

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

Rafaela Mozzaquatro Gai

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANOS VIA DUPLA  
CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR *t*-BuOK**

Santa Maria, RS  
2016



**Rafaela Mozzaquatro Gai**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANOS VIA DUPLA CICLIZAÇÃO  
INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR *t*-BuOK**

Tese 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 **Doutor em Química**

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS  
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Mozzaquatro Gai, Rafaela  
SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[b]FURANOS VIA DUPLA  
CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR t-BuOK / Rafaela  
Mozzaquatro Gai.- 2016.  
175 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2016


1. Ciclização 2. Benzo[b]furanos 3. Heterociclos I.  
Zeni, Gilson II. Título.

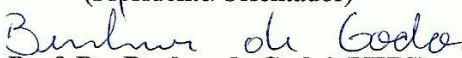
**Rafaela Mozzaquatro Gai**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANOS VIA DUPLA CICLIZAÇÃO  
INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR *t*-BuOK**

Tese 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 **Doutor em Química**

**Aprovado em 23 de setembro de 2016:**

  
**Prof. Dr. Gilson Zeni (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

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

  
**Prof. Dr. Luciano Dornelles (UFSM)**

  
**Prof. Dr. Rogério Aparecido Gariani (UDESC)**

  
**Prof. Dr. Thiago Barcellos da Silva (UCS)**

Santa Maria, RS

2016



*Dedico esta tese ao meu pai Valmor, à minha mãe Inês e à minha irmã Bibiana. É tudo pra  
você. É tudo por vocês.*





*Ao meu orientador GZ. Obrigada pela orientação ao longo de nove anos. Obrigada pelos ensinamentos, pela compreensão, pelo carinho e pela amizade construída.*



*À Cris. Obrigada pelo carinho e pela amizade.*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço muito a todos os meus colegas. Foi muito bom tê-los em minha vida. Aprendi muito com cada um de vocês. Obrigada pela ajuda, pela amizade, pelos cafés, pelas risadas, cantorias, enfim, por tudo.

Agradeço especialmente à Flávia e ao Ricardo, meus “pais científicos”, que muito me ensinaram no período de iniciação científica.

Agradeço também aos meus “filhos científicos”, Thaís e Roberto. Obrigada, obrigada, obrigada! Pela ajuda, pelo carinho, pela amizade.

À Tami e à Kamila. Amigas que tanto me ajudaram e deram apoio em todos os momentos. Muito obrigada!

Aos colegas e amigos do laboratório da Cris pela amizade e parceria.

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



*“Sinto muito, mas não pretendo ser um Imperador. Não é esse o meu ofício. Não pretendo governar ou conquistar quem quer que seja. Gostaria de ajudar – se possível – judeus, o gentio, negros, brancos.*

*Todos nós desejamos ajudar uns aos outros. Os seres humanos são assim. Desejamos viver para a felicidade do próximo – não para o seu infortúnio. Por que havemos de odiar e desprezar uns aos outros? Neste mundo há espaço para todos. A terra, que é boa e rica, pode prover a todas as nossas necessidades.*

*O caminho da vida pode ser o da liberdade e da beleza, porém nos extraviamos. A cobiça envenenou a alma dos homens... levantou no mundo as muralhas do ódio... e tem-nos feito marchar a passo de ganso para a miséria e os morticínios.*

*Criamos a época da velocidade, mas nos sentimos enclausurados dentro dela. A máquina, que produz abundância, tem-nos deixado em penúria. Nossos conhecimentos fizeram-nos céticos; nossa inteligência, empedernidos e cruéis. Pensamos em demasia e sentimos bem pouco.*

*Mais do que de máquinas, precisamos de humanidade. Mais do que de inteligência, precisamos de afeição e doçura. Sem essas virtudes, a vida será de violência e tudo será perdido.*

*[...]”*





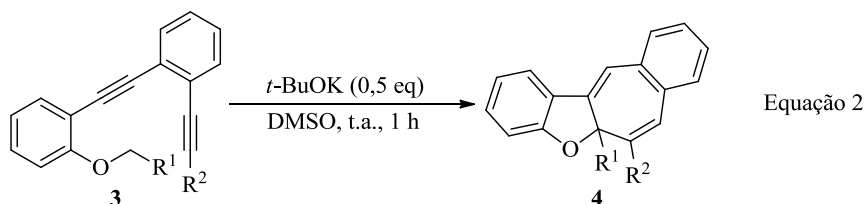
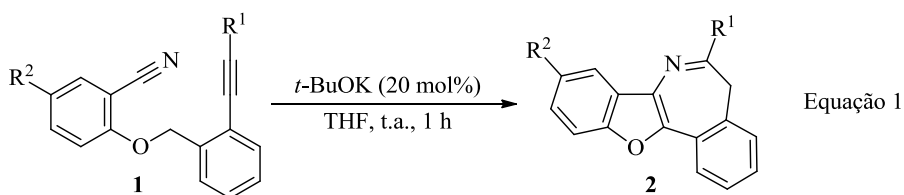
## RESUMO

### SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANOS VIA DUPLA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR *t*-BuOK

AUTORA: Rafaela Mozzaquatro Gai

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

Neste trabalho, relata-se o estudo desenvolvido para a preparação de benzo[*b*]furanos substituídos via processo de dupla ciclização intramolecular aniônica promovido por *t*-BuOK. Primeiramente, uma variedade de 5*H*-benzo[*d*]benzofuro[3,2-*b*]azepinos **2** foi preparada através da reação das 2-((2-etinil)benziloxi)benzonitrilas **1** com quantidades catalíticas de *t*-BuOK (Equação 1). Posteriormente, os arildiinos **3** foram submetidos à reação de carbociclização com *t*-BuOK, o que permitiu a síntese dos 5*aH*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofuranos **4** em bons rendimentos (Equação 2). Ambas metodologias desenvolvidas ocorreram seletivamente através de uma ciclização intramolecular 5-*exo-dig* seguida de uma ciclização 7-*endo-dig*, fornecendo os benzo[*b*]furanos em um procedimento *one pot*.



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



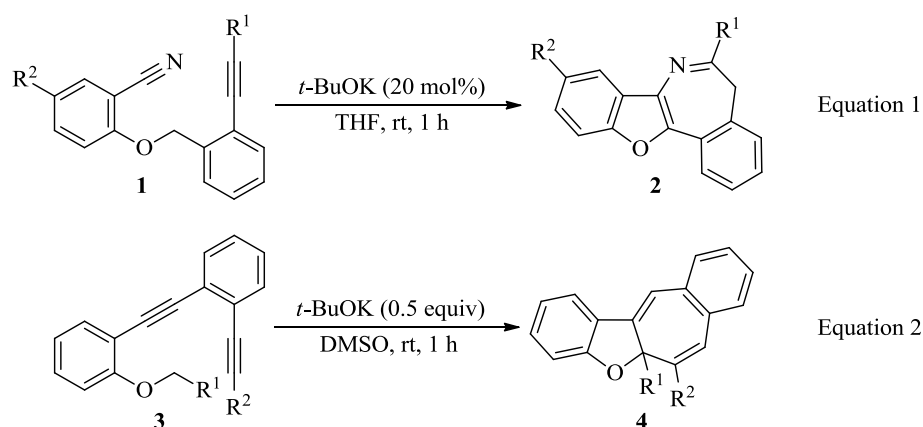
## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF BENZO[*b*]FURANS DERIVATIVES VIA DOUBLE INTRAMOLECULAR CYCLIZATION PROMOTED BY *t*-BuOK

AUTHOR: Rafaela Mozzaquatro Gai

ADVISOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

In this work, we reported the developed study for the preparation of substituted benzo[*b*]furans via double anionic intramolecular cyclization process promoted by *t*-BuOK. Firstly, a variety of 5*H*-benzo[*d*]benzofuro[3,2-*b*]azepines **2** was prepared by the reaction of 2-((2-ethynyl)benzyloxy)benzonitriles **1** with a catalytic amount of *t*-BuOK (Equation 1). Subsequently, the aryldiynes **3** were subjected to carbocyclization reaction promoted by *t*-BuOK, which allowed the synthesis of 5*aH*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]benzofurans **4** in good yields (Equation 2). Both methodologies proceeded selectively through a 5-*exo-dig* intramolecular cyclization followed by a 7-*endo-dig* cyclization furnishing the benzo[*b*]furans in a *one pot* procedure.



**Keywords:** Cyclization. Benzo[*b*]furans. Heterocycles



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas básicas dos calcogenofenos .....	18
Figura 2 – Exemplos de fármacos contendo o núcleo benzofurano em sua estrutura.....	19
Figura 3 – Estrutura molecular da fonte eletrofílica I(coll) <sub>2</sub> PF <sub>6</sub> .....	25
Figura 4 – Estrutura moléculuar da base P <sub>4</sub> - <i>t</i> -Bu .....	34
Figura 5 – Estrutura molecular do PTC .....	36
Figura 6 – Representação ORTEP do composto <b>2a</b> .....	43
Figura 7 – Representação ORTEP do composto <b>4f</b> .....	57
Figura 8 – Representação ORTEP do composto <b>4g</b> .....	57
Figura 9 – Representação ORTEP do composto <b>4m</b> .....	57
Figura 10 – Estrutura do composto <b>2p</b> .....	60
Figura 11 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2p</b> .....	61
Figura 12 – Espectro COSY do composto <b>2p</b> .....	62
Figura 13 – Experimento DEPT 135 do composto <b>2p</b> .....	62
Figura 14 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2p</b> .....	63
Figura 15 – Espectro HMQC do composto <b>2p</b> .....	63
Figura 16 – Expansão do espectro HMQC do composto <b>2p</b> .....	64
Figura 17 – Expansão A do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	64
Figura 18 – Expansão B do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	65
Figura 19 – Expansão C do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	65
Figura 20 – Expansão D do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	66
Figura 21 – Expansão E do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	66
Figura 22 – Expansão F do espectro HMBC do composto <b>2p</b> .....	67
Figura 23 – Estrutura do composto <b>4r</b> .....	67
Figura 24 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4r</b> .....	68
Figura 25 – Espectro COSY do composto <b>4r</b> .....	68
Figura 26 – Espectro DEPT 135 do composto <b>4r</b> .....	69
Figura 27 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4r</b> .....	70
Figura 28 – Espectro HMQC do composto <b>4r</b> .....	70
Figura 29 – Expansão do espectro HMQC do composto <b>4r</b> .....	71
Figura 30 – Expansão A do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	71
Figura 31 – Expansão B do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	72
Figura 32 – Expansão C do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	72
Figura 33 – Expansão D do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	73
Figura 34 – Expansão E do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	73
Figura 35 – Expansão F do espectro de HMBC do composto <b>4r</b> .....	74



Figura 36 – Atribuição dos carbonos C <sub>8</sub> e C <sub>15</sub> do composto <b>4r</b> por HMQC.....	74
Figura 37 – Atribuição dos carbonos C <sub>10</sub> e C <sub>13</sub> do composto <b>4r</b> por HMQC.....	75
Figura 38 – Identificação do carbono quaternário C <sub>7</sub> no espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4r</b> .....	75
Figura 39 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	109
Figura 40 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	110
Figura 41 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	111
Figura 42 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	112
Figura 43 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1e</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	113
Figura 44 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1f</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	114
Figura 45 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1g</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	115
Figura 46 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1h</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	116
Figura 47 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1i</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	117
Figura 48 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1j</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	118
Figura 49 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1k</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	119
Figura 50 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1l</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	120
Figura 51 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1m</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	121
Figura 52 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1n</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	122
Figura 53 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1o</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	123
Figura 54 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1p</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	124
Figura 55 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1q</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	125
Figura 56 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1r</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	126
Figura 57 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1s</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	127
Figura 58 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>1t</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	128
Figura 59 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	129
Figura 60 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	130
Figura 61 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	131
Figura 62 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	132
Figura 63 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2e</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	133
Figura 64 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2f</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	134
Figura 65 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2g</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	135
Figura 66 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2h</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	136
Figura 67 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2i</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	137
Figura 68 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2j</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	138
Figura 69 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	139
Figura 70 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2l</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	140
Figura 71 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2m</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	141
Figura 72 – Espectros de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) e <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>2n</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	142





Figura 73 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	143
Figura 74 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	144
Figura 75 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	145
Figura 76 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	146
Figura 77 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	147
Figura 78 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	148
Figura 79 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	149
Figura 80 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	150
Figura 81 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	151
Figura 82 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	152
Figura 83 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	153
Figura 84 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	154
Figura 85 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	155
Figura 86 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	156
Figura 87 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4m</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	157
Figura 88 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4n</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	158
Figura 89 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4o</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	159
Figura 90 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4p</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	160
Figura 91 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4q</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	161
Figura 92 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4r</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	162
Figura 93 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4s</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	163
Figura 94 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4t</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	164
Figura 95 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>4u</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	165



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese das (2-(alquínil)-benziloxi)benzonitrilas <b>1</b> .....	40
Tabela 2 – Efeito dos diferentes parâmetros reacionais na preparação do benzofuroazepino <b>2a</b> .....	43
Tabela 3 – Síntese dos benzofuroazepinos <b>2</b> .....	45
Tabela 4 – Efeito dos diferentes parâmetros reacionais na preparação do cicloheptabenzofurano <b>4a</b> ..	53
Tabela 5 – Síntese dos cicloheptabenzofuranos <b>4</b> .....	56



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Bmim – 1-butil-3-metilimidazólio

BQ – 1,4-benzoquinona

C<sub>2</sub>OHmim – 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilimidazólio

coll – do inglês 2,4,6-collidine, 2,4,6-colidina

DBU – 1,8-diazabicycloundec-7-eno

DCE – dicloroetano

DMA – dimetilacetamida

DMSO – dimetilsulfóxido

DMF – dimetilformamida

dppf – do inglês 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno

NIS – *N*-iodosuccinimida

ORTEP – oak ridge thermal ellipsoid plot

PTC – do inglês phase-transfer catalyst, catalisador de transferência de fase

PTSA – do inglês *p*-toluenesulfonic acid, ácido *p*-toluenossulfônico

t.a. – temperatura ambiente

TEA – trietilamina

TEMPO – 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi

TFA – trifluoroacetato

THF – tetrahidrofurano



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
2.1 SÍNTESE DE BENZO[ <i>b</i> ]FURANOS VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR .....	21
2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados.....	21
2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição.....	26
2.2 SÍNTESE DE BENZO[ <i>b</i> ]FURANOS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR BASE .....	32
2.3 SÍNTESE DE BENZO[ <i>b</i> ]FURANOS VIA REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR .....	34
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	39
3.1 SÍNTESE DOS BENZOFUROAZEPINOS 2.....	40
3.1.1 Síntese das (2-(alquil)-benziloxi)benzônitrilas 1.....	40
3.1.2 Otimização das condições reacionais para síntese do benzofuroazepino 2a.....	42
3.1.3 Síntese dos benzofuroazepinos 2 catalisada por <i>t</i> -BuOK.....	44
3.1.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização.....	50
3.2 SÍNTESE DOS CICLOHEPTABENZOFURANOS 4 .....	51
3.2.1 Síntese dos arildiinos 3 .....	52
3.2.2 Otimização das condições reacionais para síntese do cicloheptabenzofurano 4a.....	53
3.2.3 Síntese dos cicloheptabenzofuranos 4 promovida por <i>t</i> -BuOK.....	54
3.2.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização em cascata dos arildiinos 3 .....	57
3.3 ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS DE RMN DOS COMPOSTOS 2p E 4r.....	59
3.3.1 Atribuição dos sinais de RMN do benzofuroazepino 2p.....	60
3.3.2 Atribuição dos sinais de RMN do cicloheptabenzofurano 4r .....	67
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	77
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	79
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	79
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	79
5.1.2 Espectrometria de massas.....	79
5.1.3 Solventes e reagentes .....	79
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	80





<b>5.2.1 Procedimento geral para a preparação das (2-(alquil)-benziloxi)benzônitrilas 1a, 1m e 1n.....</b>	<b>80</b>
<b>5.2.2 Procedimento geral para a preparação das (2-(alquil)-benziloxi)benzônitrilas 1b-1, 1o-q e 1s-t .....</b>	<b>81</b>
<b>5.2.3 Procedimento geral para a preparação da (2-(alquil)-benziloxi)benzônitrila 1r ..</b>	<b>89</b>
<b>5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos benzofuroazepinos 2a-2t.....</b>	<b>90</b>
<b>5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos cicloheptabenzofuranos 4a-v.....</b>	<b>98</b>
<b>5.3 ESPECTROS .....</b>	<b>109</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO.....</b>	<b>171</b>



## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Diversos compostos de ocorrência natural, moléculas biologicamente ativas e fármacos atualmente comercializados possuem núcleos heterocíclicos em sua estrutura.<sup>1</sup> Além disso, compostos heterocíclicos também têm aplicações importantes em síntese orgânica, atuando como organocatalisadores,<sup>2</sup> intermediários sintéticos<sup>3</sup> e auxiliares quirais ou ligantes de metais em catálise assimétrica.<sup>4</sup> Assim, heterociclos ocupam uma posição central na química orgânica e muitas metodologias visando a síntese de heterociclos ou o melhoramento das sínteses já existentes são relatadas atualmente.<sup>5</sup>

Os sistemas heterocíclicos podem ser divididos em quatro grupos distintos: heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Calcogenofenos, por sua vez, são compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um átomo de calcogênio como heteroátomo. Esta classe é constituída pelo furano, tiofeno, selenofeno, telurofeno e seus benzo derivados (Figura 1).

Dentre os calcogenofenos, o núcleo benzofurano tem recebido considerável atenção em síntese orgânica devido, principalmente, às suas potentes ações biológicas. Atividades farmacológicas diversas, tais como analgésica,<sup>6</sup> antiparasitária,<sup>7</sup> antimicrobiana,<sup>8</sup> anti-inflamatória,<sup>9</sup> antioxidante,<sup>10</sup> antidepressiva,<sup>11</sup> antitumoral,<sup>12</sup> entre muitas outras, são atribuídas à derivados de benzofuranos.

<sup>1</sup> (a) Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7. (b) Ali, N. A. S.; Dar, A. B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1792. (c) Keri, R. S.; B. S., S.; Nagaraja, B. M.; Santos, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 257. (d) Naik, R.; Harmalkar, D. S.; Xu, X.; Jang, K.; Lee, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 379. (e) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207. (f) Joule, J. A. e Mills, K. em *Heterocyclic Chemistry*. 5ª edição. Willey. 2010. 689 p.

<sup>2</sup> Fèvre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142.

<sup>3</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.

<sup>4</sup> (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 853. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9922.

<sup>5</sup> (a) Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1575. (b) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323. (c) Elwahy, A. H. M.; Shaaban, M. R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75659. (d) Guo, X.-X.; Gu, D.-W.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.

<sup>6</sup> Xie, Y.-S.; Kumar, D.; Bodduri, V. D. V.; Tarani, P. S.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y.; Jang, K.; Shin, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2796.

<sup>7</sup> Thévenin, M.; Thoret, S.; Grellier, P.; Dubois, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4885.

<sup>8</sup> Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Özbek, B.; Ötük, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351.

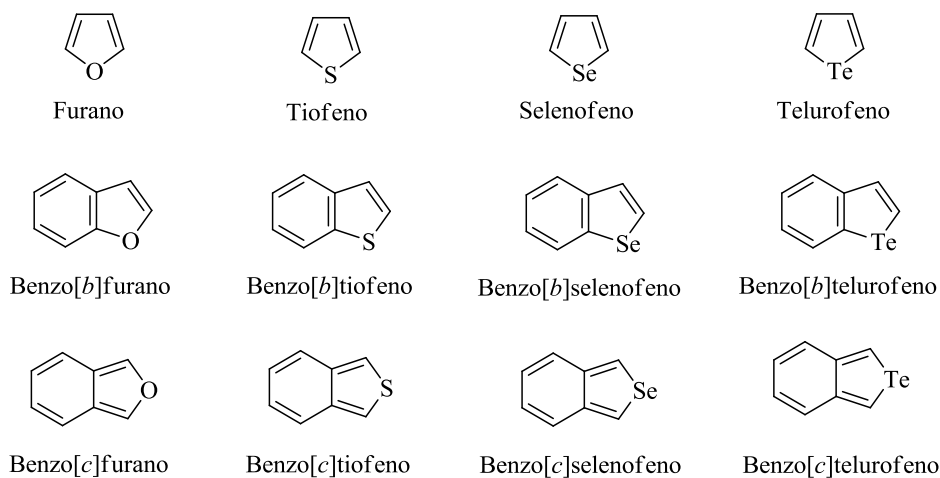
<sup>9</sup> Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 110.

<sup>10</sup> (a) Rangaswamy, J.; Kumar, H. V.; Harini, S. T.; Naik, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4773. (b) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1163.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> (a) 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. (b) Swamy, P. M. G.; Prasad, Y. R.; Ashvini, H. M.; Giles, D.; Shashidhar, B. V.; Agasimundin, Y. S. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3437. (c) Yang, Y.-R.; Wei, J.-L.; Mo, X.-F.;

Figura 1 – Estruturas básicas dos calcogenofenos



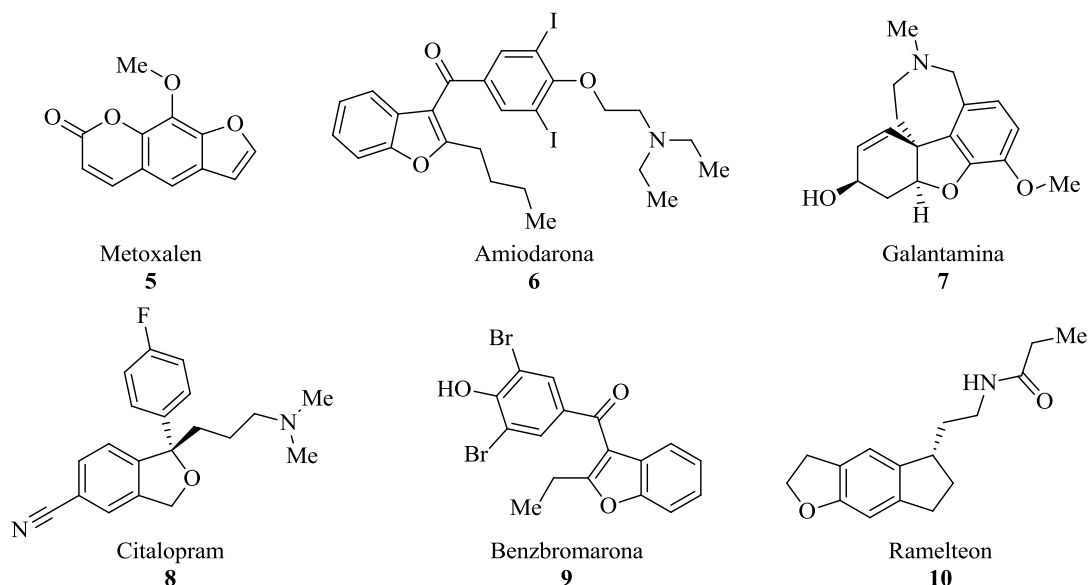
O núcleo benzofurano tem ocorrência disseminada na natureza e muitos dos benzofuranos naturais têm interessantes propriedades fisiológicas, farmacológicas e tóxicas.<sup>13</sup> Além disso, muitas drogas clinicamente aprovadas e mundialmente consumidas contêm o núcleo benzofurano em sua estrutura. Alguns exemplos são os fármacos Metoxalen (utilizado no tratamento do vitiligo), Amiodarona (um agente antiarrítmico), Galantamina (utilizado no tratamento da doença de Alzheimer), Citalopram (um antidepressivo), Benzbromarona (empregado no tratamento de gota) e Ramelteon (usado no tratamento da insônia), cujas estruturas são mostradas na Figura 2.

