; 28,1. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 345 [M+1, (32)]; 344 (45); 343 (100); 342 (67); 308 (18); 307 (18); 306 (25); 278 (16); 232 (24); 207 (17); 154 (81); 139 (28); 125 (25). Anal. (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClNO: C 76,86; H 4,10. Encontrado: C 76,98; H 4,18.

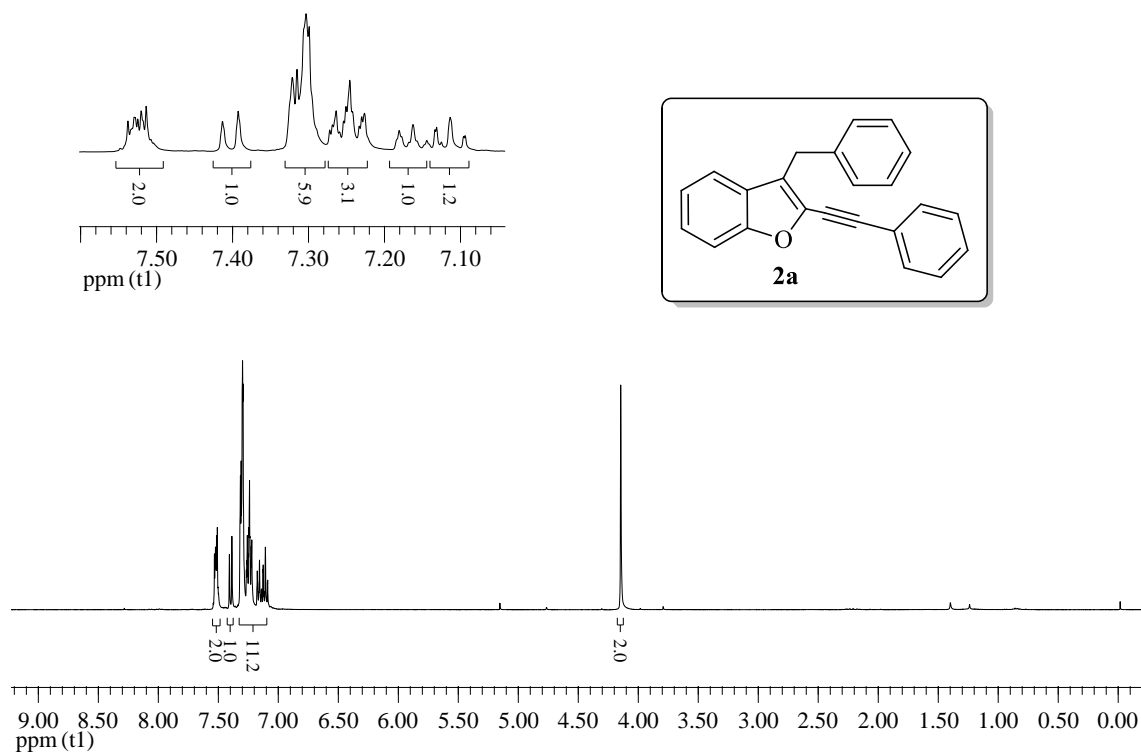


7-(naftalen-2-il)-12H-benzo[5',6']ciclohepta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina (**3u**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,052 g (58%); P.f.: 243,8-246,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,57 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H); 7,68 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,53-7,49 (m, 3H); 7,37 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,26 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H); 7,18-7,15 (m, 1H); 7,11-7,10 (m, 2H); 4,08 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,6; 149,5; 148,3; 146,6; 145,6; 140,9; 139,4; 137,3; 133,4; 133,0; 131,0; 129,9; 128,7; 128,2; 128,1; 127,9; 127,6; 127,1; 126,4; 126,4; 125,7; 118,5; 117,9; 117,7; 117,6; 28,2. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 360 [M+1, (27)]; 359 (100); 358 (70); 357 (12); 356 (18); 328 (11); 232 (16); 179 (42); 178 (10); 164 (16); 150 (10). HRMS Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NO(M + Na<sup>+</sup>): 382,1202. Encontrado: 382,1216.

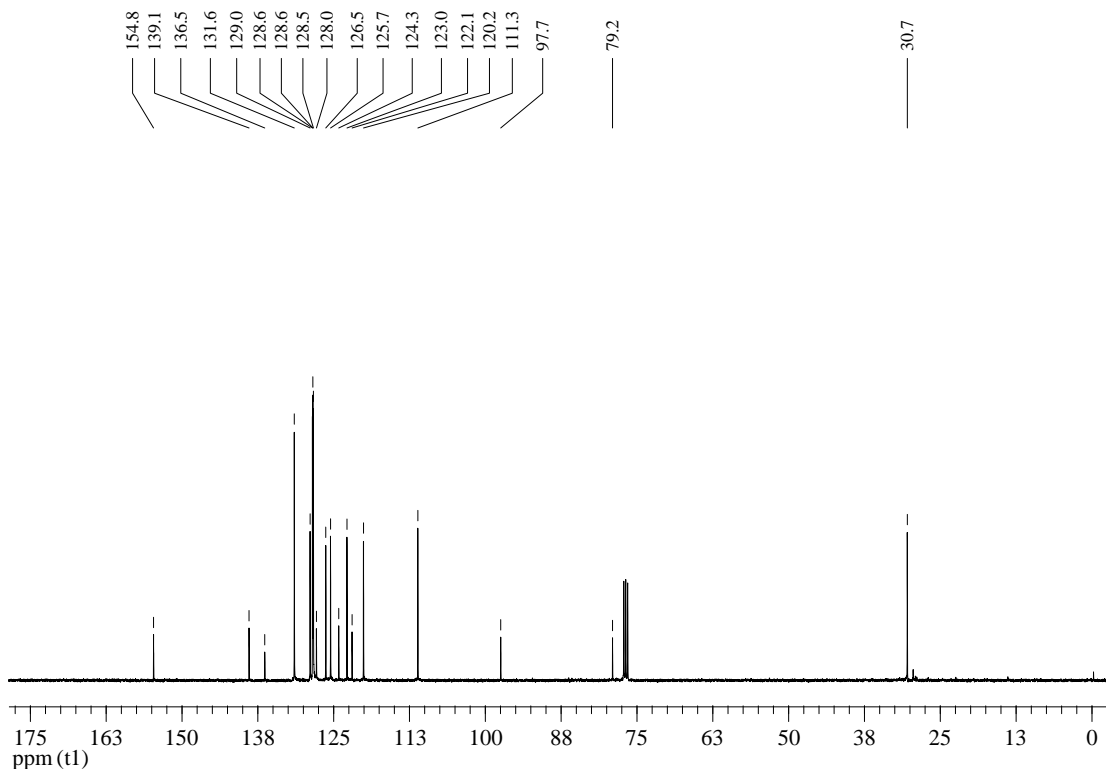


2,2-dimetil-4-fenil-1,2-dihidrooxepino[4,5-b]benzofurano (**3v**). Isolado como um óleo amarelo claro. Rend.: 0,033 g (46%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,56-7,53 (m, 2H); 7,46 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,33-7,21 (m, 6H); 6,40 (s, 1H); 4,28 (s, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,66 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 189,5; 154,3; 147,2; 141,2; 134,1; 129,7; 128,5; 128,1; 128,1; 126,8; 125,9; 123,3; 114,3; 112,2; 46,4; 26,0; 20,8. MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 291 [M+1, (2)]; 290 (10); 276 (16); 275 (81); 199 (17); 171 (100); 142 (27); 141 (25); 128 (98); 127 (25); 115 (34); 91 (34); 65 (14). Anal. (%) Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C 82,73; H 6,25. Encontrado: C 82,94; H 6,30.

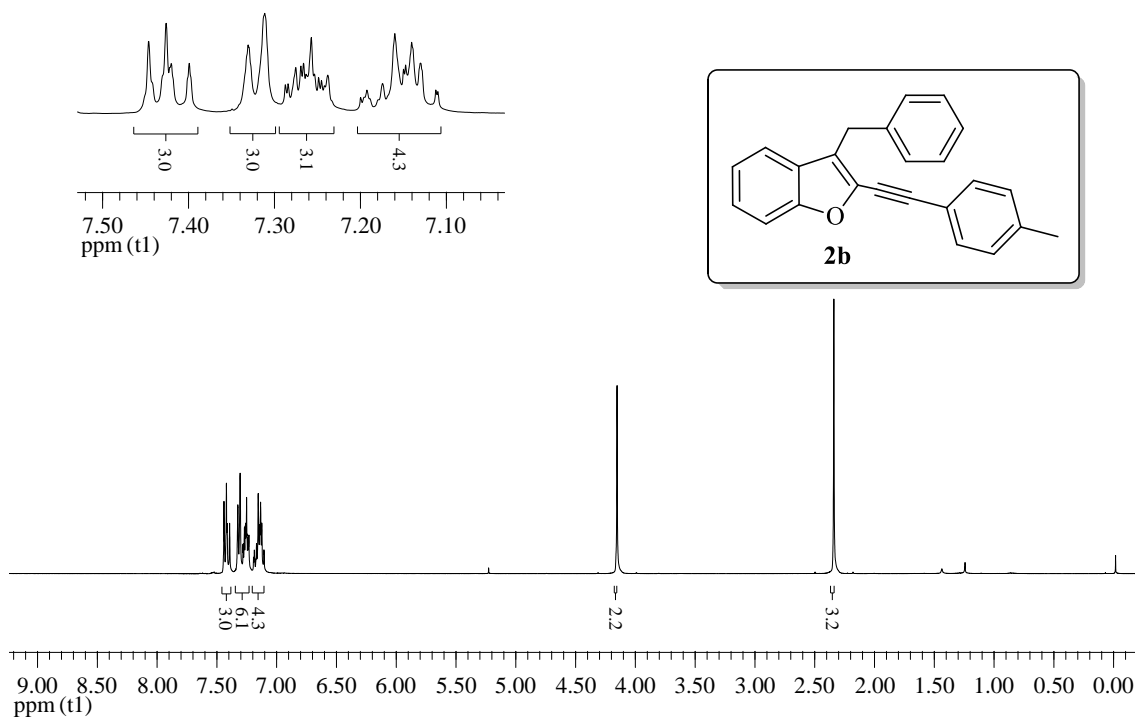
## 6. ESPECTROS SELECIONADOS



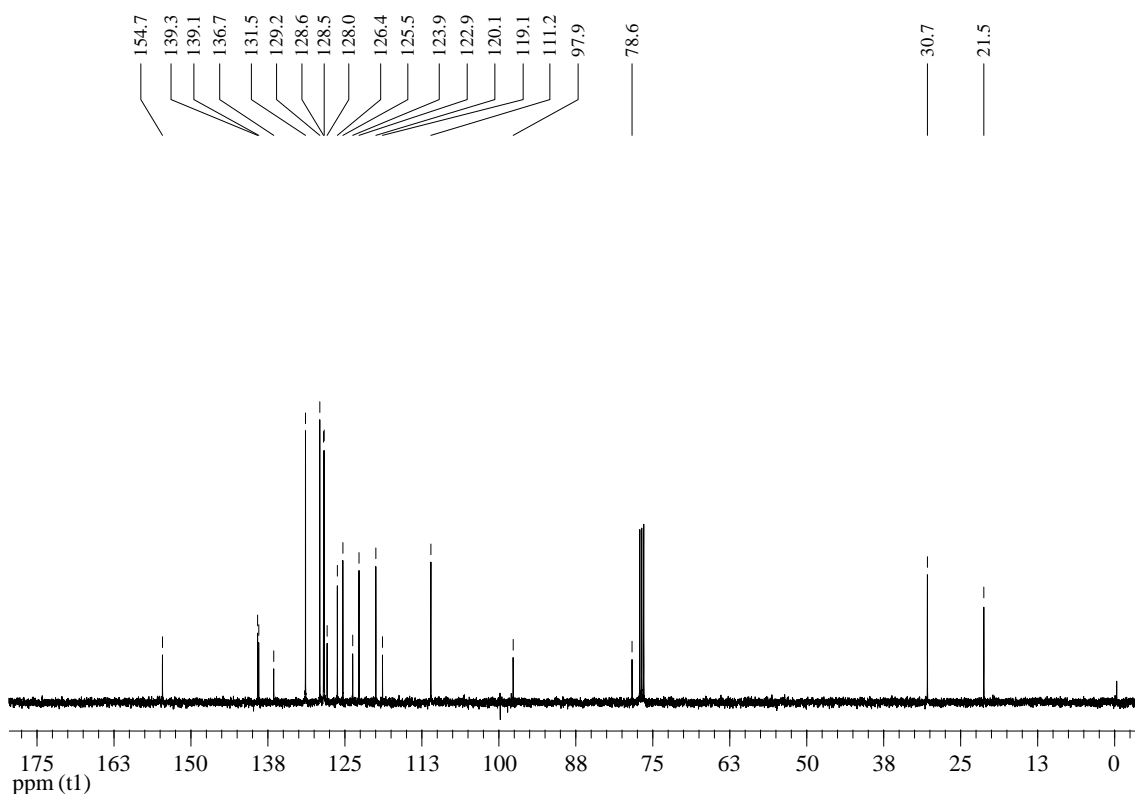
**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



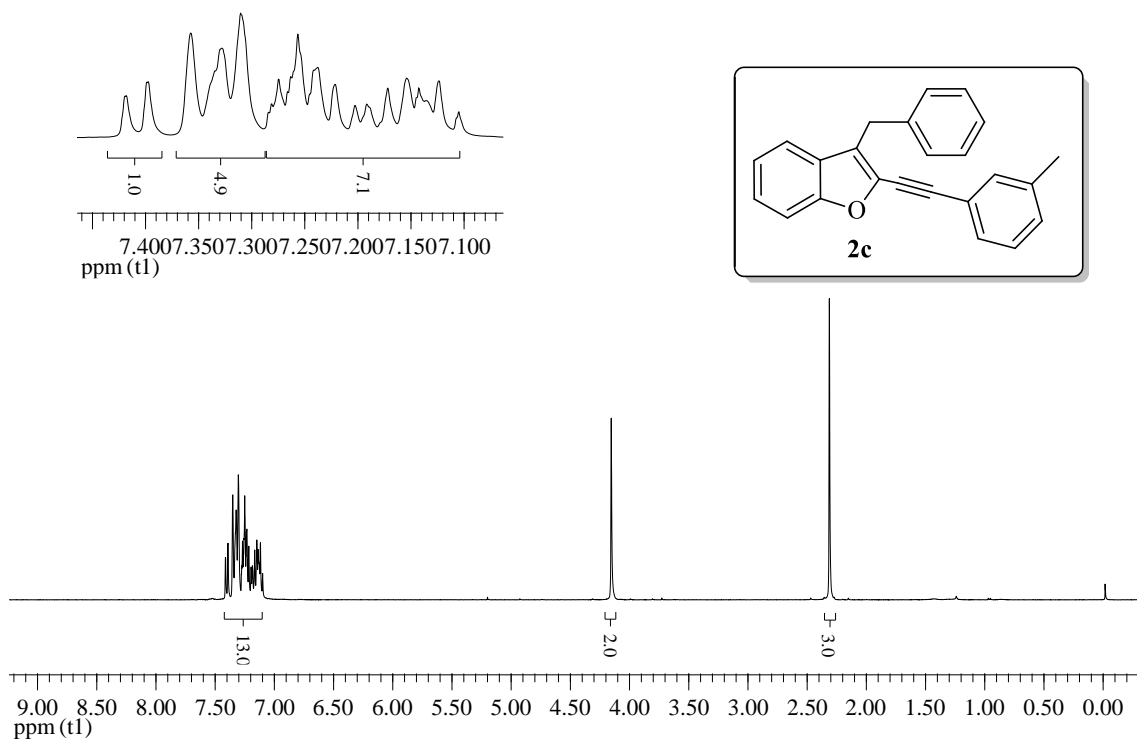
**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



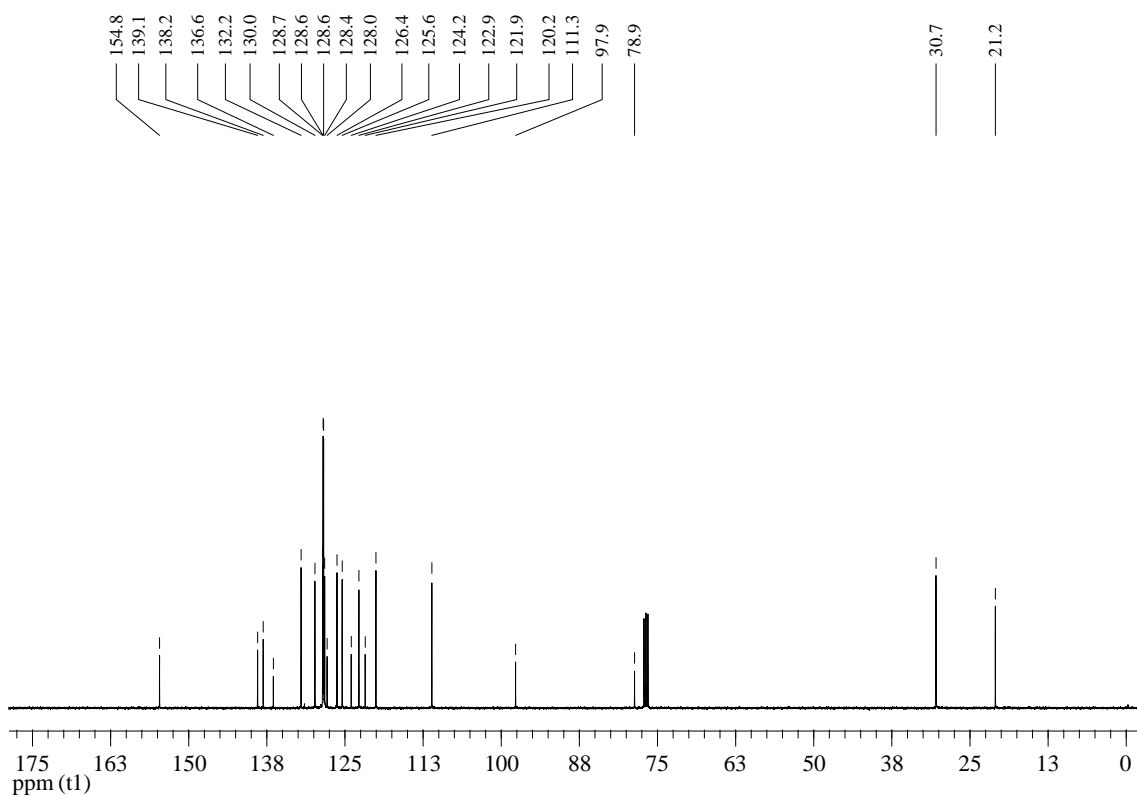
**Figura 14:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



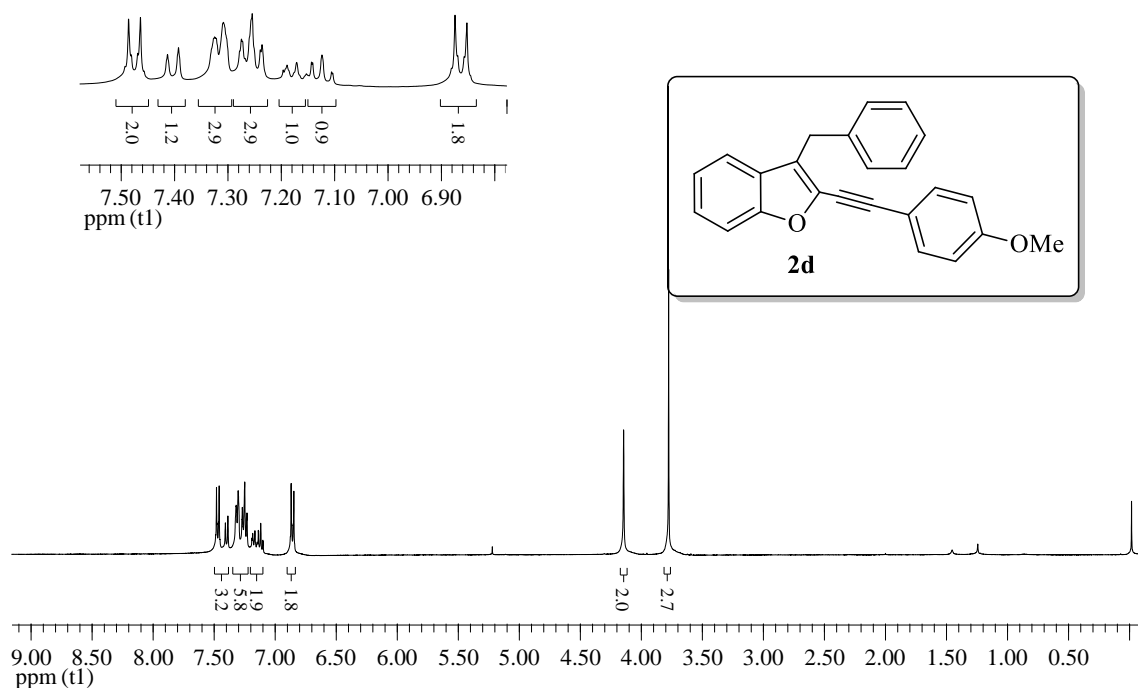
**Figura 15:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



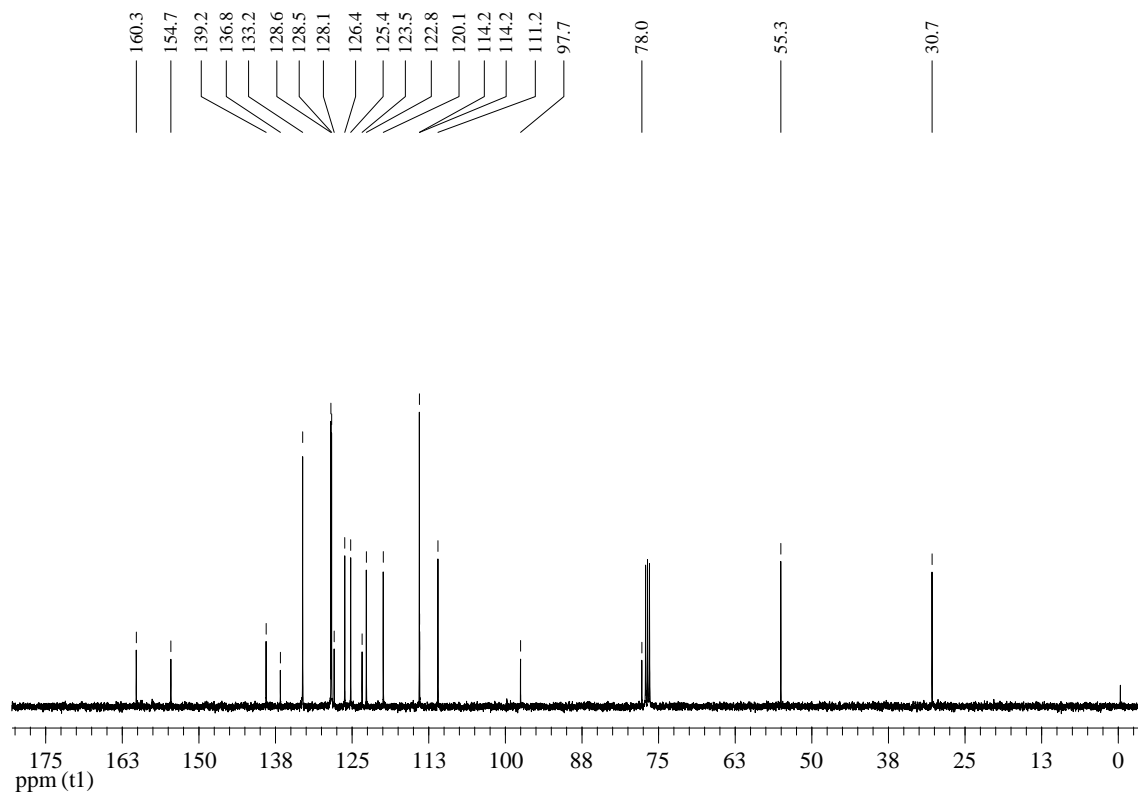
**Figura 16:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



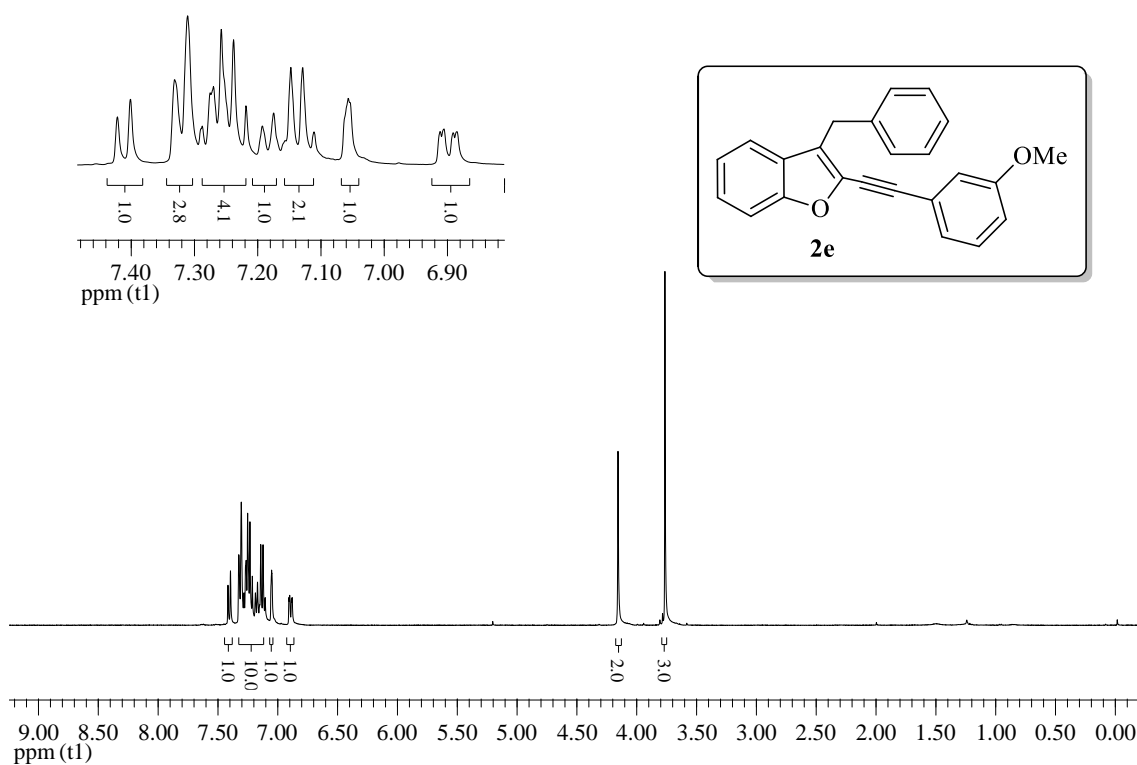
**Figura 17:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



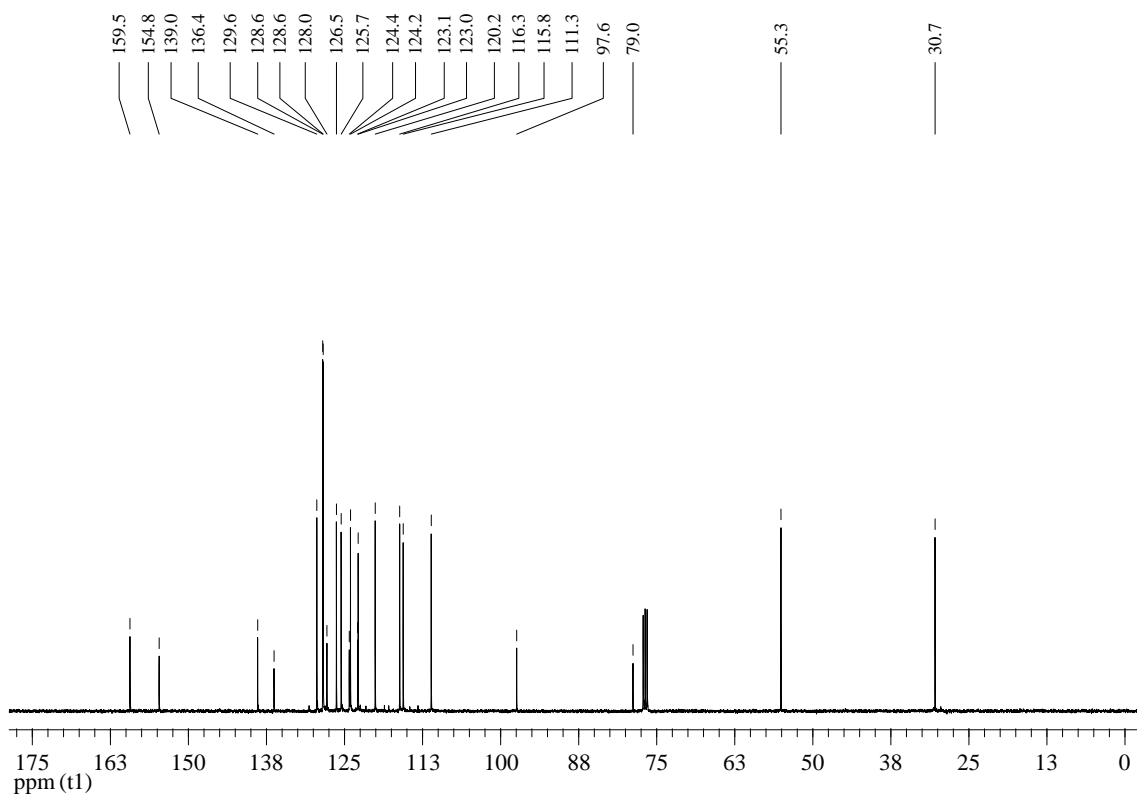
**Figura 18:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



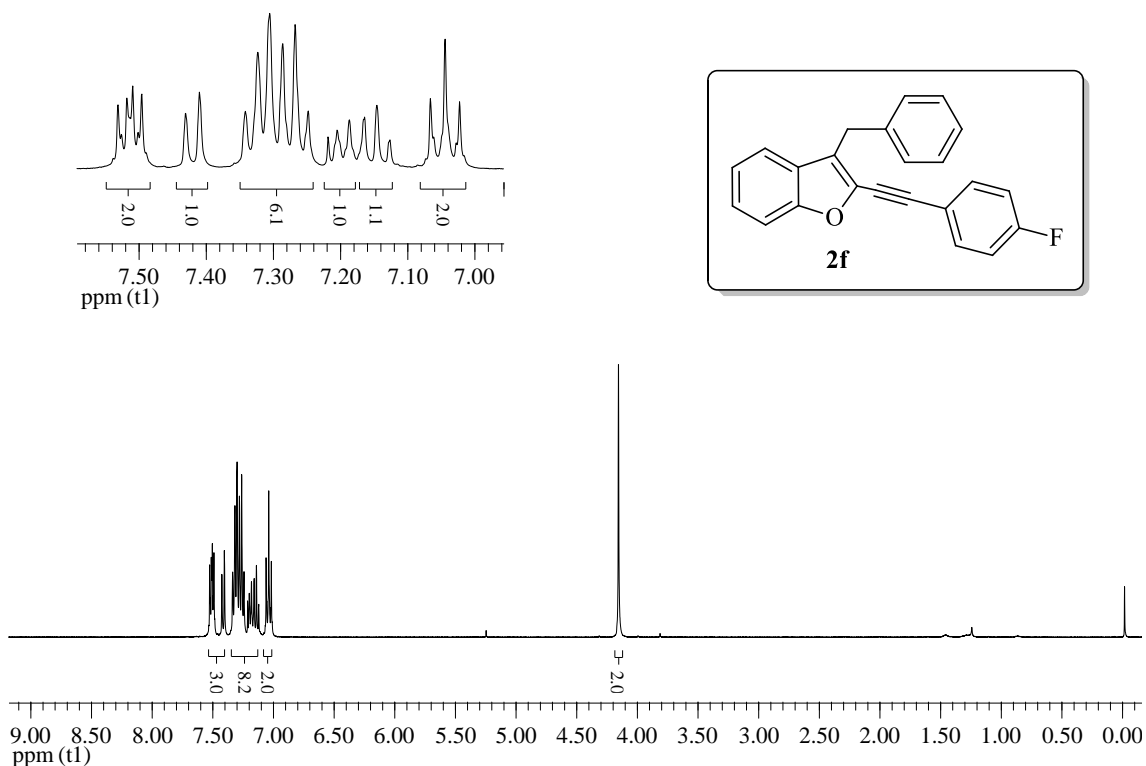
**Figura 19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



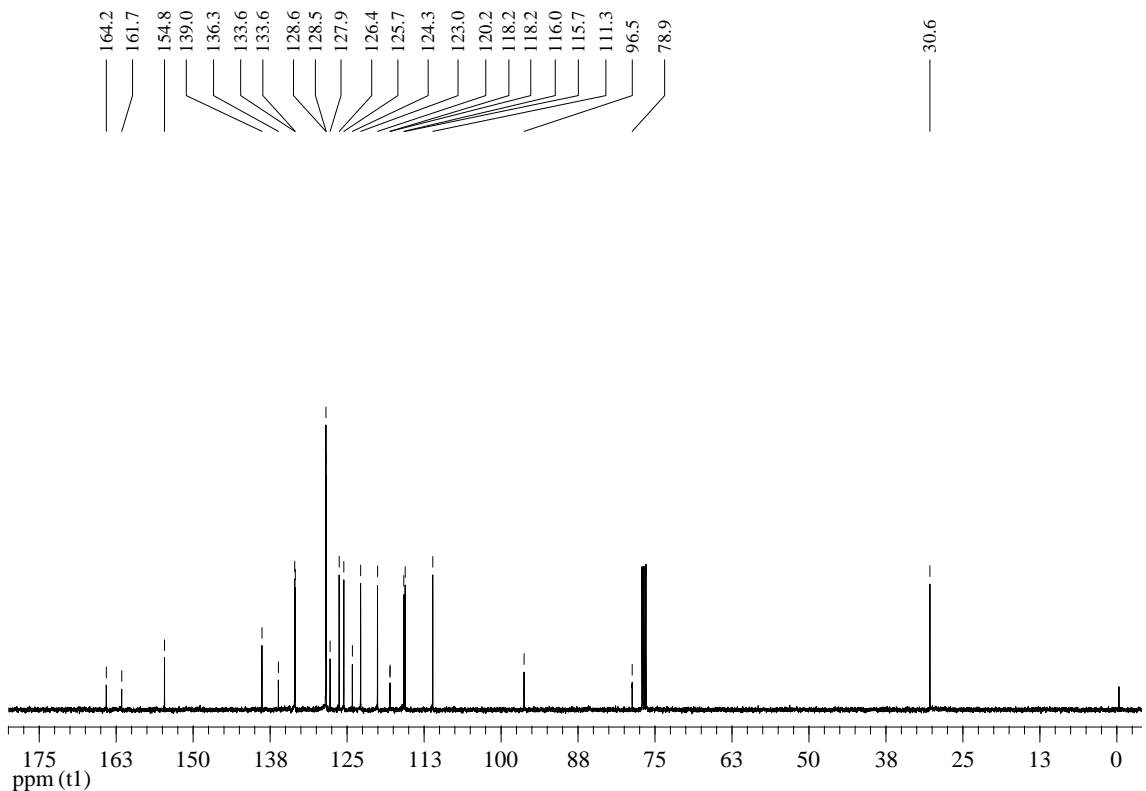
**Figura 20:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



**Figura 21:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

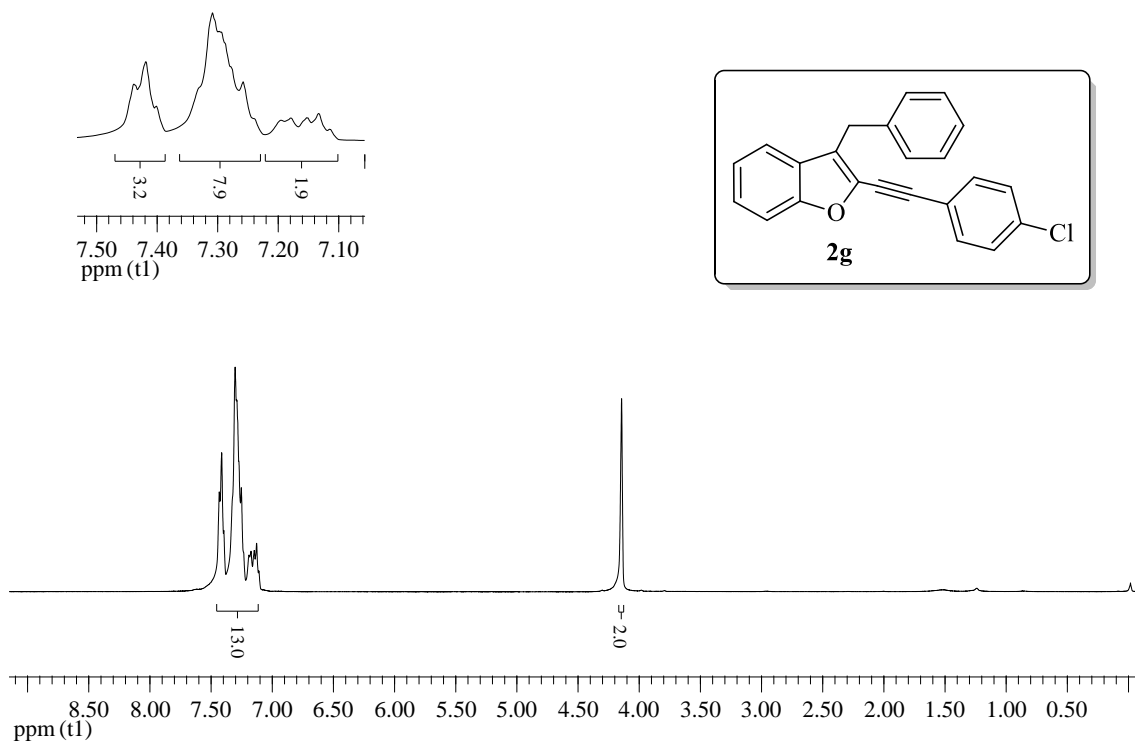


**Figura 22:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2f** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

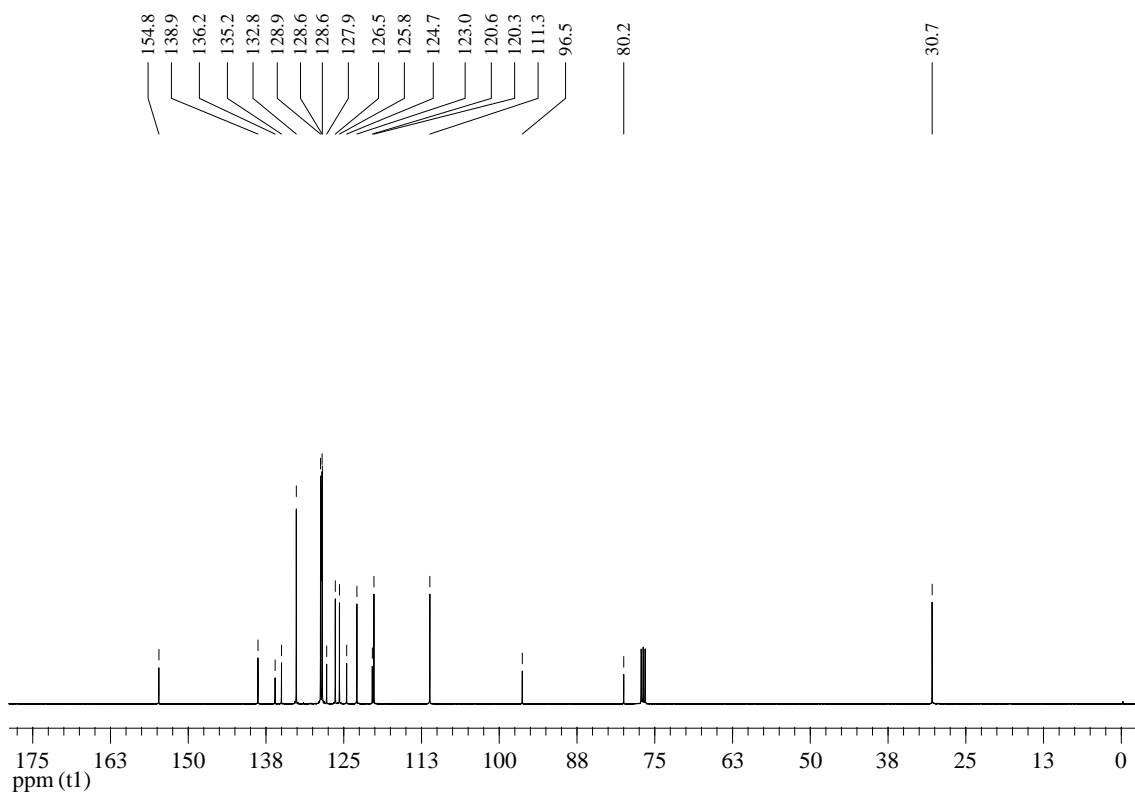


**Figura 23:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2f** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

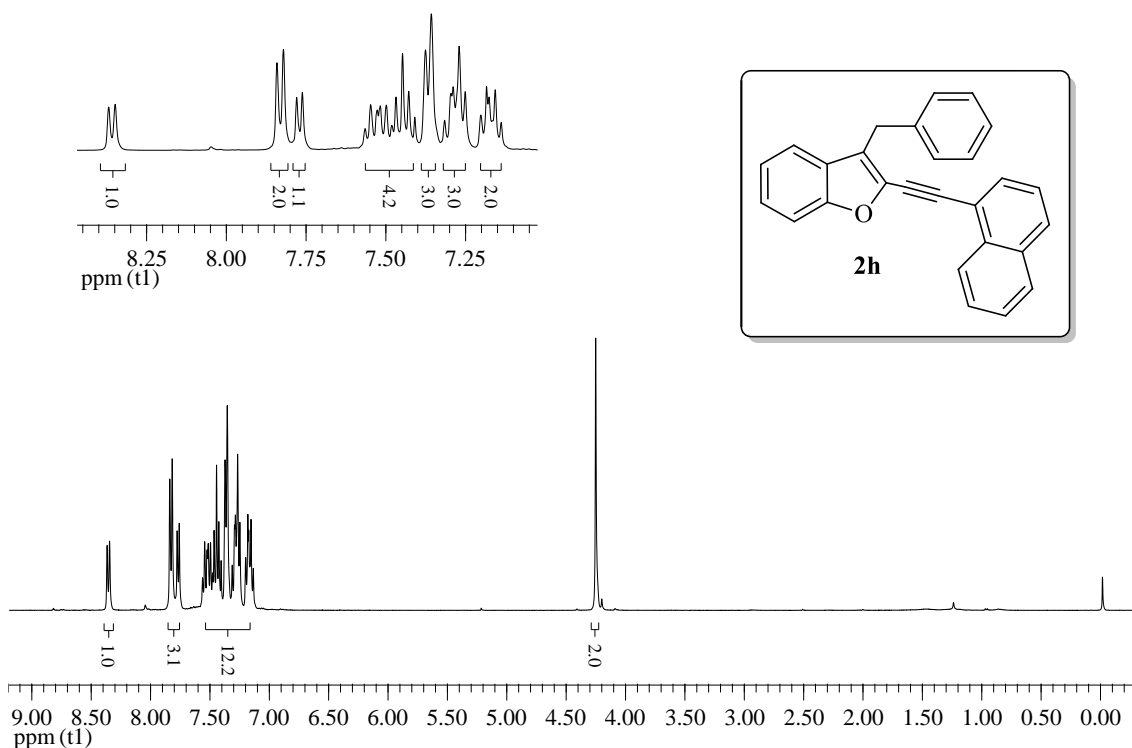




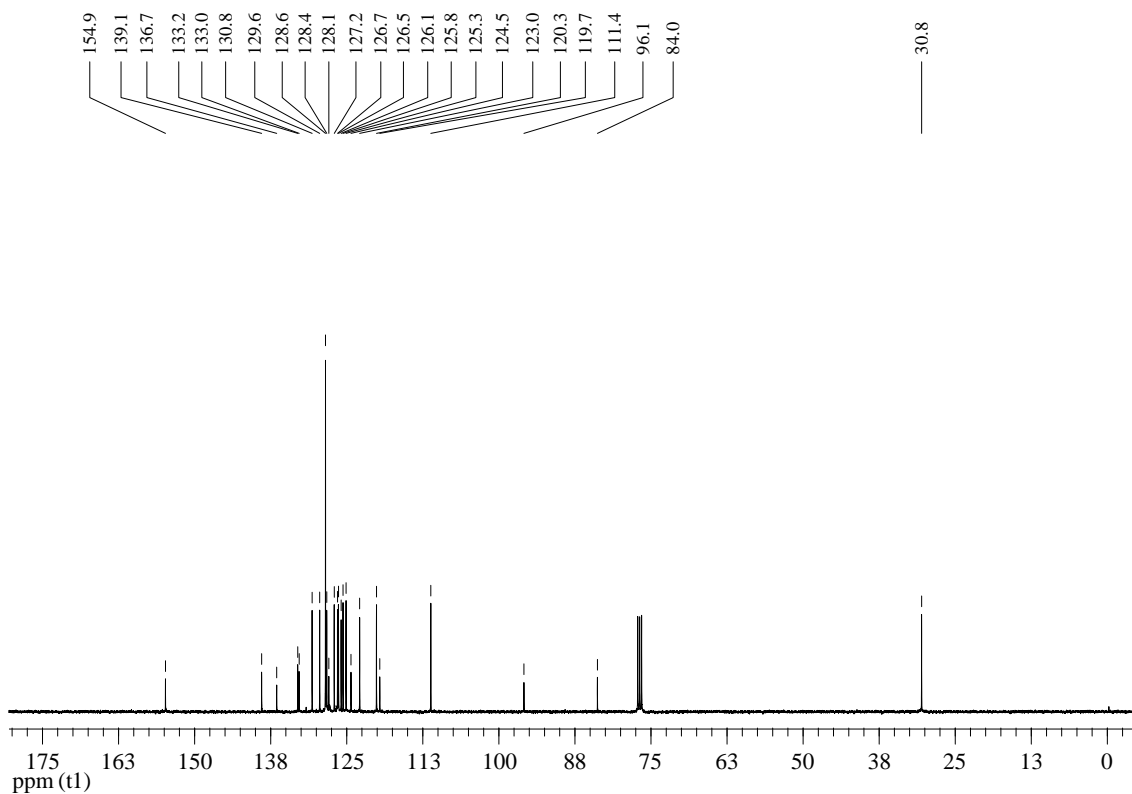
**Figura 24:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



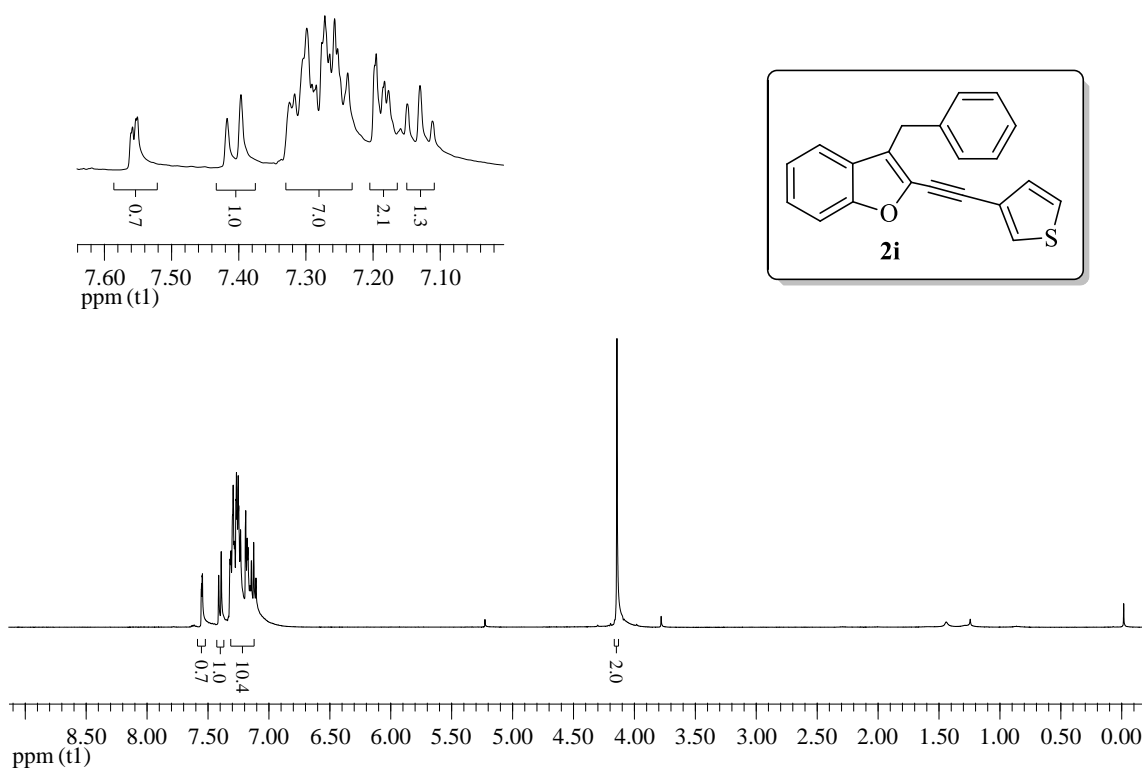
**Figura 25:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



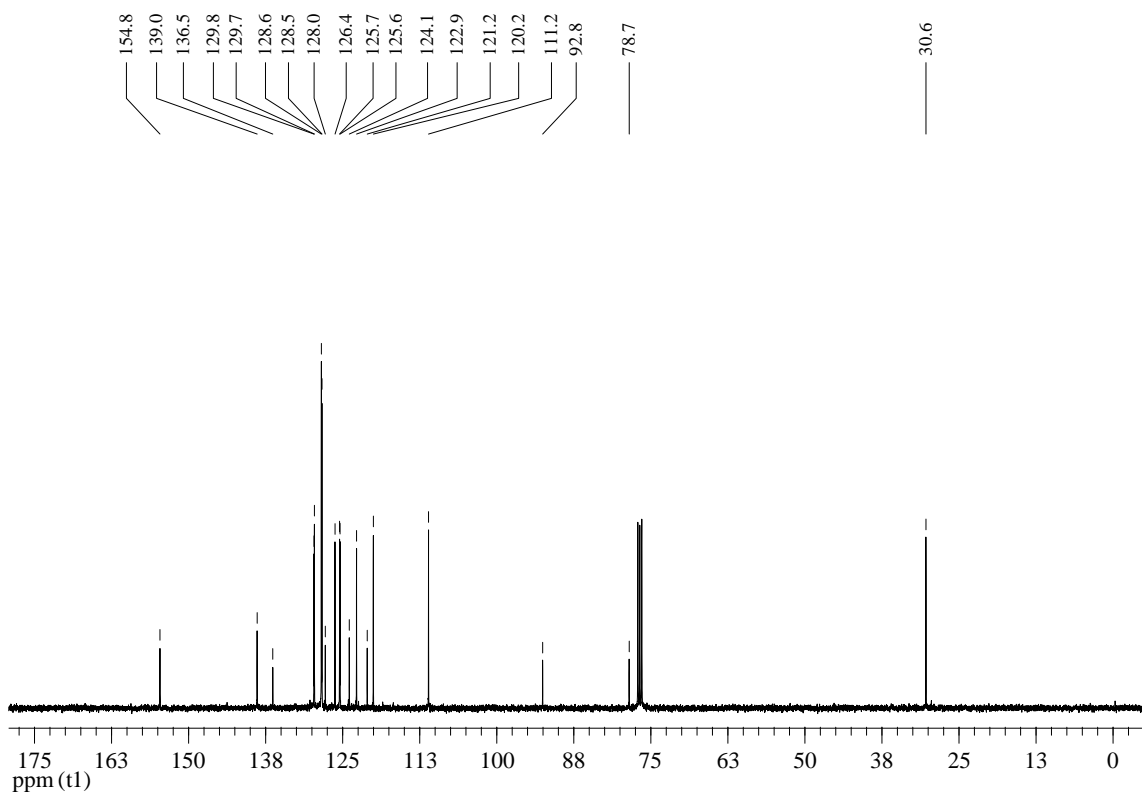
**Figura 26:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



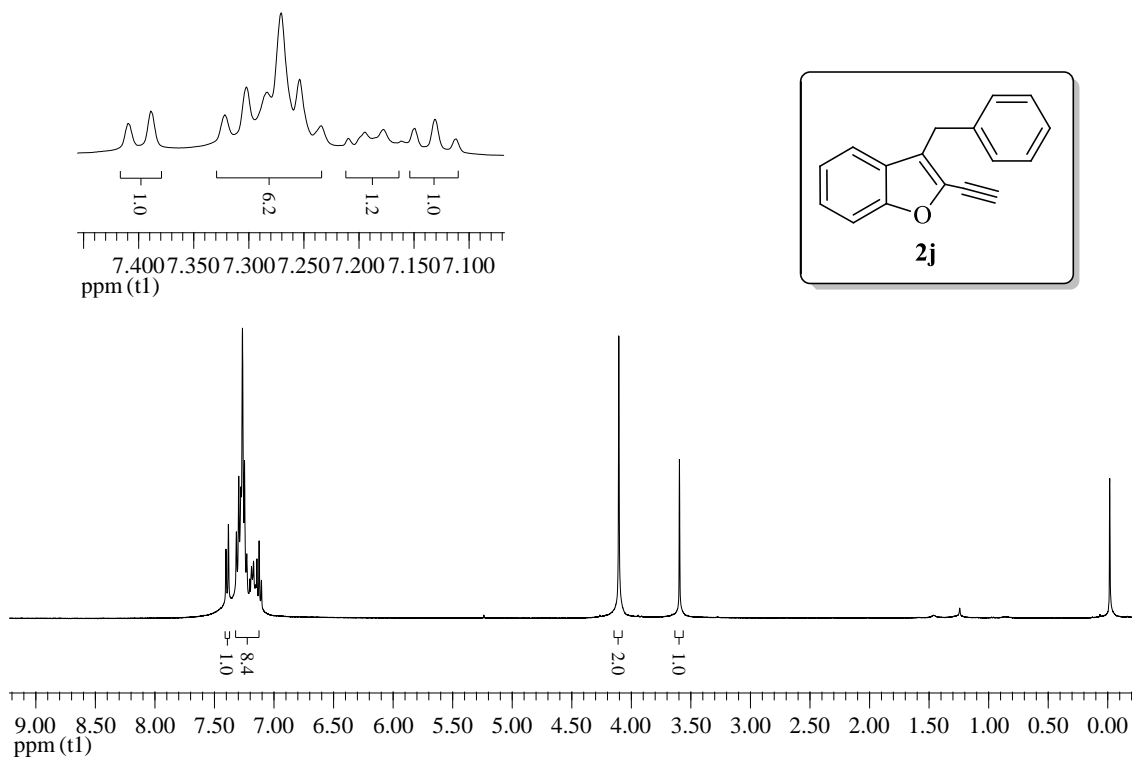
**Figura 27:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



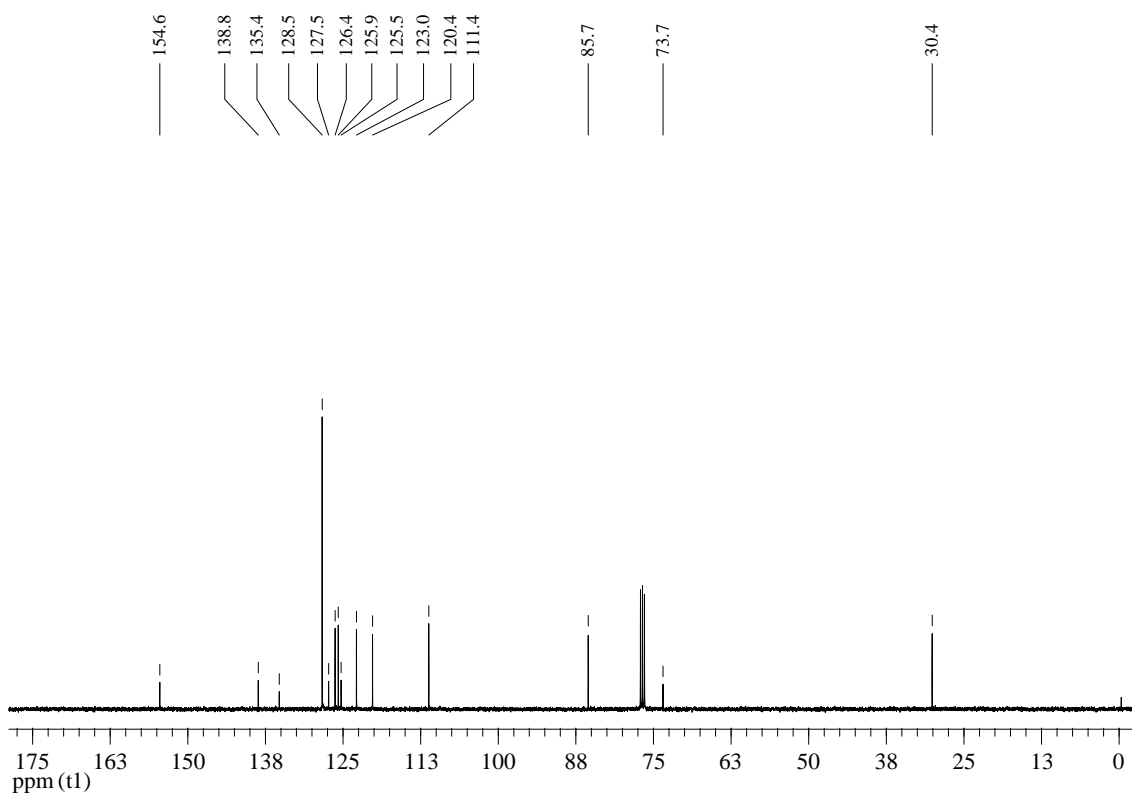
**Figura 28:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2i** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



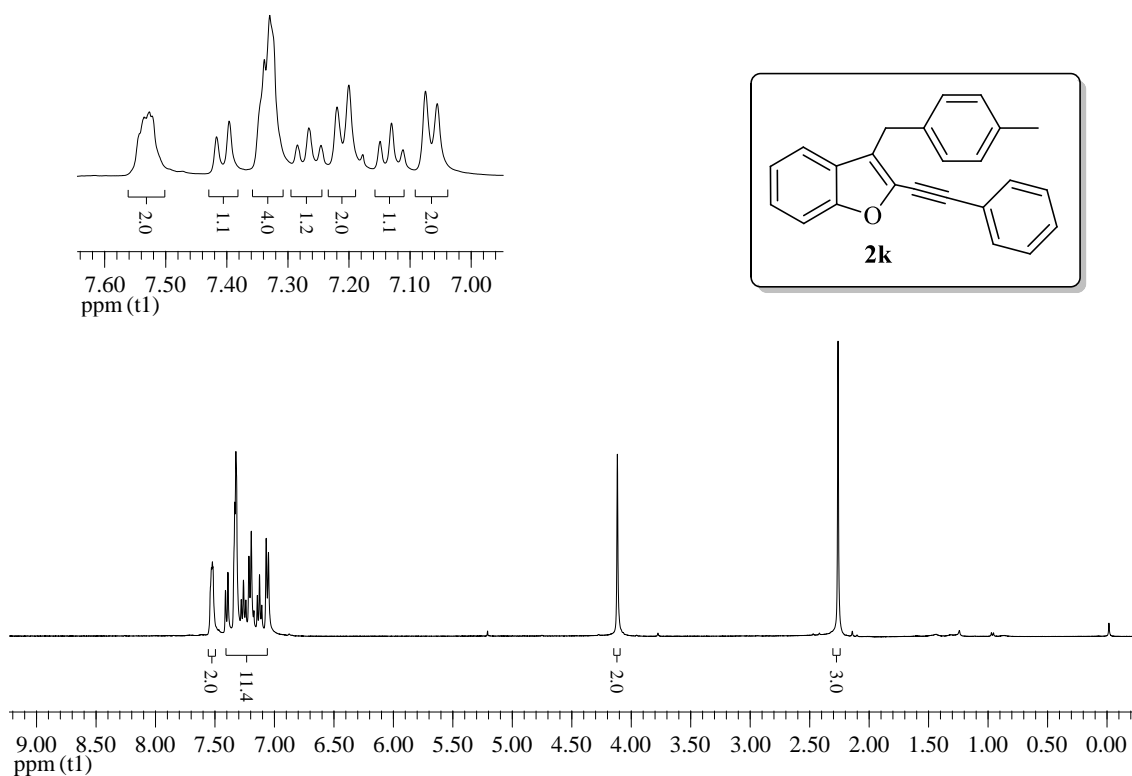
**Figura 29:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2i** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