Dentre as metodologias sintéticas existentes para a formação de benzo[b]furanos, reações de ciclização intramolecular de *o*-alquinilfenóis ou *o*-alquiniléteres com formação de ligação carbono-oxigênio, promovidas por agentes halogenados, metais de transição ou bases, são as mais comumente empregadas. A ciclização intramolecular envolvendo a formação de ligação carbono-carbono para a síntese de benzo[b]furanos também é descrita, mas esta metodologia é menos explorada.

Yuan, Z.-W.; Wang, J.-L.; Zhang, C.; Xie, Y.-Y.; You, Q.-D.; Sun, H.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2713. (d) Kwiecień, H.; Goszczyńska, A.; Rokosz, P. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 879.

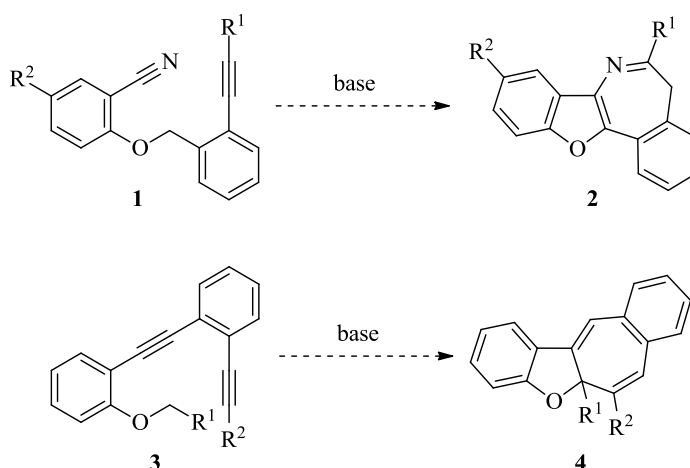
<sup>13</sup> (a) La Clair, J. J.; Rheingold, A. L.; Burkart, M. D. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2045. (b) Liu, Y.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2152. (c) Othman, N.; Pan, L.; Mejin, M.; Voong, J. C. L.; Chai, H.; Pannell, C. M.; Kinghorn, A. D.; Yeo, T. C. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 784.

Figura 2 – Exemplos de fármacos contendo o núcleo benzofurano em sua estrutura



Tendo em vista a importância de compostos contendo o núcleo benzofurano, e devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de calcogenofenos,<sup>14</sup> neste estudo planejou-se a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos fundidos a anéis de sete membros via processo de dupla ciclização intramolecular promovido por base, sob condições brandas, na ausência de metais de transição (Esquema 1).

Esquema 1



<sup>14</sup> (a) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952. (b) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (c) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972. (d) Grimaldi, T. B.; Godoi, B.; Roehrs, J. A.; Sperança, A.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2646. (e) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12470. (f) Casola, K. K.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7702.

Para um melhor entendimento, esta tese está dividida em três partes: revisão da literatura, apresentação e discussão dos resultados e parte experimental. Na revisão da literatura serão relatadas as principais metodologias existentes para a obtenção de benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular, ciclização intramolecular promovida por base e carbociclização. Na segunda parte serão apresentados e discutidos os resultados obtidos com a realização do presente estudo. Por fim, na parte experimental serão descritos os procedimentos experimentais empregados e expostos os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) de alguns substratos utilizados e dos produtos obtidos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

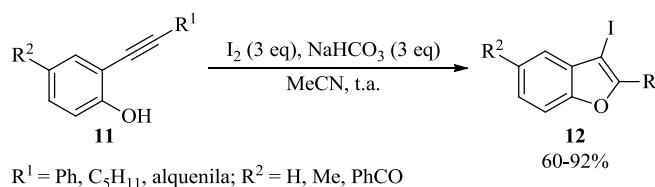
### 2.1 SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR

#### 2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados

Metodologias de ciclização eletrofílica intramolecular com compostos contendo um nucleófilo – átomos de O, N, S, Se e Te, por exemplo – próximo a uma ligação tripla, promovidas por espécies eletrofílicas de halogênios – I<sub>2</sub>, ICl e Br<sub>2</sub>, por exemplo – têm sido amplamente utilizadas para a obtenção de heterociclos altamente funcionalizados, incluindo benzo[*b*]furanos.<sup>15</sup>

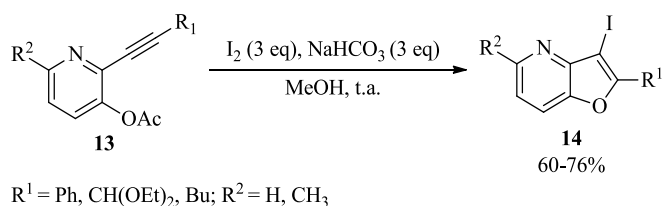
A iodociclização *5-endo-dig* de *o*-alquinilfenóis para a síntese de 3-iodobenzo[*b*]furanos foi desenvolvida por Arcadi e colaboradores em 1999.<sup>16</sup> Esta metodologia permitiu o uso de grupos arila, vinila e alquila no substituinte R<sup>1</sup> e forneceu os produtos desejados **12** em rendimentos que variaram de 60-92% (Esquema 2).

Esquema 2



O mesmo grupo também relatou o uso de *o*-acetoxialquinilpiridinas como precursores dos 3-iodobenzo[*b*]furanos **14** via iodociclização (Esquema 3).<sup>17</sup>

Esquema 3



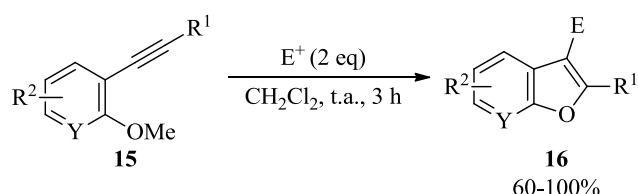
<sup>15</sup> Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

<sup>16</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

<sup>17</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.

Yue e colaboradores sintetizaram os benzo[*b*]furanos **16** via ciclização eletrofílica de *o*-alquinilânísóis (Esquema 4).<sup>18</sup> Diferentes espécies eletrofílicas de iodo e selênio puderam ser empregadas eficientemente.

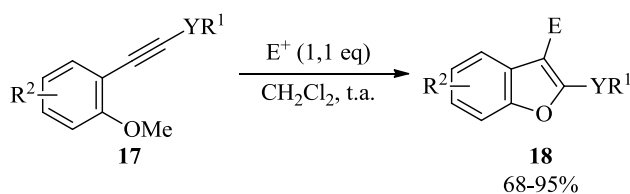
Esquema 4



$\text{R}^1 = \text{Ph, ciclohexenila, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-AcOC}_6\text{H}_4$   
 $\text{R}^2 = \text{H, 4-MeO, 4-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-CH}_3$   
 $\text{Y} = \text{CH, N; E}^+ = \text{ICl, I}_2, \text{PhSeCl, } p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCl}$

Alguns anos após o trabalho de Yue, Zeni e colaboradores desenvolveram a síntese dos 2-calcogeno-3-substituídosbenzo[*b*]furanos **18**, via ciclização eletrofílica dos 2-calcogenoalquinilânísóis **17**, utilizando diferentes fontes eletrofílicas, tais como,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$  e  $\text{PhSeBr}$  (Esquema 5).<sup>19</sup>

Esquema 5



$\text{R}^1\text{Y} = \text{PhSe, 3-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se, 4-MeOC}_6\text{H}_4\text{Se, BuSe, PhS, MeS}$   
 $\text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{OMe, F; E}^+ = \text{I}_2, \text{PhSeBr, Br}_2$

Já em 2011, Xu e colaboradores<sup>20</sup> desenvolveram uma metodologia alternativa para a síntese de 3-calcogenobenzo[*b*]furanos via ciclização 2-alquinilânísóis promovida por iodo e dissulfetos ou disselenetos de diorganoíla (Esquema 6). O principal avanço deste trabalho foi que a formação da espécie eletrofílica de calcogênio  $\text{R}^3\text{YI}$  **21** ocorre *in situ*, pela reação entre dicalcogeneto de diorganoíla e iodo (Esquema 7).

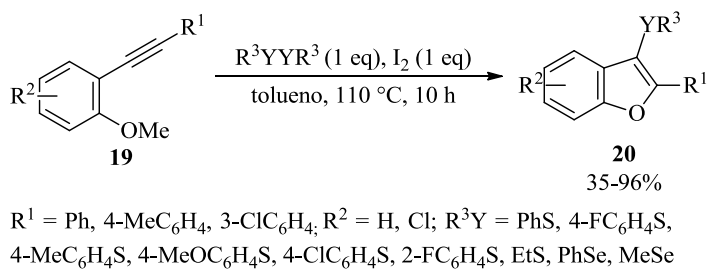
<sup>18</sup> Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.

<sup>19</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.

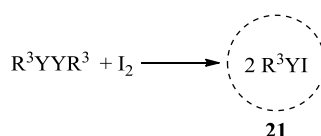
<sup>20</sup> Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 6800.



Esquema 6

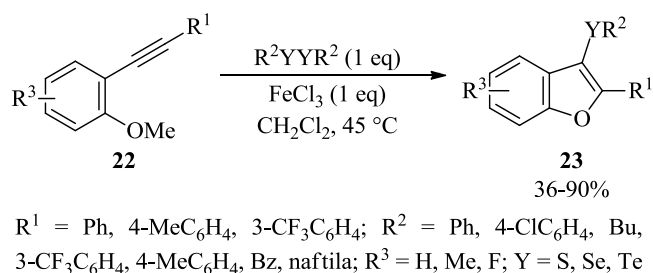


Esquema 7



O grupo de Zeni e colaboradores também descreveu um protocolo para a síntese de 3-calcogenobenzo[*b*]furanos, no qual a formação da espécie eletrofílica de calcogênio ocorre *in situ* (Esquema 8).<sup>21</sup> A reação entre FeCl<sub>3</sub> e dicalcogenetos de diorganoíla levou à formação da espécie eletrofílica de calcogênio que promoveu a reação de ciclização. A metodologia permitiu o uso de dissulfetos, disselenetos e diteluretos de diorganoíla como agentes ciclizantes.

Esquema 8



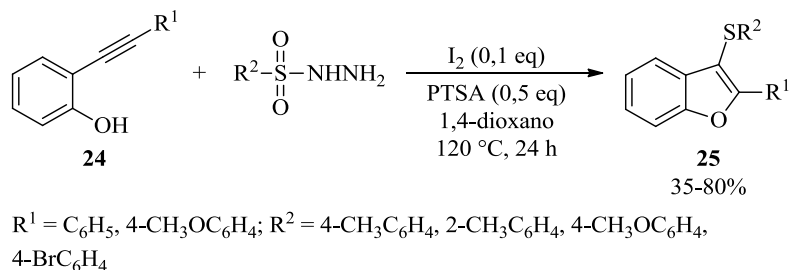
O uso de sulfonil-hidrazidas como agente de sulfenilação para a síntese dos 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos **25** foi recentemente relatado na literatura (Esquema 9).<sup>22</sup> As sulfonil-hidrazidas surgem como alternativa ao uso de dissulfetos de diorganoíla. Estas são sólidos facilmente acessíveis, estáveis e inodoros. Segundo descrição dos autores, a formação

<sup>21</sup> Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

<sup>22</sup> Zhao, X.; Zhang, L.; Lu, X.; Li, T.; Lu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2918.

da espécie eletrofílica de enxofre ocorre pela reação da sulfonil-hidrazida com iodo (Esquema 10).

Esquema 9



Esquema 10



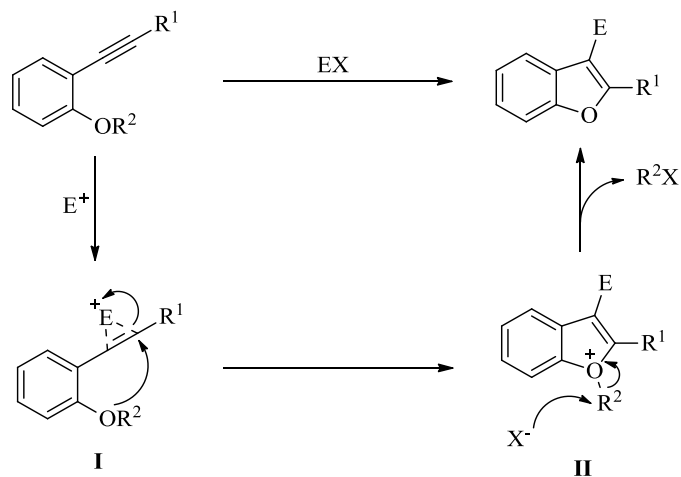
As reações de ciclização intramolecular promovidas por espécies eletrofílicas para a síntese de benzo[*b*]furanos ocorrem em três etapas (Esquema 11):

1ª Etapa: Coordenação do eletrófilo com a ligação tripla, formando o intermediário **I**;

2ª Etapa: Ataque *anti* do átomo de oxigênio ao intermediário **I**, formando **II**;

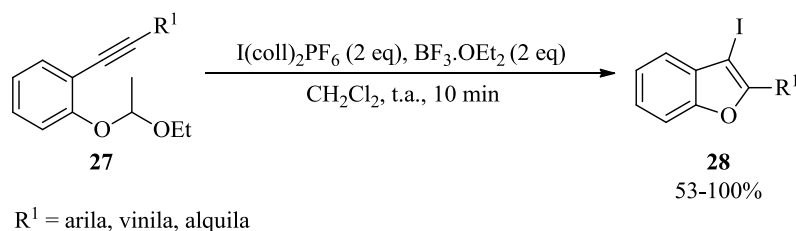
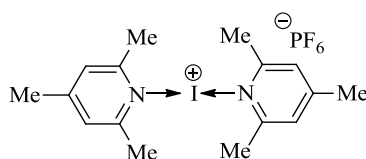
3ª Etapa: Ataque nucleofílico do ânion proveniente do eletrófilo ao grupo ligado ao oxigênio, levando à obtenção do produto.

Esquema 11



Okitsu e colaboradores reportaram a utilização de etoxietiléteres como substratos para a obtenção dos benzo[*b*]furanos **28** utilizando  $I(coll)_2PF_6$  (Figura 3) como fonte eletrofílica (Esquema 12).<sup>23</sup> Reagentes eletrofílicos como  $I_2$ ,  $ICl$ , e  $NIS$  também foram testados como possíveis eletrófilos para a reação, mas somente baixos rendimentos foram obtidos. A reação mostrou-se tolerante a grupos arílicos, vinílicos e alquílicos ligados diretamente à ligação tripla, fornecendo os produtos em bons rendimentos.

Esquema 12

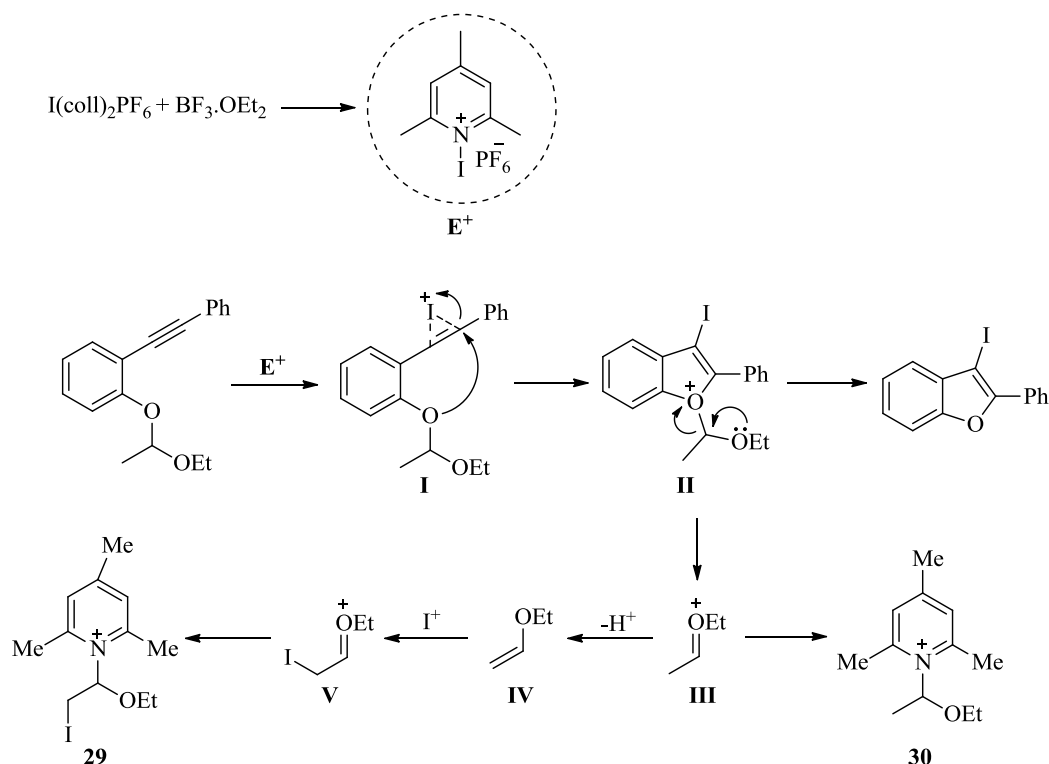
Figura 3 – Estrutura molecular da fonte eletrofílica  $I(coll)_2PF_6$ 

No que diz respeito ao mecanismo (Esquema 13), os autores sugerem que a reação entre  $I(coll)_2PF_6$  e  $BF_3 \cdot OEt_2$  leva à formação do íon iodônio ativo, que coordena com a ligação tripla formando o íon iodônio **I**. Após, o ataque *anti* do oxigênio nucleofílico ao íon iodônio forma o intermediário **II**, o qual sofre perda do grupo etoxietila fornecendo o 3-iodobenzo[*b*]furano. Por fim, os íons oxônio **III** e **V** são capturados pela 2,4,6-colidina para formar os sais **29** e **30**. Os autores ressaltam que os sais **29** e **30** eliminados na reação podem ser facilmente removidos por extração e coluna cromatográfica. Segundo os autores, tal fato é uma vantagem se comparado à outras metodologias nas quais halometanos ( $MeI$  ou  $MeCl$ , por exemplo), que são carcinogênicos e voláteis, são eliminados. Recentemente os autores apresentaram outro estudo no qual expandem a metodologia de ciclização com  $I(coll)_2PF_6$  para etoxietiléteres inamidas. Neste segundo trabalho, os benzo[*b*]furanos foram obtidos em excelentes rendimentos utilizando-se 1 equivalente da fonte de iodo eletrofílico.<sup>24</sup>

<sup>23</sup> Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.

<sup>24</sup> Okitsu, T.; Nakata, K.; Nishigaki, K.; Michioka, N.; Karatani, M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5914.

Esquema 13



A síntese de heterociclos, particularmente benzo[*b*]furanos, via reações de iodociclização é um atalho útil para preparação de heterociclos de maior complexidade molecular, uma vez que os compostos iodados podem ser submetidos a diversos tipos de acoplamentos catalisados por metais de transição (Esquema 14).<sup>25</sup>

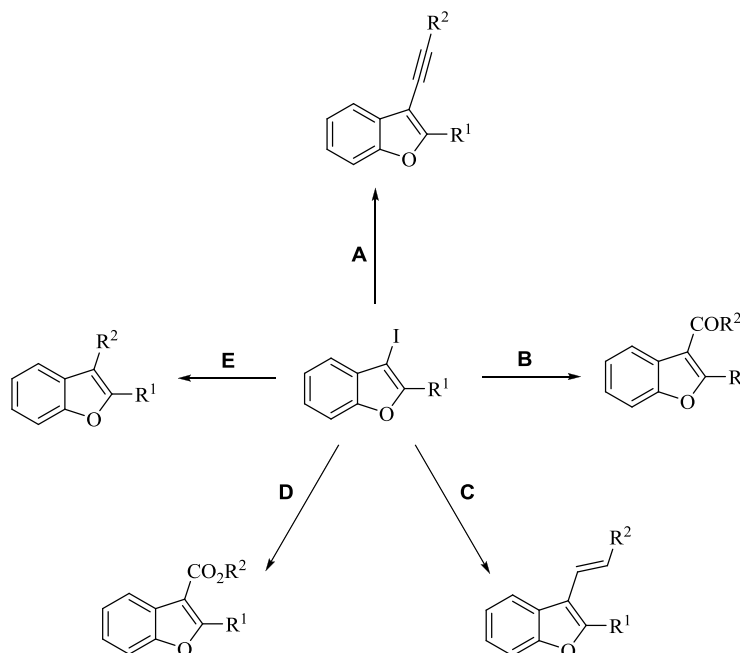
### 2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição

Reações de ciclização intramolecular de substratos alquinílicos catalisadas por metais de transição também são um caminho eficiente para a construção de heterociclos sob condições brandas.<sup>26</sup> Normalmente, estes processos envolvem a formação de complexos  $\pi$ -alquinílicos entre o metal e a ligação tripla que torna-se ativada para um ataque nucleofílico. Vários estudos relatam a síntese de benzo[*b*]furanos através desta metodologia utilizando metais como paládio, platina, cobre e ouro.

<sup>25</sup> Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.

<sup>26</sup> (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (c) Rodríguez, F.; Fananas, F. J. em *Targets in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Royal Society of Chemistry: London, 2009; Vol. 13, p 273. (d) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1.

Esquema 14



Método A: (Sonogashira): PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol%), CuI (3 mol%), Et<sub>2</sub>NH, alquino (1,2 eq), DMF, 50 °C.

Método B: (Suzuki carbonilativa): CO (1 atm), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq), NaI (3,0 eq), R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub> (1,1 eq), anisol, 80 °C.

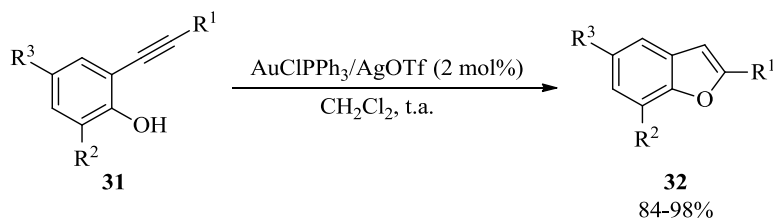
Método C: (Heck): Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), *n*-Bu<sub>4</sub>NI (1,0 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 eq), alqueno (1,2 eq), DMF, 80 °C.

Método D: (Carboalcoilação): CO (1 atm), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mol%), dppf (5 mol%), TEA (2,0 eq), R<sup>2</sup>OH (1,5 eq), DMF, 70 °C.

Método E: (Suzuki-Miyaura): Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%), KOH (3,0 eq), R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub> (1,5 eq), tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (20/5/1), refluxo.