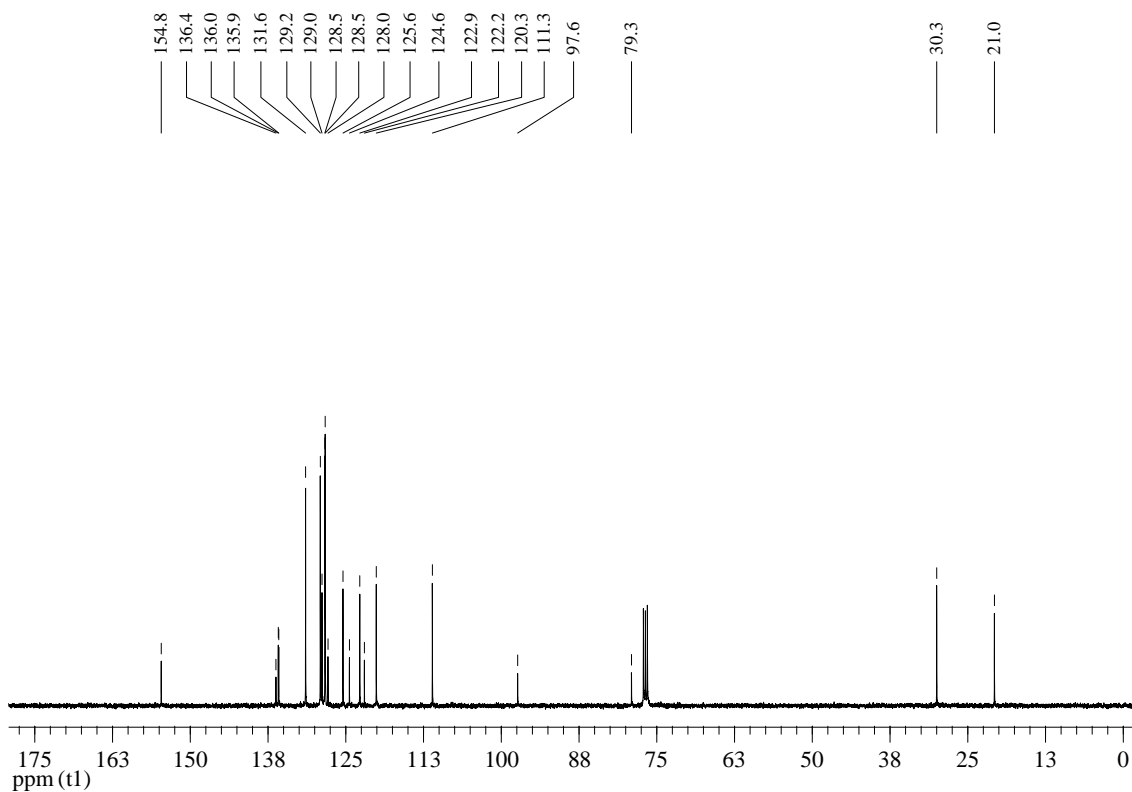
**Figura 30:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2j** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



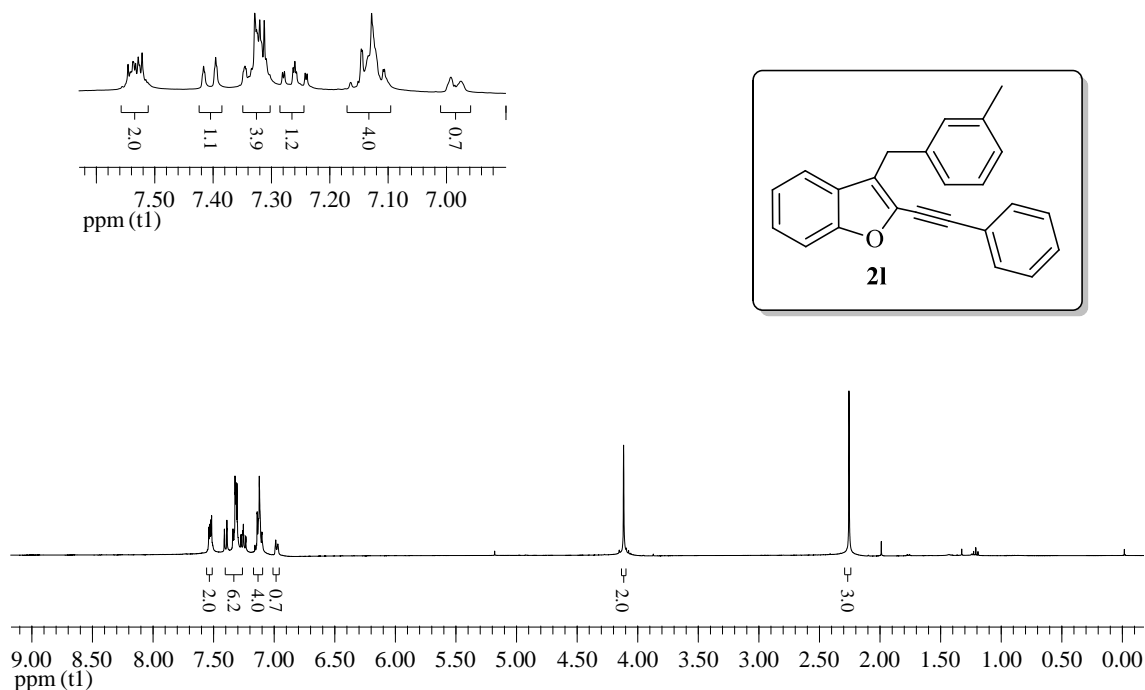
**Figura 31:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2j** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



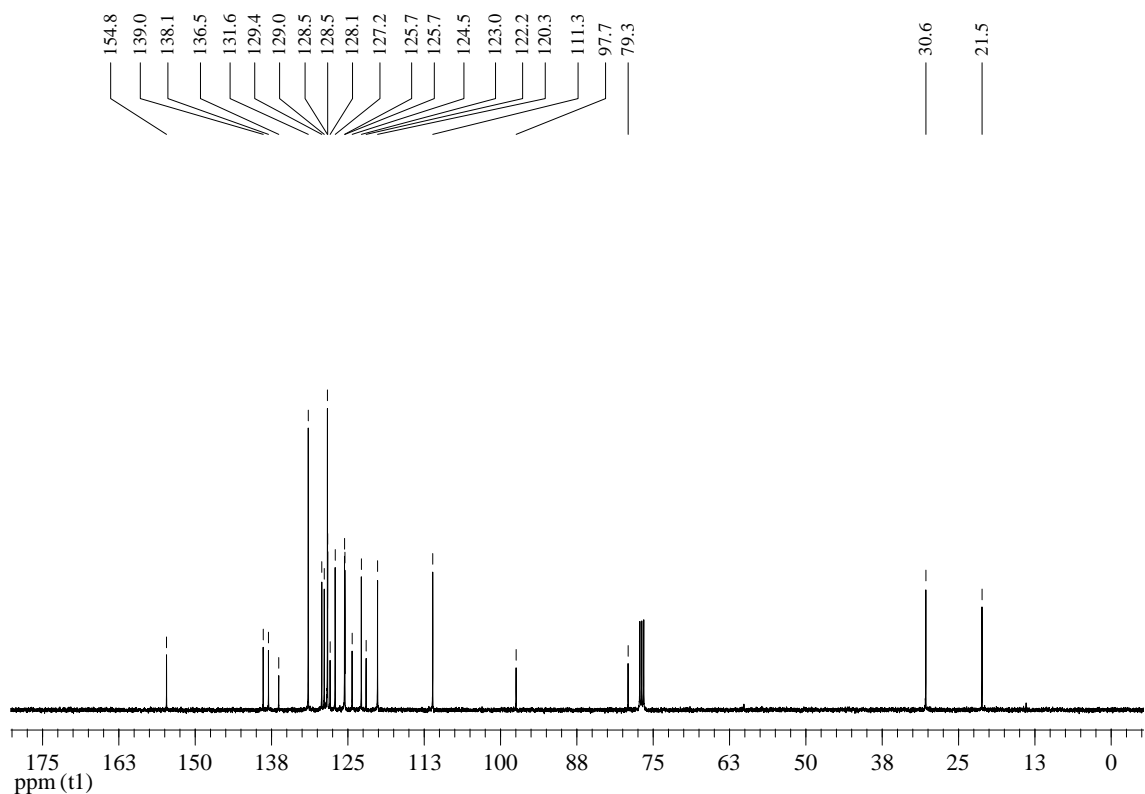
**Figura 32:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2k** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



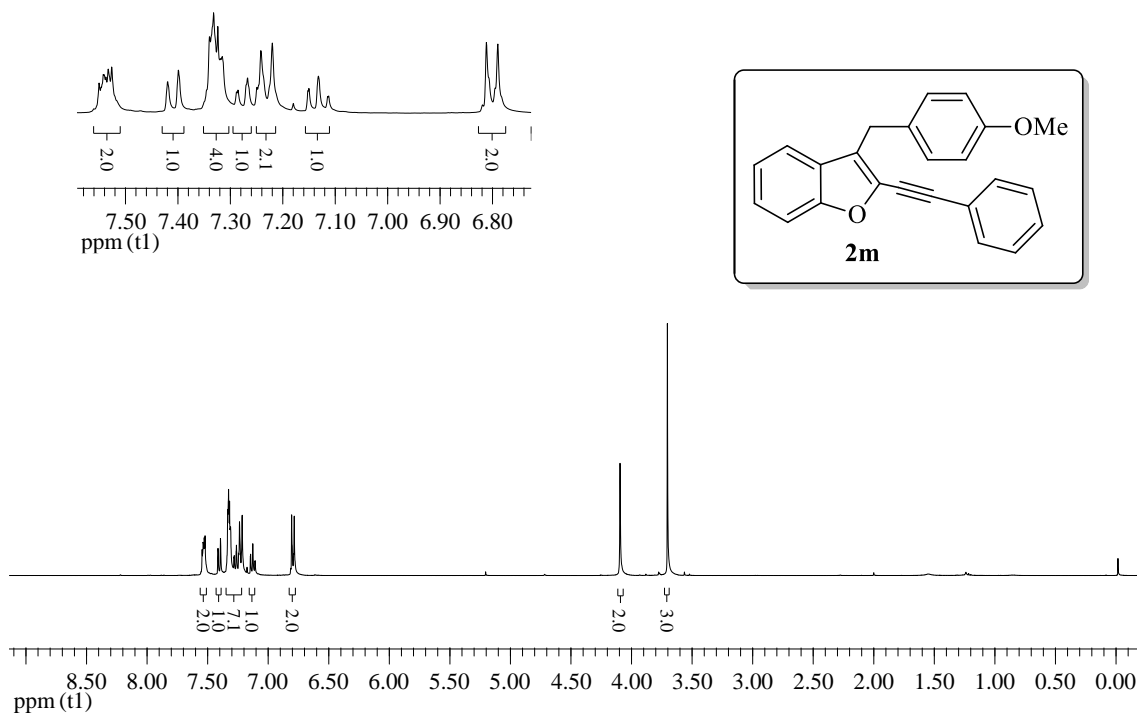
**Figura 33:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2k** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



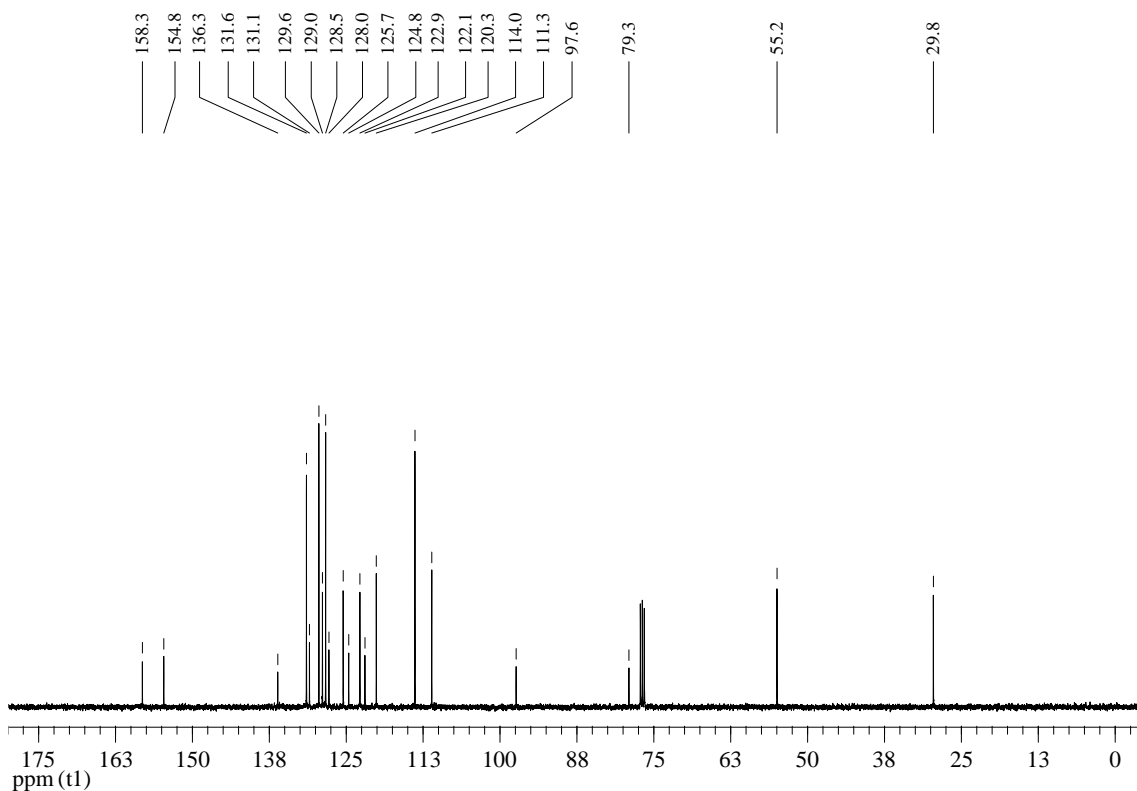
**Figura 34:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **21** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



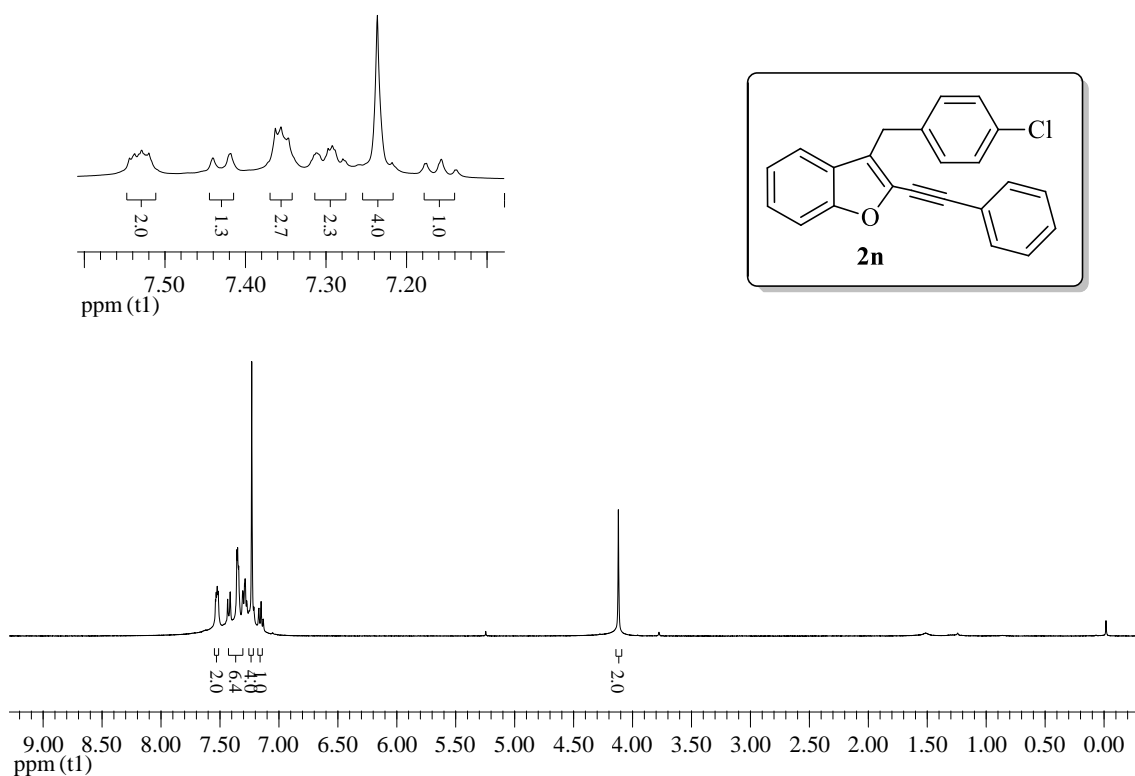
**Figura 35:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **21** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



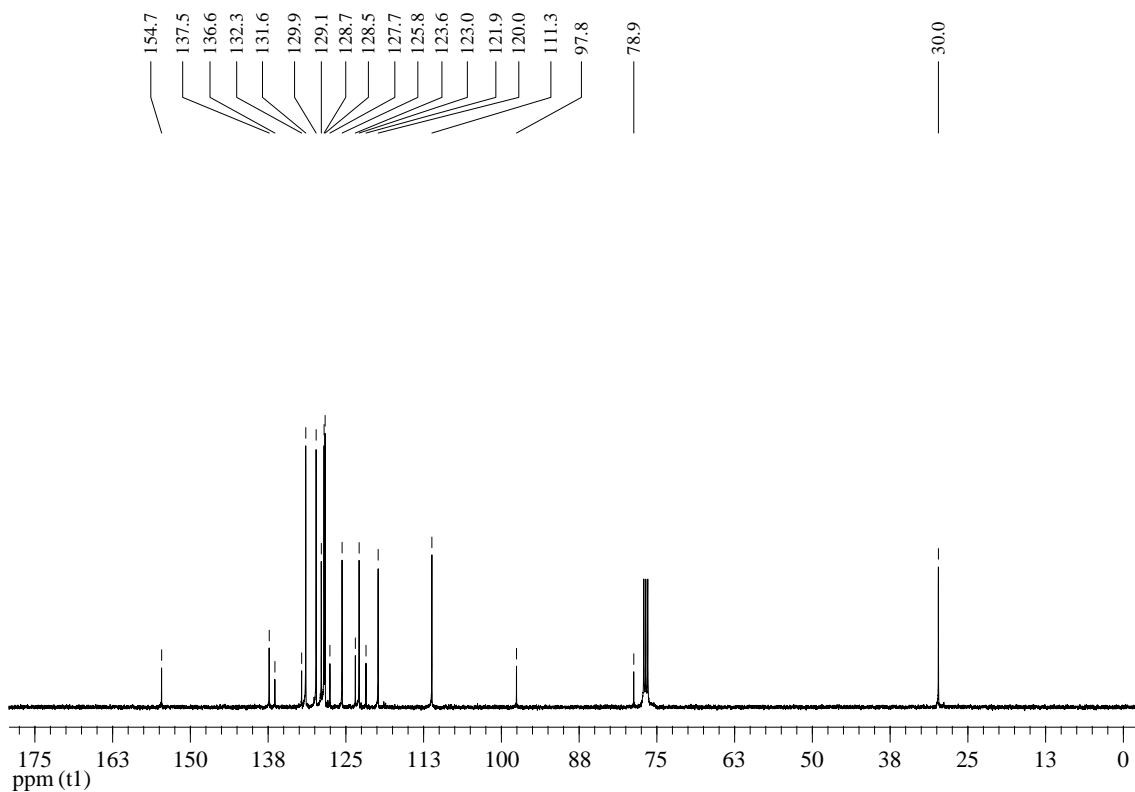
**Figura 36:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2m** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura 37:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2m** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

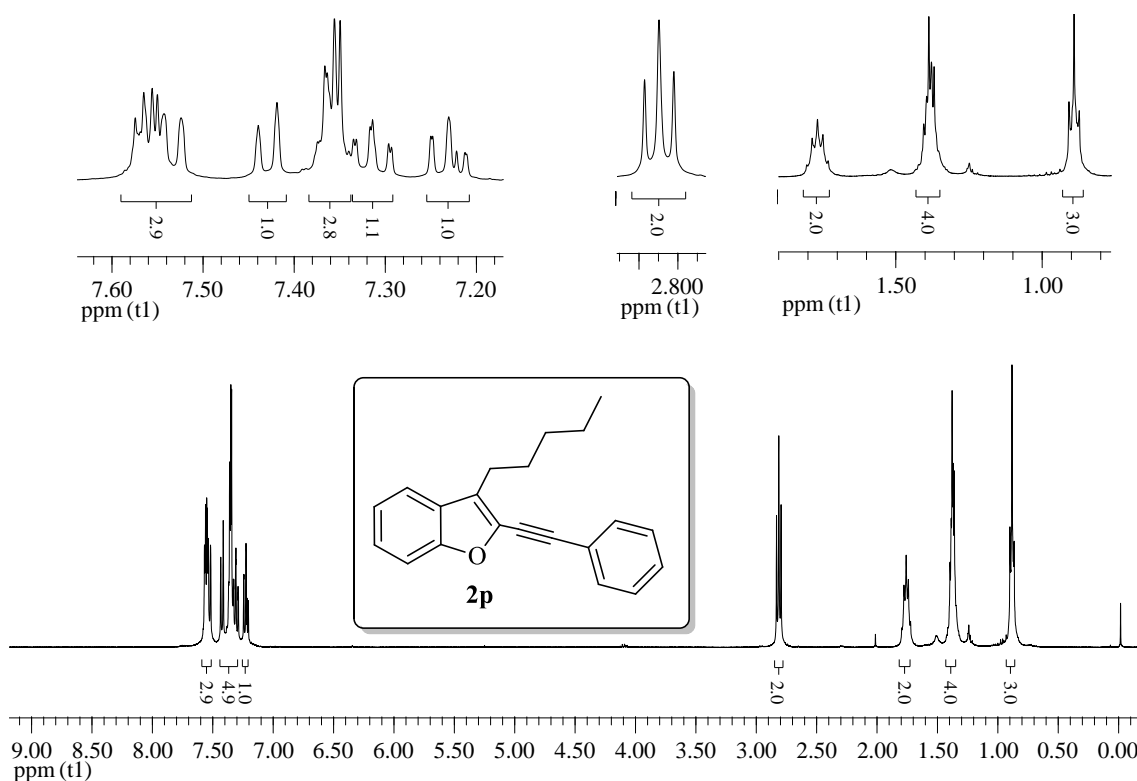


**Figura 38:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

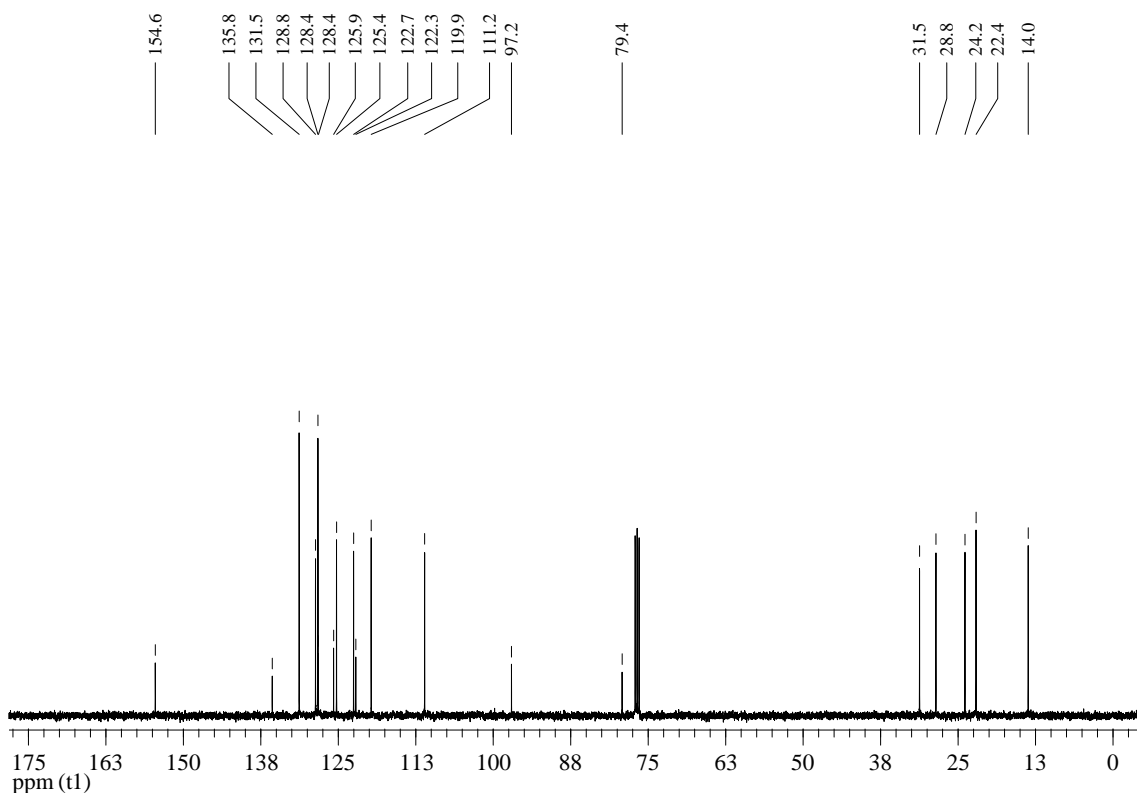


**Figura 39:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

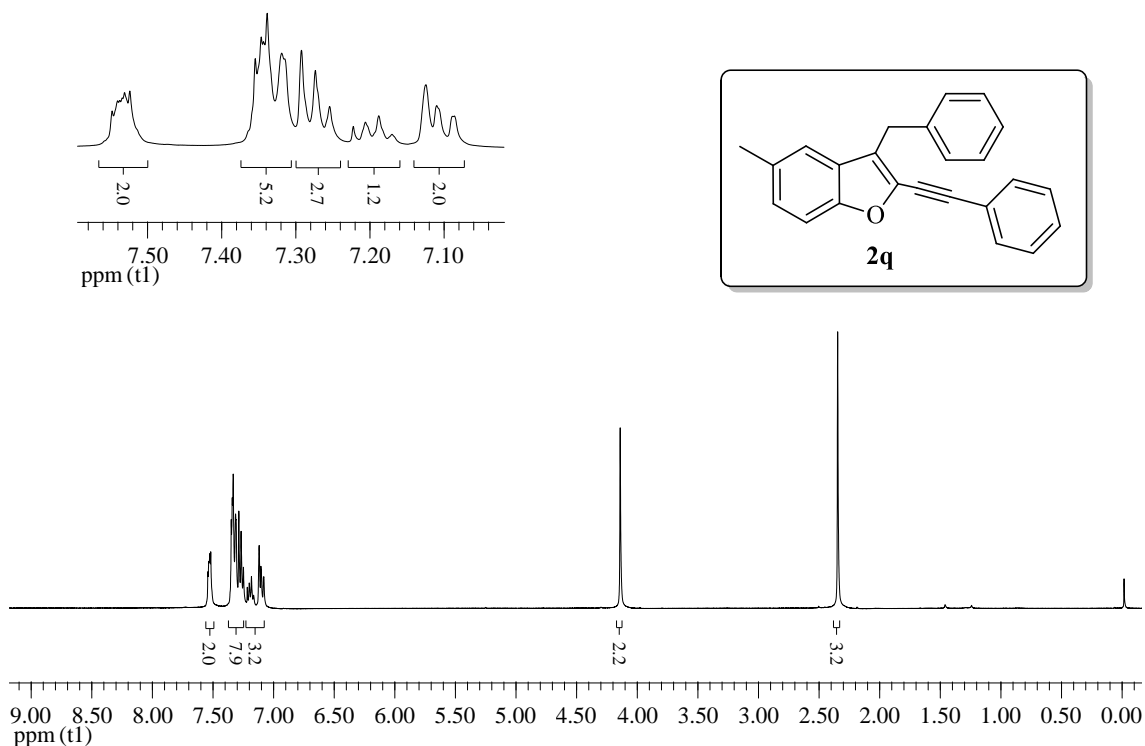




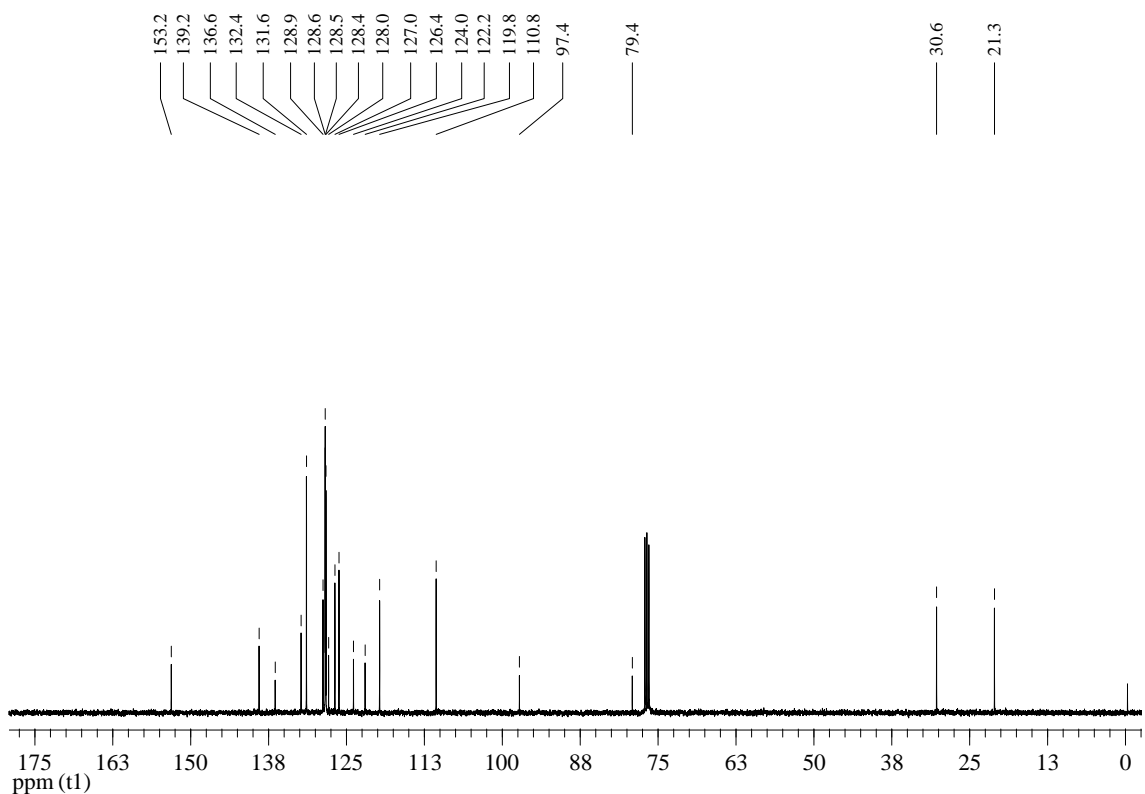
**Figura 40:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



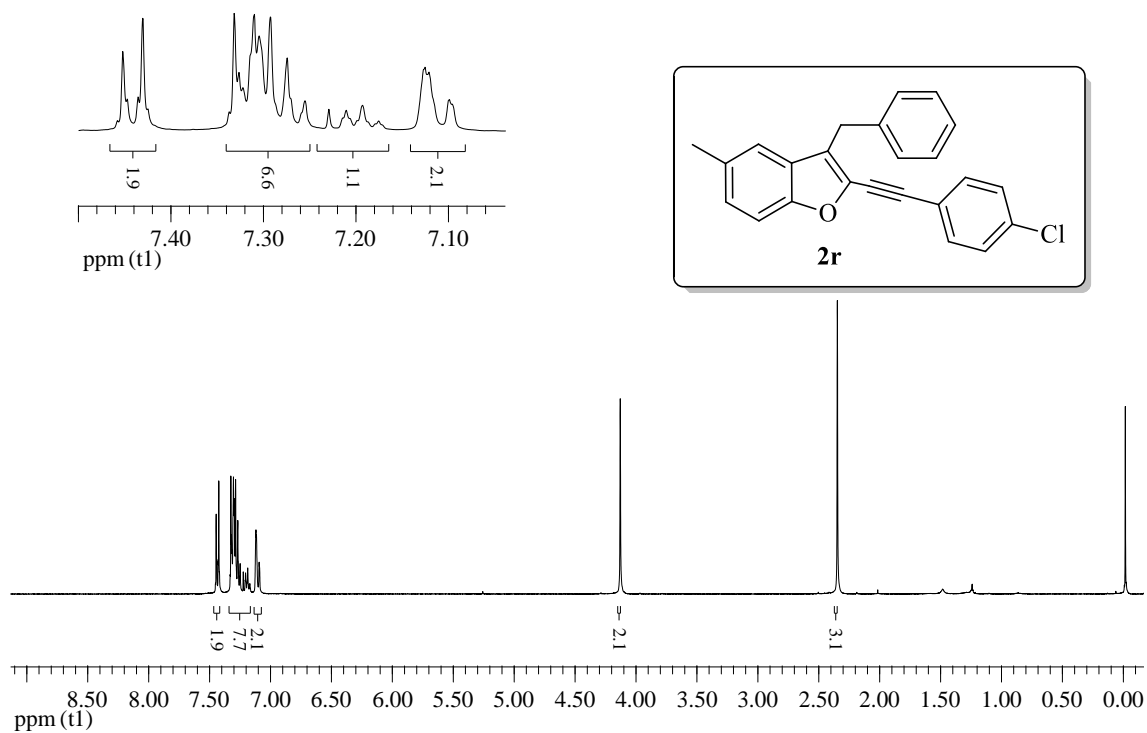
**Figura 41:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



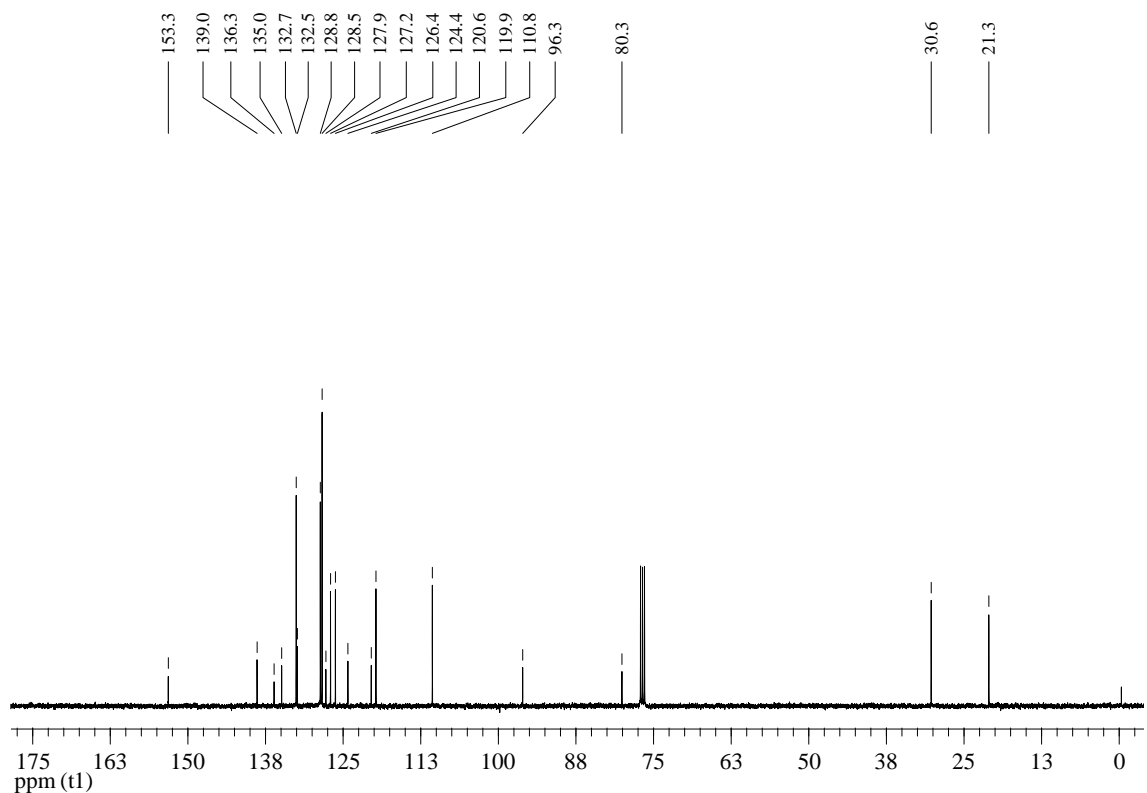
**Figura 42:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



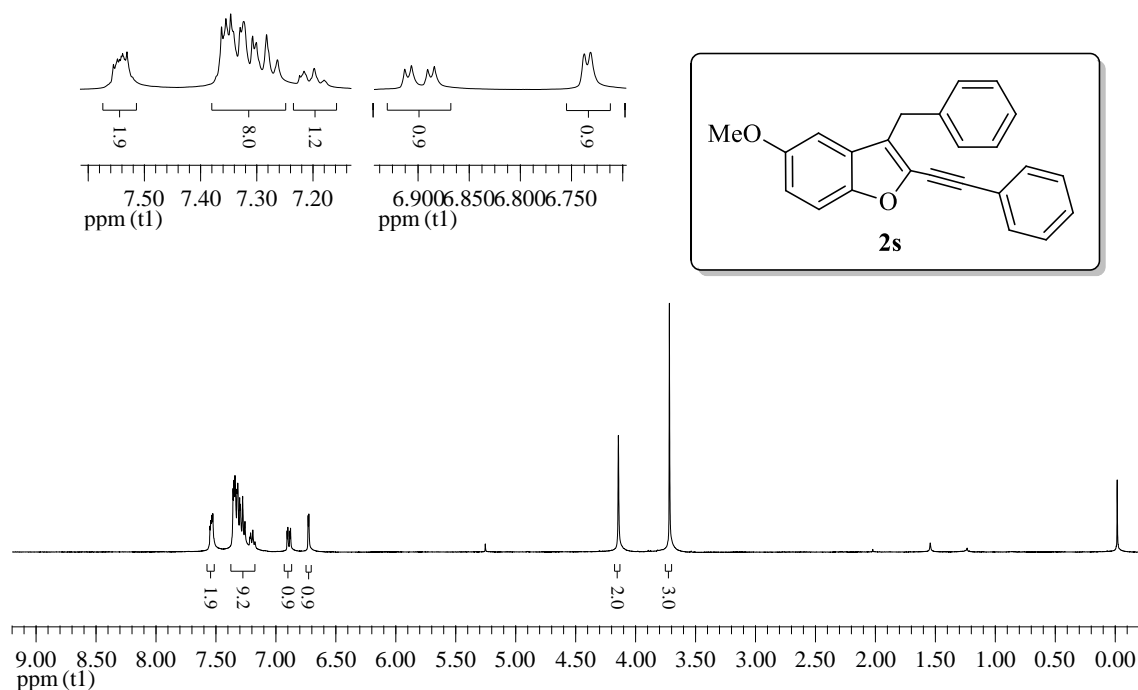
**Figura 43:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



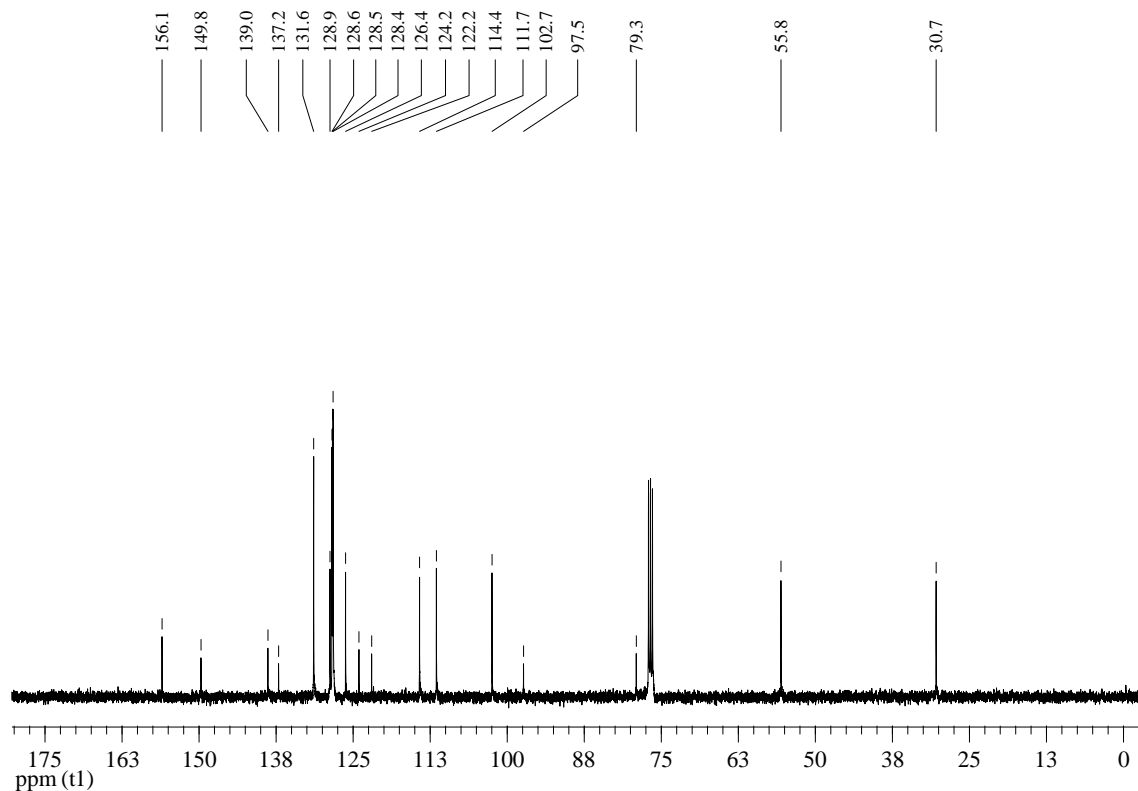
**Figura 44:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



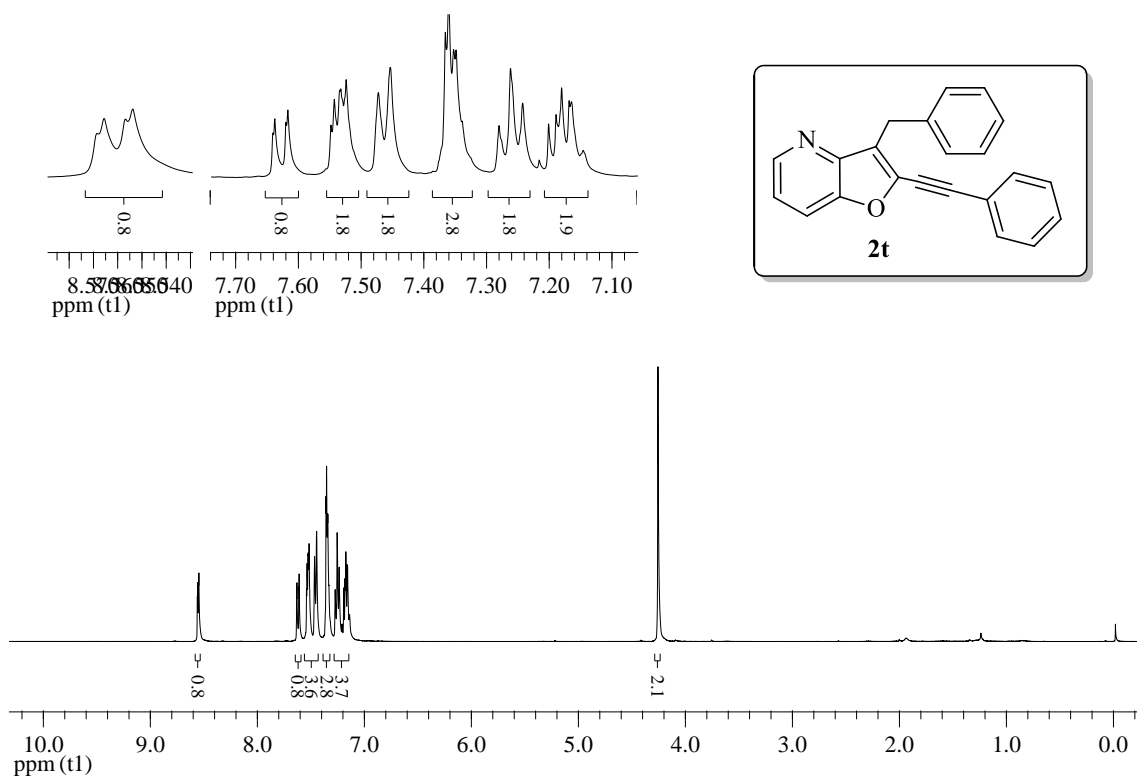
**Figura 45:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



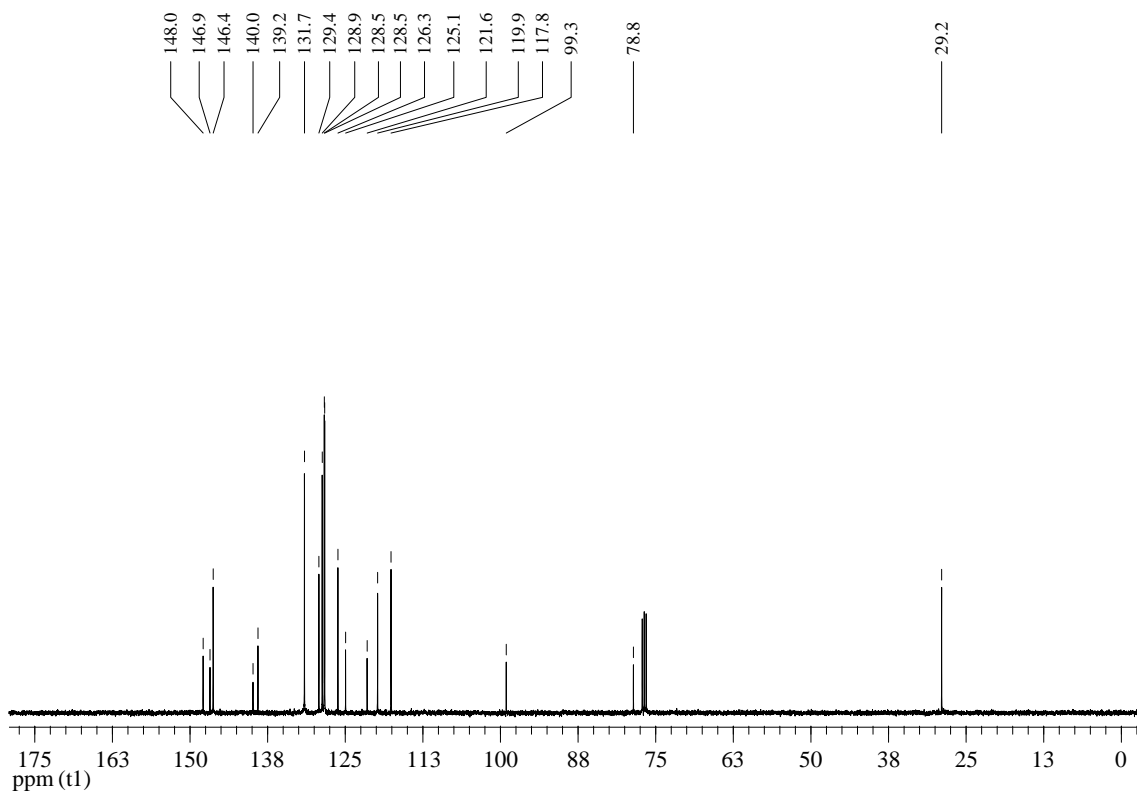
**Figura 46:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2s** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



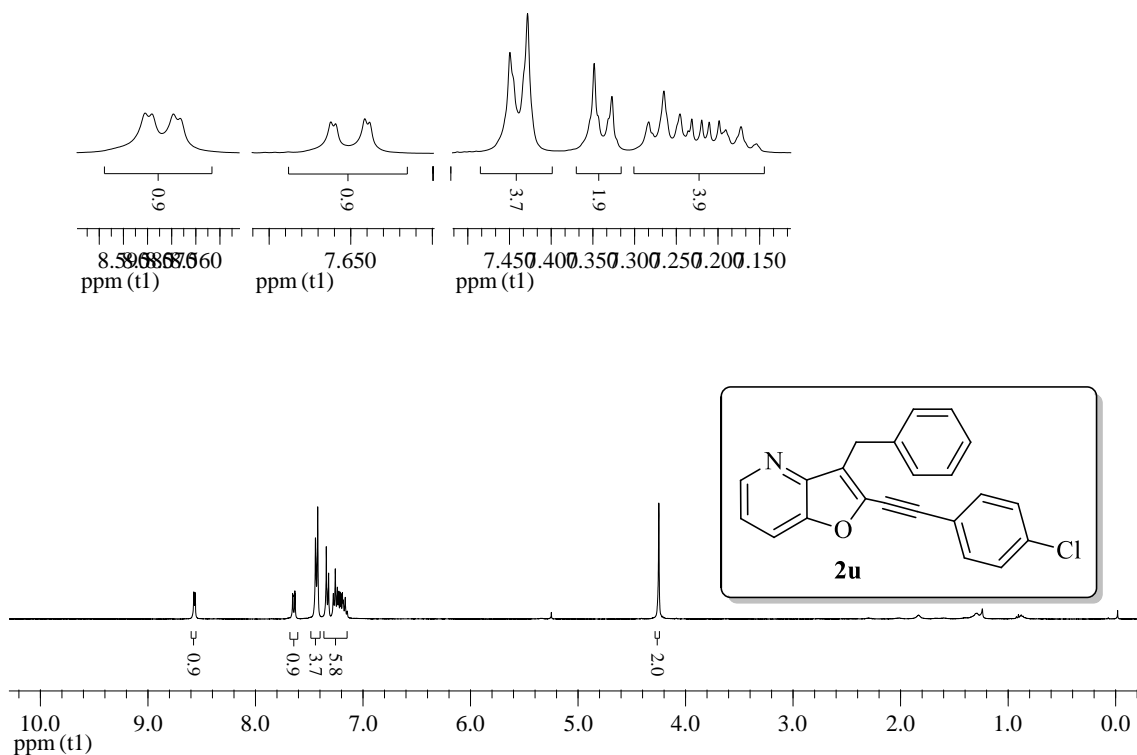
**Figura 47:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2s** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



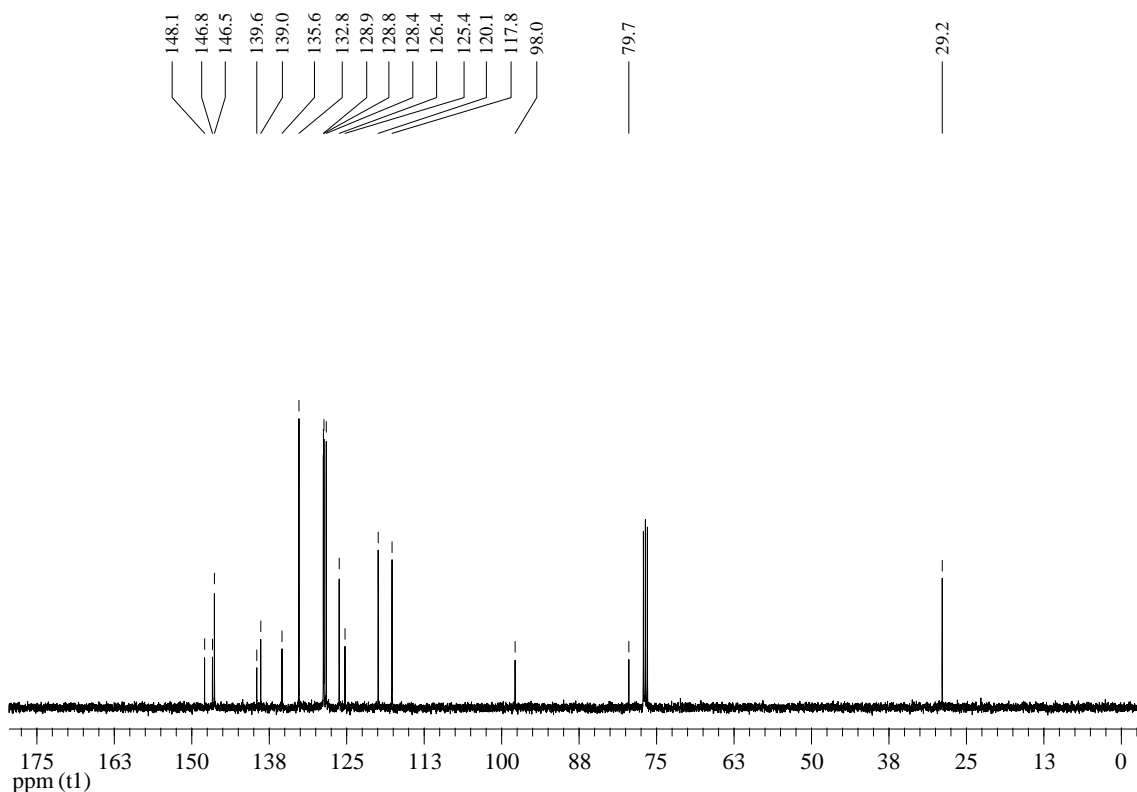
**Figura 48:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



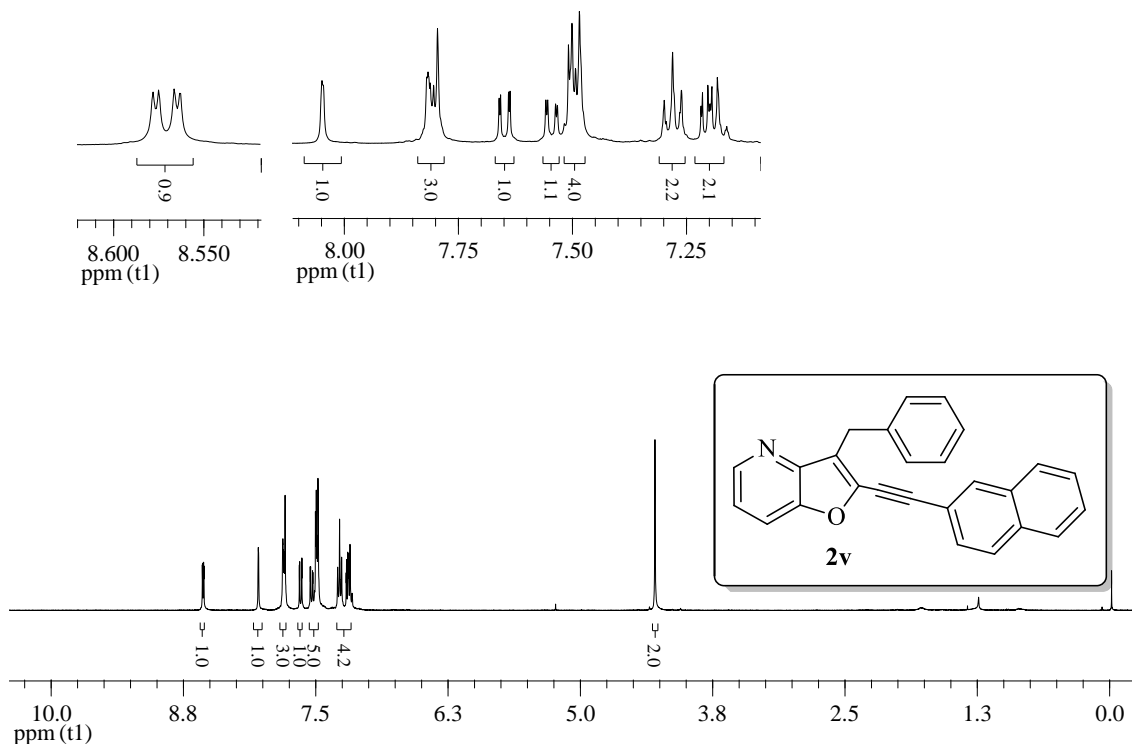
**Figura 49:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



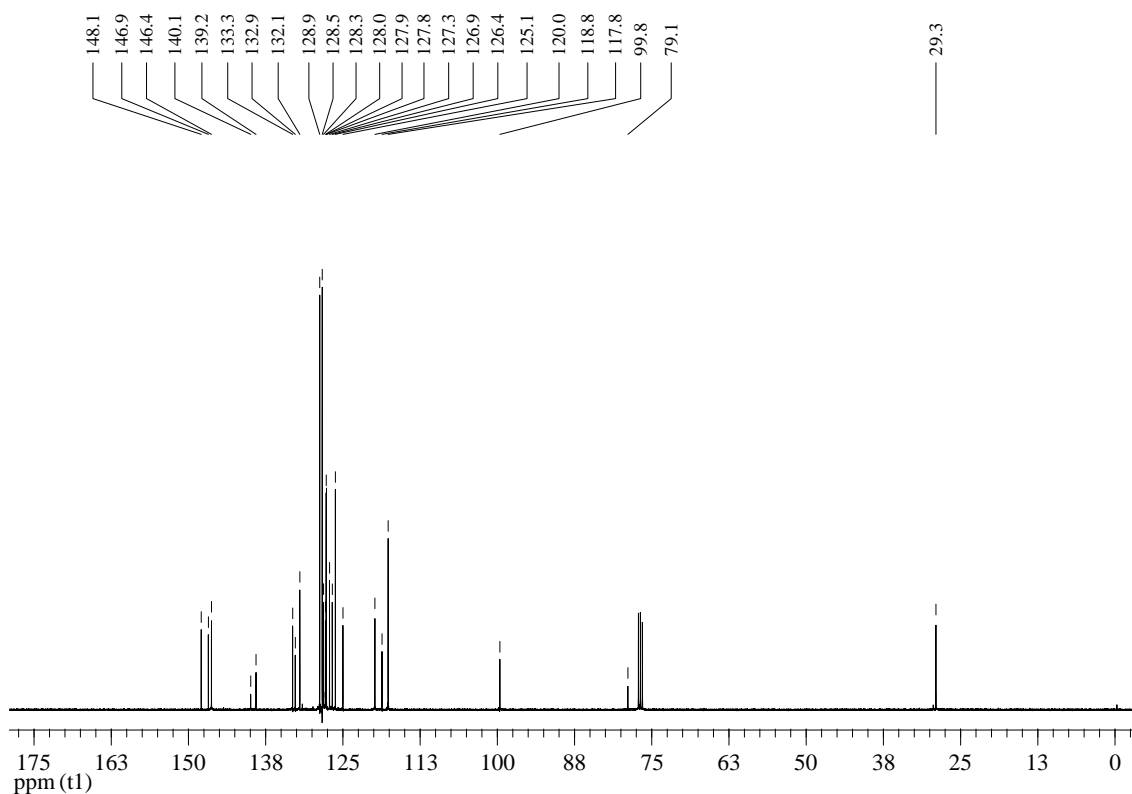
**Figura 50:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2u** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



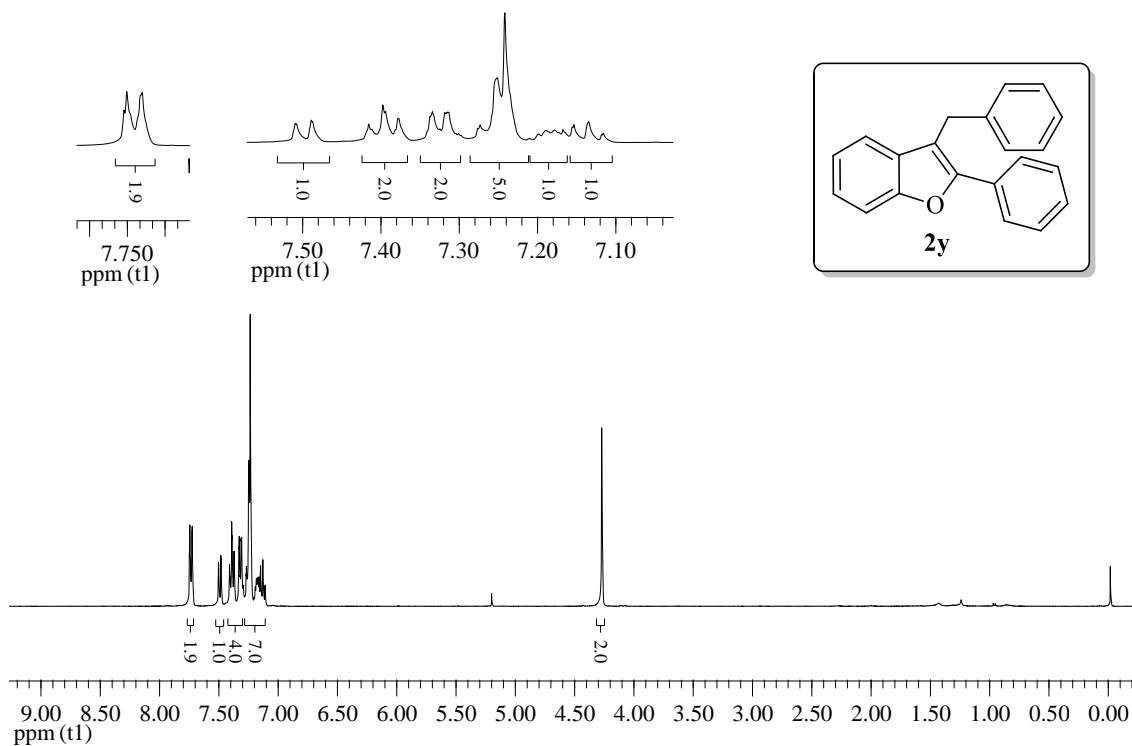
**Figura 51:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2u** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