Um exemplo de ciclização eletrofílica mediada por metais de transição para a síntese de benzo[*b*]furanos foi descrita por Zhang e colaboradores.<sup>27</sup> Neste trabalho, os *o*-alquinilfenóis, na presença de quantidades catalíticas de sal de ouro, forneceram os produtos de ciclização **32** em excelentes rendimentos (Esquema 15). A metodologia possibilitou o uso de substituintes alquila e arila ligados diretamente à ligação tripla e diferentes substituintes ligados ao anel aromático do fenol.

Esquema 15

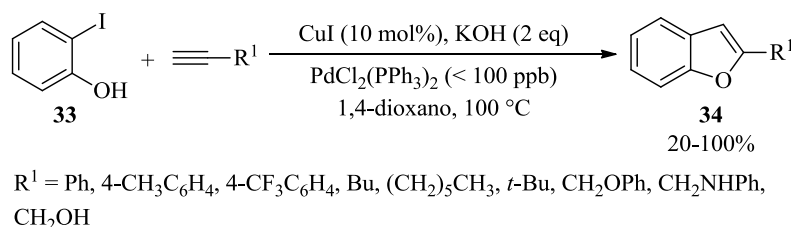


R<sup>1</sup> = arila, alquila; R<sup>2</sup> = H, OMe; R<sup>3</sup> = Ph, Cl, *t*-Bu, CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>

<sup>27</sup> Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.

A síntese de benzo[*b*]furanos via acoplamento de Sonogashira e ciclização *5-endo-dig* sequenciais é atrativa, uma vez que não é necessária a preparação dos substratos alquínílicos requeridos, o que leva a uma economia de custos, tempo e trabalho.<sup>28</sup> Em 2011, 2-iodofenóis e alquinos terminais foram utilizados como precursores na preparação de benzo[*b*]furanos pelo processo de alquinição/ciclização *one pot*.<sup>29</sup> O uso de CuI e KOH, em 1,4-dioxano como solvente, à 100 °C, forneceu os produtos **34** em rendimentos satisfatórios (Esquema 16). Investigações revelaram que uma quantidade contaminante de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> presente no iodeto de cobre é responsável pelo sucesso do acoplamento inicial.

Esquema 16



Um mecanismo plausível para essa reação de ciclização eletrofílica ocorre em três etapas (Esquema 17):

1<sup>a</sup> Etapa: Complexação do cobre com a ligação tripla, formando **I**;

2<sup>a</sup> Etapa: O ataque nucleofílico do átomo de oxigênio à ligação tripla ativada, auxiliado pela base, fornece o intermediário **II**;

3<sup>a</sup> Etapa: Protonólise do intermediário **II**, levando ao produto e regenerando a espécie catalítica ao meio reacional.

Ainda buscando eficiência, economia de átomos e de tempo, têm sido desenvolvidas metodologias de ciclização *5-endo-dig* de *o*-alquínilfenóis com sequencial funcionalização da posição C-3 do anel benzo[*b*]furanos, levando aos benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados em um procedimento *one pot*.<sup>30</sup> Um método prático para a síntese de benzofuranos 2,3-dissubstituídos através da ciclização *5-endo-dig*/acoplamento do tipo Heck tandem foi desenvolvido em 2015.<sup>31</sup> Neste trabalho, os benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **36** foram

<sup>28</sup> Byers, P. M.; Rashid, J. I.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6032.

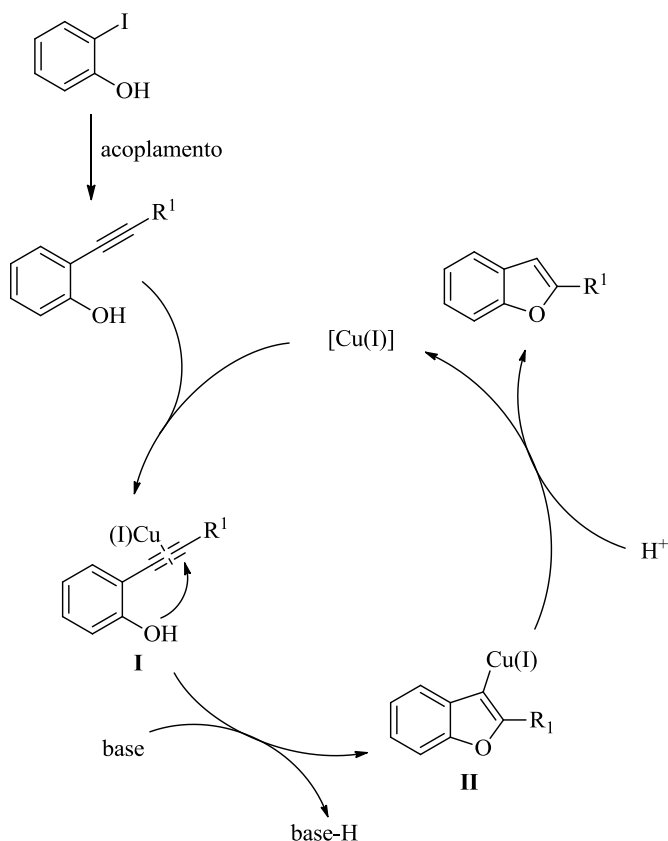
<sup>29</sup> Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713.

<sup>30</sup> (a) Hu, Y.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1387. (b) Liao, Y.; Smith, J.; Fathi, R.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2707. (c) Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.

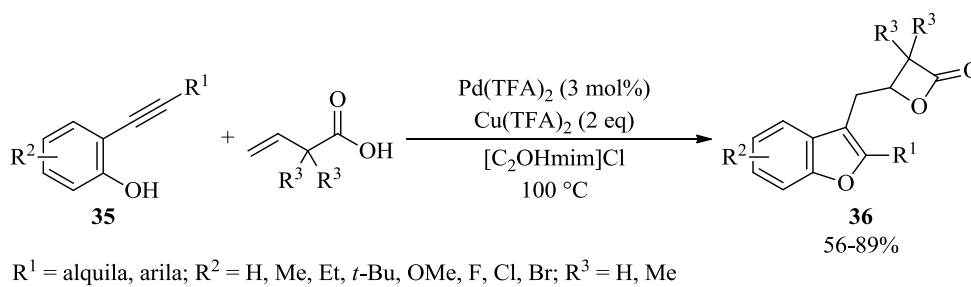
<sup>31</sup> Li, J.; Zhu, Z.; Yang, S.; Zhang, Z.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3870.

obtidos em rendimentos satisfatórios pela reação entre os 2-alquinilfenóis **35** e ácido vinilacético, sob catálise da paládio (Esquema 18).

Esquema 17



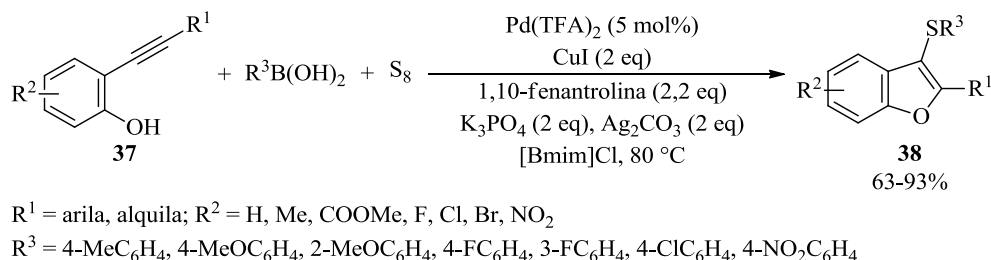
Esquema 18



Um ano depois, o mesmo grupo de pesquisa relatou a síntese dos 3-sulfenilbenzo[*b*]furanos **38** pela reação dos 2-alquinilfenóis **37** com ácidos borônicos e enxofre elementar através de um processo de ciclização/ariltioação tandem catalisado por Pd(TFA)<sub>2</sub> (Esquema 19).<sup>32</sup>

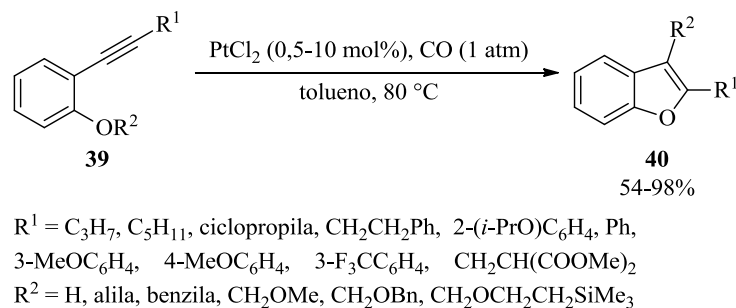
<sup>32</sup> Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2875.

Esquema 19



A ciclização intramolecular de 2-alquiniléteres acompanhada pela migração do grupo  $R^2$  ligado ao oxigênio também surge como uma metodologia eficiente para a síntese de benzofuranos altamente funcionalizados. Neste sentido, Fürstner e colaboradores descreveram a ciclização intramolecular dos *o*-alquiniléteres **39**, catalisada por  $\text{PtCl}_2$ , seguida de carboalcoxilação para a síntese de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos (Esquema 20).<sup>33</sup> Esta metodologia permitiu o uso de grupos arílicos e alquílicos ligados à ligação tripla e forneceu os produtos **40** em moderados a bons rendimentos.

Esquema 20



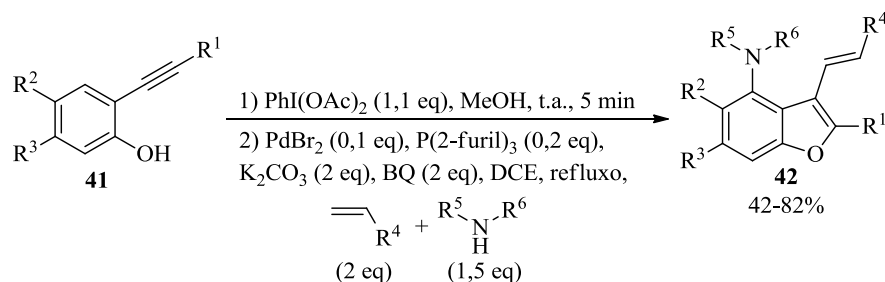
A maioria das metodologias descritas só permitem a síntese de benzo[*b*]furanos com diferentes substituições no anel do furano. Em vista dessa limitação, Han e colaboradores desenvolveram um método que converte diretamente 2-alquinilfenóis em benzo[*b*]furanos 3,4-difuncionalizados (Esquema 21).<sup>34</sup> O protocolo envolve uma dearomatização oxidativa mediada por iodo hipervalente, que quebra a aromaticidade do sistema, e uma reação dominó catalisada por paládio, que insere os grupos funcionais nas posições C-3 e C-4 e regenera a aromaticidade do benzofurano, como pode ser visualizado e melhor compreendido no Esquema 22.

<sup>33</sup> Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

<sup>34</sup> Han, Z.; Zhang, L.; Li, Z.; Fan, R. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6923.

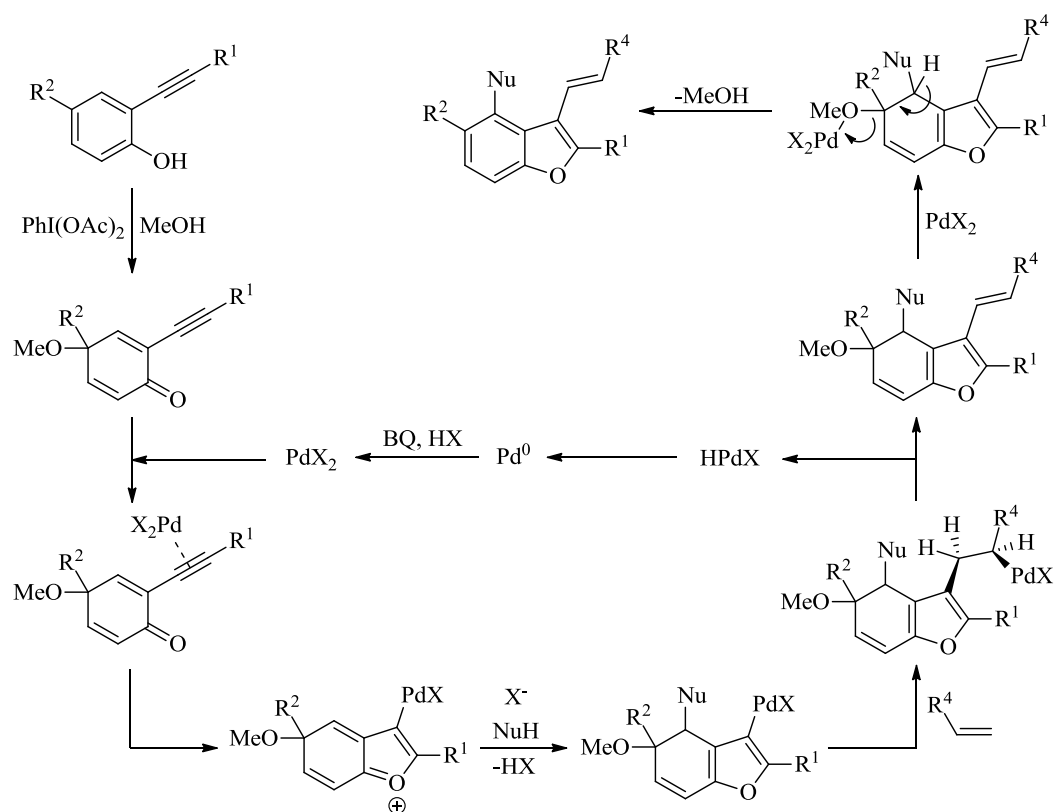


Esquema 21



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ , 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-Bu, *t*-Bu, ciclopropila, TMS;  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , *n*-Bu, OMe  
 $\text{R}^3 = \text{H}$ , Me;  $\text{R}^4 = \text{COOEt}$ , CN, CON(Me)<sub>2</sub>;  $\text{R}^5 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , Ph, 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*n*-BuC<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>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $\text{R}^6 = \text{H}$ , Me

Esquema 22

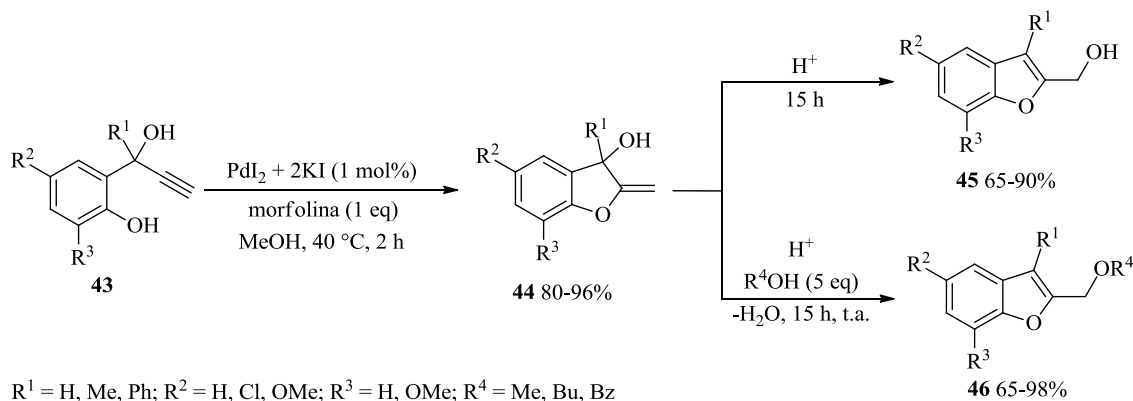


Gabriele e colaboradores relataram a síntese dos 2-hidroximetilbenzo[*b*]furanos **45** e 2-alcoximetilbenzo[*b*]furanos **46** a partir dos 2-(1-hidroxi-prop-2-inil)fenóis **43**, em duas etapas (Esquema 23).<sup>35</sup> A primeira etapa envolve um processo de ciclização 5-*exo-dig* dos substratos **43** catalisado por paládio, que leva à formação dos 2-metileno-2,3-dihidrobenzofuran-3-óis **44** em ótimos rendimentos. Os autores chamam atenção ao fato de que não foi observada a formação do produto de ciclização 6-*endo-dig*. Na segunda etapa, a isomerização de **44**

<sup>35</sup> Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7336.

catalisada por ácido ou a substituição nucleofílica alílica com álcoois como nucleófilos leva aos benzo[*b*]furanos **45** e **46**.

Esquema 23

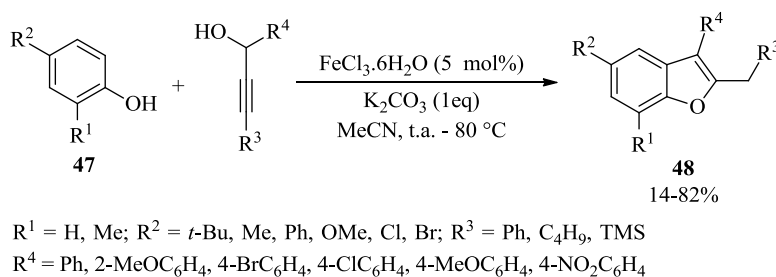


## 2.2 SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR BASE

Benzo[*b*]furanos também podem ser obtidos através de reações de ciclização intramolecular de 2-alquinilfenóis promovidas por base.

Um trabalho de 2013 relatou a síntese de benzo[*b*]furanos polissubstituídos pela reação de fenóis com álcoois propargílicos secundários na presença de quantidade catalítica de tricloreto de ferro hexahidratado e carbonato de potássio (Esquema 24).<sup>36</sup>

Esquema 24

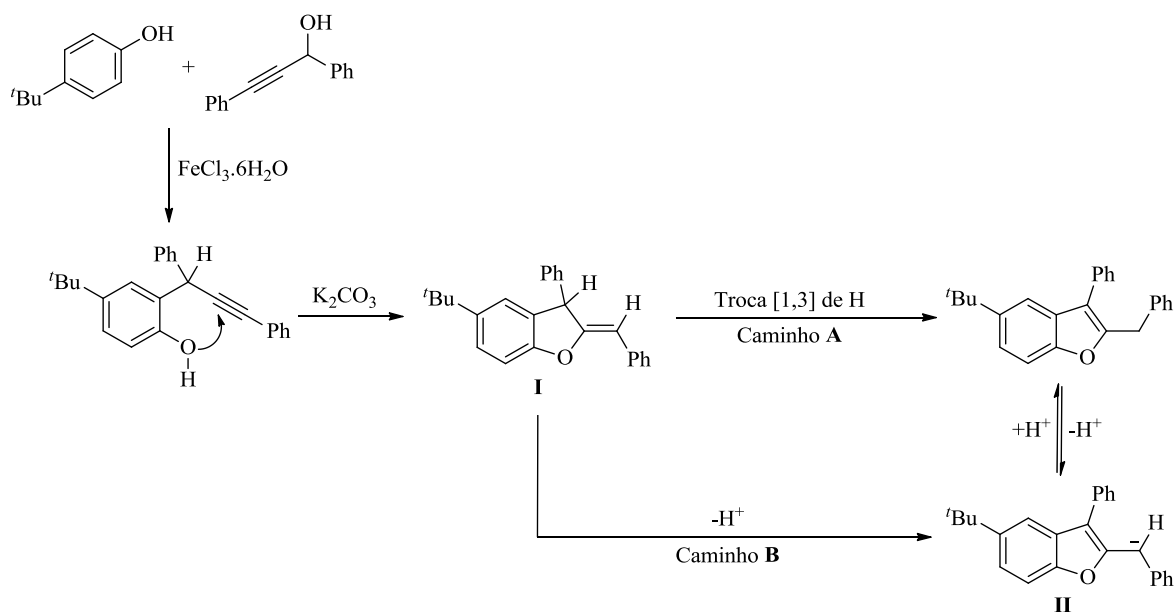


O mecanismo proposto (Esquema 25) inicia-se com a reação de Friedel-Crafts entre o fenol e o álcool propargílico catalisada por  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Após, a ciclização 5-*exo-dig*, auxiliada pela base, leva à formação do intermediário **I**. A partir de **I**, o produto é formado ou por uma troca

<sup>36</sup> Yuana, F.-Q.; Hana, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 537.

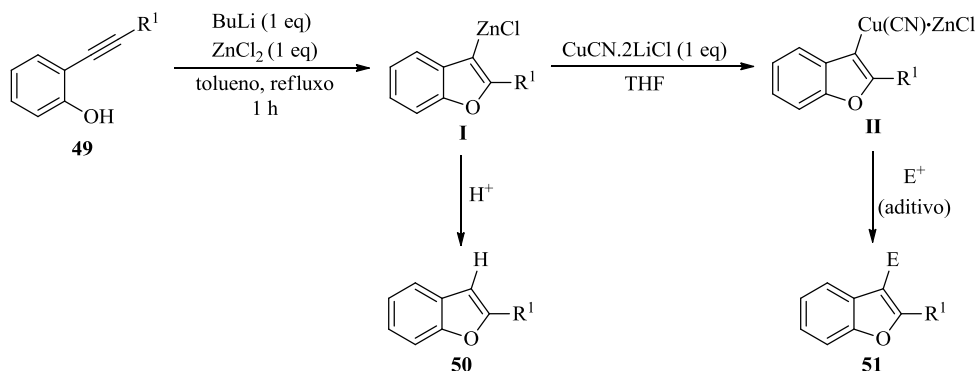
de hidrogênio intramolecular do tipo 1,3 (caminho **A**) ou por um mecanismo de desprotonação/protonação (caminho **B**).

Esquema 25



Nakamura e colaboradores relataram uma metodologia interessante para a síntese de benzo[*b*]furanos diferentemente substituídos via ciclização intramolecular *5-endo-dig* de 2-alquinilfenóis promovida por base e subsequente captura com eletrófilos variados (Esquema 26).<sup>37</sup> A reação dos 2-alquinilfenóis **49** com BuLi e ZnCl<sub>2</sub> formou o intermediário de zinco **I**. Após, a transmetalração de **I** com o sal de cobre produziu o cuprato **II**, que reagiu com diferentes eletrófilos para formar os benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **51**.

Esquema 26



<sup>37</sup> Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803.

## 2.3 SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS VIA REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR

Como mostrado anteriormente, a ciclização intramolecular de *o*-alquinilfenóis ou *o*-alquiniléteres via formação de uma ligação carbono-oxigênio (C-O) tem sido extensivamente estudada e aplicada na síntese de benzofuranos. Diferentemente, a síntese do núcleo benzo[*b*]furano através da ciclização intramolecular envolvendo a formação de uma ligação carbono-carbono (C-C) é uma metodologia menos explorada.<sup>38</sup>

Neste sentido, Kraus e colaboradores relataram a síntese de benzo[*b*]furanos via carbociclocondensação dos *o*-arilmtoxibenzaldeídos **52** promovida por base (Esquema 27).<sup>39</sup> Com a utilização de uma quantidade equimolar do fosfazeno P<sub>4</sub>-*t*-Bu (Figura 4) os produtos **53** foram obtidos em moderados a bons rendimentos.

Esquema 27

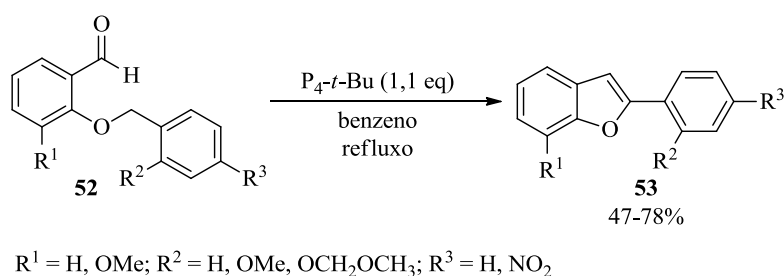
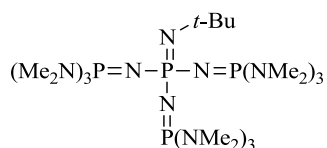


Figura 4 – Estrutura molecular da base P<sub>4</sub>-*t*-Bu



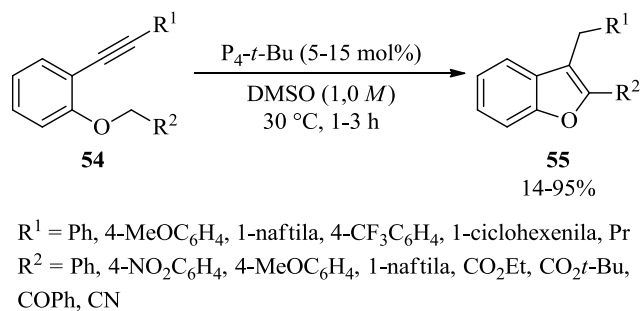
Anos mais tarde, Terada e colaboradores empregaram os *o*-alquinilfeniléteres **54** como substratos para a síntese dos benzo[*b*]furanos **55** através da formação de ligação C-C catalisada por base (Esquema 28).<sup>40</sup> O método ofereceu uma rota eficiente para a obtenção de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos sem a necessidade de catalisadores metálicos.

<sup>38</sup> (a) Park, K. K.; Jeong, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545. (b) Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Huang, K.-S.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9291.

<sup>39</sup> Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409.

<sup>40</sup> Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248.

Esquema 28



O mecanismo proposto para esta reação pode ser descrito em quatro etapas (Esquema 29):

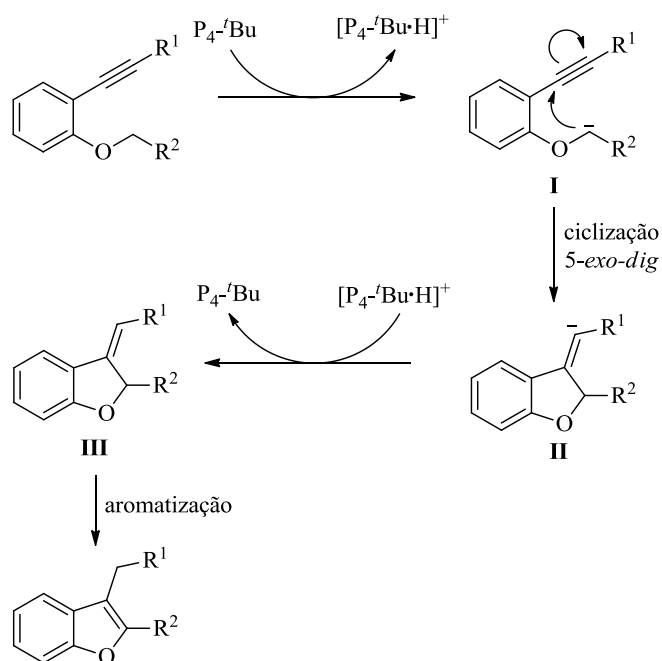
1ª Etapa: desprotonação do material de partida pela base, formando o ânion **I**;

2ª Etapa: ciclização intramolecular *5-exo-dig* de **I**, levando ao ânion vinílico **II**;

3ª Etapa: protonação de **II**, gerando o intermediário **III** e regenerando a base para o ciclo catalítico;

4ª Etapa: aromatização de **III** para formar o produto.

Esquema 29



Uma variedade de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **57** pôde ser sintetizada pela carbociclização das *o*-(1-alkinilfenoxi)-1-feniletanonas **56** com  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  em um processo

envolvendo catálise de transferência de fase (Esquema 30).<sup>41</sup> Foram obtidos bons resultados na presença de substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático ligado à ligação tripla.

Esquema 30

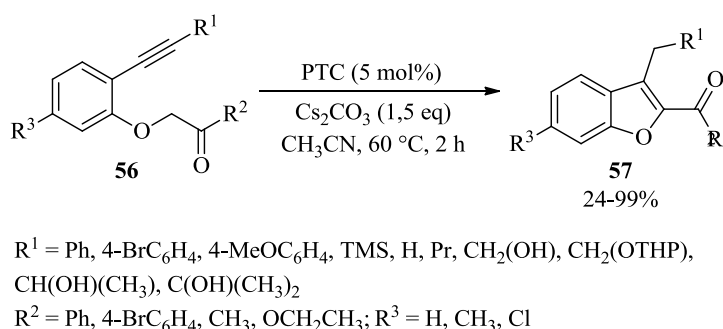
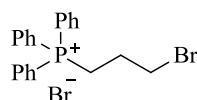
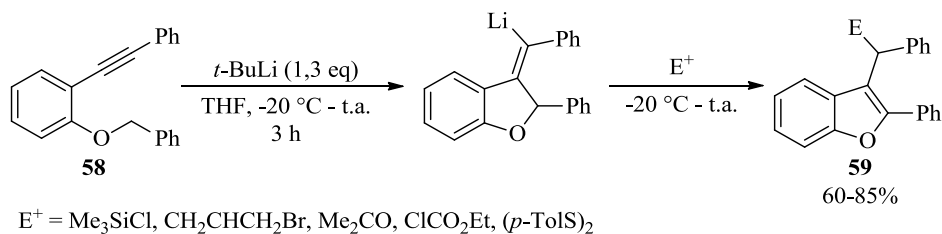


Figura 5 – Estrutura molecular do PTC



A reação de carbolitiação intramolecular *anti* dos *o*-alquinilfenilbenziléteres **58** com *t*-BuLi e posterior captura de diferentes eletrófilos foi recentemente relatada (Esquema 31).<sup>42</sup> Essa metodologia mostra-se vantajosa, uma vez que possibilita a preparação dos benzo[*b*]furanos **59** diferentemente funcionalizados em um procedimento *one pot*, na ausência de metais de transição.

Esquema 31

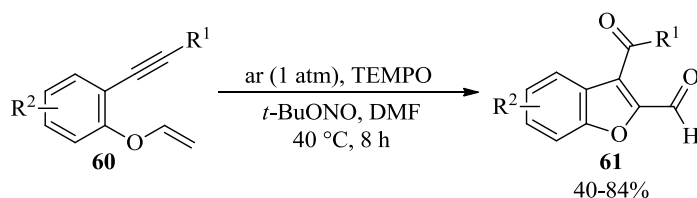


<sup>41</sup> Hu, J.; Wu, L.-Y.; Wang, X.-C.; Hu, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, X.-Y.; Yang, S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 351.

<sup>42</sup> Velasco, R.; Feberero, C.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4416.

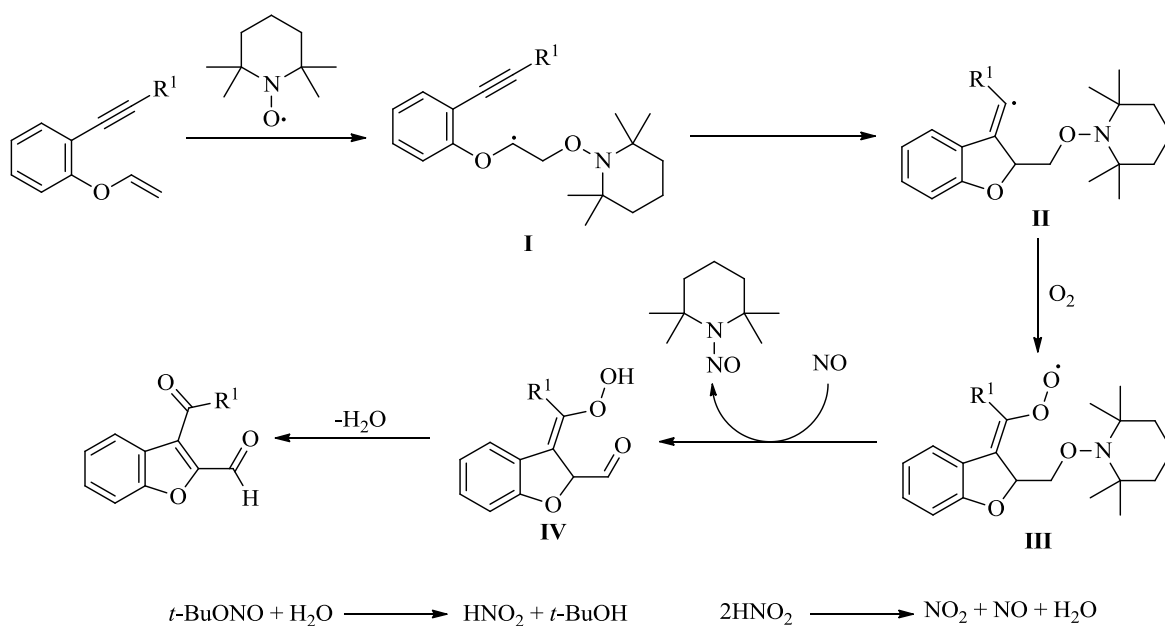
Um protocolo interessante para a síntese dos benzo[*b*]furanos carbonilados **61** foi recentemente relatado por Hu e colaboradores.<sup>43</sup> A reação ocorre via ciclização 5-*exo-dig* radicalar dos 2-alquinilviniléteres **60**, livre de metais. O mecanismo (Esquema 33) inicia-se com a adição do radical TEMPO à ligação dupla, formando o radical alquílico **I**. A ciclização intramolecular de **I** forma o radical vinílico **II**, que é trapeado pela molécula de oxigênio e forma o radical superóxido **III**. A clivagem oxidativa da ligação N-O no intermediário **III** (com auxílio do monóxido de nitrogênio (NO) gerado *in situ*) e a transferência de um único elétron forma o intermediário peroxil **IV**. Por fim, a clivagem da ligação O-O/isomerização em **IV** leva à obtenção do produto.

Esquema 32



$R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$   
 $2\text{-PhC}_6\text{H}_4, 4\text{-IC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-COMeC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-diMeC}_6\text{H}_4, 1\text{-naftila, 3-piridinila,}$   
 $2\text{-tiofenila, 3-tiofenila, ciclopropila, Ph; } R^2 = \text{H, Me, CN}$

Esquema 33



<sup>43</sup> Hu, M.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.



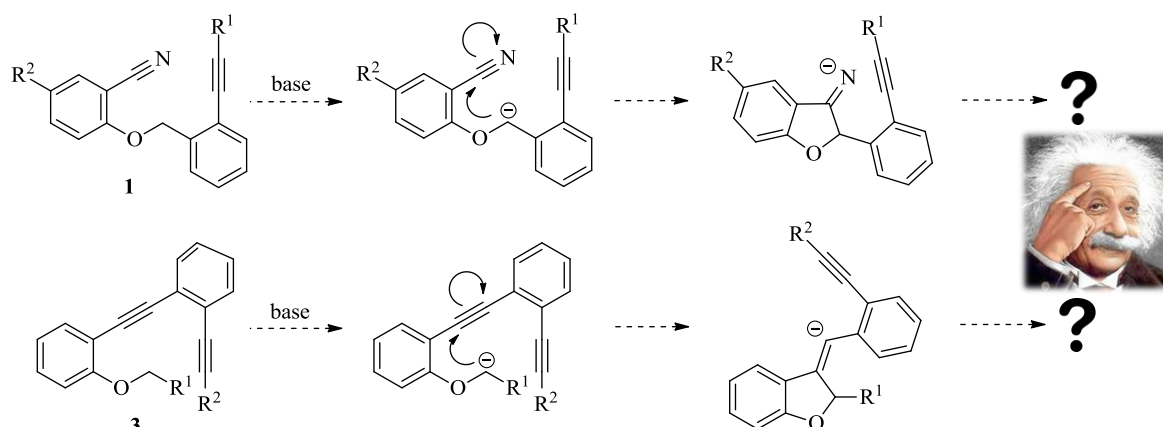


### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Carbociclos e heterociclos podem ser obtidos efetivamente através de reações de carbociclicação de espécies insaturadas, especialmente alquinos.<sup>44</sup> Normalmente, tais reações empregam metais de transição<sup>45</sup> e, deste modo, metodologias empregando base, na ausência de metais de transição, surgem como uma alternativa atraente para a síntese de heterociclos ou carbociclos via formação de ligação C-C.

Neste contexto, o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de heterociclos<sup>46</sup> e nossa experiência adquirida com trabalhos anteriores<sup>47</sup> fez com que considerássemos os substratos **1** e **3** como precursores em potencial para a síntese de benzo[*b*]furanos via um processo de carbociclicação intramolecular promovido por base (Esquema 34).

Esquema 34



A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos com o desenvolvimento desta ideia.

<sup>44</sup> (a) Sohel, S. Md. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269. (b) Barabé, F.; Levesque, P.; Korobkov, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580. (c) Jiang, M.; Jiang, T.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3538. (d) Deng, Y.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3217.

<sup>45</sup> (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. (b) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10271. (c) Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.

<sup>46</sup> (a) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (b) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936. (c) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1791. (d) Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2042. (e) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630. (f) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; da Rocha, J. T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10602.

<sup>47</sup> (a) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1529. (b) Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11017. (c) Gai, R.; Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3751. (d) Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6924.

### 3.1 SÍNTESE DOS BENZOFUROAZEPINOS 2

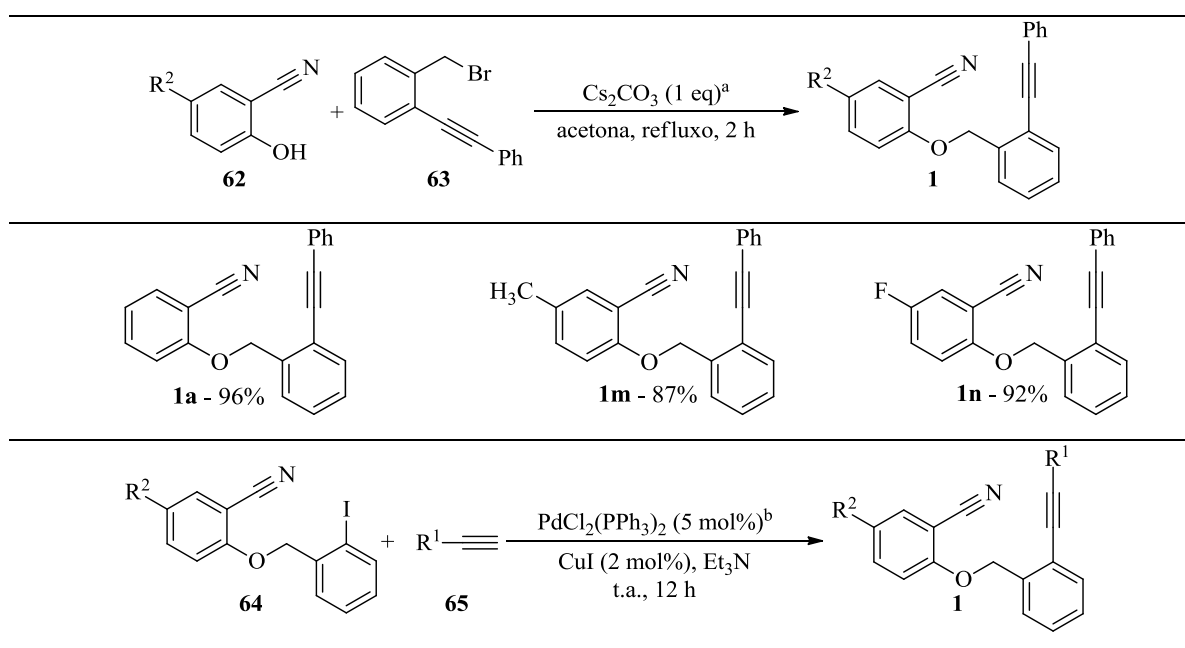
#### 3.1.1 Síntese das (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas 1

As benzonitrilas **1**, as quais foram utilizadas como materiais de partida para a síntese dos benzofuroazepinos **2**, foram preparadas de acordo com as três metodologias mostradas na Tabela 1.

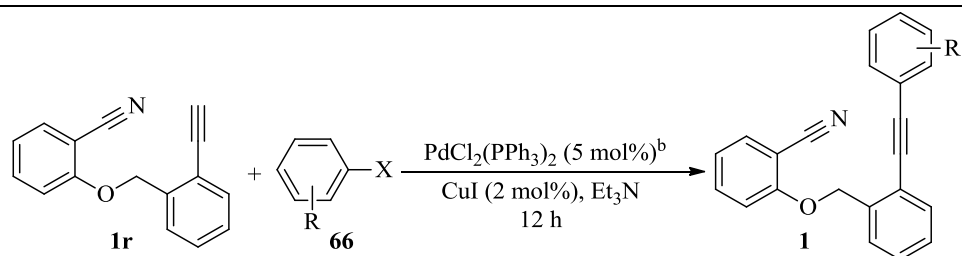
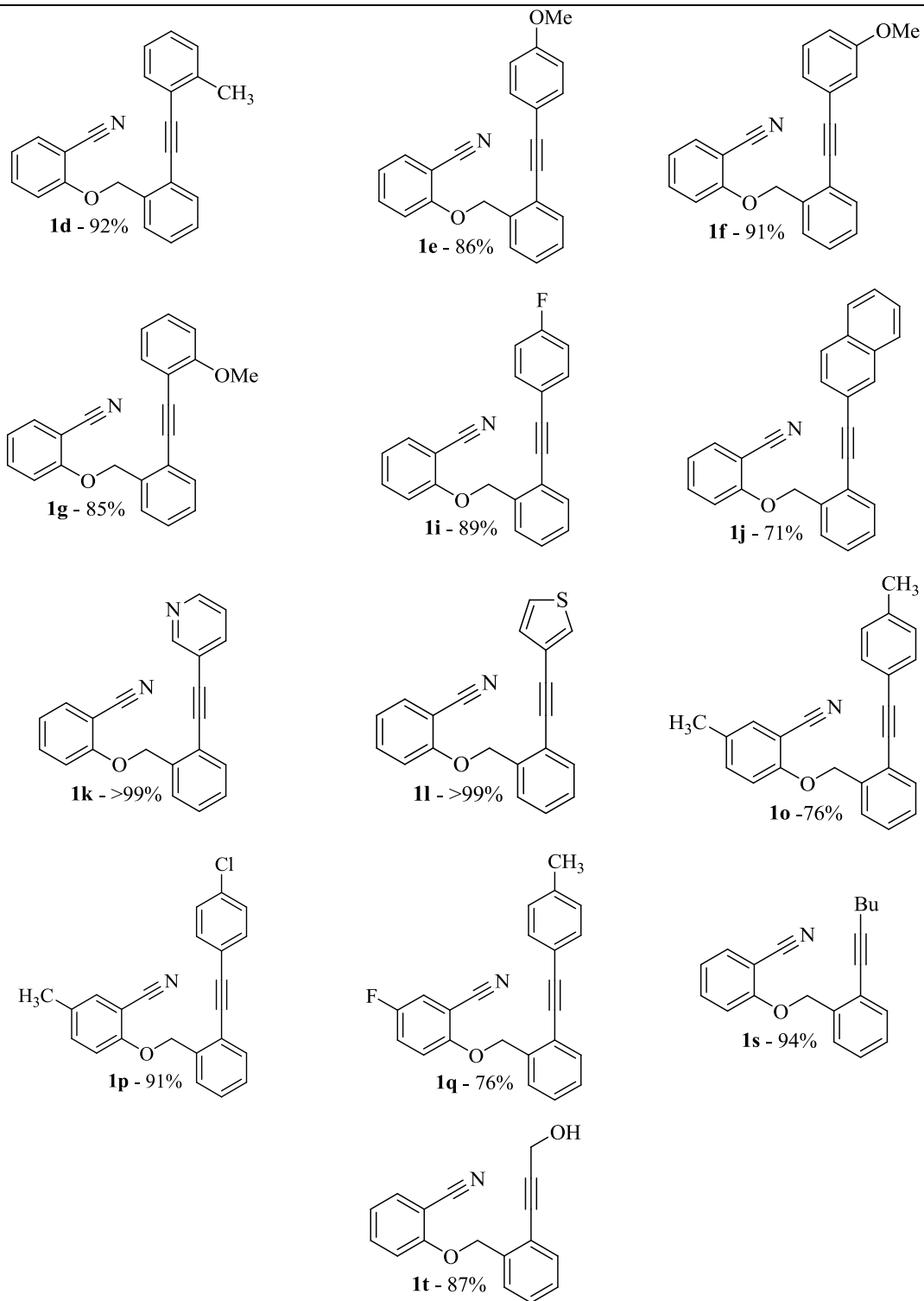
As benzonitrilas **1a**, **1m** e **1n** foram sintetizadas pela reação das 2-hidroxibenzonitrilas **62** com diferentes brometos propargílicos **63** na presença de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , em acetona, sob temperatura de refluxo por 2 h. A reação de Sonogashira das (benziloxi)benzonitrilas **64** com os alcinos terminais **65** na presença de quantidades catalíticas de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , em  $\text{Et}_3\text{N}$ , à temperatura ambiente, forneceu as (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1d-g**, **1i-l**, **1o-q** e **1s-t** em bons rendimentos. As (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1b-c** e **1h** foram obtidas através da reação de Sonogashira da (benziloxi)benzonitrila **1r** com os haletos arílicos **66**. Como pode ser observado na Tabela 1, as três metodologias empregadas para formação das (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1** foram eficientes e forneceram os produtos em altos rendimentos em todos os casos.

Tabela 1 – Síntese das (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1**

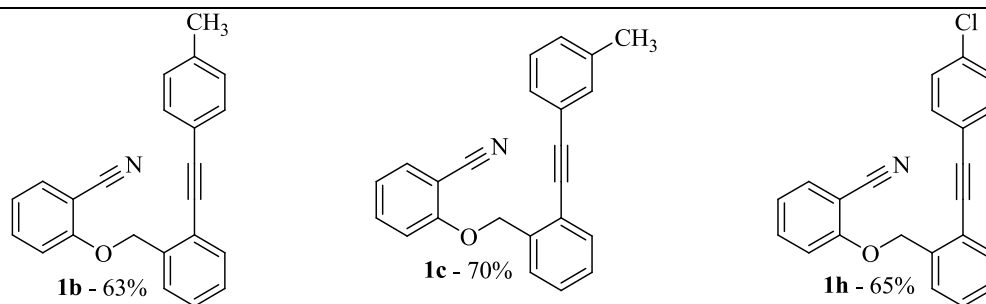
(continua)



(continuação)



(conclusão)



<sup>a</sup> A reação foi realizada adicionando-se o brometo de benzila **63** (1,1 eq) a uma solução da 2-hidroxibenzonitrila **62** (2 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 eq) em acetona (10 mL). <sup>b</sup> A reação foi realizada adicionando-se o iodeto arílico (2 mmol) e o alcino terminal (2,5 eq) a uma solução contendo o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%) e Et<sub>3</sub>N (10 mL). Após 5 min, o CuI (2 mol%) foi adicionado.

### 3.1.2 Otimização das condições de reação para síntese do benzofuroazepino **2a**

A fim de encontrar a condição ideal para a obtenção dos benzofuroazepinos **2**, parâmetros, tais como solvente, base, quantidade de base e temperatura, foram avaliados.