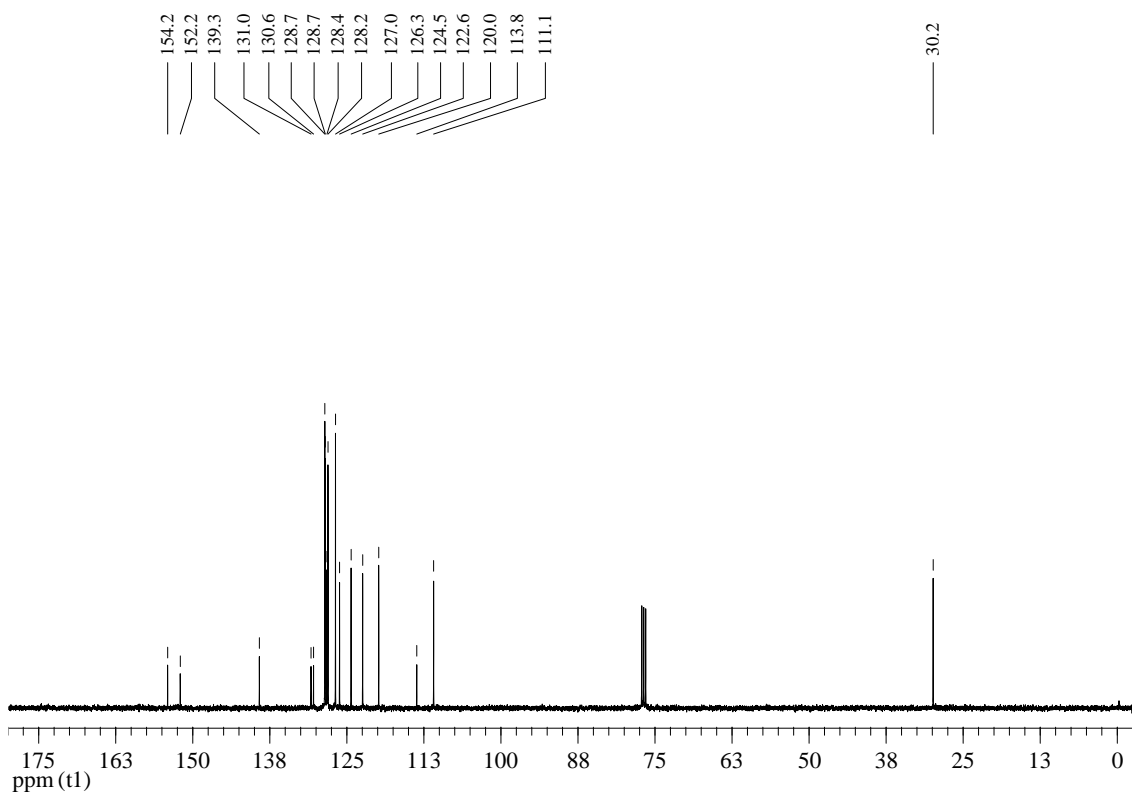
**Figura 52:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



**Figura 53:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

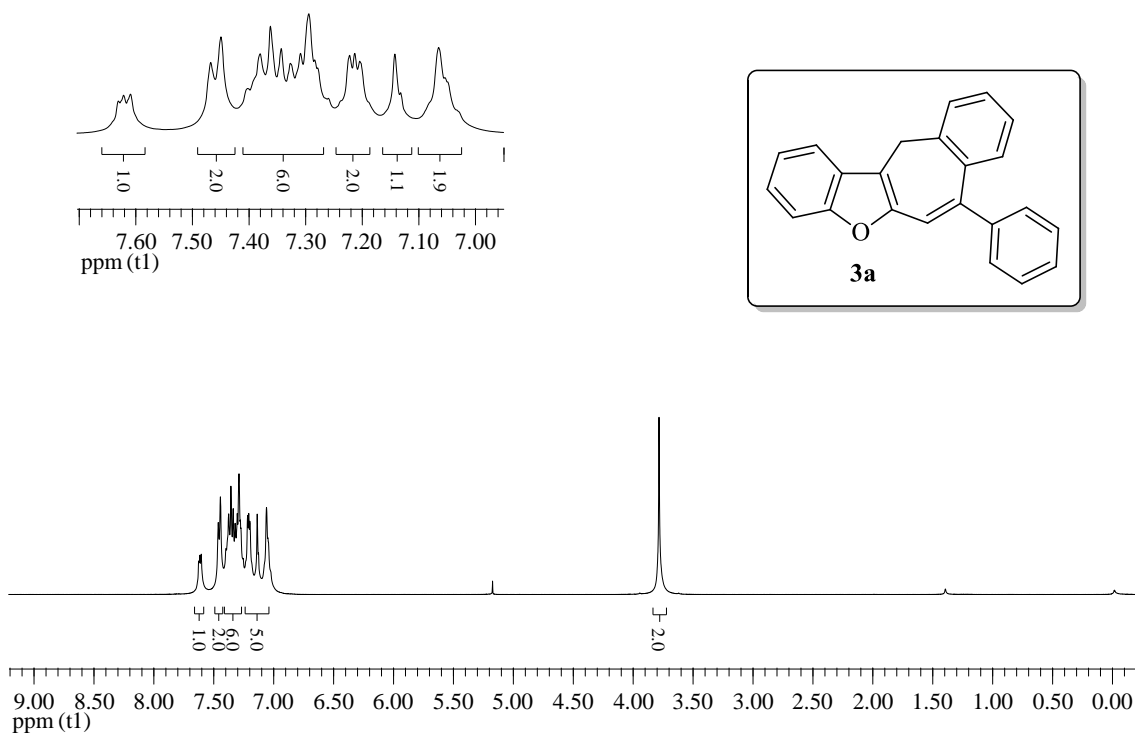


**Figura 54:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2y** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

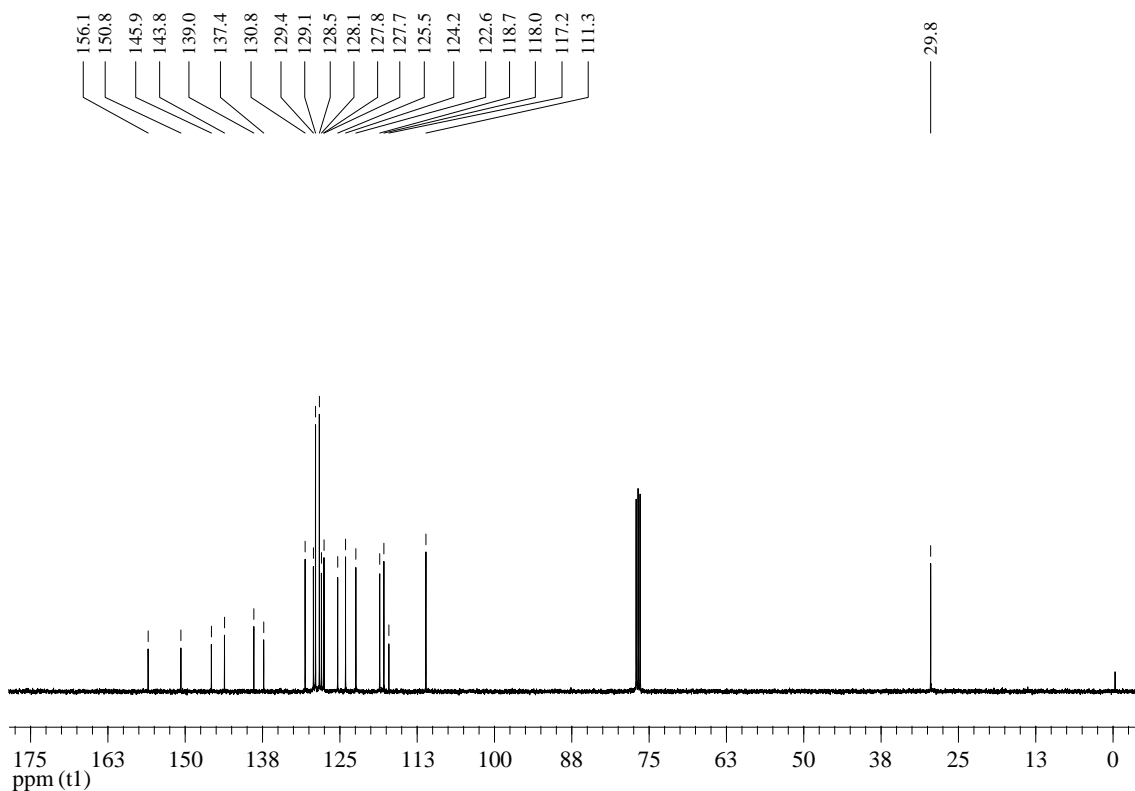


**Figura 55:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2y** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

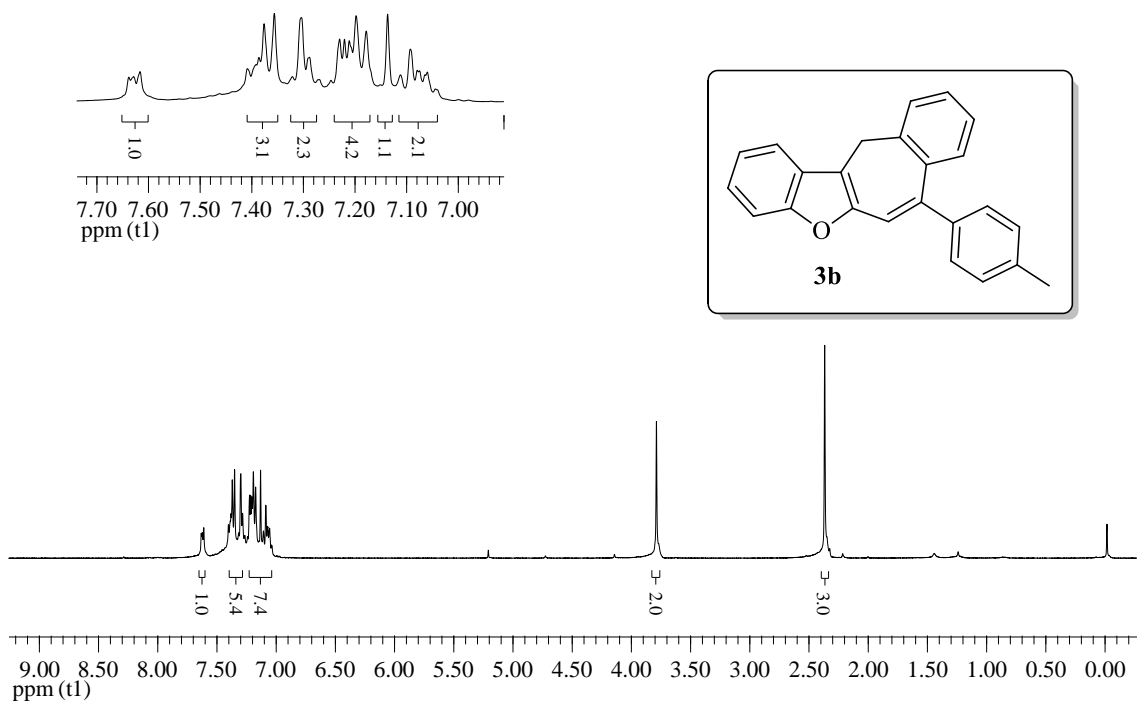




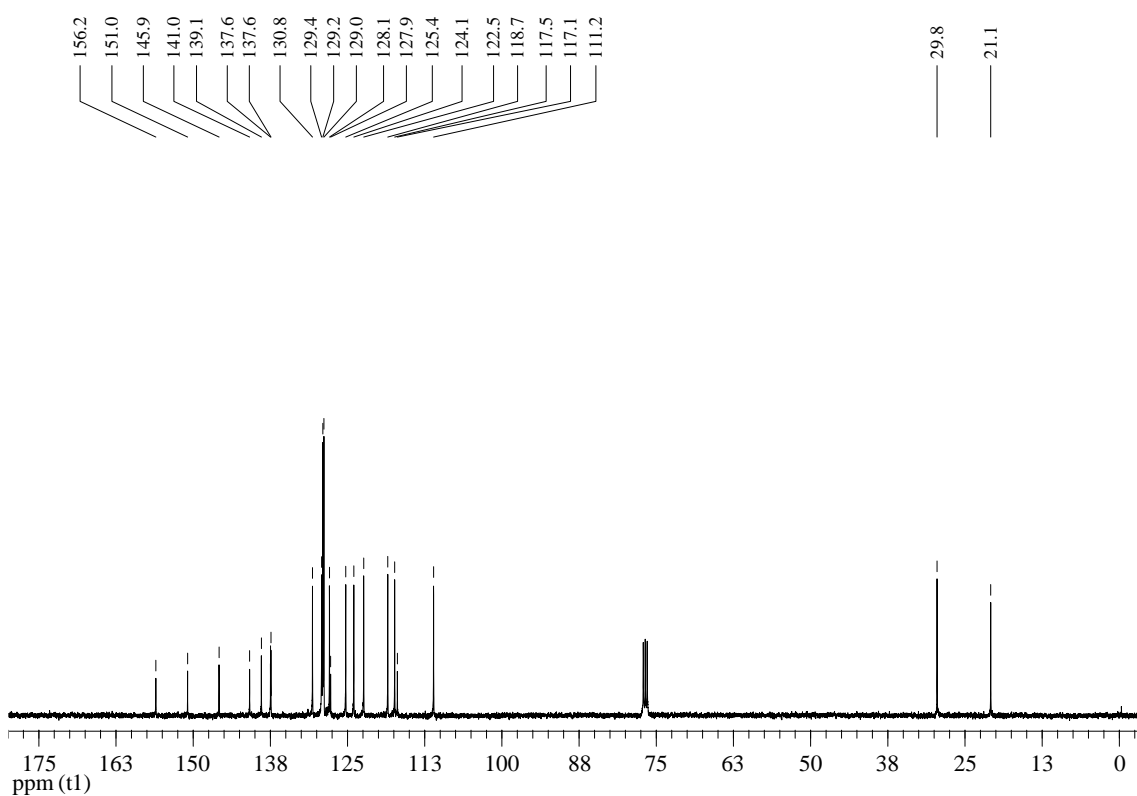
**Figura 56:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



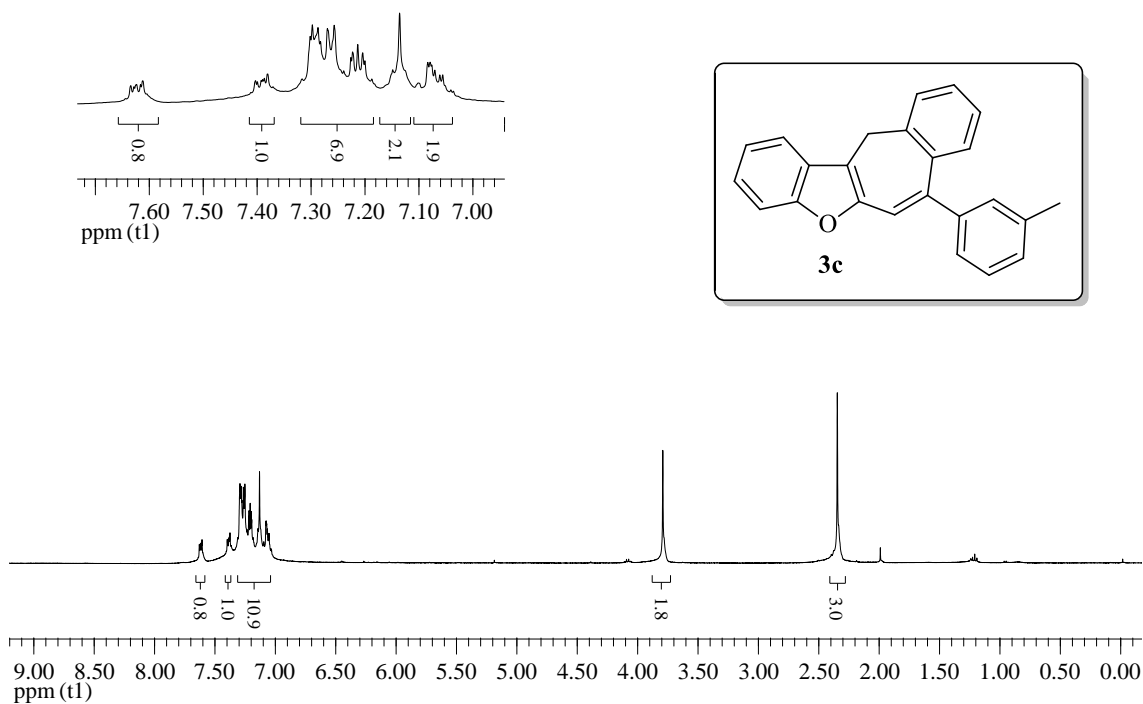
**Figura 57:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



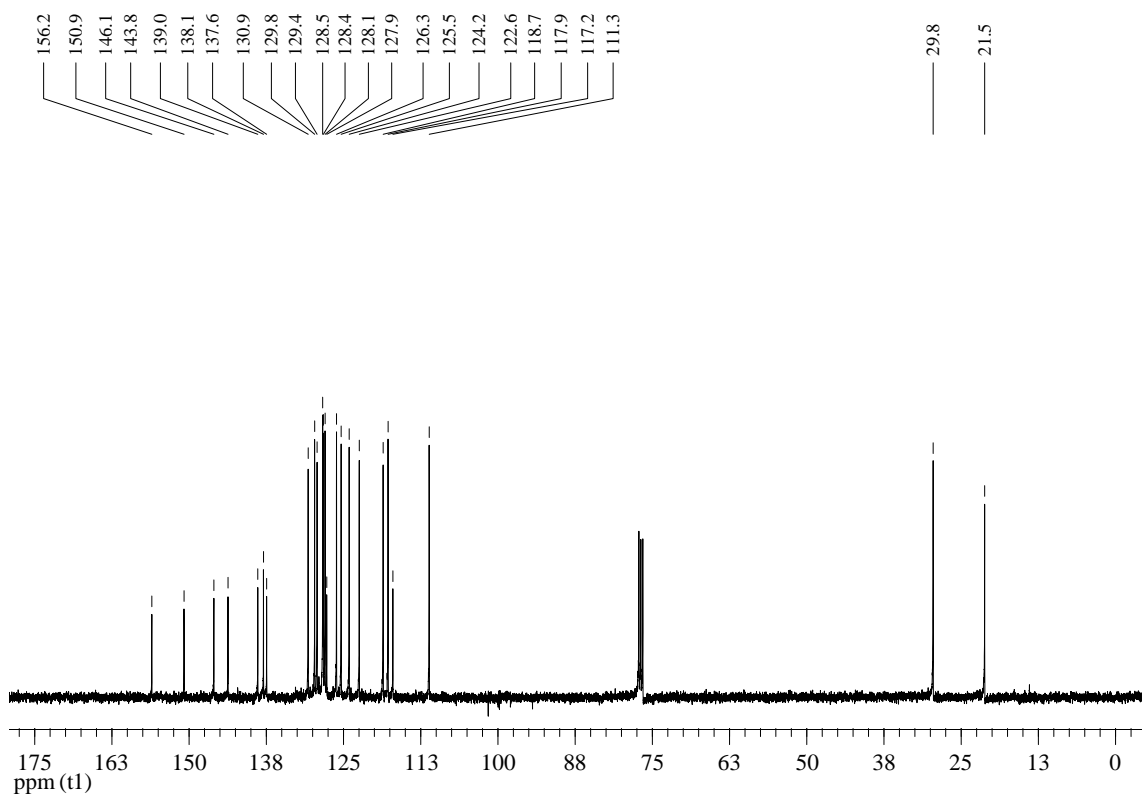
**Figura 58:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



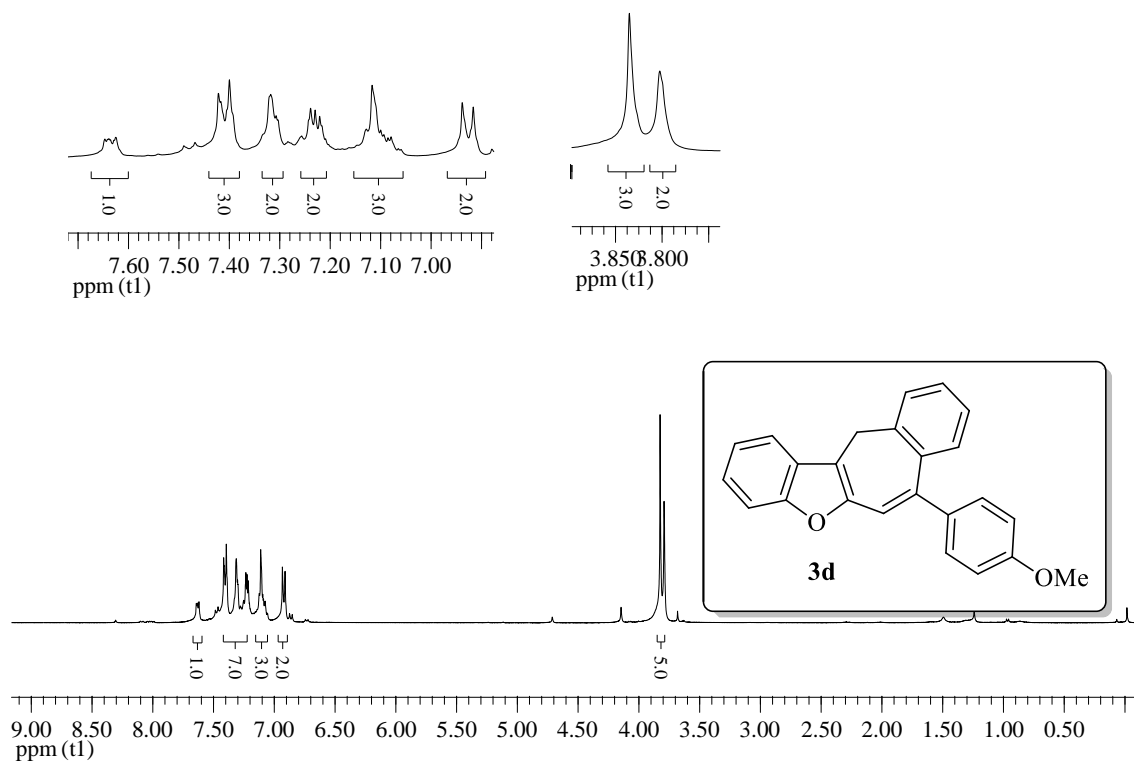
**Figura 59:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



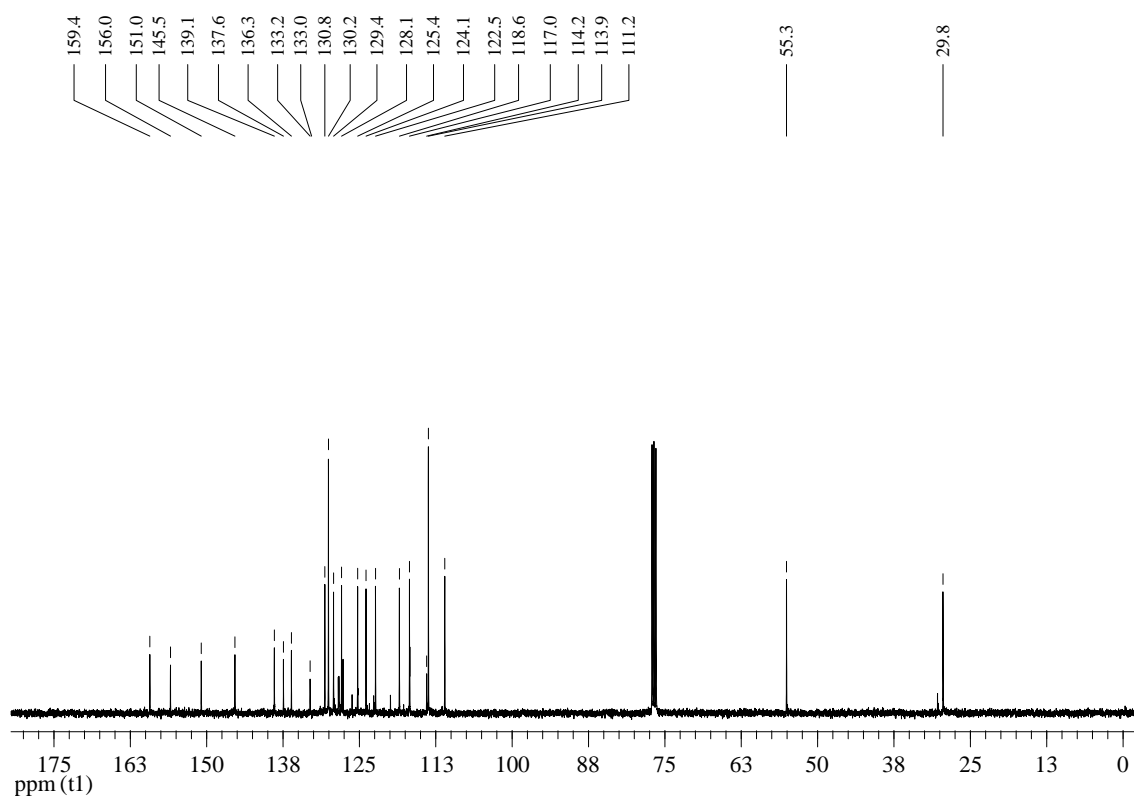
**Figura 60:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



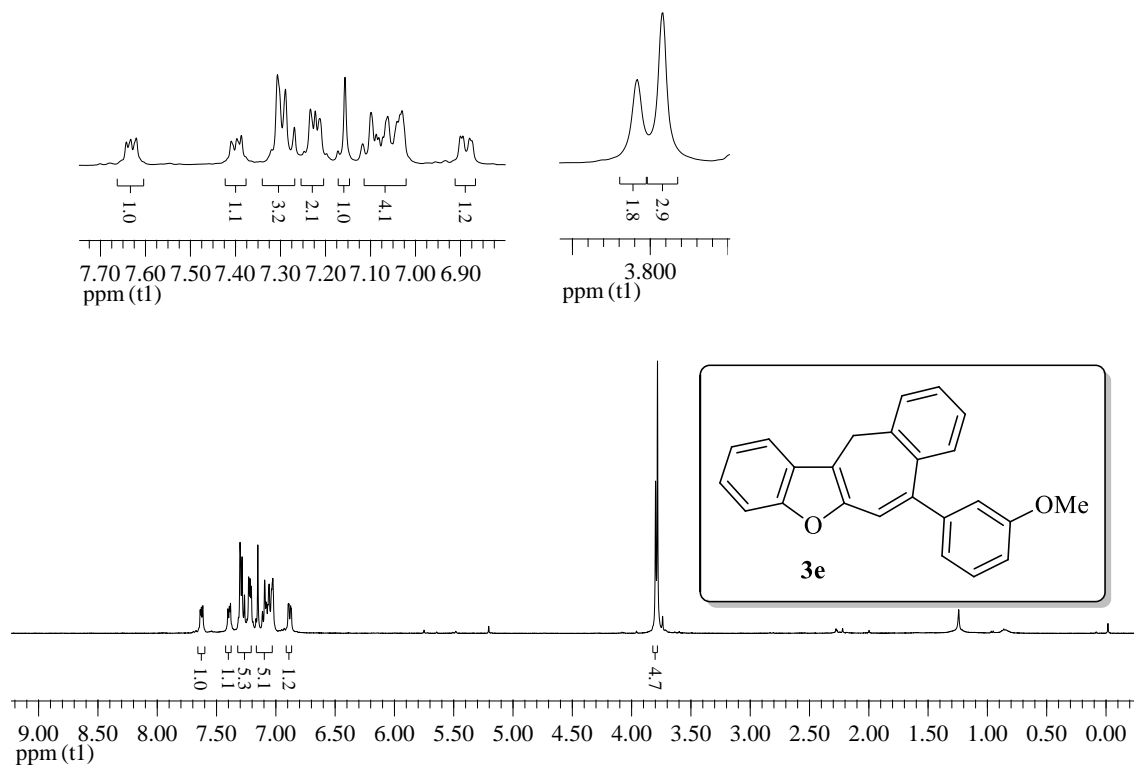
**Figura 61:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



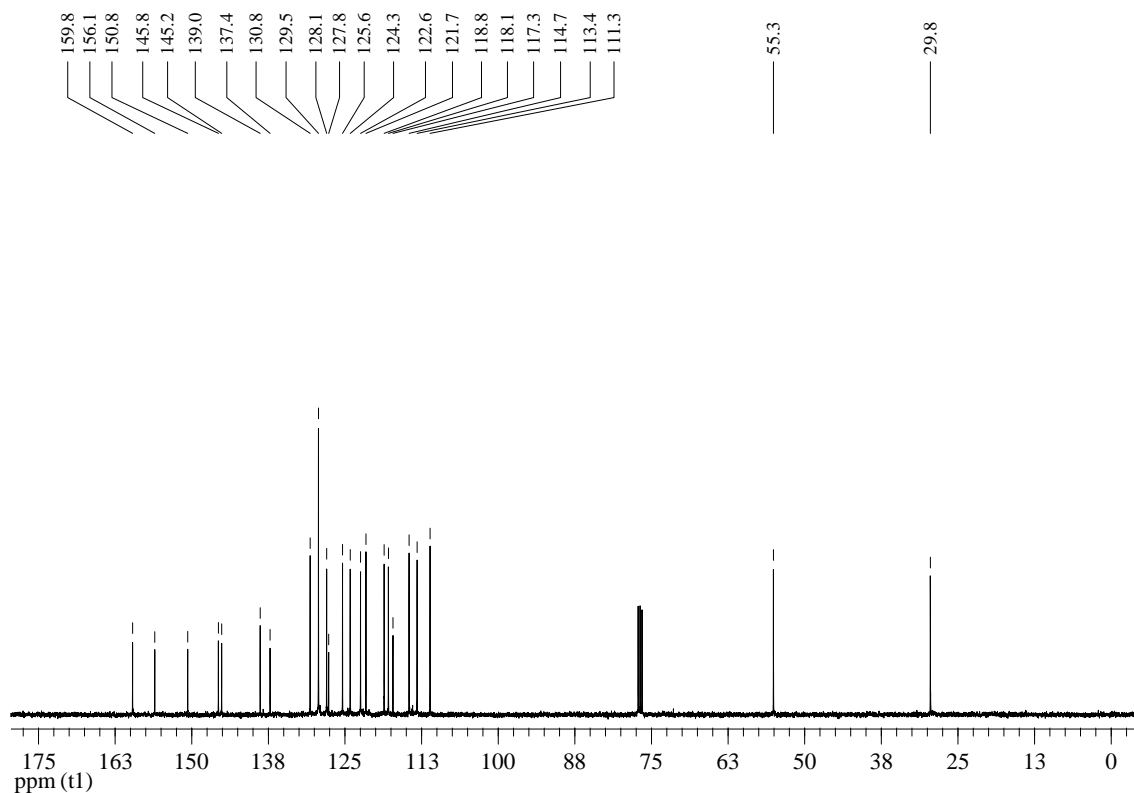
**Figura 62:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