Na reação de **1a** (0,25 mmol) com *t*-BuOK (2,0 eq) em DMSO (2 mL) à temperatura ambiente por 1 h, o benzofuroazepino **2a** foi obtido em 68% de rendimento (Tabela 2, entrada 1) e teve sua estrutura determinada por análise de difração de raios-X (Figura 6). Outros solventes, tais como THF, CH<sub>3</sub>CN, dioxano e DMF, também forneceram o produto **2a** em bons rendimentos (Tabela 2, entradas 2-5). A reação utilizando tolueno como solvente levou à formação de **2a** em apenas 19% de rendimento (Tabela 2, entrada 6). Quando hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou Et<sub>2</sub>O foram empregados o produto **2a** não foi obtido e o material de partida **1a** foi recuperado (Tabela 2, entradas 7-9). Apesar dos bons resultados observados com diferentes solventes, devido à facilidade de remoção do THF, este foi adotado como solvente ideal. Outras bases, assim como KOH, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e DBU, foram empregadas mas, em todos os casos, o substrato **1a** foi recuperado e não foi observada a formação de **2a** (Tabela 2, entradas 10-14). Nenhum aumento significativo de rendimento foi observado diminuindo a temperatura de reação para 0 °C ou aumentando-a para 65 °C (Tabela 2, entradas 15 e 16). O aumento na quantidade de *t*-BuOK para 2,5 eq não teve um efeito importante no rendimento (Tabela 2, entrada 17). Felizmente, a redução de *t*-BuOK à quantidades catalíticas (20 mol%) levou a uma melhora significativa do rendimento do produto **2a** (Tabela 2, entradas 18-21). Em termos de quantidade de solvente utilizado, observaram-se bons rendimentos utilizando-se 2,0 mL e 1,0 mL de THF (Tabela 2, entradas 22 e 23).

Analisando-se os resultados obtidos na Tabela 2, concluiu-se que a condição ideal para obtenção do produto **2a** é a adição de *t*-BuOK (20 mol%) para uma solução da (2-(alquinil)-benziloxi)benzocnitrila **1a** (0,5 mmol) em THF (2 mL), à temperatura ambiente, por 1 h (Tabela 2, entrada 22).

Figura 6 – Representação ORTEP do composto **2a**

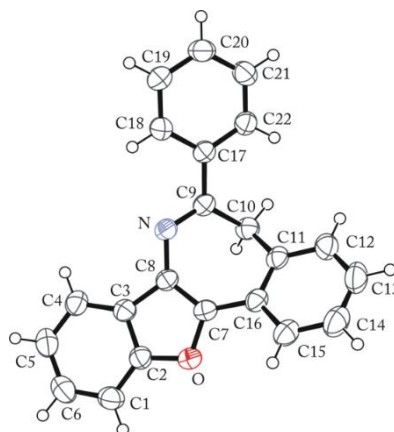
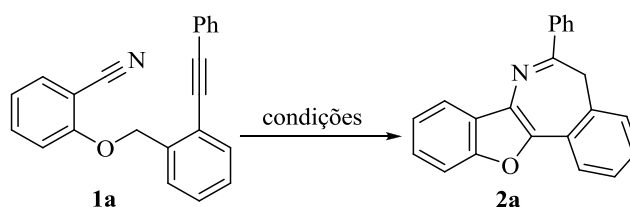


Tabela 2 – Efeito dos diferentes parâmetros reacionais na preparação do benzofuroazepino **2a**<sup>a</sup>



(continua)

entrada	base (eq)	solvente	tempo (h)	rend. (%)
1	<i>t</i> -BuOK (2,0)	DMSO	1	68
2	<i>t</i> -BuOK (2,0)	THF	1	74
3	<i>t</i> -BuOK (2,0)	CH <sub>3</sub> CN	1	68
4	<i>t</i> -BuOK (2,0)	dioxano	1	74
5	<i>t</i> -BuOK (2,0)	DMF	1	65
6	<i>t</i> -BuOK (2,0)	tolueno	48	19
7	<i>t</i> -BuOK (2,0)	hexano	24	- <sup>b</sup>
8	<i>t</i> -BuOK (2,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	- <sup>b</sup>

					(conclusão)
<b>9</b>	<i>t</i> -BuOK (2,0)	Et <sub>2</sub> O	24		_ <sup>b</sup>
<b>10</b>	KOH (2,0)	THF	24		_ <sup>b</sup>
<b>11</b>	NaH (2,0)	THF	24		_ <sup>b</sup>
<b>12</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	THF	24		_ <sup>b</sup>
<b>13</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	THF	24		_ <sup>b</sup>
<b>14</b>	DBU (2,0)	THF	24		_ <sup>b</sup>
<b>15</b>	<i>t</i> -BuOK (2,0)	THF	3		76 <sup>c</sup>
<b>16</b>	<i>t</i> -BuOK (2,0)	THF	1		78 <sup>d</sup>
<b>17</b>	<i>t</i> -BuOK (2,5)	THF	1		74
<b>18</b>	<i>t</i> -BuOK (1,5)	THF	1		70
<b>19</b>	<i>t</i> -BuOK (1,0)	THF	1		72
<b>20</b>	<i>t</i> -BuOK (0,5)	THF	1		71
<b>21</b>	<i>t</i> -BuOK (0,2)	THF	1		81 <sup>e,f</sup>
<b>22</b>	<b><i>t</i>-BuOK (0,2)</b>	<b>THF</b>	<b>1</b>		<b>82<sup>e</sup></b>
<b>23</b>	<i>t</i> -BuOK (0,2)	THF	1		77 <sup>e,g</sup>

<sup>a</sup> Reação realizada na presença de **1a** (0,25 mmol), base e solvente (2 mL), sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente pelo tempo indicado. <sup>b</sup> Produto **2a** não foi formado. <sup>c</sup> Reação realizada a 0 °C. <sup>d</sup> Reação realizada a 65 °C. <sup>e</sup> Reação realizada em uma escala de 0,5 mmol. <sup>f</sup> Reação realizada com 4 mL de THF. <sup>g</sup> Reação realizada com 1 mL de THF.

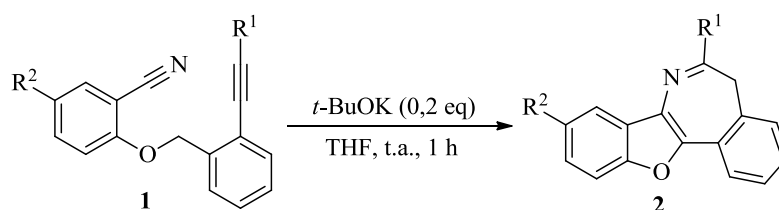
### 3.1.3 Síntese dos benzofuroazepinos **2** catalisada por *t*-BuOK

Após estabelecida a condição ideal para a ciclização, foi investigado se a presença de diferentes substituintes nas (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1a-t** influenciaria de alguma maneira a reação (Tabela 3).

Primeiramente, os substituintes do anel aromático ligado diretamente à ligação tripla foram avaliados (Tabela 3, entradas 1-12). Os substratos **1b-g** contendo grupamentos *o*-, *m*- e *p*-metila ou metoxila mostraram que a reatividade não depende significativamente dos efeitos eletrônicos desses substituintes (Tabela 3, entradas 2-7). No entanto, houve decréscimo dos rendimentos na presença dos grupamentos metila e metoxila na posição *orto* (Tabela 3, entradas 4 e 7). A influência negativa destes substituintes para a reação de ciclização pode ser atribuída ao impedimento estérico que estes causam nesta posição. Nestes dois casos, pequena quantidade da isoquinolina **X** foi obtida (ver Esquema 38). Também se observou que substratos contendo

um anel aromático deficiente em elétrons ligado diretamente ao alcino fornecem os produtos de ciclização em rendimentos inferiores. Apesar de os átomos de cloro e flúor serem ambos retiradores de elétrons por efeito indutivo (-I) e doadores de elétrons por efeito mesomérico (+M), o substrato contendo um anel aromático substituído com o átomo de cloro forneceu o produto em um rendimento superior se comparado ao substrato contendo um anel aromático substituído com o átomo de flúor (Tabela 3, entradas 8 e 9). A diferença de rendimentos observada pode ser explicada pelo maior efeito indutivo -I do átomo de flúor se comparado ao átomo de cloro, que leva a uma polarização do acetileno que desfavorece a formação do produto (Esquema 35). A presença do grupamento volumoso 2-naftil ligado diretamente ao alcino levou ao produto de ciclização **2j** em 70% de rendimento (Tabela 3, entrada 10). A introdução do grupamento 3-piridil no alcino terminal levou ao produto **2k** em 51% enquanto o grupamento 3-tienil, na mesma posição, formou o produto **2l** em 74% de rendimento (Tabela 3, entradas 11 e 12). A piridina, assim como o átomo de flúor, polariza o acetileno de um modo que desfavorece a formação do produto. Ao contrário, sendo o tiofeno um heterociclo rico em elétrons, este doa par de elétrons por ressonância e, assim, polariza a ligação tripla de maneira favorável à formação do produto (Esquema 35). Também se investigou a influência dos substituintes do anel aromático contendo o grupo nitrila (Tabela 3, entradas 13-17). Em todos os casos estudados os produtos foram obtidos em rendimentos similares, indicando que a reação de ciclização não é influenciada pelos efeitos eletrônicos de uma metila ou do átomo de flúor nesses substratos. Quando os substratos **1r**, **1s** e **1t** foram tratados com *t*-BuOK os produtos de ciclização não foram obtidos sob várias condições (Tabela 3, entradas 18-20). Nesses casos, a limitação é provavelmente devido à presença de outro átomo de hidrogênio passível de ser abstraído pela base no material de partida.

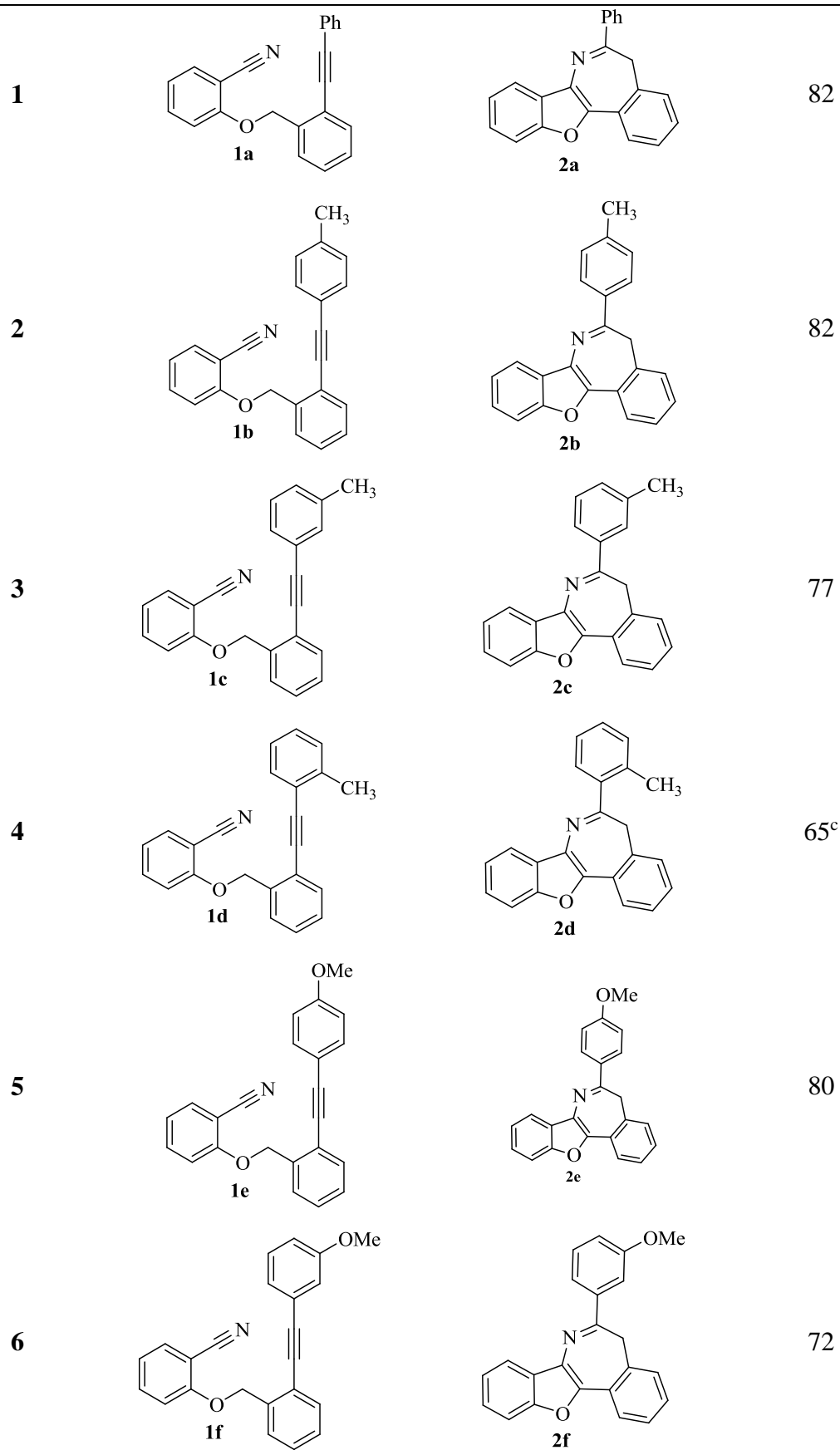
Tabela 3 – Síntese dos benzofuroazepinos **2**<sup>a</sup>



(continua)

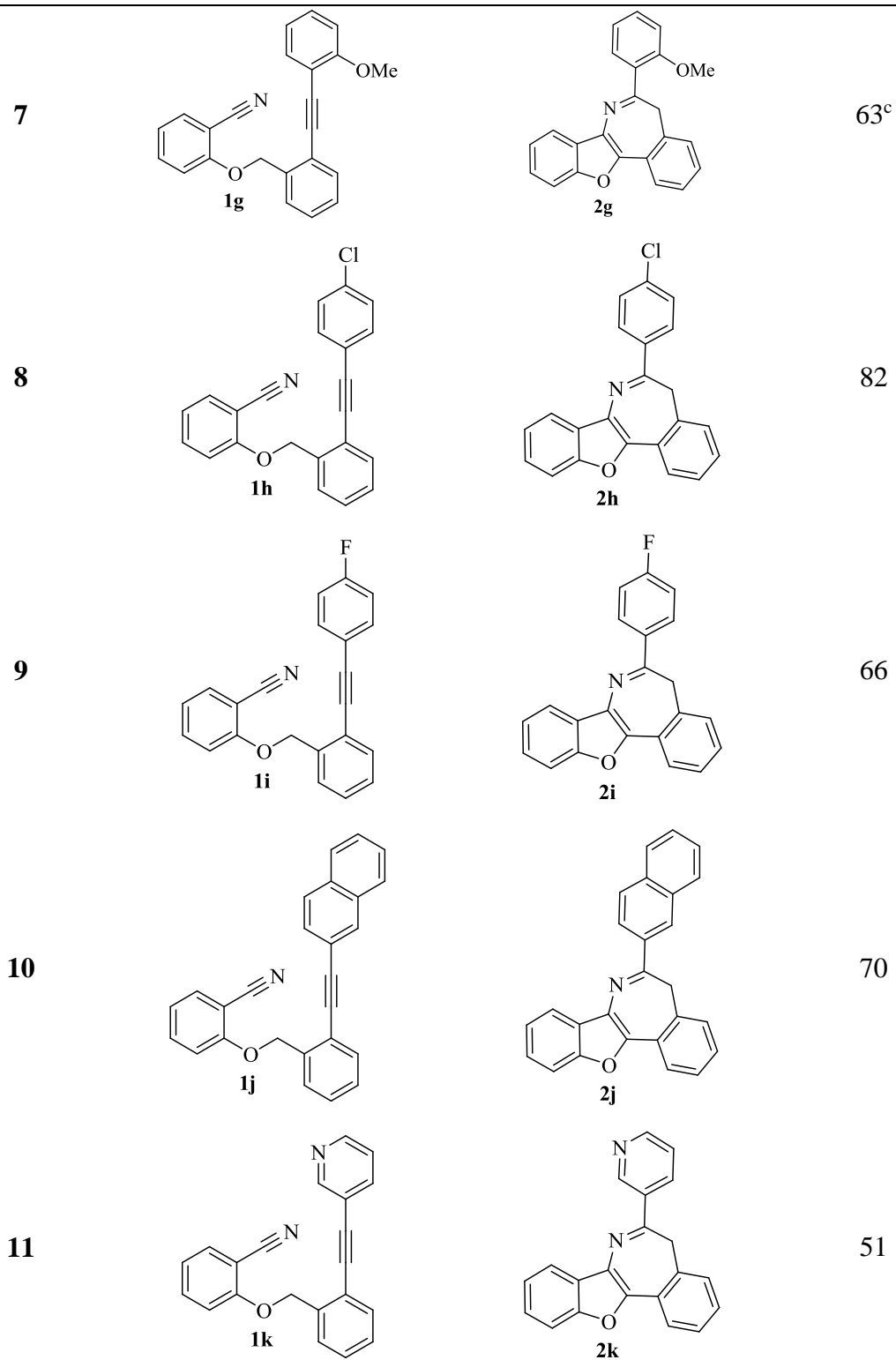
entrada	substratos <b>1</b>	benzofuroazepinos <b>2</b>	rend. (%) <sup>b</sup>
---------	---------------------	----------------------------	------------------------

(continuação)

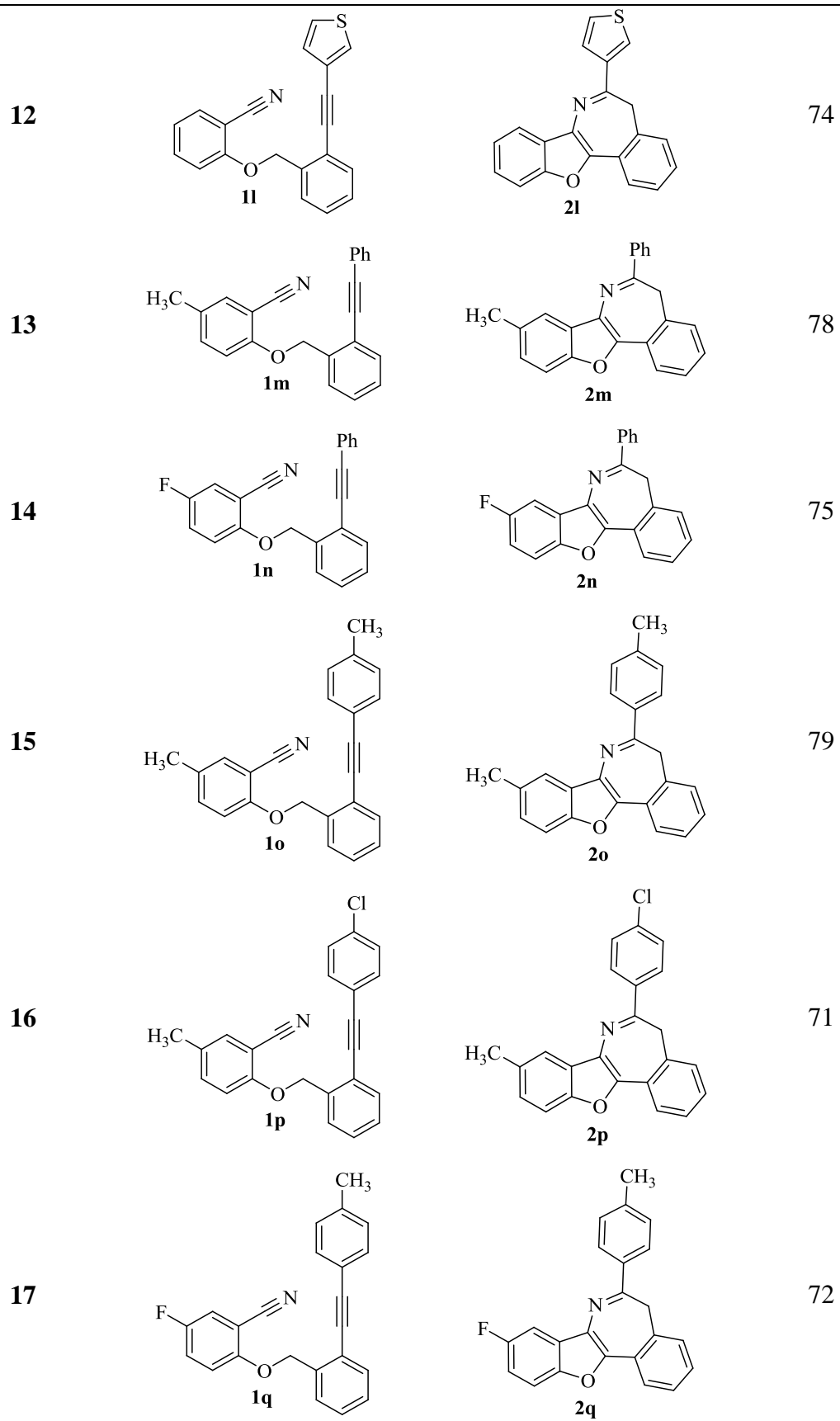




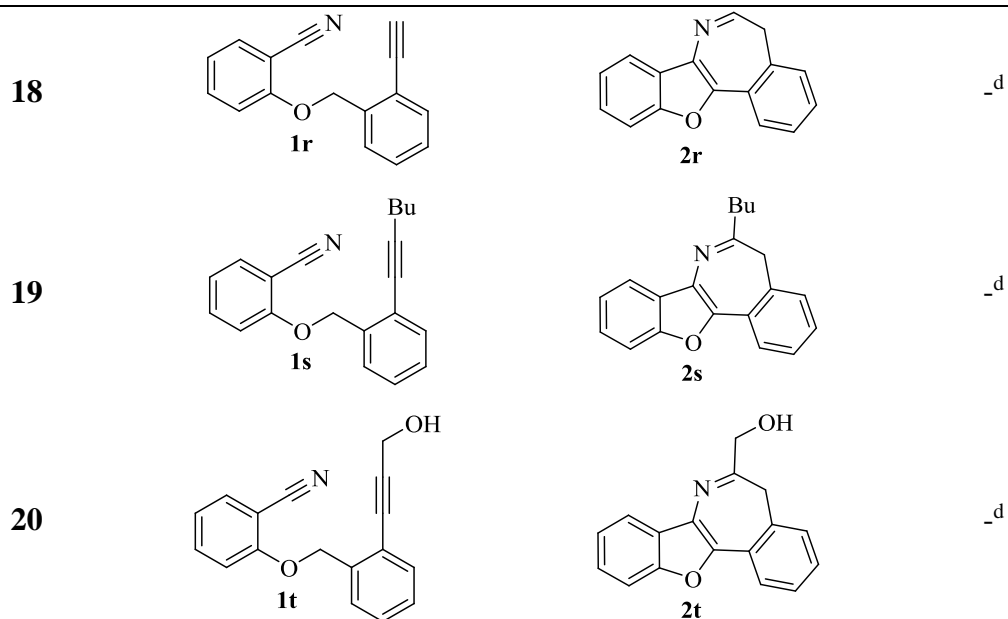
(continuação)



(continuação)

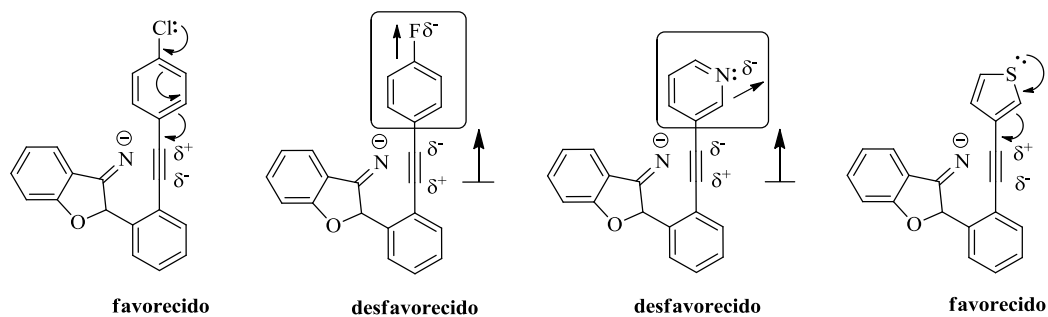


(conclusão)



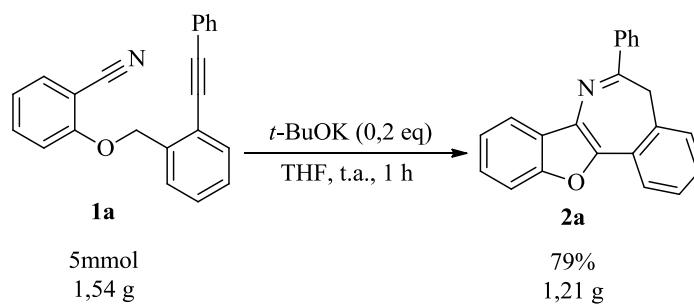
<sup>a</sup> Reação realizada na presença de **1** (0,5 mmol) e *t*-BuOK (20 mol%) em THF (2,0 mL), sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, por 1 h. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados. <sup>c</sup> Traços da isoquinolina **X** foram obtidos. <sup>d</sup> Os benzofuroazepinos **2** não foram formados.