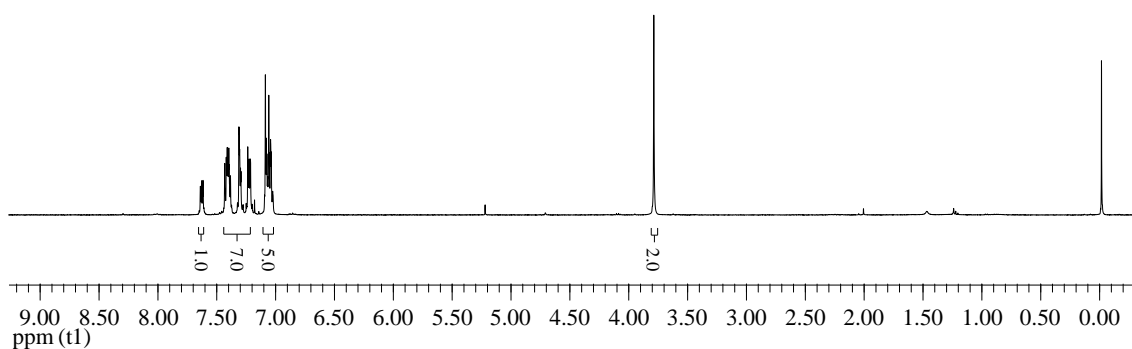
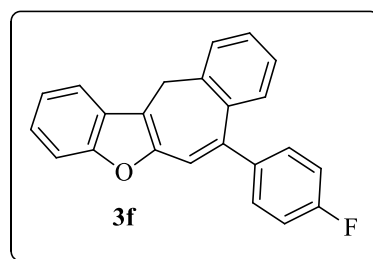
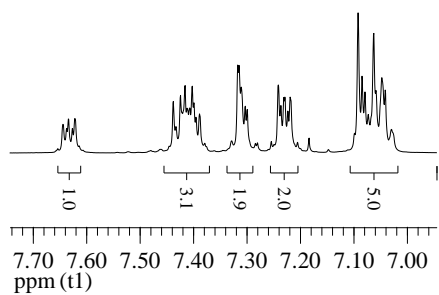
**Figura 63:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



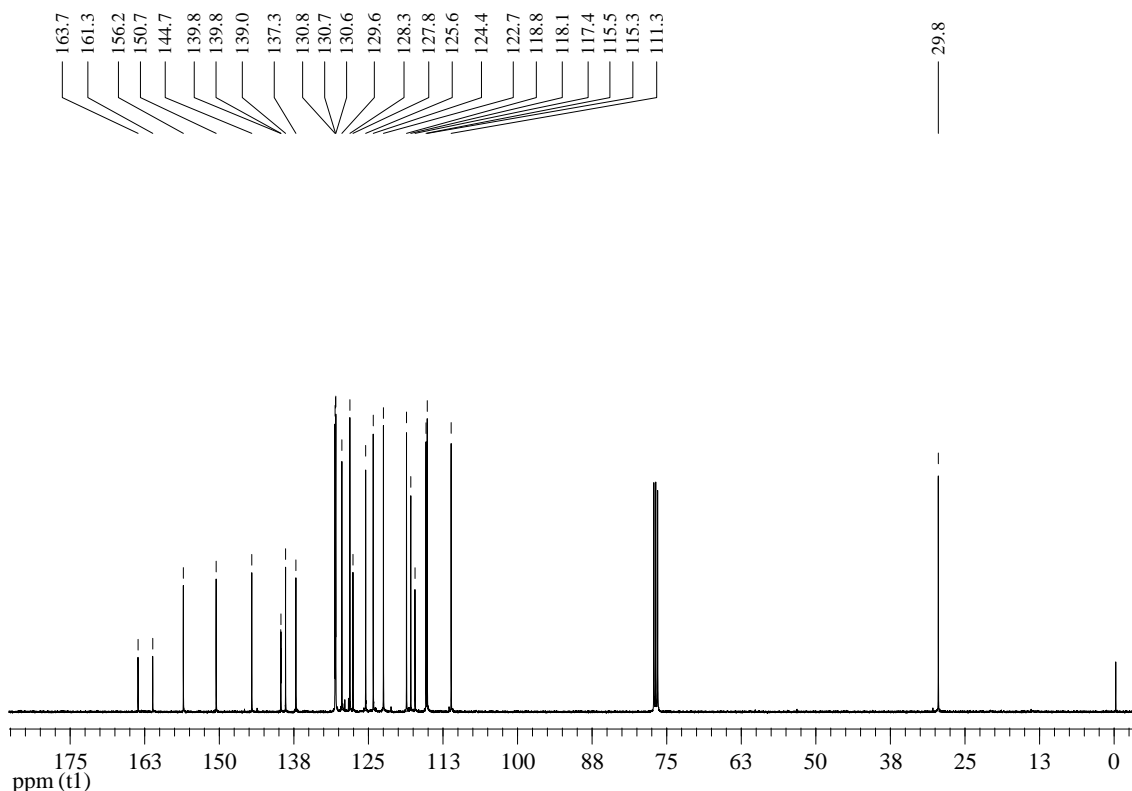
**Figura 64:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



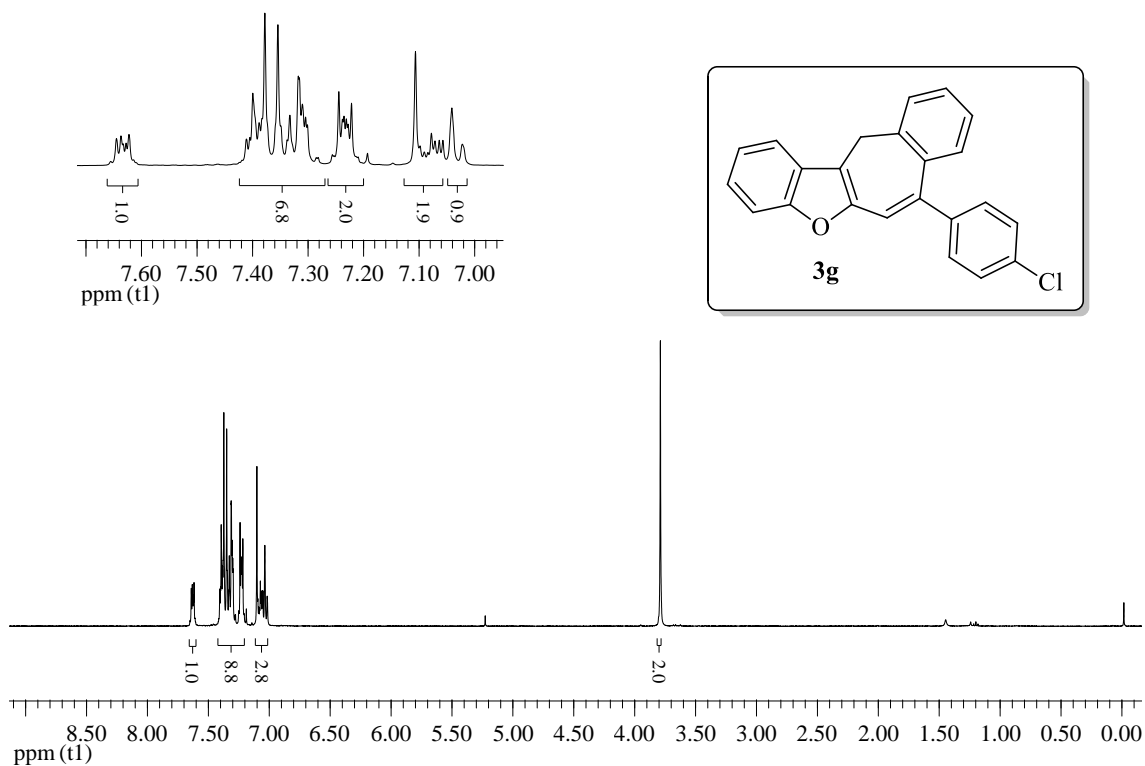
**Figura 65:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



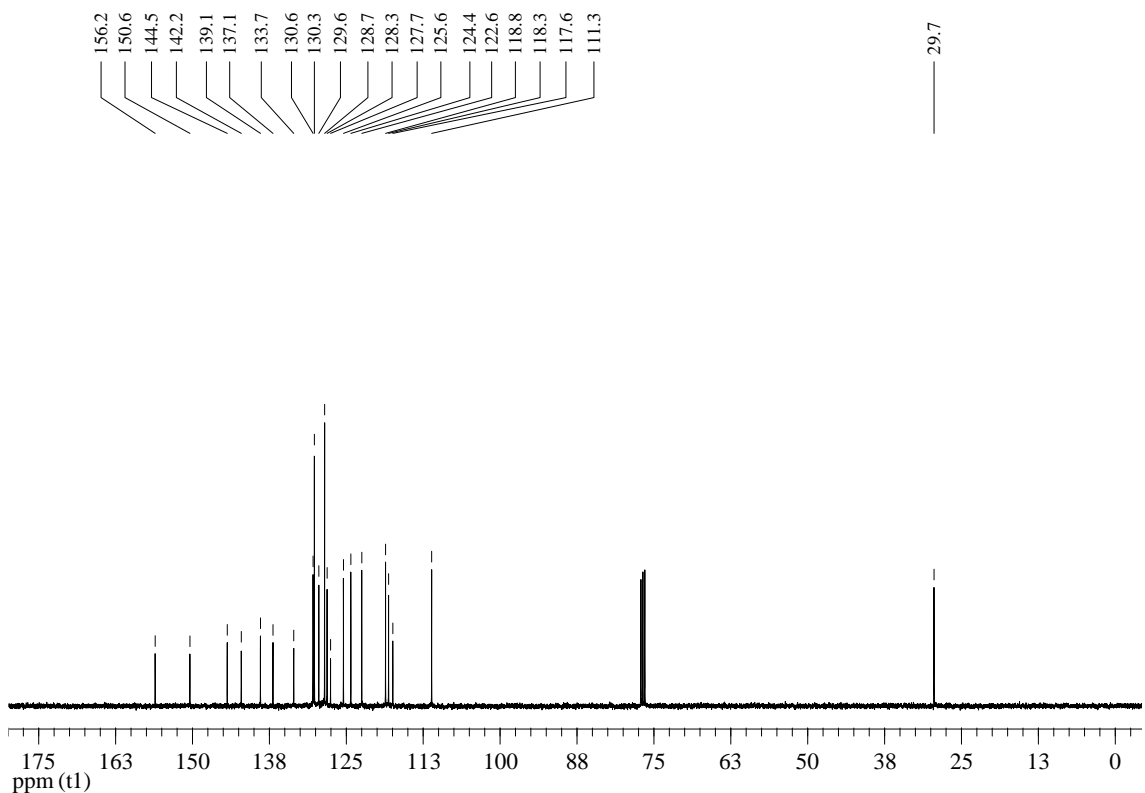
**Figura 66:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



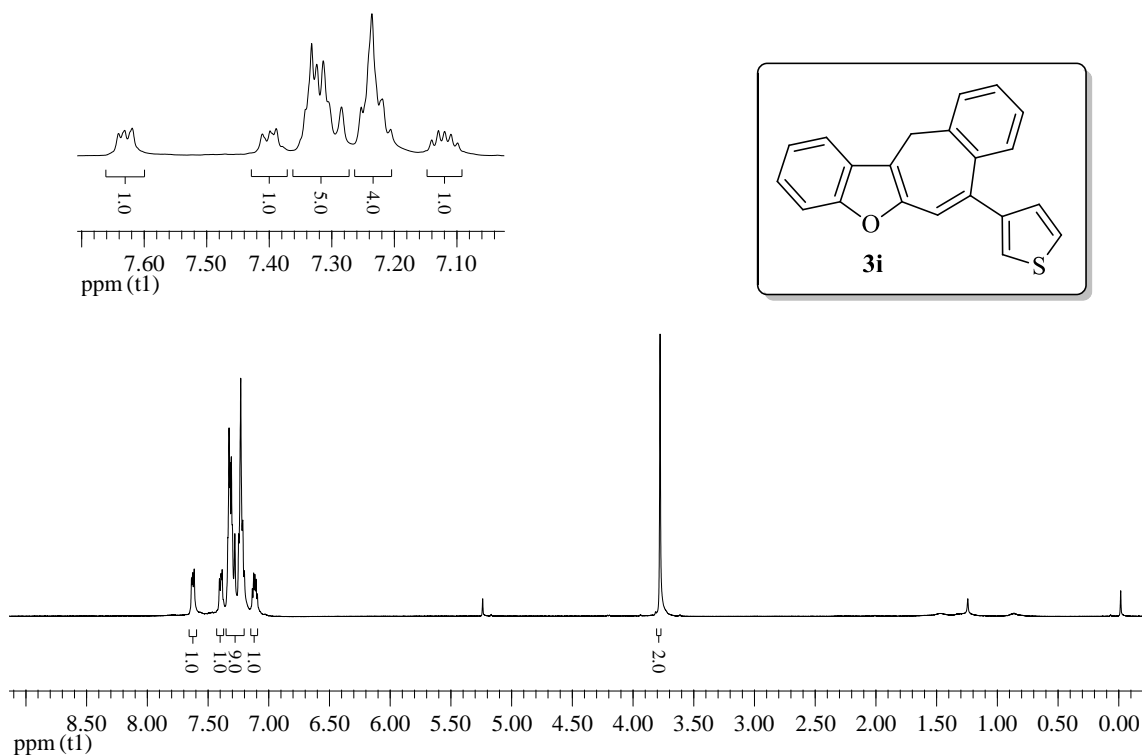
**Figura 67:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



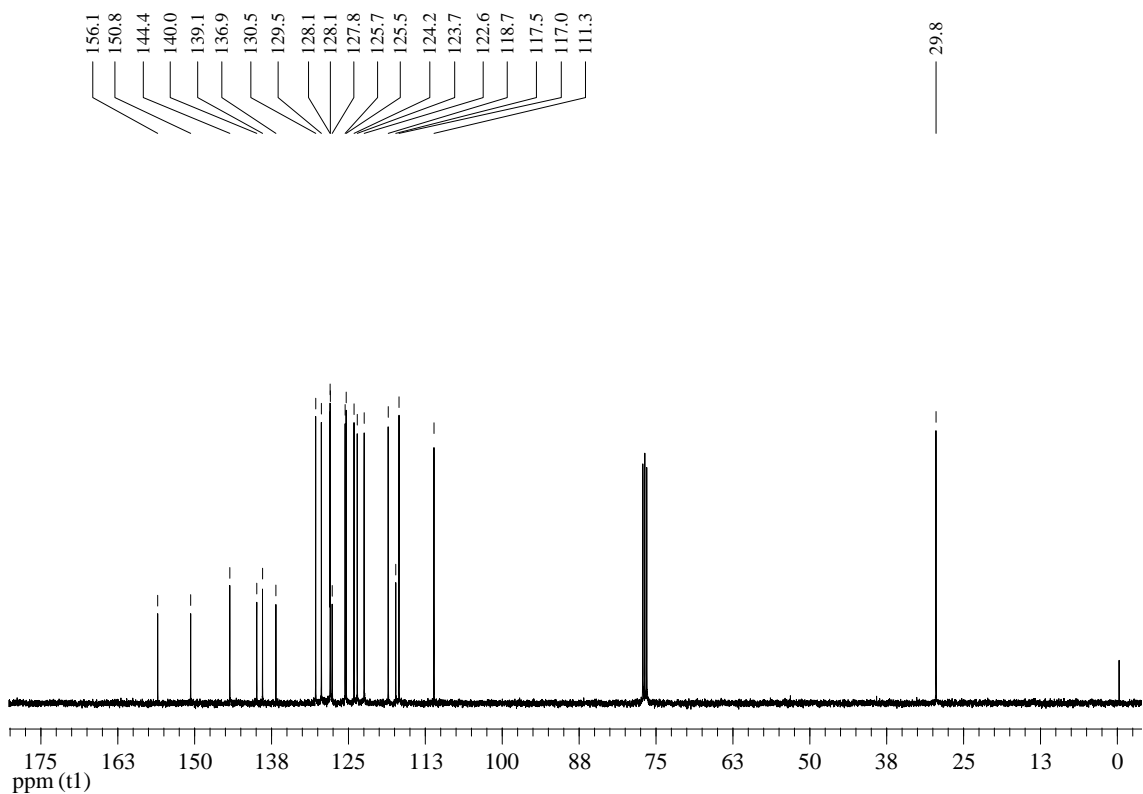
**Figura 68:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura 69:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

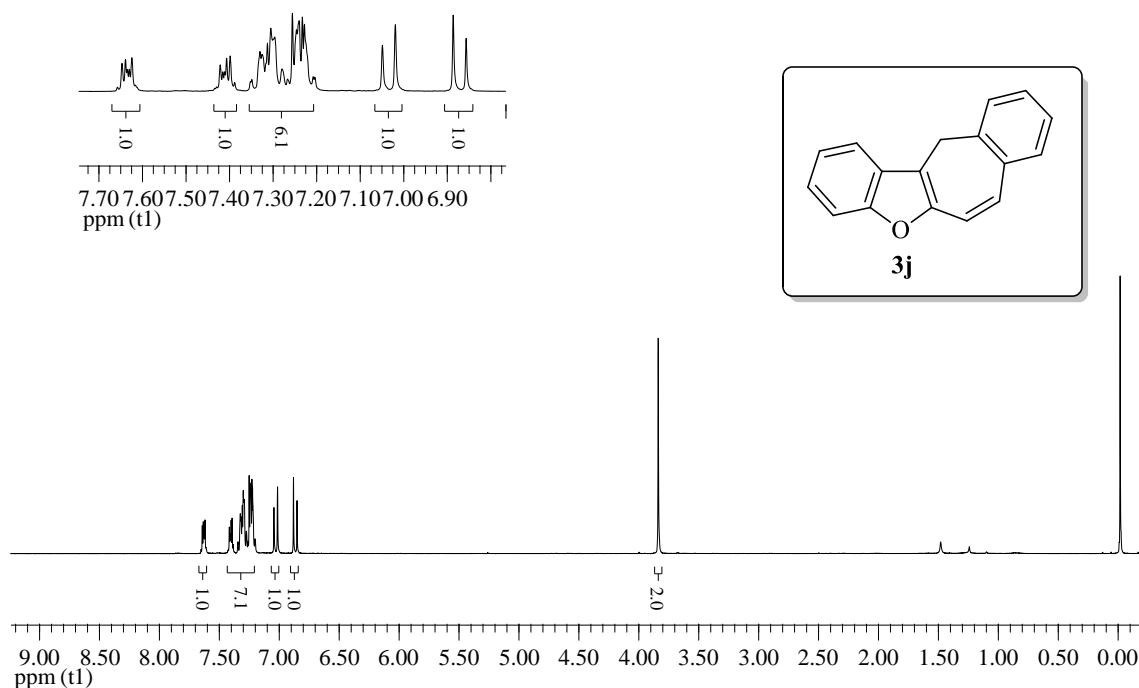


**Figura 70:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

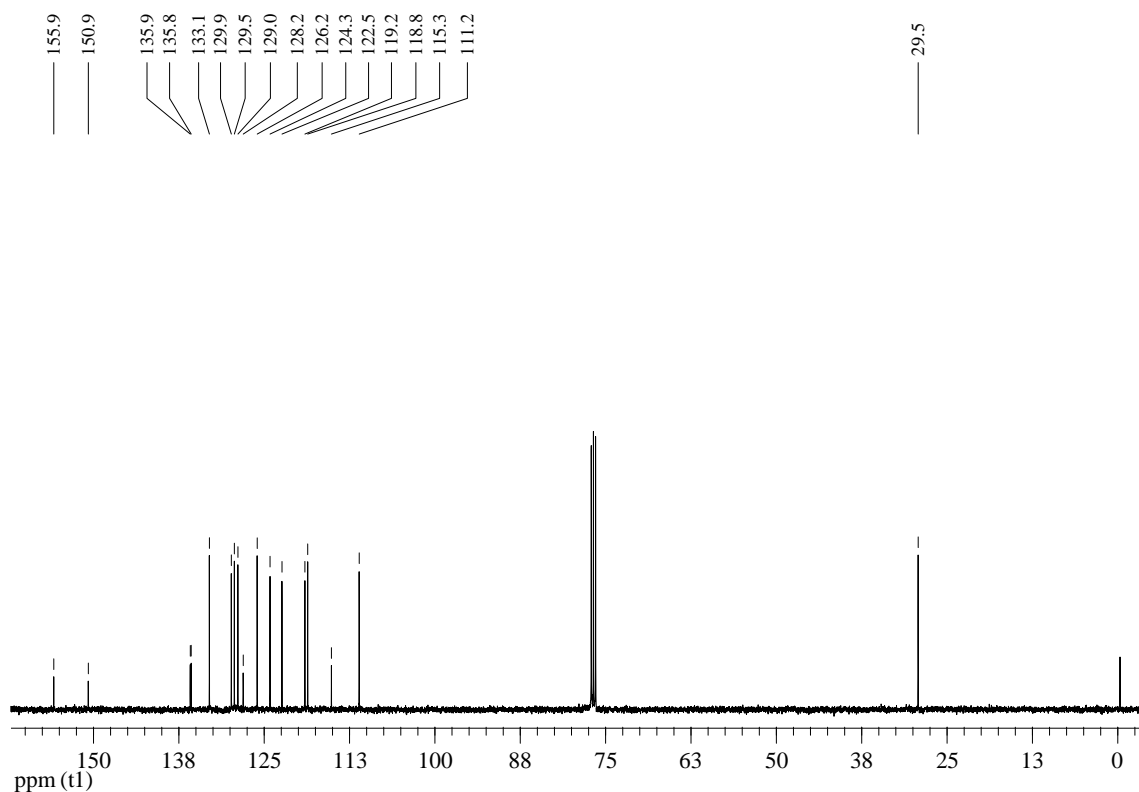


**Figura 71:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

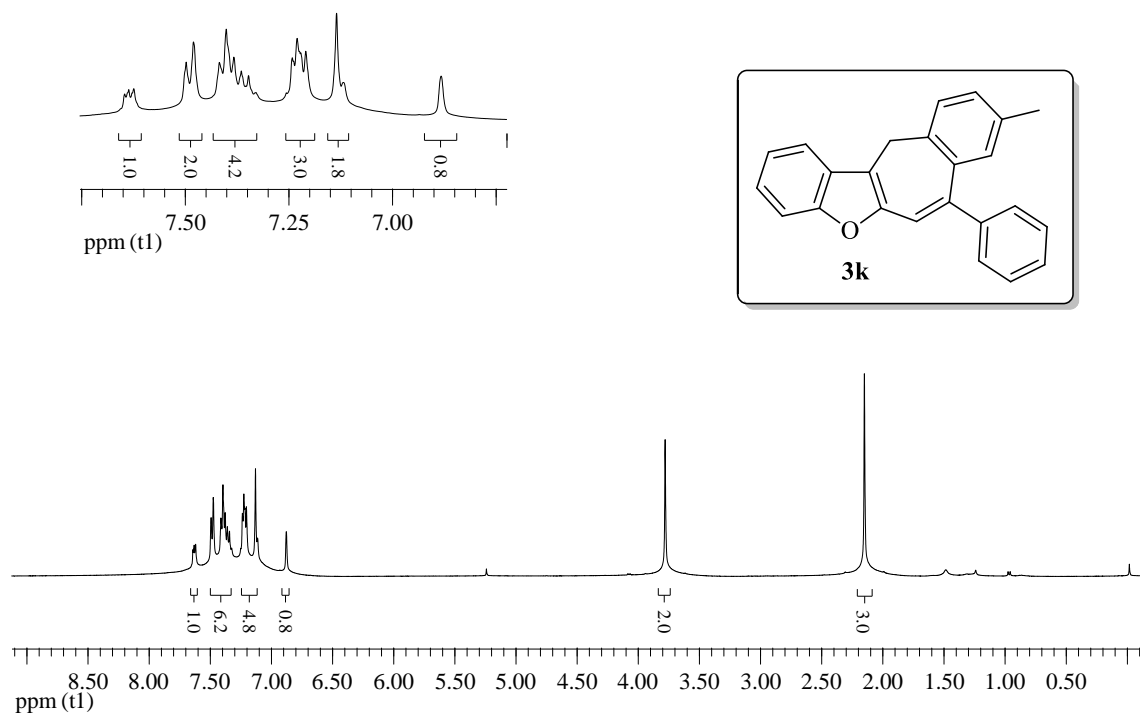




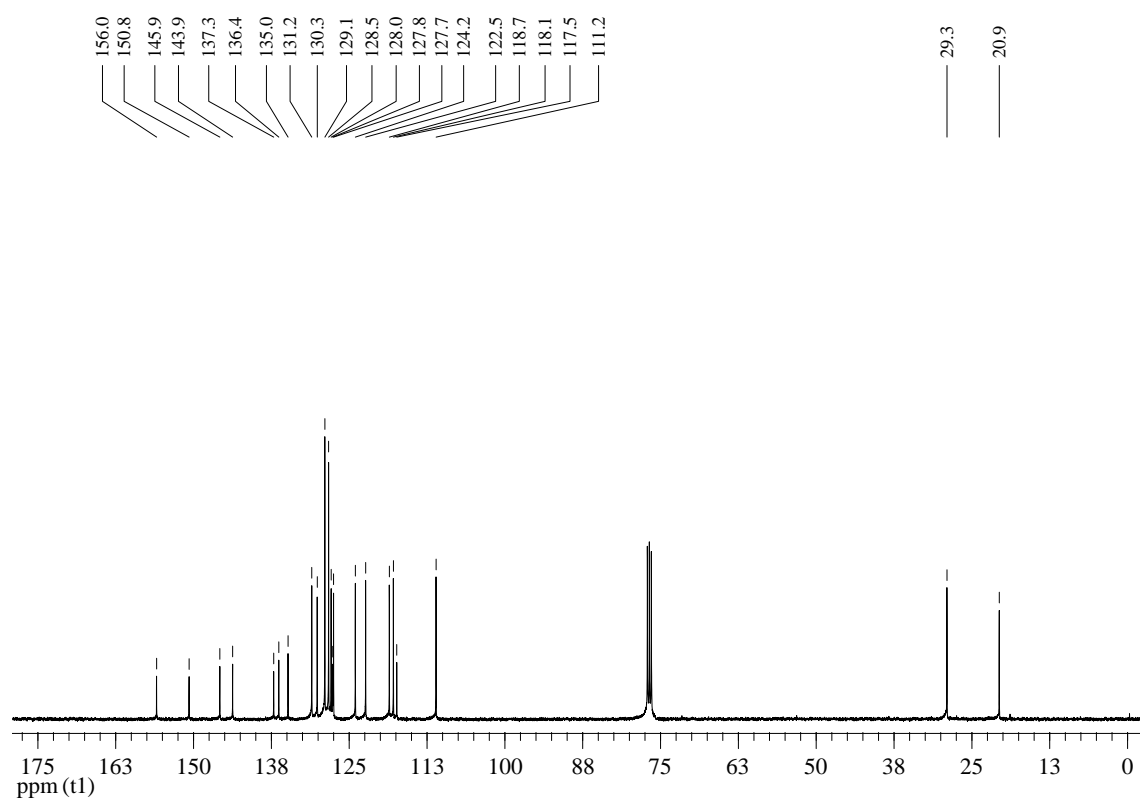
**Figura 72:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3j** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



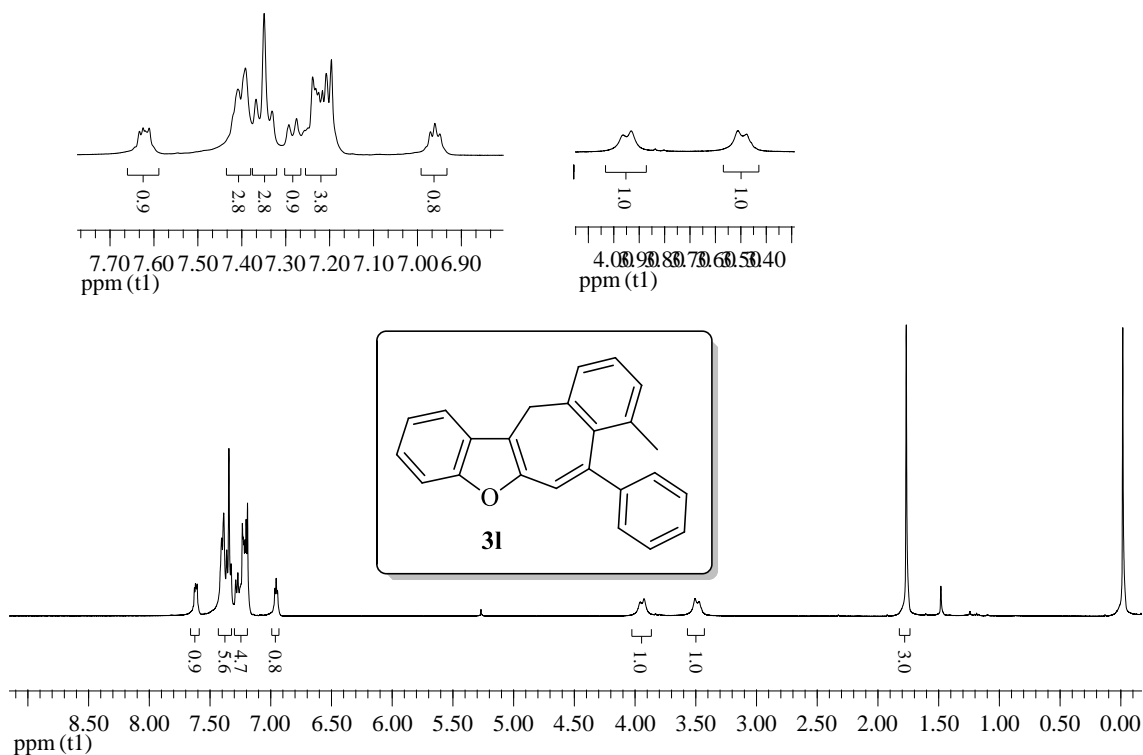
**Figura 73:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3j** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