Esquema 35



A reação de ciclização foi reprodutível em uma escala dez vezes maior (5 mmol), fornecendo o produto **2a** em 79% de rendimento (Esquema 36).

Esquema 36

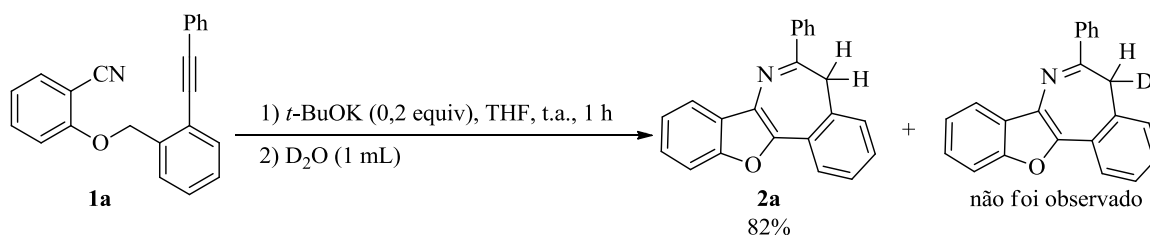


### 3.1.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização

Para obter algumas informações sobre os mecanismos envolvidos no processo de ciclização, alguns estudos foram realizados.

Um experimento mostrou que a reação de **1a** sob as condições otimizadas e subsequente *quenching* com D<sub>2</sub>O levou a formação do produto **2a** na completa ausência do produto com incorporação do deutério na posição C-5 (Esquema 37). Esse resultado indica que o equilíbrio *t*-BuOK/*t*-BuOH tem papel crucial na formação e estabilização dos intermediários aniônicos através de múltiplas reações ácido-base. Evidências adicionais sugerem um mecanismo aniônico. Por exemplo, o tratamento do substrato **1a** com *t*-BuOK, sob as condições de reação otimizadas, na presença do inibidor radicalar TEMPO (1,0 eq) como aditivo, forneceu o benzofuroazepino **2a** em rendimento similar ao que foi obtido com a reação realizada na ausência de TEMPO. Este resultado sugere que um mecanismo radicalar pode ser considerado pouco plausível.

Esquema 37

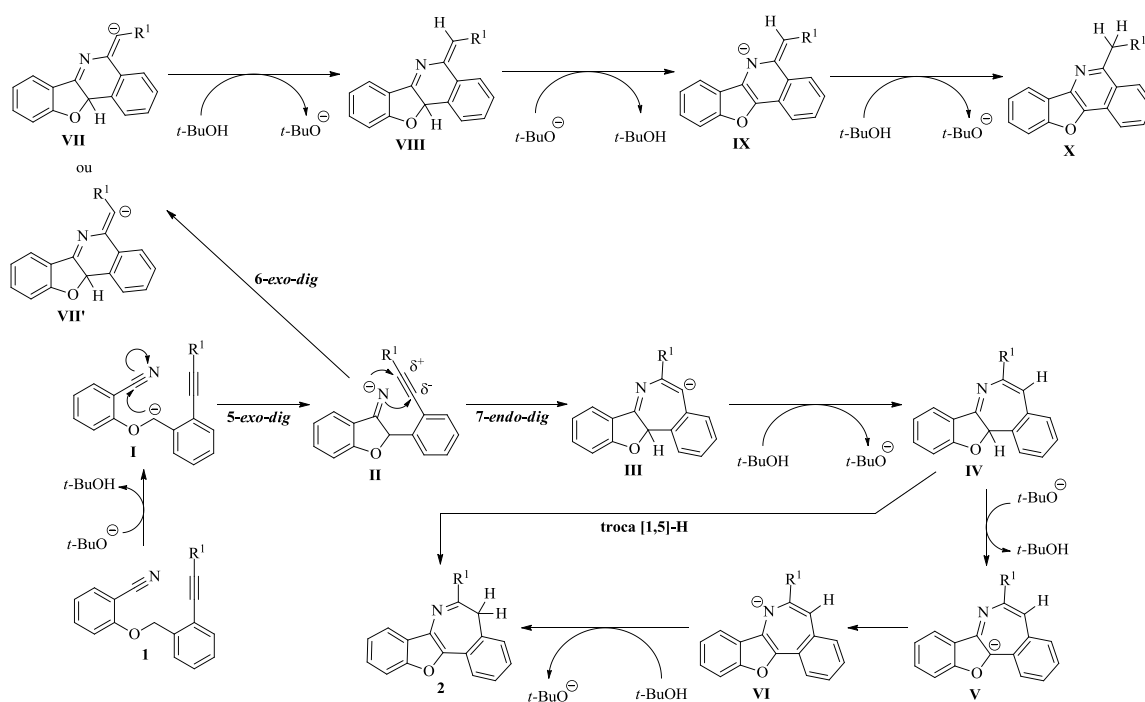


Com base nestes experimentos, acredita-se que o mecanismo (Esquema 38) envolva as seguintes etapas: (a) abstração do hidrogênio benzílico pelo *t*-BuOK, formando o ânion benzílico **I**; (b) ciclização intramolecular *5-exo-dig*, formando o ânion **II**; (c) ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio à ligação tripla via ciclização *7-endo-dig* (a seletividade *endo* é provavelmente devido ao efeito de tensão proveniente do anel de cinco membros já presente), formando o ânion vinílico **III**; (d) protonação do carbânion **III** pelo *t*-BuOH, formando **IV**; (e) desprotonação de **IV** pelo *t*-BuOK, gerando o ânion **V** e, posteriormente, **VI** (o intermediário **IV** pode sofrer uma troca [1,5]-H dando diretamente o produto **2**); (f) captura de um próton do *t*-BuOH pelo ânion **VI**, formando o produto de ciclização **2** (acredita-se que o intermediário **VI** seja instável devido ao sistema de 8 elétrons  $\pi$  ser antiaromático). No intermediário **II** a ciclização *7-endo-dig* compete com a ciclização *6-exo-dig*. Assim, seria possível a formação de uma mistura do benzofuroazepino **2** e da isoquinolina **X** (Esquema 5).

No entanto, por razões estereoeletrônicas, o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio à ligação tripla para formação do ânion vinílico **VII** é desfavorecido.

Na metodologia desenvolvida neste trabalho, exceto para as reações de ciclização dos substratos **1d** e **1g**, onde traços das isoquinolinas **X** foram obtidos, somente o produto resultante da ciclização *7-endo-dig* foi observado. De acordo com as regras Baldwin, a influência de efeitos estéricos e eletrônicos, bem como a estabilidade dos íons, pode controlar a elevada seletividade.<sup>48</sup>

Esquema 38



### 3.2 SÍNTESE DOS CICLOHEPTABENZOFURANOS **4**

Após o desenvolvimento da metodologia para a síntese dos benzofuroazepinos **2**, iniciou-se o estudo relativo à síntese dos cicloheptabenzofuranos **4**.

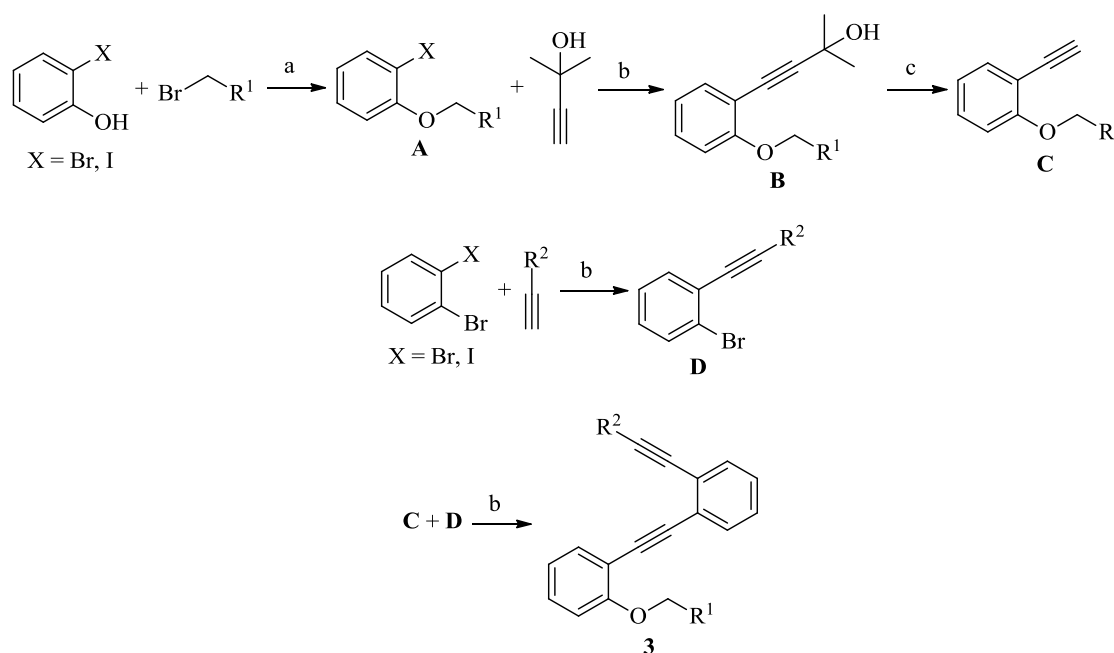
<sup>48</sup> (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846. (c) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513. (d) Mohamed, R. K.; Peterson, P. W.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7089. (e) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246.

### 3.2.1 Síntese dos arildiinos 3

Os arildiinos **3**, os quais foram utilizados na síntese dos cicloheptabenzofuranos **4**, foram sintetizados em cinco etapas, conforme mostrado no Esquema 39.

Primeiramente, a reação de substituição nucleofílica entre o 2-halofenol e um brometo benzílico apropriado levou à formação do éter benzílico **A** (Esquema 39, procedimento a). Após, com o acoplamento de Sonogashira entre o haleto arílico **A** e o 2-metilbut-3-in-2-ol obteve-se o álcool **B** (Esquema 39, procedimento b). Na sequência, a reação de retro-Favorskii do álcool **B** com NaOH formou o acetileno terminal **C** (Esquema 39, procedimento c). Paralelamente, o acoplamento cruzado de Sonogashira entre o 1,2-dihalobenzeno com diferentes acetilenos terminais permitiu a obtenção dos substratos **D** (Esquema 39, procedimento b). Por fim, a união do acetileno terminal **C** com o brometo arílico **D**, via acoplamento de Sonogashira, levou aos arildiinos **3** (Esquema 39, procedimento b).

Esquema 39



**Procedimento a:** Para um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o 2-halofenol,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , o brometo de benzila apropriado (1,1 eq) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 eq). A mistura resultante permaneceu reagindo, sob refluxo, por 12 h.

**Procedimento b:** Para um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (2 mol%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , o iodeto arílico e o alcino terminal (1,2 eq). Após 5 min,  $\text{CuI}$  (1 mol%) foi adicionado e a mistura reacional permaneceu reagindo à temperatura ambiente (para brometos arílicos utilizou-se temperatura de refluxo) por 12 h.

**Procedimento c:** Para um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o álcool, tolueno e NaOH (3,0 eq). A solução resultante foi agitada, sob refluxo, por 5 h.

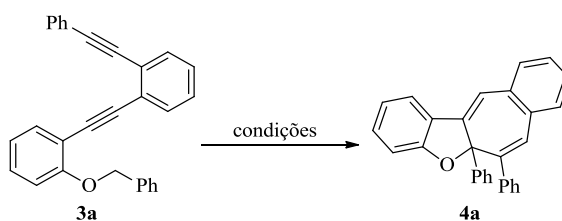
### 3.2.2 Otimização das condições de reação para síntese do cicloheptabenzofurano **4a**

O arildiino **3a** foi definido como substrato padrão no estudo realizado a fim de determinar a condição ideal para reação de ciclização. Alguns parâmetros, tais como solvente, base, quantidade de base e temperatura, foram avaliados. Os resultados estão mostrados na Tabela 4 e serão discutidos a seguir.

A reação do substrato **3a** (0,25 mmol) com 2 equivalentes de *t*-BuOK em DMF (2 mL), à temperatura ambiente, por 1 h, forneceu o cicloheptabenzofurano **4a** em 83% de rendimento (Tabela 4, entrada 1). Alterando-se o solvente da reação para DMSO o produto **4a** foi obtido em um rendimento superior, de 88% (Tabela 4, entrada 2). Vários outros solventes, tais como THF, dioxano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, tolueno, DMA e *t*-BuOH, foram avaliados, no entanto nenhum deles se mostrou eficiente para a reação, sendo que o produto **4a** não foi obtido em nenhum dos casos e apenas o material de partida foi recuperado (Tabela 4, entradas 3-9). A quantidade de *t*-BuOK pôde ser reduzida até 0,5 equivalentes sem prejuízo ao rendimento da reação (Tabela 4, entrada 10 e 11). Com a redução da quantidade de *t*-BuOK à quantidades catalíticas (20 mol%) o substrato **3a** não foi totalmente consumido, mesmo com temperatura de 100 °C (Tabela 4, entradas 12 e 13). Outras bases, assim como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, DBU e NaH, foram empregadas, mas em nenhum dos casos ocorreu qualquer consumo do substrato **3a** e este foi totalmente recuperado (Tabela 4, entradas 14-17).

Analisando-se os resultados contidos na Tabela 4, concluiu-se que a condição ideal para obtenção do produto **4a** é a adição de *t*-BuOK (0,5 eq) para uma solução do arildiino **3a** (0,25 mmol) em DMSO (2 mL), à temperatura ambiente, por 1 h. Nesta condição reacional, o cicloheptabenzofurano **4a** foi obtido em 90% de rendimento (Tabela 4, entrada 11).

Tabela 4 – Efeito dos diferentes parâmetros reacionais na preparação do cicloheptabenzofurano **4a**<sup>a</sup>



(continua)

entrada	base (eq)	solvente	tempo (h)	rend. (%)
1	<i>t</i> -BuOK (2)	DMF	1	83
2	<i>t</i> -BuOK (2)	DMSO	1	88

(conclusão)				
<b>3</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	THF	24	n.r.
<b>4</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	dioxano	24	n.r.
<b>5</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	n.r.
<b>6</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	CH <sub>3</sub> CN	24	n.r.
<b>7</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	tolueno	24	n.r.
<b>8</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	<i>t</i> -BuOH	24	n.r.
<b>9</b>	<i>t</i> -BuOK (2)	DMA	24	n.r.
<b>10</b>	<i>t</i> -BuOK (1)	DMSO	1	89
<b>11</b>	<b><i>t</i>-BuOK (0,5)</b>	<b>DMSO</b>	<b>1</b>	<b>90</b>
<b>12</b>	<i>t</i> -BuOK (0,2)	DMSO	24	mistura <sup>b,c,d</sup>
<b>13</b>	<i>t</i> -BuOK (0,2)	DMSO	24	mistura <sup>b,c,d,e</sup>
<b>14</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMSO	24	n.r.
<b>15</b>	NaOH (2)	DMSO	24	n.r.
<b>16</b>	DBU (2)	DMSO	24	n.r.
<b>17</b>	NaH (2)	DMSO	24	n.r.

<sup>a</sup> Reação realizada na presença de **3a** (0,25 mmol), base e solvente (2 mL), sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente pelo tempo indicado na tabela. <sup>b</sup> Reação realizada em uma escala de 0,5 mmol. <sup>c</sup> Reação realizada com 4 mL de DMSO. <sup>d</sup> O substrato **3a** não foi totalmente consumido. <sup>e</sup> A reação foi realizada a 100 °C.

### 3.2.3 Síntese dos cicloheptabenzofuranos **4** promovida por *t*-BuOK

Tendo encontrado a condição ideal para a reação, estendeu-se a mesma para arildiinos **3** diferentemente substituídos a fim de avaliar a possível influência dos substituintes na ciclização (Tabela 5).

Inicialmente avaliou-se o comportamento de substratos contendo diferentes substituintes no anel aromático benzílico. Tanto na presença de grupamentos doadores (*m*-CH<sub>3</sub>, *o*-CH<sub>3</sub> e *m*-OMe) quanto retiradores de elétrons (*p*-Cl e *p*-F) os produtos **4** foram obtidos em bons rendimentos. O menor rendimento foi observado na presença do grupamento metila na posição *orto*, caso em que o produto **4d** foi obtido em 55% de rendimento. A queda no rendimento da reação pode ser explicada pelo impedimento estérico exercido pelo grupamento metila nesta posição, que dificulta os processos de ciclização *5-exo-dig* e *7-endo-dig* (ver Esquema 43). Um resultado particularmente curioso ocorreu quando o substrato **3b**, contendo

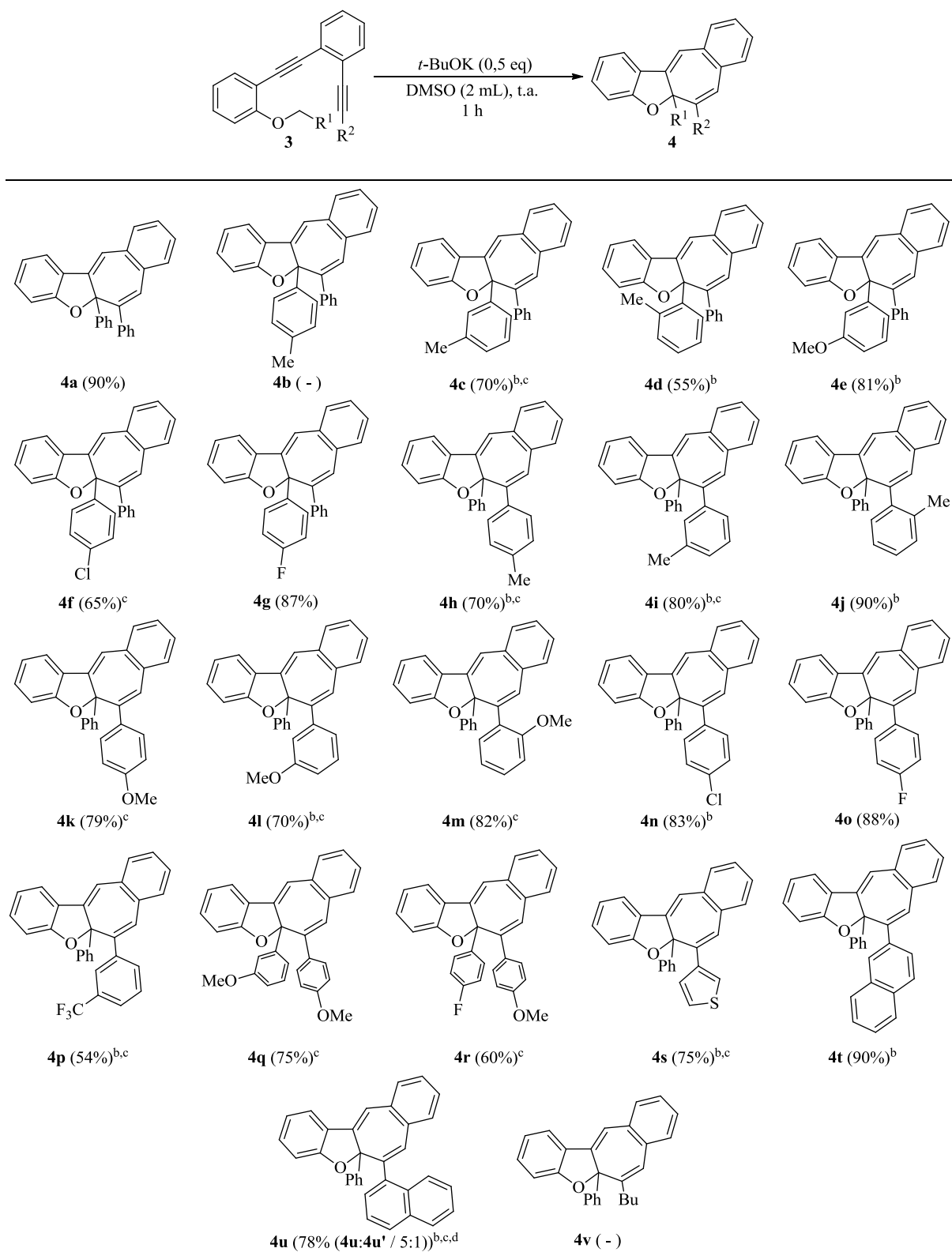


o grupo *p*-CH<sub>3</sub> no anel aromático benzílico, foi submetido à reação de ciclização. Apesar da fraca influência eletrônica ou estérica proveniente do grupamento metila nesta posição, o produto de ciclização **4b** não foi obtido, mesmo em diferentes condições de reação.