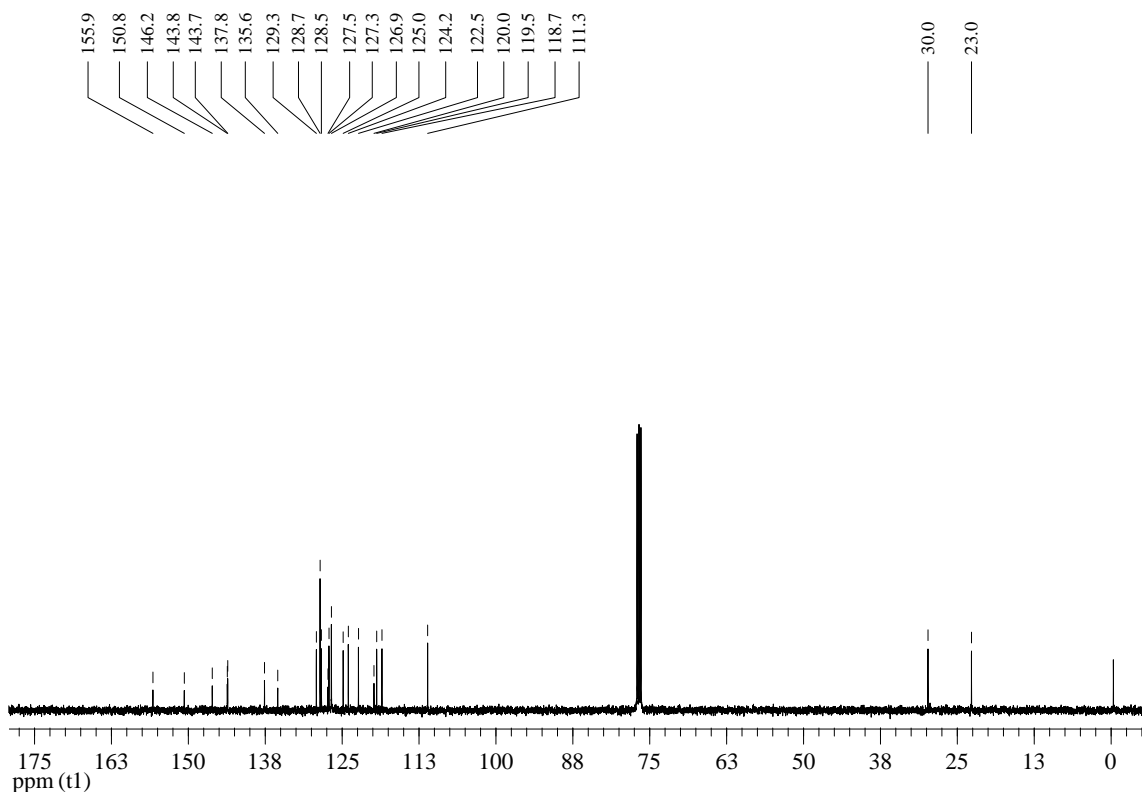
**Figura 74:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



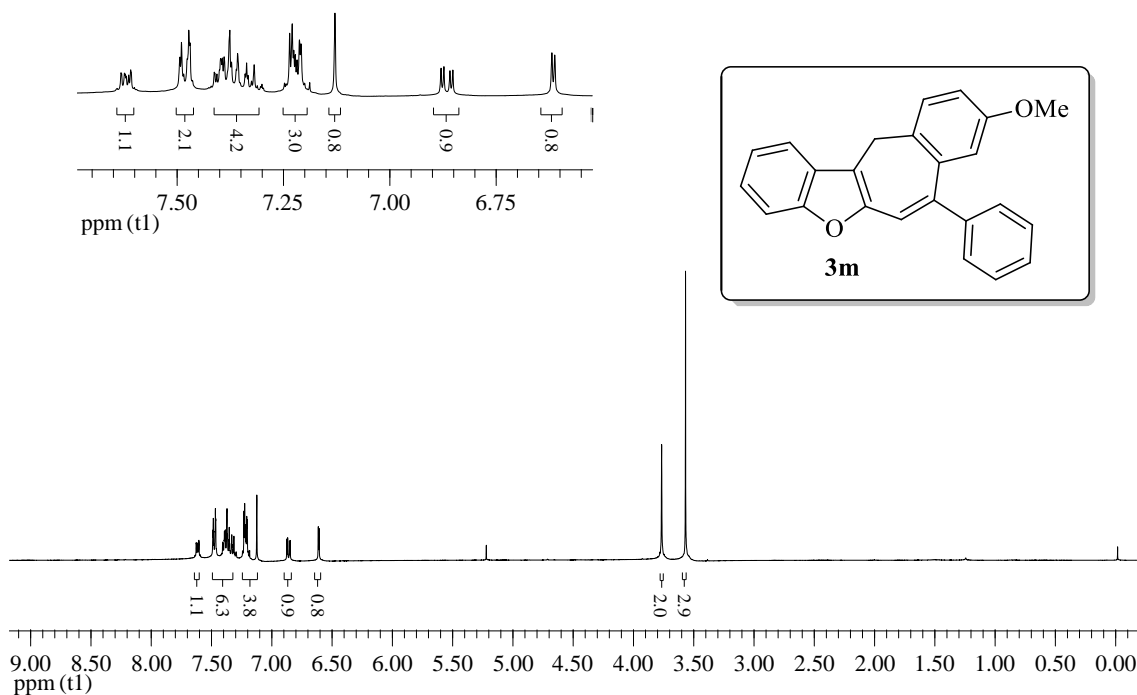
**Figura 75:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



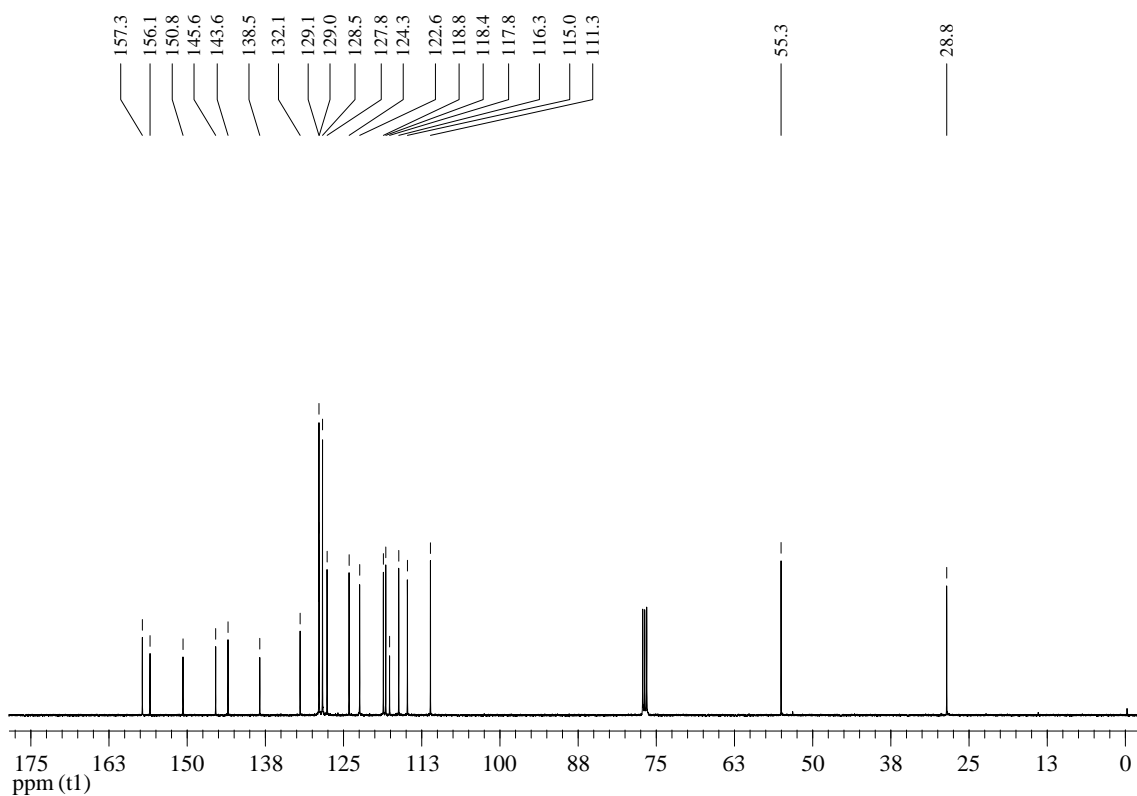
**Figura 76:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **31** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



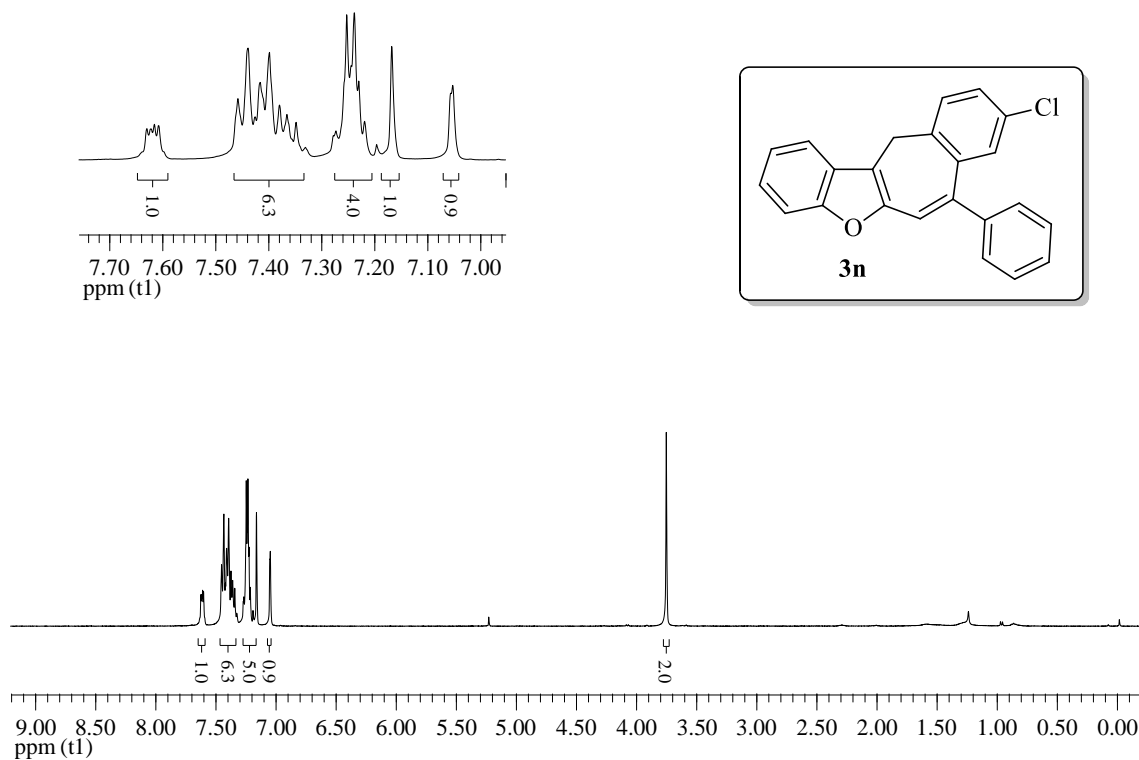
**Figura 77:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **31** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



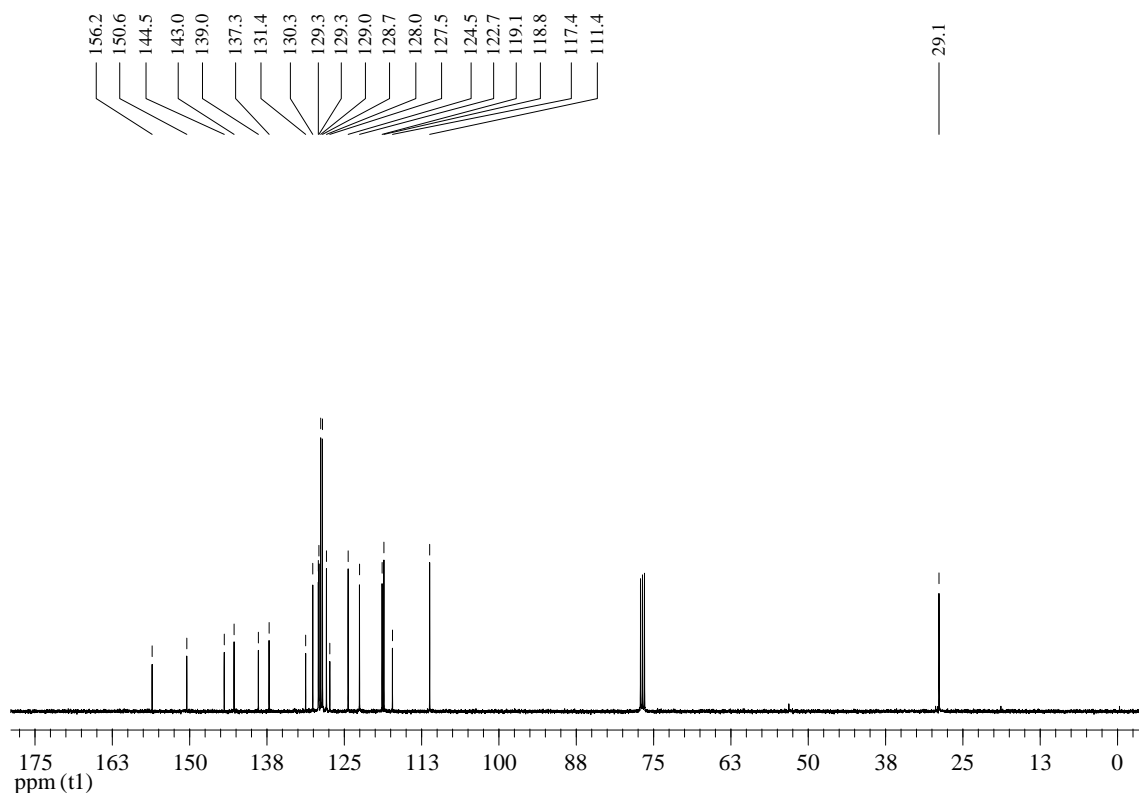
**Figura 78:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



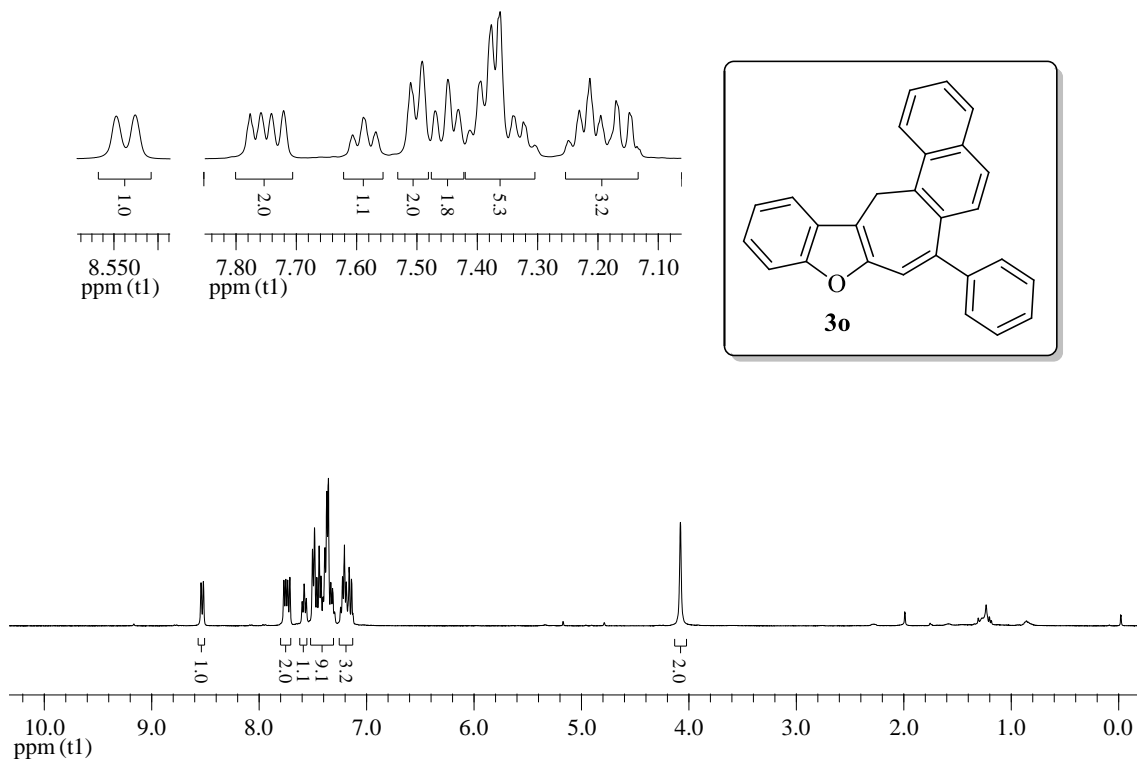
**Figura 79:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



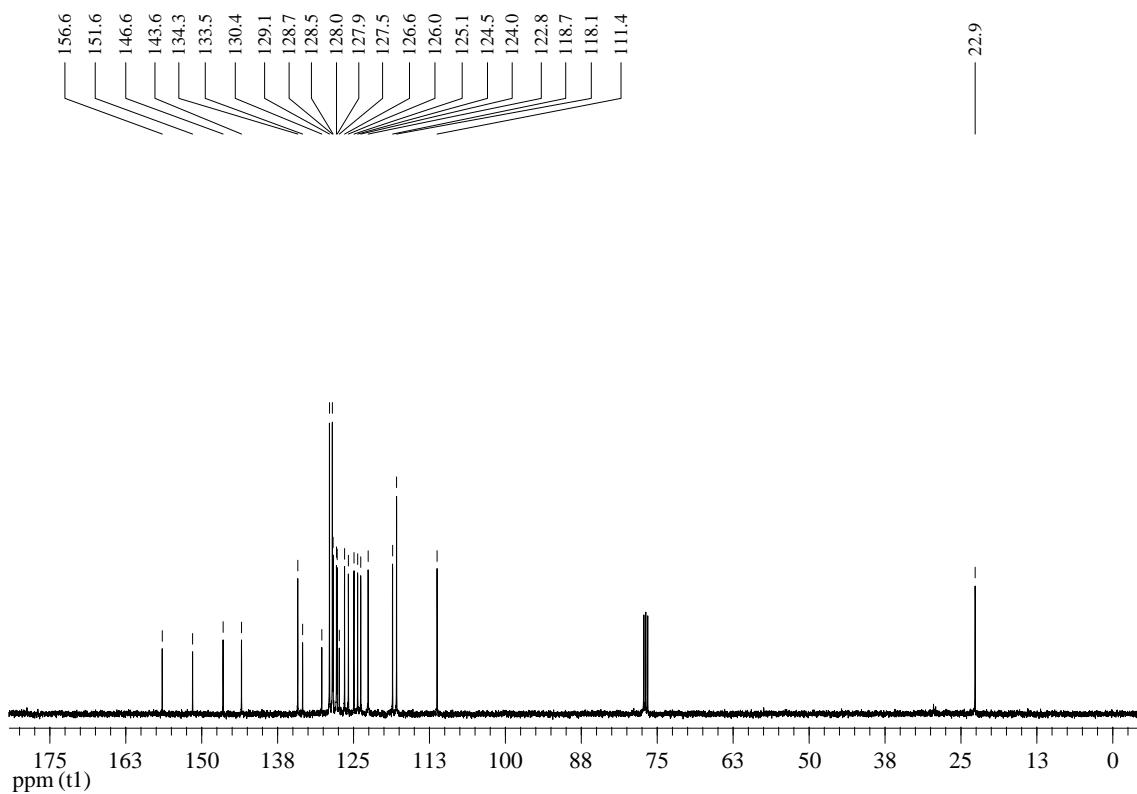
**Figura 80:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



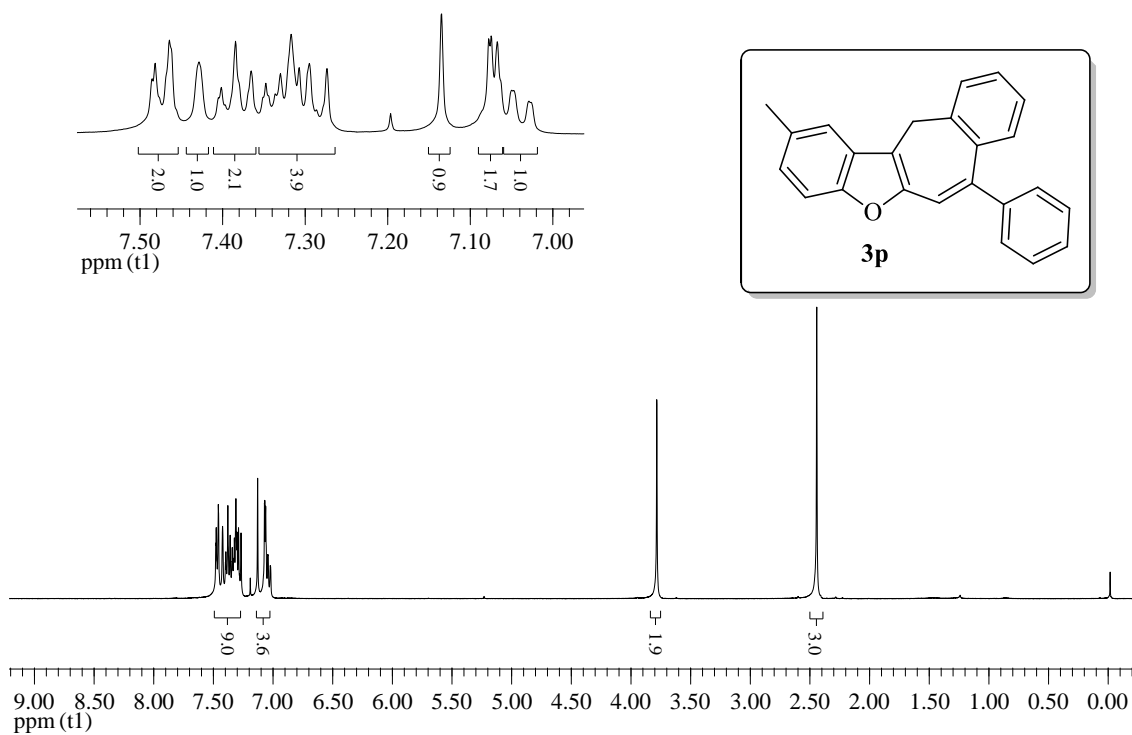
**Figura 81:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



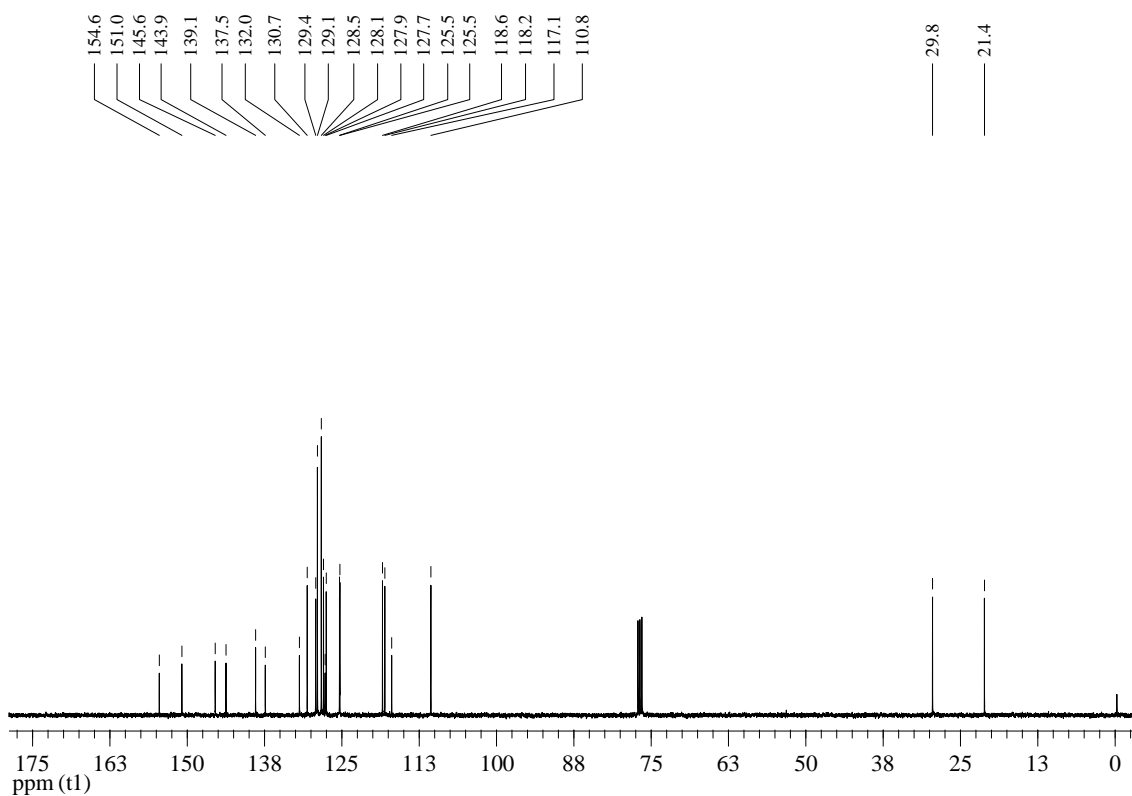
**Figura 82:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



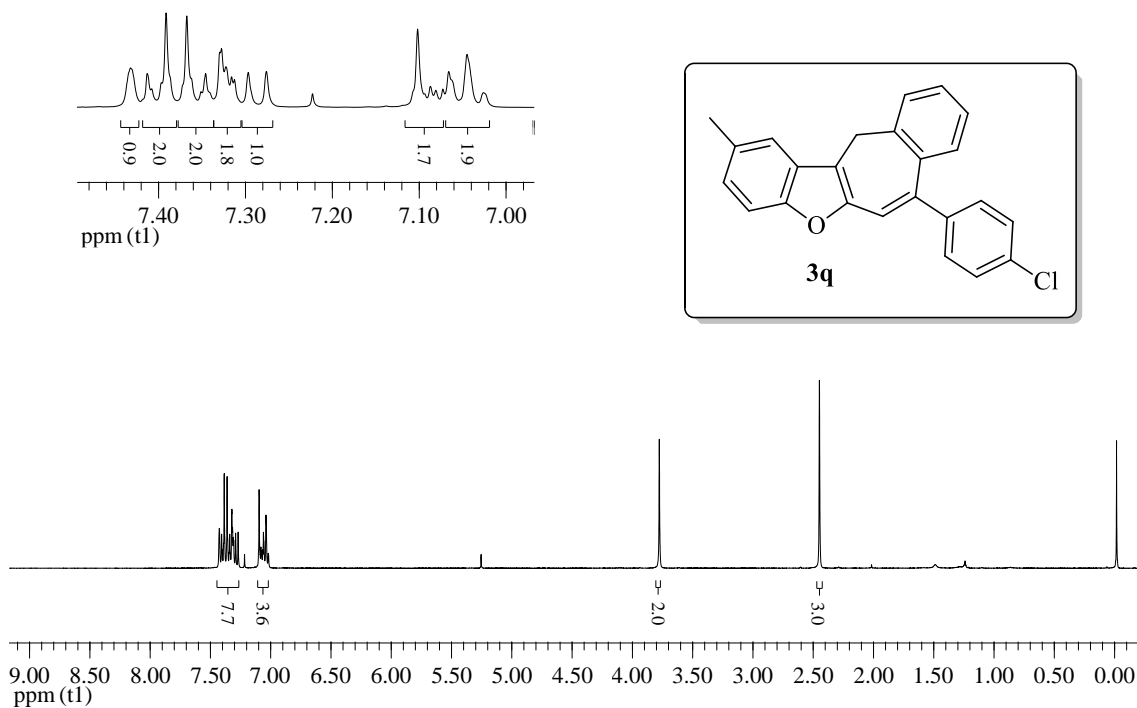
**Figura 83:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



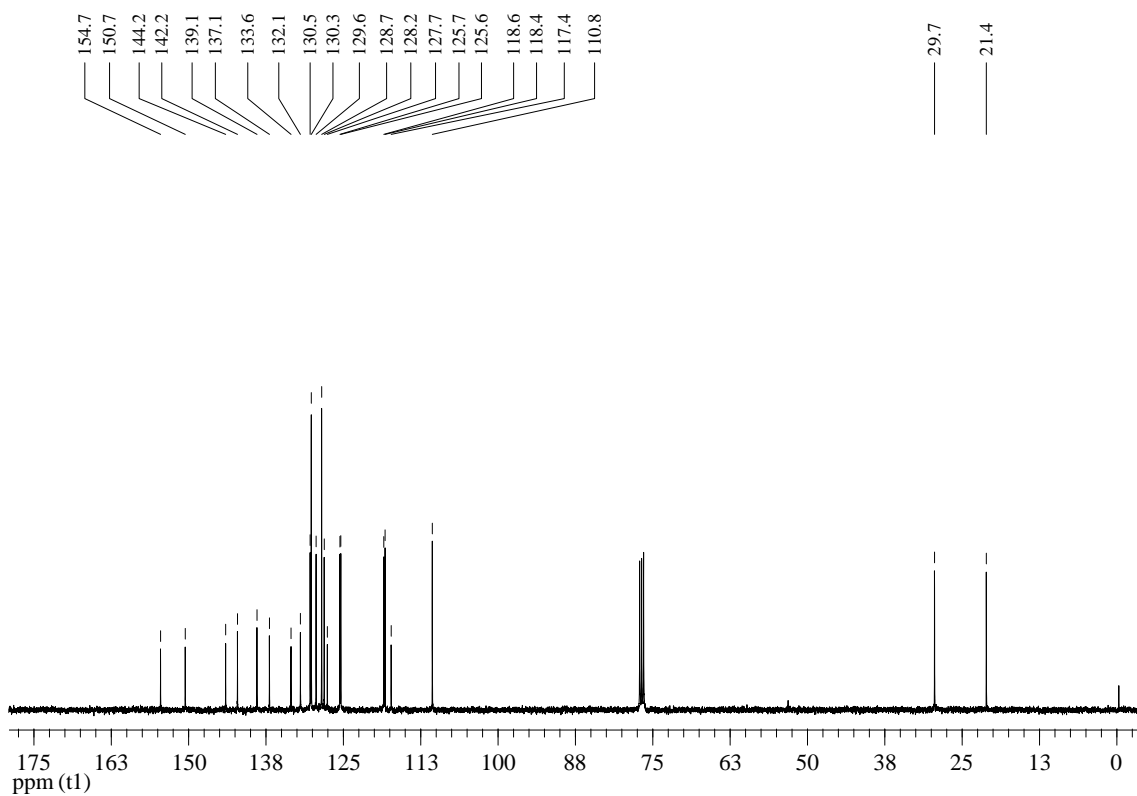
**Figura 84:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura 85:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