Também investigou-se a influência de diferentes substituintes ligados ao anel aromático ligado diretamente ao alcino. Substratos com substituintes doadores (*o*-CH<sub>3</sub>, *m*-CH<sub>3</sub>, *p*-CH<sub>3</sub>, *o*-OMe, *m*-OMe e *p*-OMe) e retiradores de elétrons (*p*-Cl, *p*-F e *m*-CF<sub>3</sub>) em diferentes posições do anel aromático mostraram que a reatividade não depende significativamente dos efeitos estéricos desses substituintes. Por exemplo, substratos contendo o grupo metoxila nas posições *para*, *meta* ou *orto* forneceram os produtos **4k**, **4l** e **4m** em rendimentos similares. No entanto, o baixo rendimento do produto **4p**, possuindo o grupamento fortemente retirador de elétrons *m*-CF<sub>3</sub>, indica que a reação depende dos efeitos eletrônicos desses substituintes. Tanto os átomos de cloro e flúor quanto o grupo *m*-CF<sub>3</sub> são retiradores de elétrons, no entanto o produto **4p** substituído com o grupo *m*-CF<sub>3</sub> foi obtido em um rendimento muito inferior se comparado aos produtos contendo os átomos de cloro ou flúor (produtos **4n** e **4o**). Os átomos de cloro e flúor têm efeito indutivo -I e efeito mesomérico +M. Diferentemente, o grupo *m*-CF<sub>3</sub> possui efeito indutivo -I e não é capaz de doar par de elétrons por ressonância (não possui efeito mesomérico +M), levando a uma polarização do acetileno que desfavorece a formação do produto. Essa diferença entre os grupos explica a discrepância de rendimentos observada para estes três casos. A metodologia permitiu também a obtenção do produto **4s**, contendo o heterociclo tiofeno em sua estrutura, com 75% de rendimento. A presença do grupamento volumoso 2-naftila ligado diretamente ao alcino levou ao produto de ciclização **4t** em excelente rendimento. Já na presença do grupamento 1-naftila uma mistura inseparável dos produtos **4u** e **4u'** foi obtida em um rendimento total de 78%. Este resultado pode ser atribuído ao grande impedimento estérico imposto pelo grupo 1-naftila que dificulta o ataque do ânion ao carbono mais externo da ligação tripla no processo de ciclização *7-endo-dig* e, assim, o produto de ciclização *6-exo-dig* também é formado (ver Esquema 43). Quando o substrato **3v**, contendo o grupamento *n*-butila ligado diretamente à ligação tripla, foi tratado com *t*-BuOK o produto de ciclização esperado **4v** não foi obtido. Supõe-se que o insucesso da reação deva-se ao processo de isomerização do acetileno para aleno (que é possível no substrato **3v**) promovido pela base,<sup>49</sup> comprometendo a ação da base na remoção do próton benzílico.

---

<sup>49</sup> (a) Carr, M. D.; Gan, L. H.; Reid, I. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 668. (b) Carr, M. D.; Gan, L. H.; Reid, I. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 672. (c) Grissom, J. W.; Klingberg, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6601.

Tabela 5 – Síntese dos cicloheptabenzofuranos **4**<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reação realizada na presença de **3** (0,25 mmol) e *t*-BuOK (0,5 eq) em DMSO (2mL), à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio por 1 h. <sup>b</sup> Foi necessário o uso de 1 eq de *t*-BuOK. <sup>c</sup> Reação realizada a 100 °C. <sup>d</sup> Observou-se a formação do regioisômero **4u'**.

Os cristais dos cicloheptabenzofuranos **4f**, **4g** e **4m** tiveram suas estruturas determinadas por análise de difração de raios-X (Figuras 7, 8 e 9).

Figura 7 – Representação ORTEP do composto **4f**

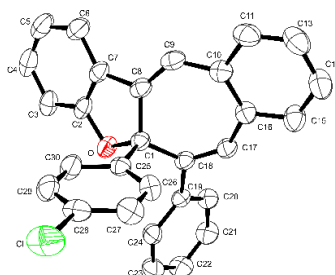


Figura 8 – Representação ORTEP do composto **4g**

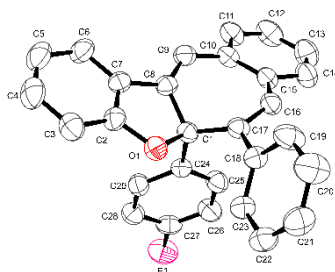
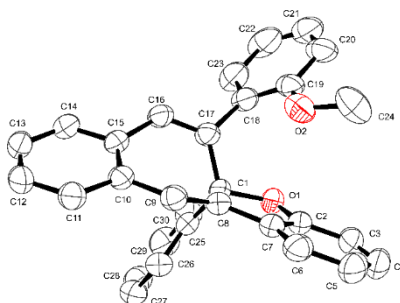


Figura 9 – Representação ORTEP do composto **4m**



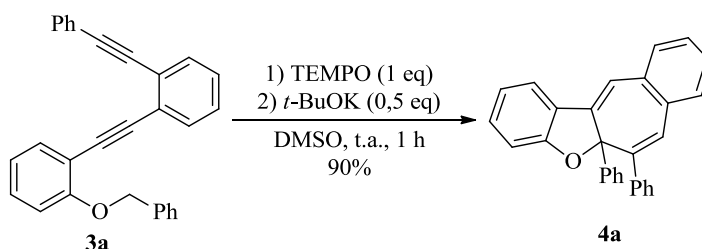
### 3.2.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização em cascata dos arildiinos **3**

Alguns estudos foram realizados para obter informações acerca do mecanismo de reação.

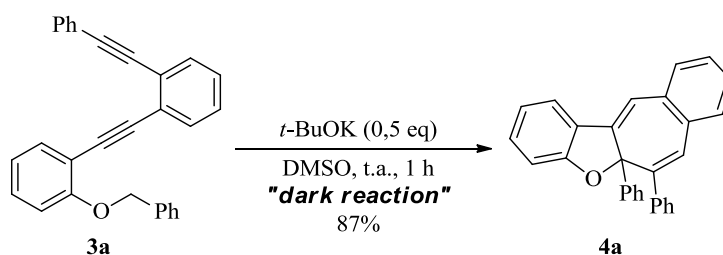
O tratamento do substrato **3a** com *t*-BuOK, sob as condições de reação otimizadas, na presença do inibidor radicalar TEMPO (1,0 eq) como aditivo, forneceu o produto **4a** em 90% de rendimento (Esquema 40). Este resultado sugere que a reação ocorre via um mecanismo aniônico e, deste modo, que um mecanismo radicalar pode ser considerado pouco provável.

A luz é um agente responsável por muitas transformações químicas. Para avaliar se a luz desempenha algum papel na reação de ciclização desenvolvida, a mesma foi realizada em um tubo escuro, na ausência de radiação eletromagnética. A reação na ausência de luz procedeu normalmente, sem alteração significativa no rendimento, indicando que não se trata de uma reação fotoquímica (Esquema 41).

Esquema 40

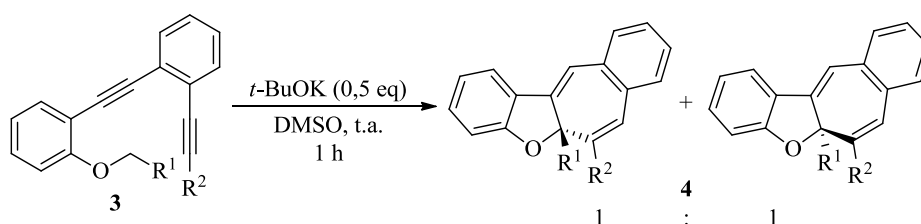


Esquema 41



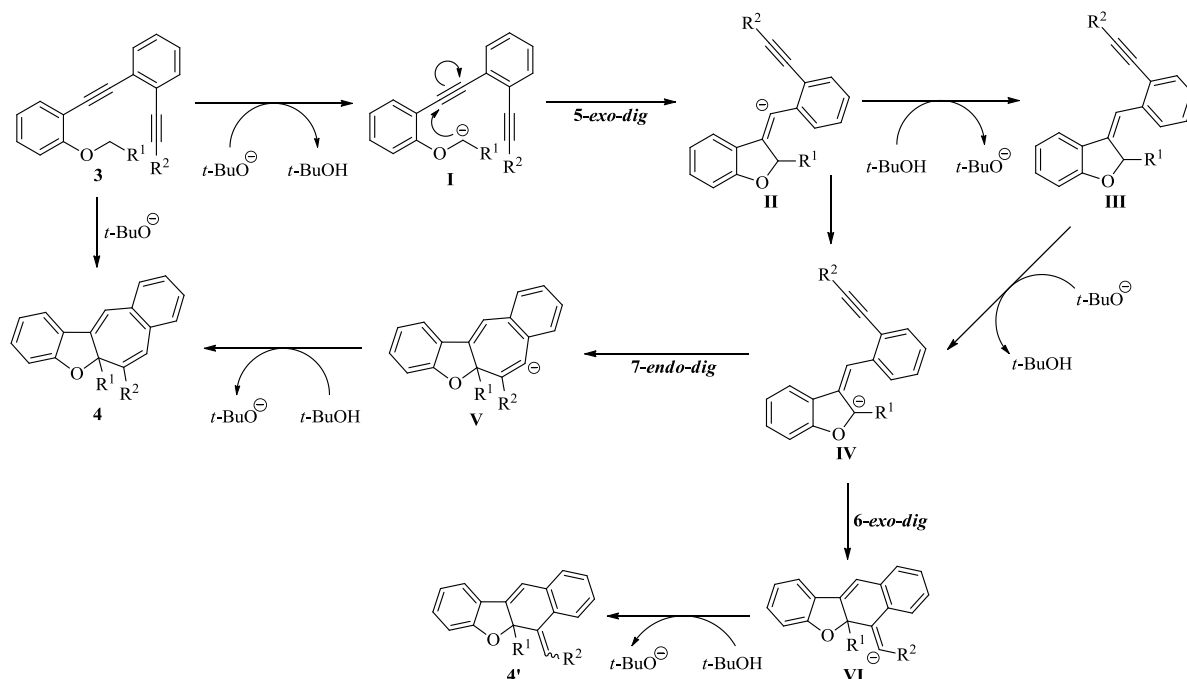
Os produtos **4** contém um carbono assimétrico, podendo este ter configuração *R* ou *S*. Em vista disso, a fim de avaliar se a reação de ciclização apresenta stereocontrole, alguns dos produtos **4** foram analisados por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) utilizando uma fase estacionária quiral. As análises realizadas mostraram que a reação não é estereosseletiva, uma vez que observou-se uma mistura racêmica dos enantiômeros *R* e *S* em todos os casos analisados (Esquema 42).

Esquema 42



Fundamentado nos experimentos realizados, acredita-se que o mecanismo da reação (Esquema 43) envolva as seguintes etapas: (a) abstração do hidrogênio benzílico pelo *t*-BuOK, formando o ânion benzílico **I**; (b) ciclização intramolecular *5-exo-dig*, formando o ânion vinílico **II**; (c) protonação do carbânion **II** pelo *t*-BuOH, formando o intermediário **III**; (d) desprotonação de **III** pelo *t*-BuOK, gerando o ânion benzílico **IV** (que também pode ser formado diretamente a partir do carbânion vinílico **II**); (e) ciclização *7-endo-dig*, formando o intermediário **V**; (d) captura de um próton do *t*-BuOH pelo ânion **V**, formando o produto de ciclização **4**. É importante salientar que, no intermediário **IV**, a ciclização *7-endo-dig* poderia competir com a ciclização *6-exo-dig*. No entanto, por razões estereoelétrônicas, a ciclização *6-exo-dig* com formação do ânion vinílico **VI** é desfavorecida.

Esquema 43



### 3.3 ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS DE RMN DOS COMPOSTOS **2p** E **4r**

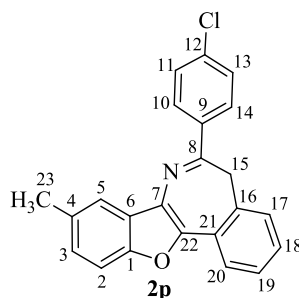
Os sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de substâncias simples podem ser facilmente atribuídos. No entanto, no caso de muitas moléculas complexas os sinais só podem ser atribuídos corretamente com o auxílio de outras técnicas de RMN. Assim, diferentes experimentos, tais como COSY, HMQC, HMBC e DEPT, foram realizados para auxiliar na atribuição dos sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos **2p** e **4r**.

O experimento de RMN 2-D COSY (Homonuclear Correlation Spectroscopy) mostra a correlação  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Este experimento é capaz de identificar os prótons que estão acoplados, isto é, que desdobram o sinal um do outro. HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) são técnicas de RMN 2-D que permitem determinar as correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Os espectros HMQC mostram o acoplamento entre prótons e o carbono ao qual eles estão diretamente ligados. O experimento HMBC mostra as correlações entre carbonos e hidrogênios que estão distantes por duas, três, e, algumas vezes, em sistemas conjugados, quatro ligações. A técnica chamada RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT (Distortionless Enhancement of Polarization Transfer) serve para distinguir os grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ . O espectro DEPT 135 mostra os carbonos terciários ( $\text{CH}$ ) e primários ( $\text{CH}_3$ ) acima da linha base (positivos) e os carbonos secundários ( $\text{CH}_2$ ) abaixo da linha base (negativos). Este experimento também permite a identificação dos carbonos quaternários por comparação com o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , uma vez que os carbonos quaternários não aparecem no espectro DEPT.

### 3.3.1 Atribuição dos sinais de RMN do benzofuroazepino 2p

A Figura 11 ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2p** (Figura 10), realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

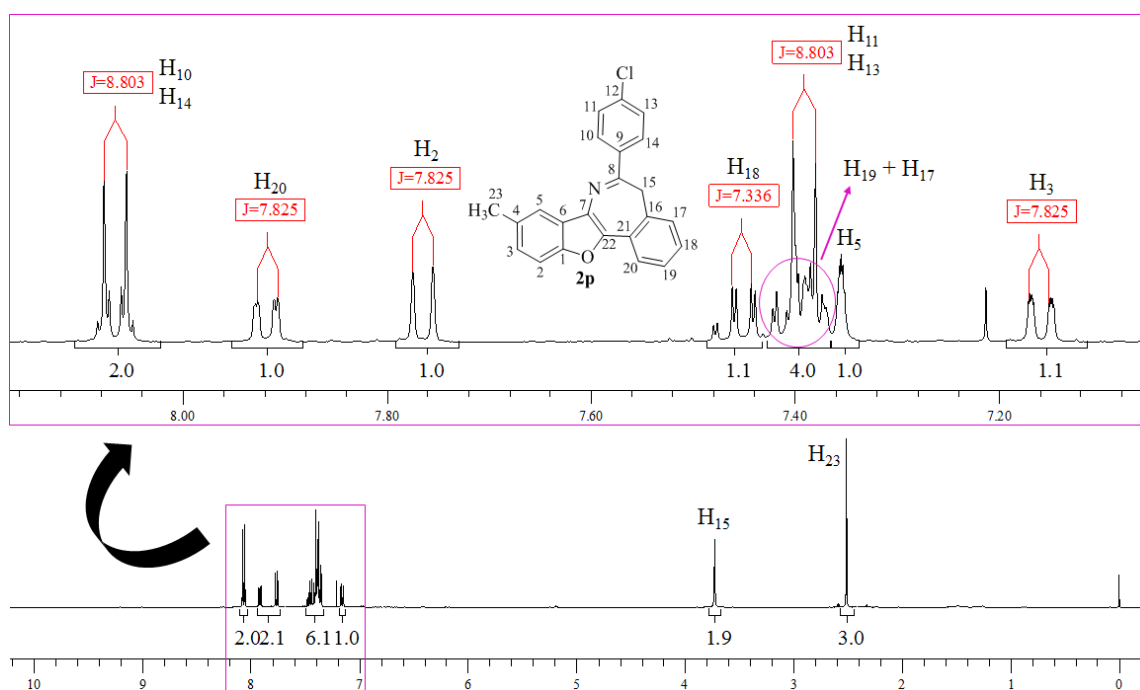
Figura 10 – Estrutura do composto **2p**



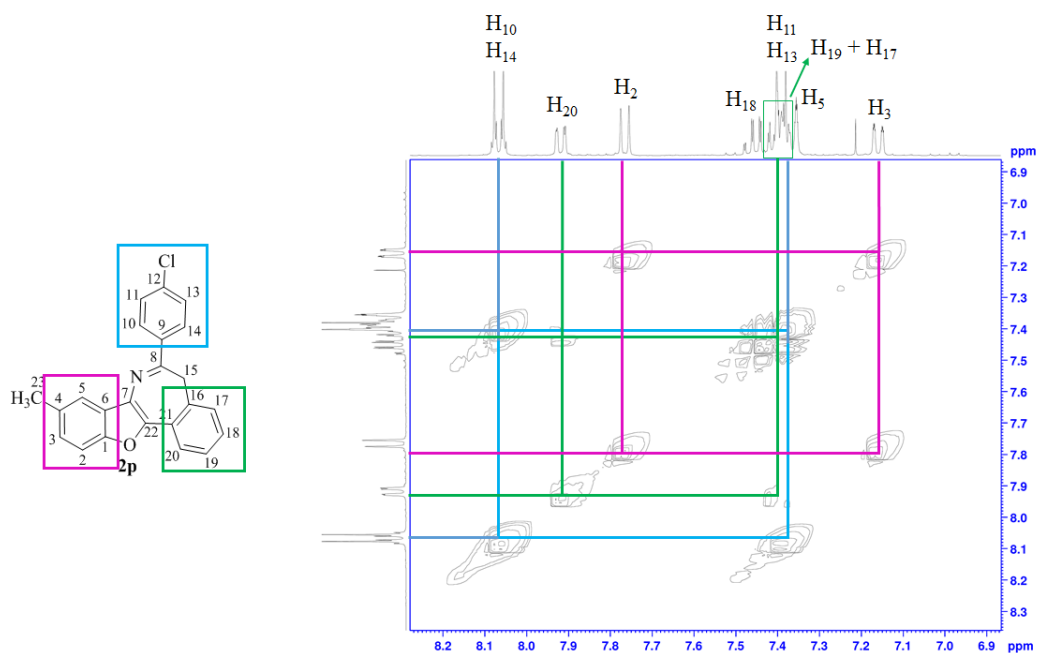
Nesta figura, pode-se observar os sinais referentes aos dezesseis hidrogênios da molécula. Em 2,51 ppm, observa-se o simpleto referente aos três hidrogênios  $\text{H}_{23}$  da metila. Em 3,72 ppm, observa-se o simpleto referente aos dois hidrogênios  $\text{H}_{15}$  do grupo  $\text{CH}_2$ . Os sinais correspondentes aos onze hidrogênios aromáticos aparecem entre 7,12 e 8,12 ppm. Os dois dupletos, ambos com constante de acoplamento  $^3J = 8,80$  Hz, provêm do acoplamento dos hidrogênios  $\text{H}_{10}$  e  $\text{H}_{14}$  com os hidrogênios  $\text{H}_{11}$  e  $\text{H}_{13}$ . O sinal do  $\text{H}_2$  aparece como um duplete, com  $^3J = 7,82$  Hz, em 7,76 ppm. O sinal do  $\text{H}_2$  é desdobrado pelo seu vizinho  $\text{H}_3$ , cujo sinal

pode ser visto em aproximadamente 7,16 ppm. Em torno de 7,35 ppm, observa-se o sinal referente ao H<sub>5</sub>, o qual tem um pequeno acoplamento com o H<sub>3</sub> e com os três hidrogênios H<sub>23</sub> da metila. Em 7,92 ppm, encontra-se o sinal do H<sub>20</sub>, um duplo duplo duplete com  $^3J = 7,82$  Hz,  $^4J = 1,34$  Hz e  $^5J = 0,5$  Hz. O sinal do H<sub>20</sub> é desdobrado pelos hidrogênios H<sub>19</sub>, H<sub>18</sub> e H<sub>17</sub>, cujos sinais encontram-se na região entre 7,36 e 7,49 Hz.

Figura 11 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2p**



Através do espectro COSY (Figura 12), pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos observados nos sinais do espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Na figura 12, é possível observar três sistemas de hidrogênios aromáticos, os quais estão diferenciados pelas cores azul, rosa e verde. Em cor azul mostra-se a correlação entre os hidrogênios H<sub>10</sub>/H<sub>14</sub> e H<sub>11</sub>/H<sub>13</sub>. O acoplamento entre os hidrogênios H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> é destacado em rosa. Por fim, em cor verde revela-se a correlação entre os hidrogênios H<sub>19</sub> e H<sub>20</sub>. Acredita-se que correlação entre os hidrogênios H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> não tenha aparecido no espectro COSY devido à sua menor intensidade. Já a correlação entre os hidrogênios H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> e H<sub>19</sub> não pôde ser demonstrada devido à proximidade dos sinais.

Figura 12 – Espectro COSY do composto **2p**

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 (Figura 13), os grupos CH,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  puderam ser diferenciados. Como pode ser observado na Figura 13, os sinais do carbono  $\text{C}_{23}$  do grupo  $\text{CH}_3$  e dos onze carbonos CH aromáticos encontram-se acima da linha base (positivos), enquanto o sinal do carbono  $\text{C}_{15}$  do grupo  $\text{CH}_2$  encontra-se abaixo da linha base (negativo). Os sinais que não apareceram no experimento DEPT 135 e são observados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  correspondem aos carbonos quaternários. Assim, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , ilustrado na Figura 14, estão assinalados os sinais referentes aos 10 carbonos quaternários da molécula.

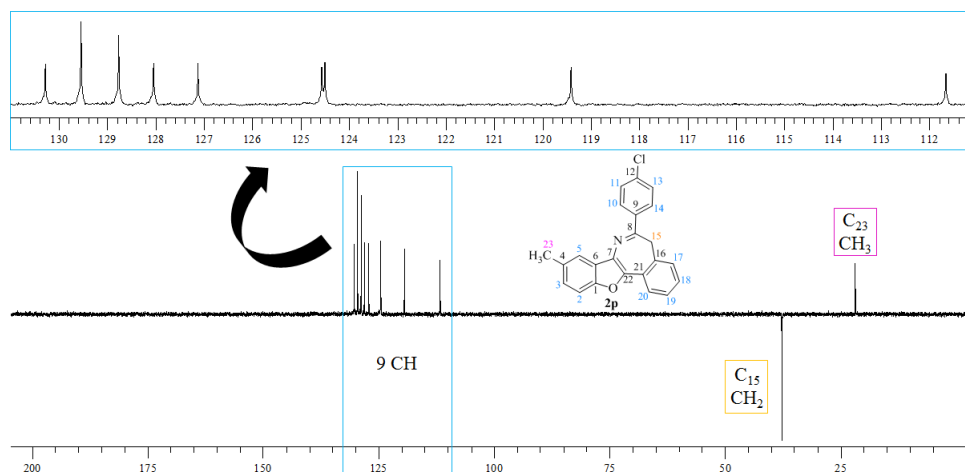
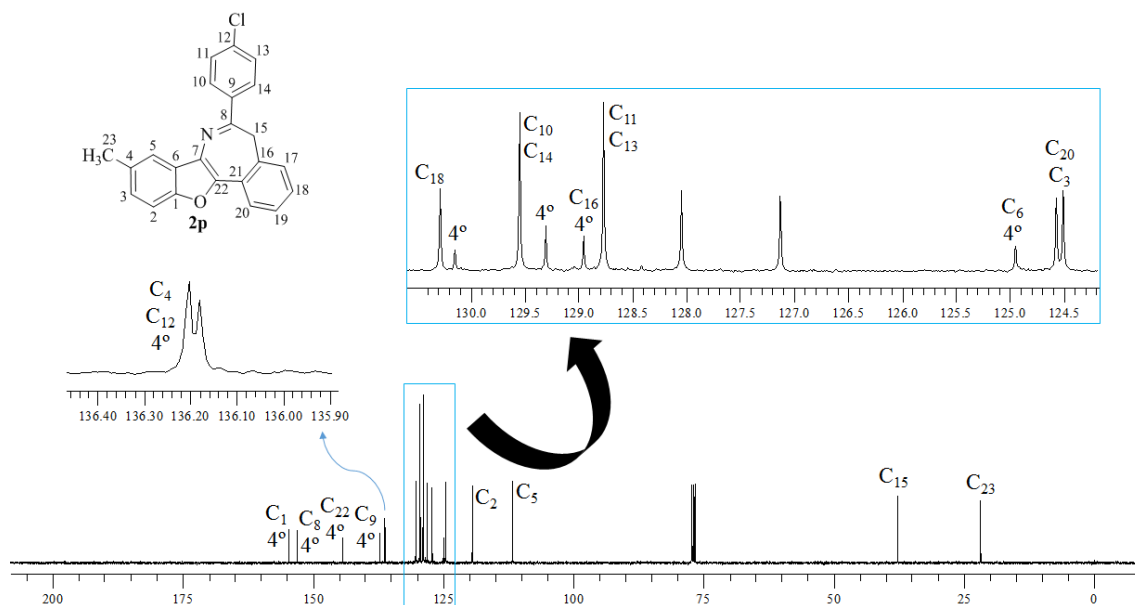
Figura 13 – Espectro DEPT 135 do composto **2p**



Figura 14 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2p**

O experimento HMQC (Figura 15) elucidou qual carbono está ligado diretamente a cada hidrogênio. Na Figura 15, pode ser observada a atribuição dos carbonos C<sub>23</sub> e C<sub>15</sub>. Do mesmo modo, foram atribuídos os carbonos C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>/C<sub>13</sub>, C<sub>10</sub>/C<sub>14</sub> e C<sub>18</sub>, como pode ser visto na expansão do espectro HMQC, ilustrado na Figura 16. Uma vez que os sinais referentes aos H<sub>17</sub> e H<sub>19</sub> ocorrem em um multipletto no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , o experimento HMQC não permitiu a atribuição dos carbonos ligados a cada um destes hidrogênios de maneira confiável.