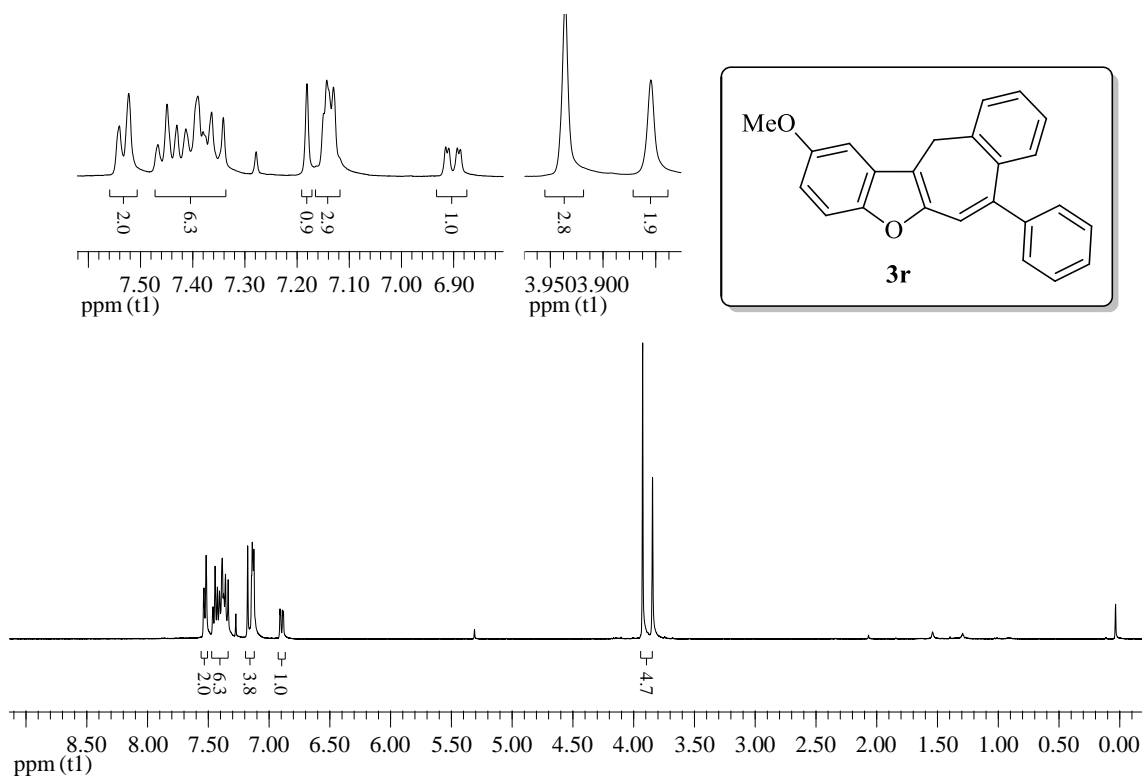


**Figura 86:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

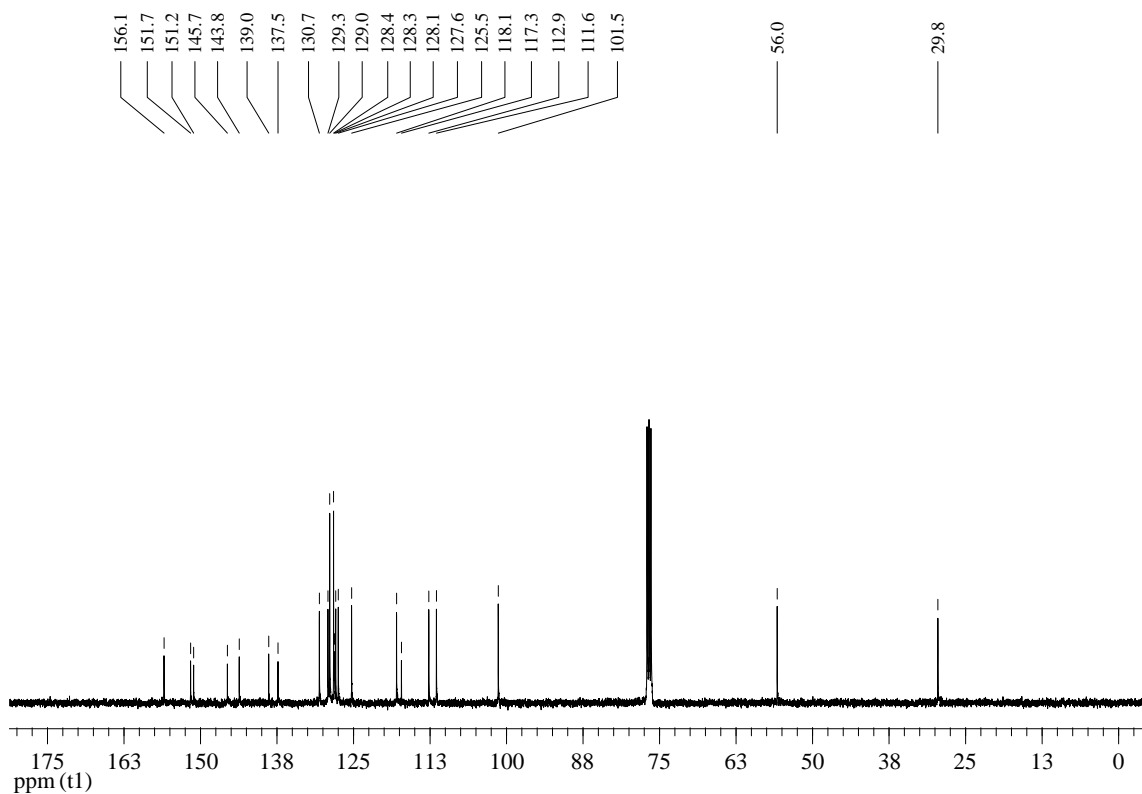


**Figura 87:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

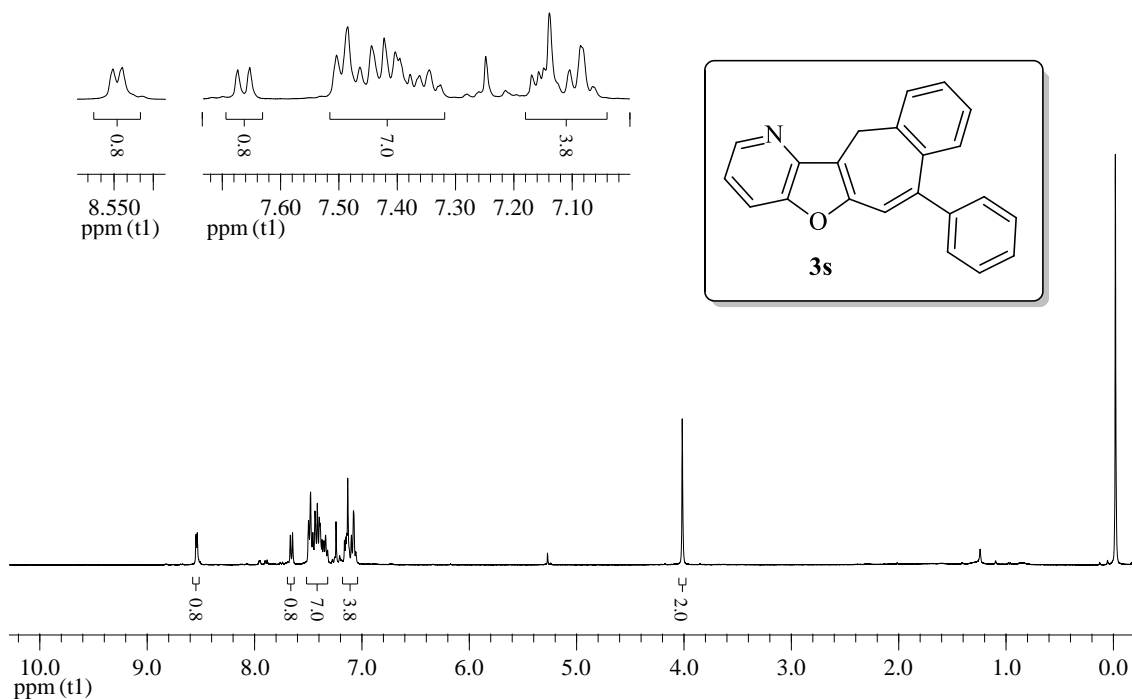




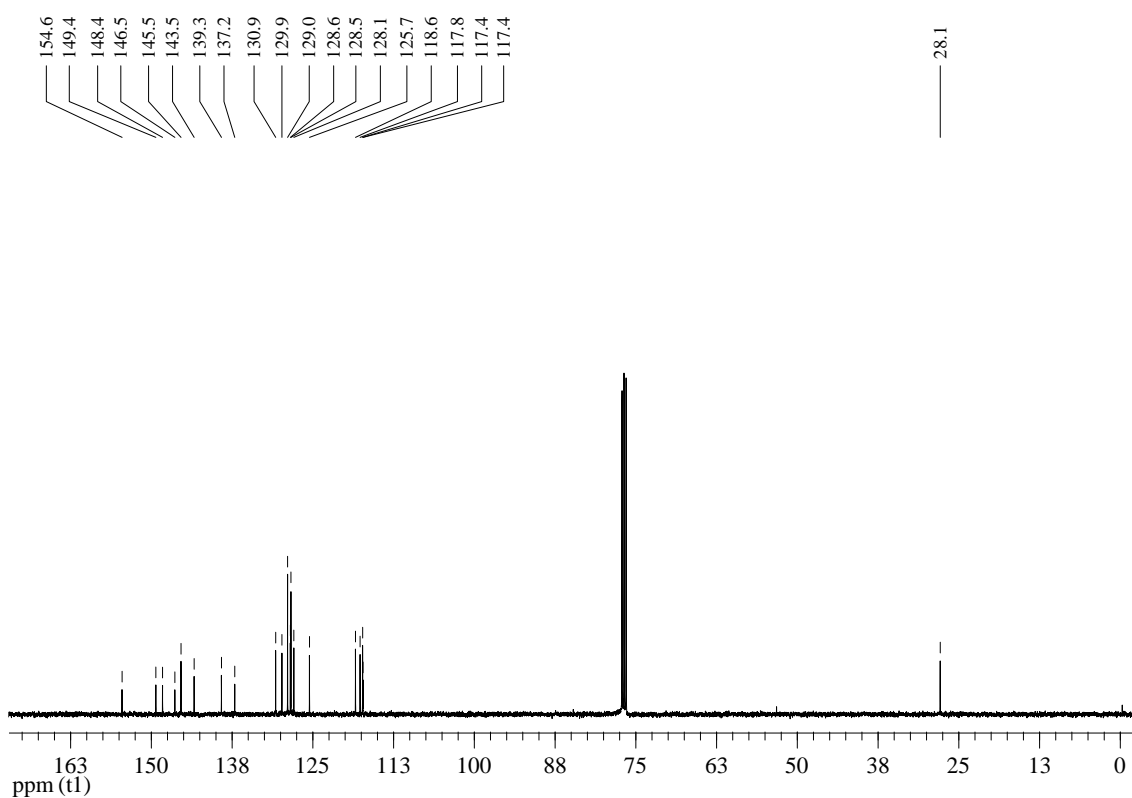
**Figura 88:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



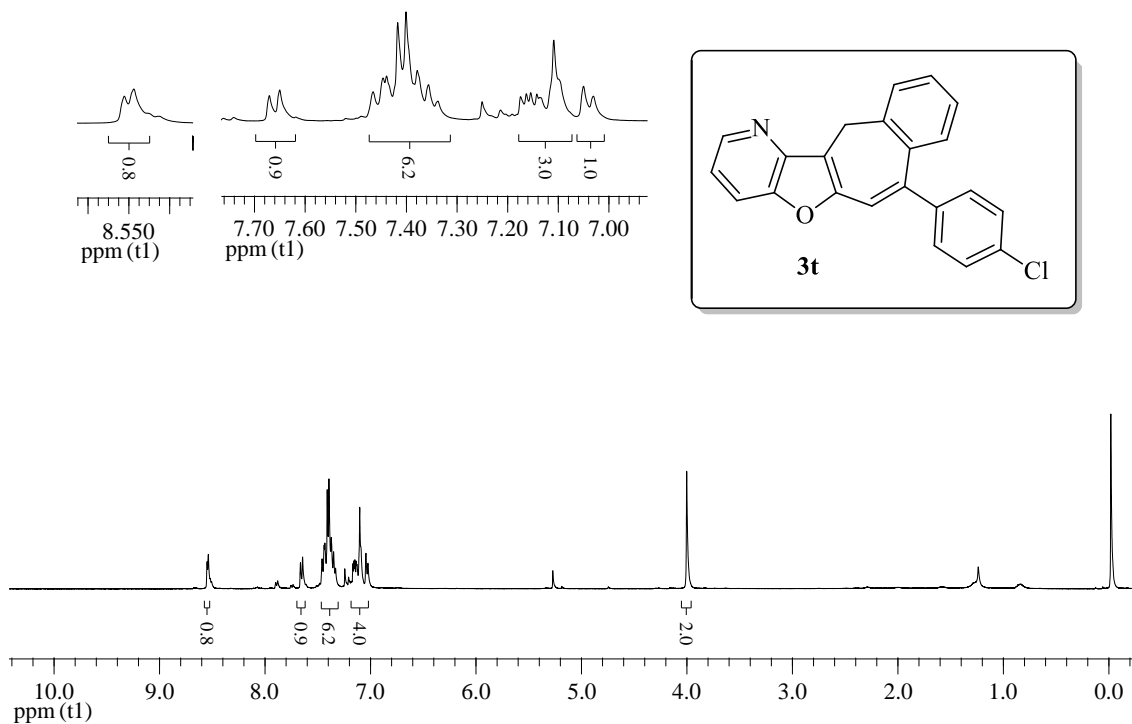
**Figura 89:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



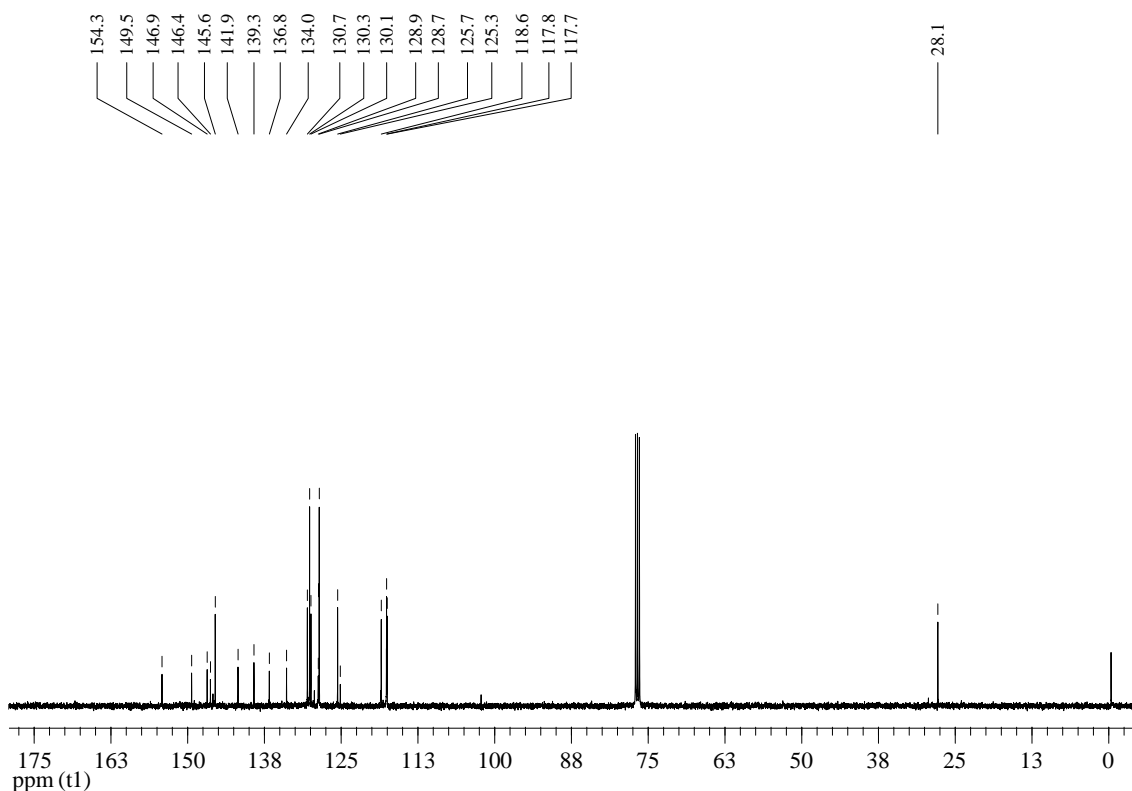
**Figura 90:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



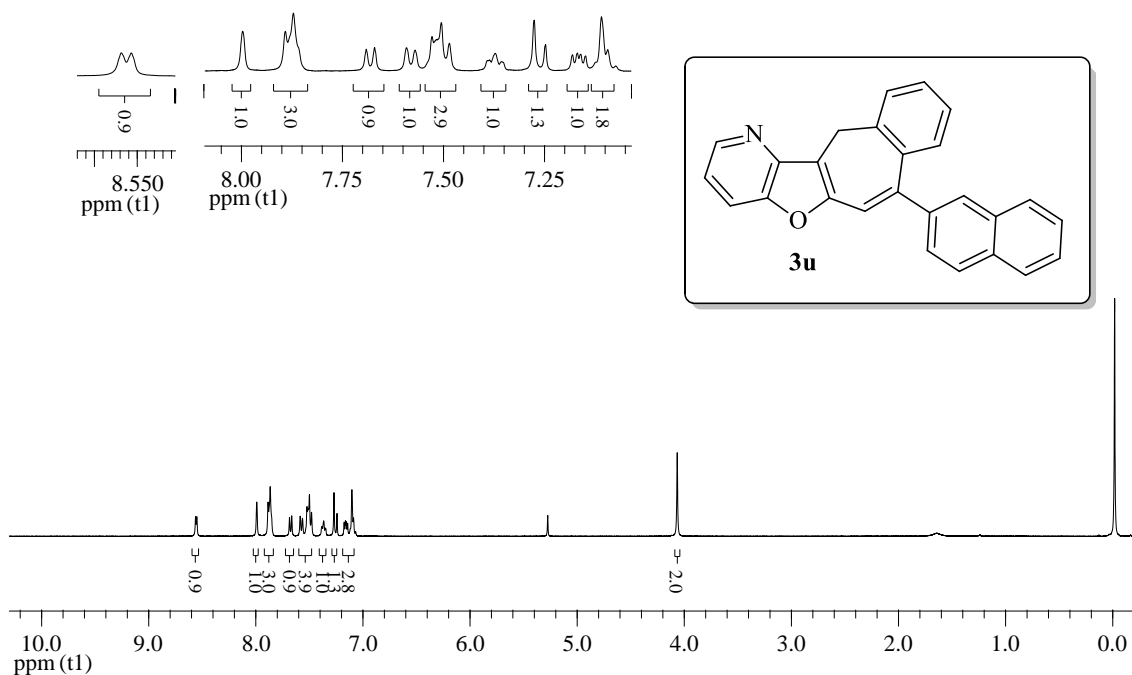
**Figura 91:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



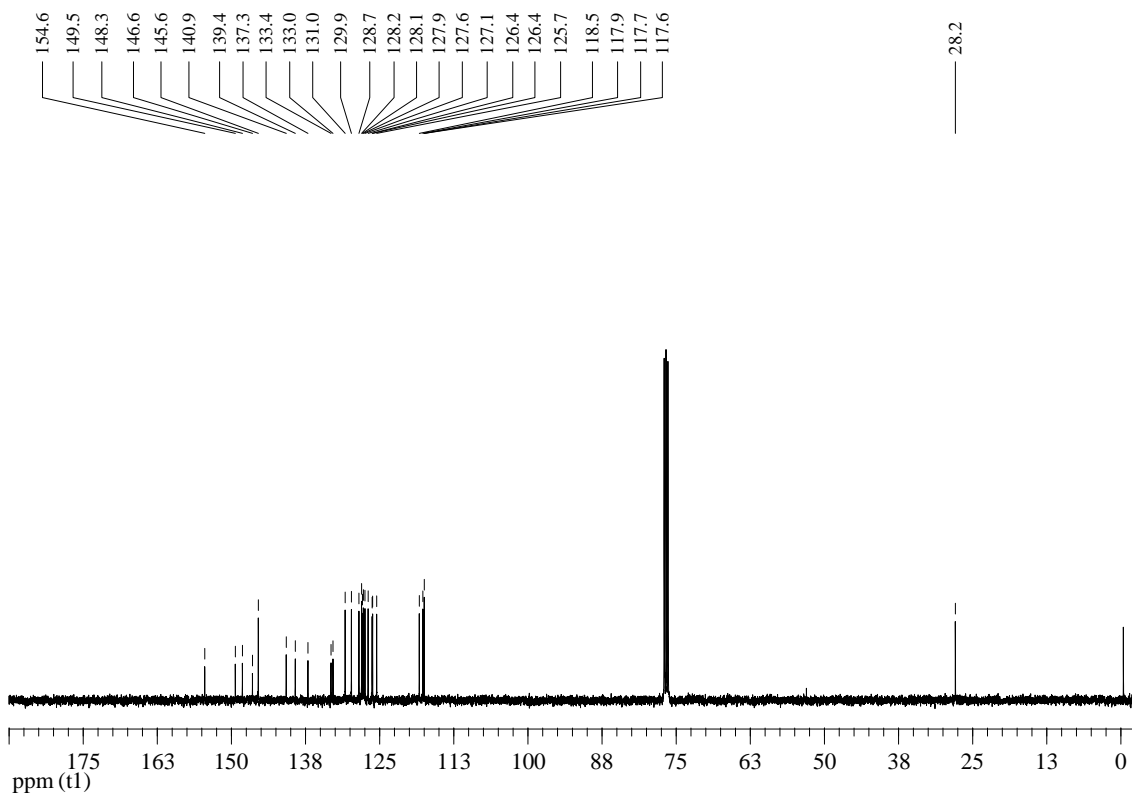
**Figura 92:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3t** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



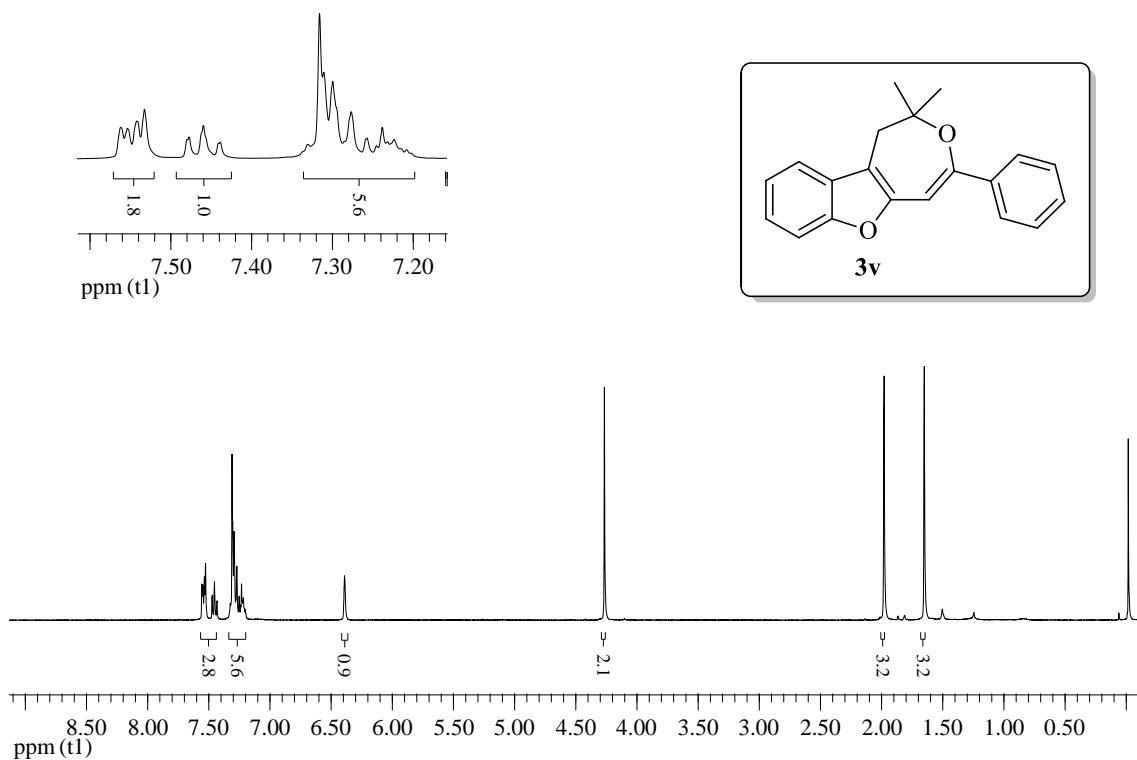
**Figura 93:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3t** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



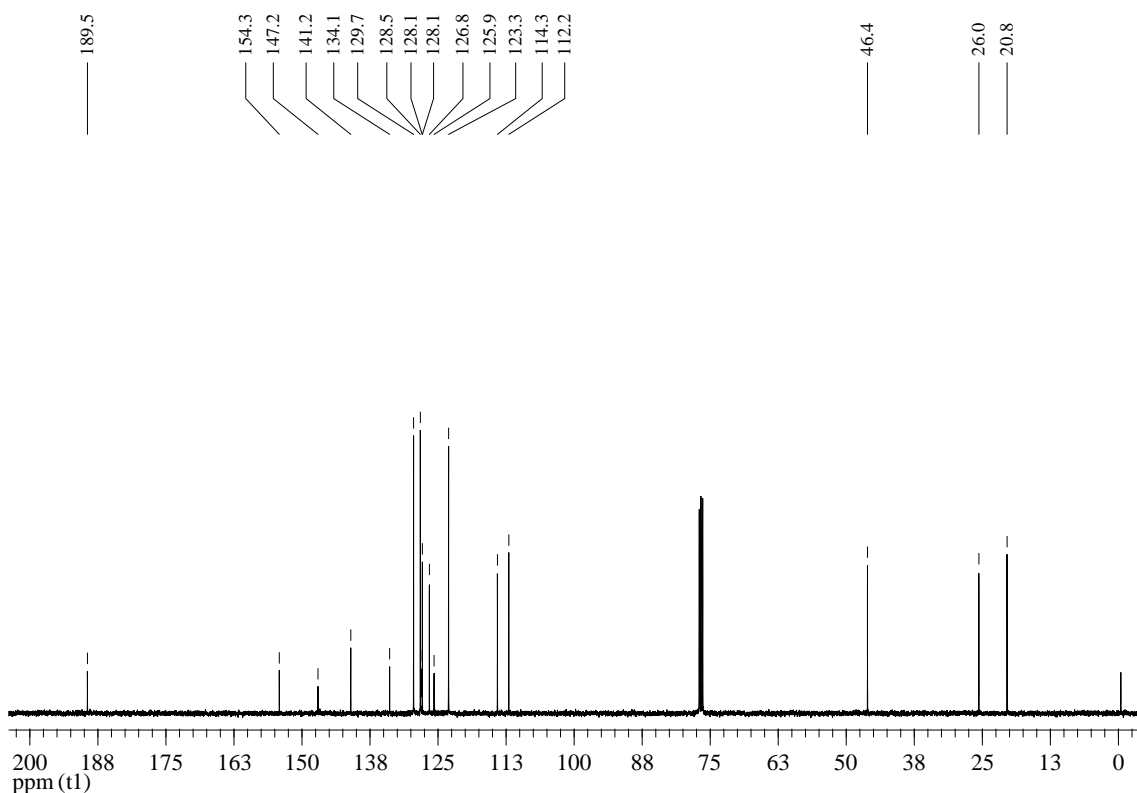
**Figura 94:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3u** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura 95:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3u** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



**Figura 96:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3v** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura 97:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3v** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clayden, J; Greeves, N; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford, 2000.
2. (a) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.***2013**, 22, 1163. (b) Pisani, L.; Barletta, M.; Soto-Otero, R.; Nicolotti, O.; Mendez-Alvarez, E.; Catto, M.; Introcaso, A.; Stefanachi, A.; Cellamare, S.; Altomare, C.; Carotti, A. *J. Med. Chem.***2013**, 56, 2651. (c) Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 110. (d) Choi, M.-J.; Jung, K. H.; Kim, D.; Lee, H.; Zheng, H.-M.; Park, B. H.; Hong, S.-W.; Kim, M.-H.; Hong, S.; Hong, S.-S. *Cancer Lett.***2011**, 306, 190.
3. Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. *Eur. J. Med. Chem.***2008**, 43, 300.
4. Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Özbek, B.; Ötük, G. *Eur. J. Med. Chem.***2005**, 40, 1351.
5. Ebüike, H.; Masubuchi, M.; Liu, P.; Kawasaki, K.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shindoh, H.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***2002**, 12, 607
6. Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *ACS Med. Chem. Lett.***2010**, 1, 290.
7. (a) Meinwald, J. *J. Nat. Prod.***2011**, 74, 305. (b) Manzanaro, S.; Salva, J.; Fuente, J. A. *J. Nat. Prod.***2006**, 69, 1485.
8. Kusumi, T.; Hamada, T.; Hara, M.; Ishitsuka, M. O.; Ginda, H.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2019.

9. Su, J.-Y.; Zhu, Y.; Zeng, L.-M.; Xu, X.-H. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043.
10. Ly, G.; Knorre, A.; Schmidt, T. J.; Pahl, H. L.; Merfort, I. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 33508.
11. Bruder, M.; Haseler, P. L.; Muscarella, M.; Lewis, W.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 353.
12. (a) Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.  
(b) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12877. (c) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamagishi, U.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8670.
13. Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248.
14. Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
15. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.
16. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.
17. Lechel, T.; Dash, J.; Brüdgam, I.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647.
18. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.
19. Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.
20. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.
21. Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.



22. Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6800.
23. Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
24. Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6468.
25. Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.
26. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
27. Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.
28. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.
29. Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862.
30. Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713.
31. Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409.
32. Hu, J.; Wu, L.-Y.; Wang, X.-C.; Hu, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, X.-Y.; Yang, S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 351.
33. Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Huang, K.-S.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9291.
34. (a) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (b) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1529. (c) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952. (d) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni,

G. *Org. Lett.***2008**, *10*, 4983. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.***2007**, *72*, 6726.

35. (a) Wang, Q.; Aparaj, S.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.***2012**, *14*, 1334. (b) Li, S.-R.; Shu, C.-J.; Chen, L.-Y.; Chen, H.-M.; Chen, P.-Y.; Wang, E.-C. *Tetrahedron***2009**, *65*, 8702. (c) Chen, L.-Y.; Li, S.-R.; Chen, P.-Y.; Tsai, I.-L.; Hsu, C.-L.; Lin, H.-P.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. *Tetrahedron Lett.***2009**, *50*, 5748. (d) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.***2007**, *72*, 1347. (e) Kitamura, T.; Takachi, T.; Kawasato, H.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1***1992**, 1969.

36. (a) Kondo, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.***2011**, *133*, 32. (b) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.***2002**, *67*, 7048.

37. Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Pritchard, C. K. S.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G.-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.***2005**, *48*, 5644.

38. Oda, M.; Thanh, N. C.; Ikai, M.; Fujikawa, H.; Nakajima, K.; Kuroda, S. *Tetrahedron***2007**, *63*, 10608.

39. Greene, T.; Wuts, P. *Protective groups in organic synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1998.

40. (a) Jiang, C.-S.; Guo, Y.-W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 728. (b) Gardiner, D. M.; Waring, P.; Holwett, B. *Microbiology***2005**, *151*, 1021.

41. Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.***2011**, *111*, 6513.

42. (a) Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.***1982**, *47*, 5003. (b) Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.***1978**, *100*, 1520.

43. Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.***2013**, *78*, 11017.

44. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.
45. Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.
46. Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.
47. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.