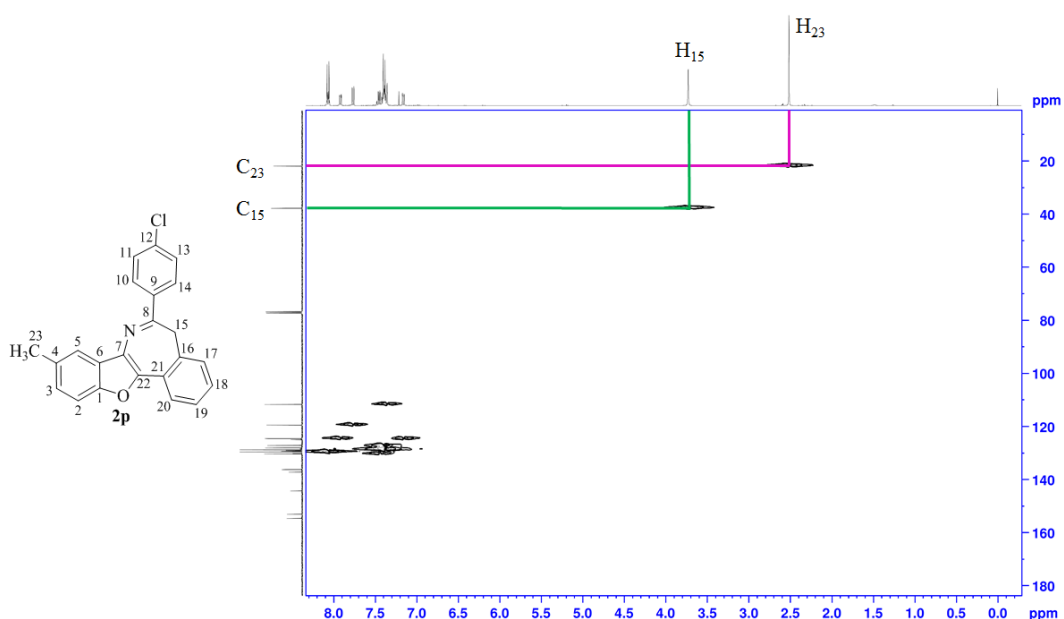
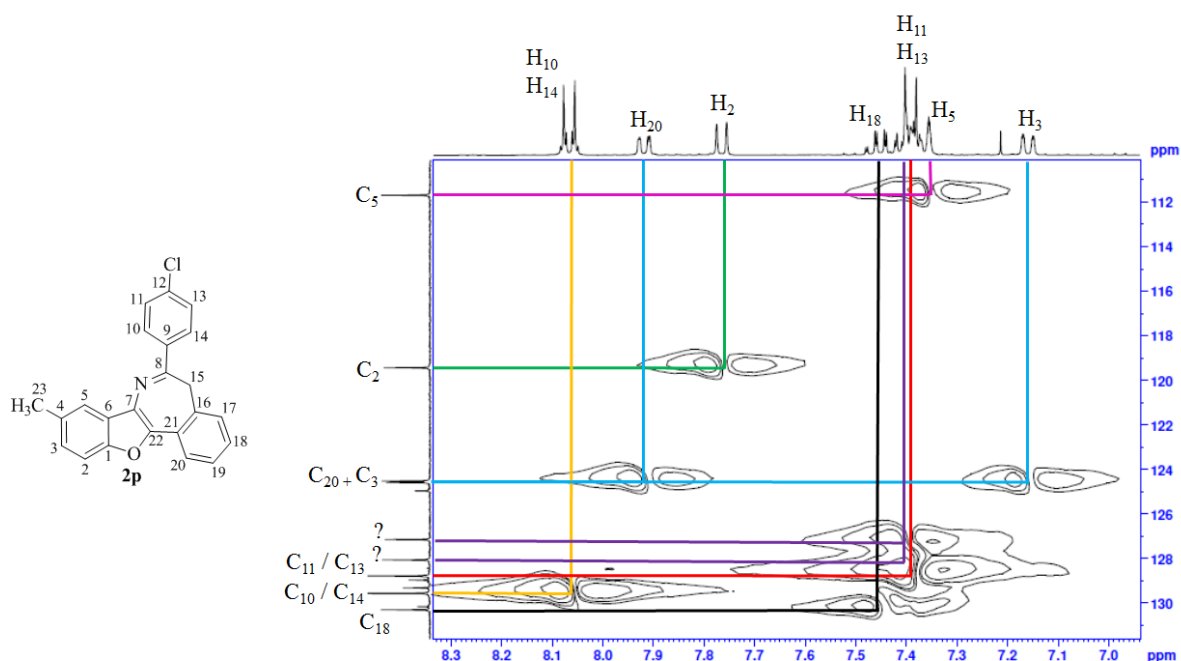
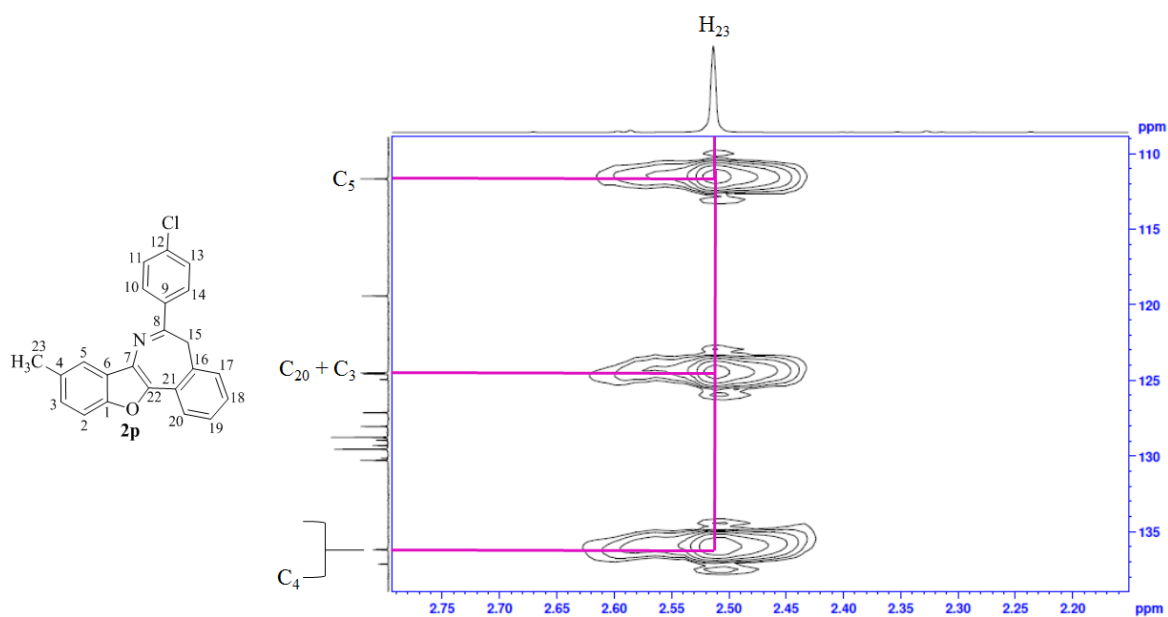
Figura 15 – Espectro HMQC do composto **2p**

Figura 16 – Expansão do espectro HMQC do composto **2p**

O experimento HMBC, que mostra os acoplamentos  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de longas distâncias, permitiu a identificação de alguns carbonos quaternários. A Figura 17 ilustra uma região do espectro HMBC que mostra a correlação dos hidrogênios  $\text{H}_{23}$  com os carbonos  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3$  e com o carbono quaternário  $\text{C}_4$ .

Figura 17 – Expansão A do espectro HMBC do composto **2p**

O experimento HMBC também mostrou diversas correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  que viabilizaram a atribuição dos carbonos quaternários  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{16}$  e  $\text{C}_{22}$ , o que pode ser visto e compreendido analisando-se as Figuras 18-22.

Figura 18 – Expansão B do espectro HMBC do composto **2p**

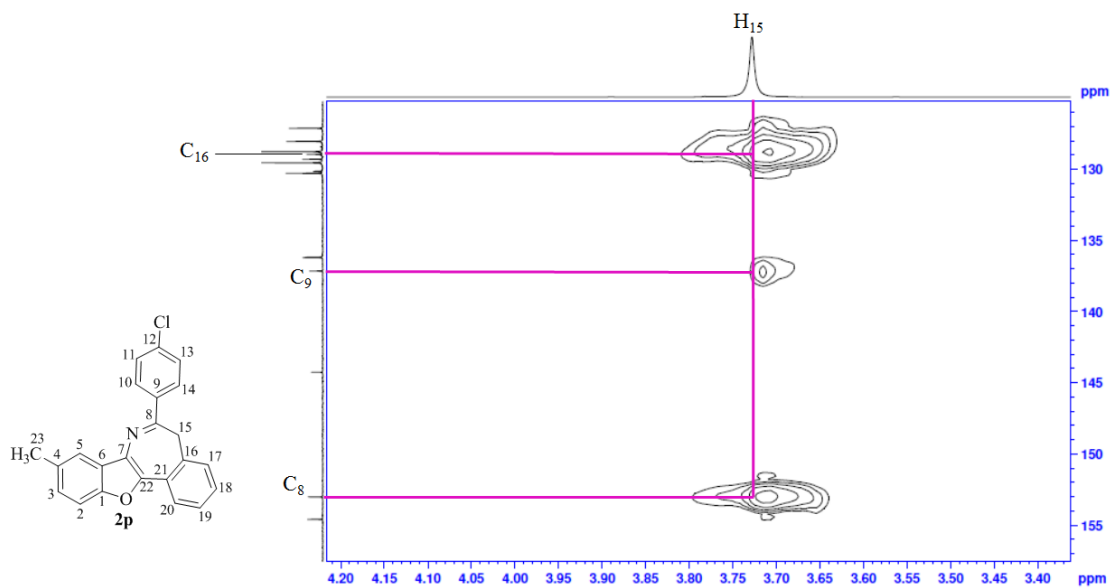


Figura 19 – Expansão C do espectro HMBC do composto **2p**

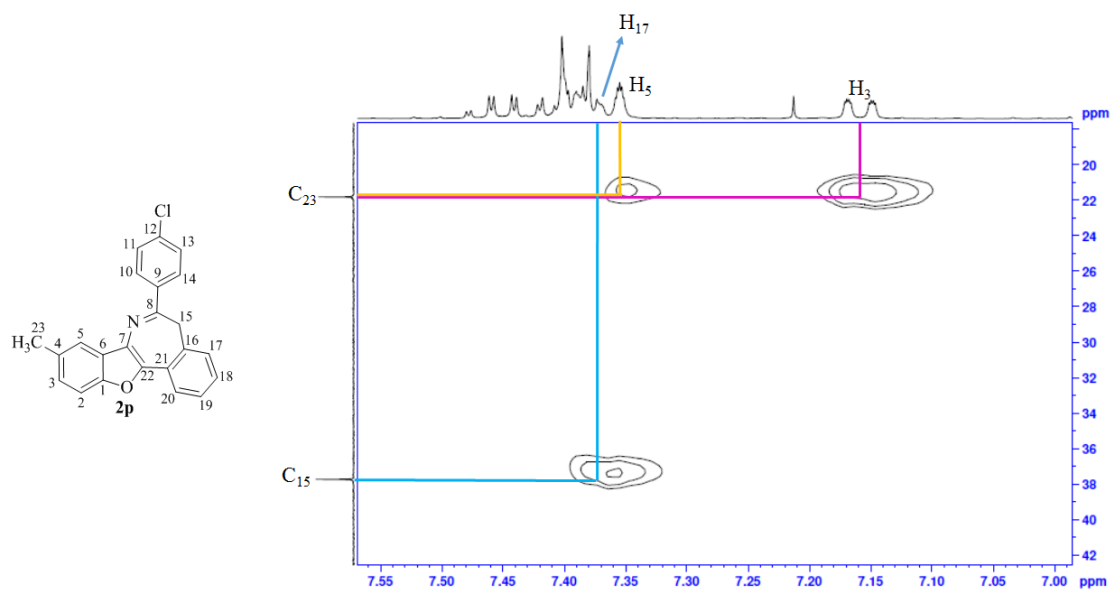


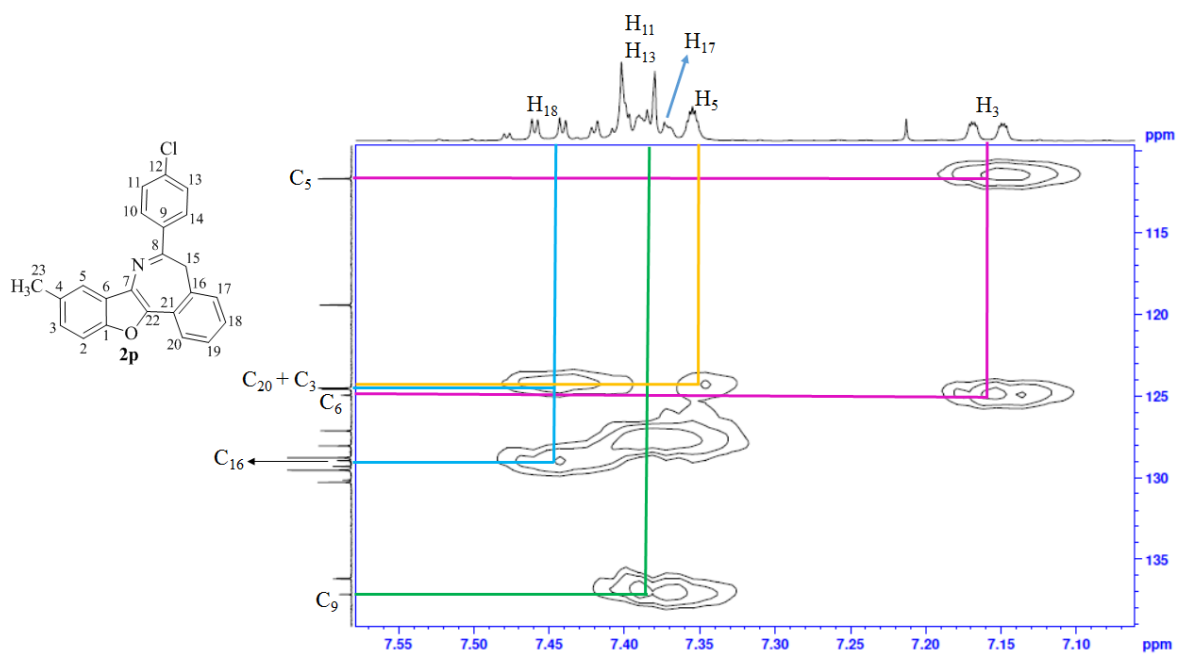
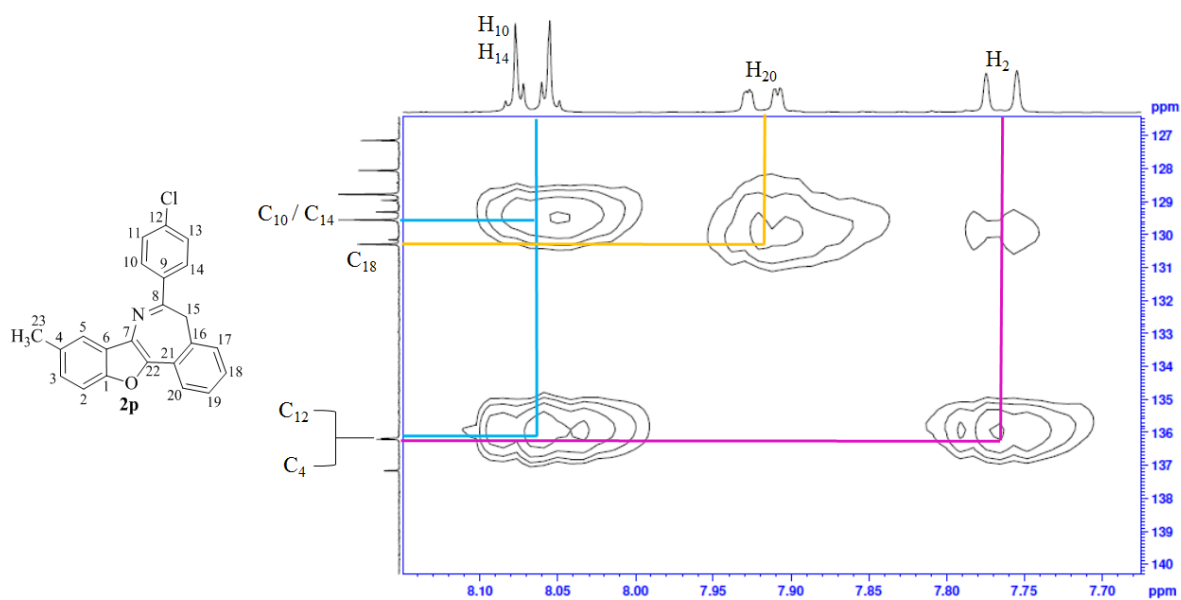
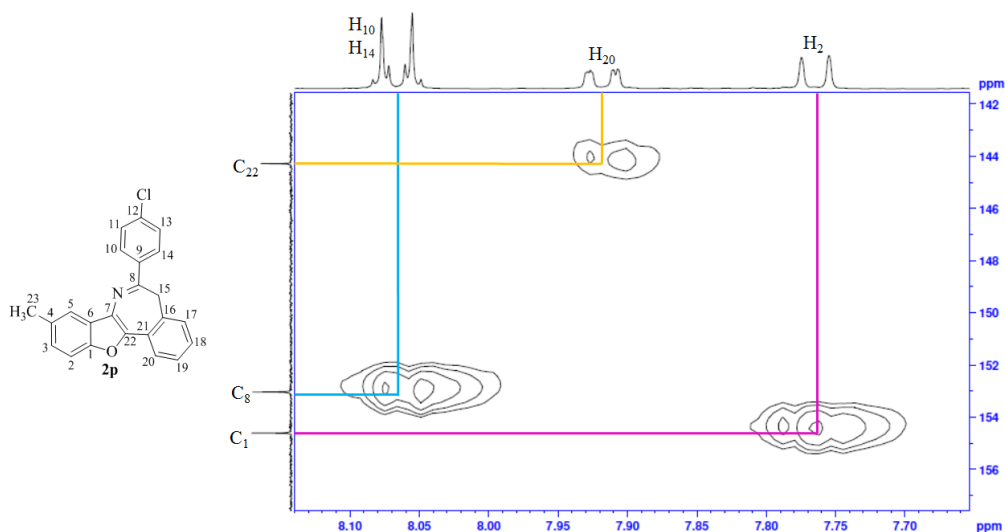
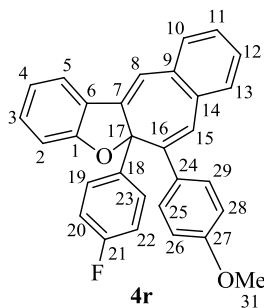
Figura 20 – Expansão D do espectro HMBC do composto **2p**Figura 21 – Expansão E do espectro HMBC do composto **2p**

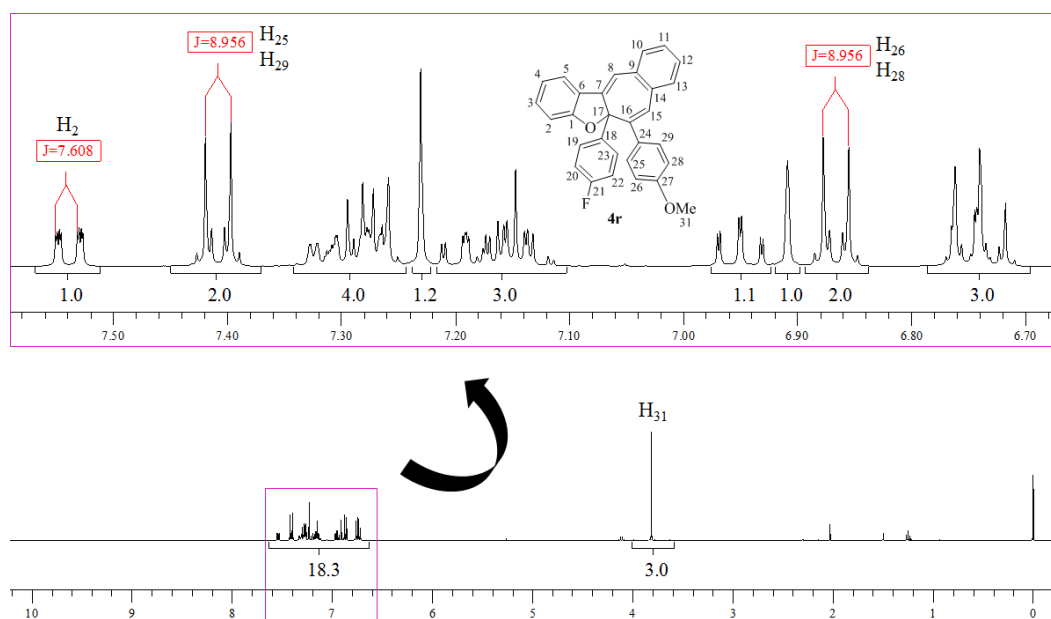
Figura 22 – Expansão F do espectro HMBC do composto **2p**

### 3.3.2 Atribuição dos sinais de RMN do cicloheptabenzofurano **4r**

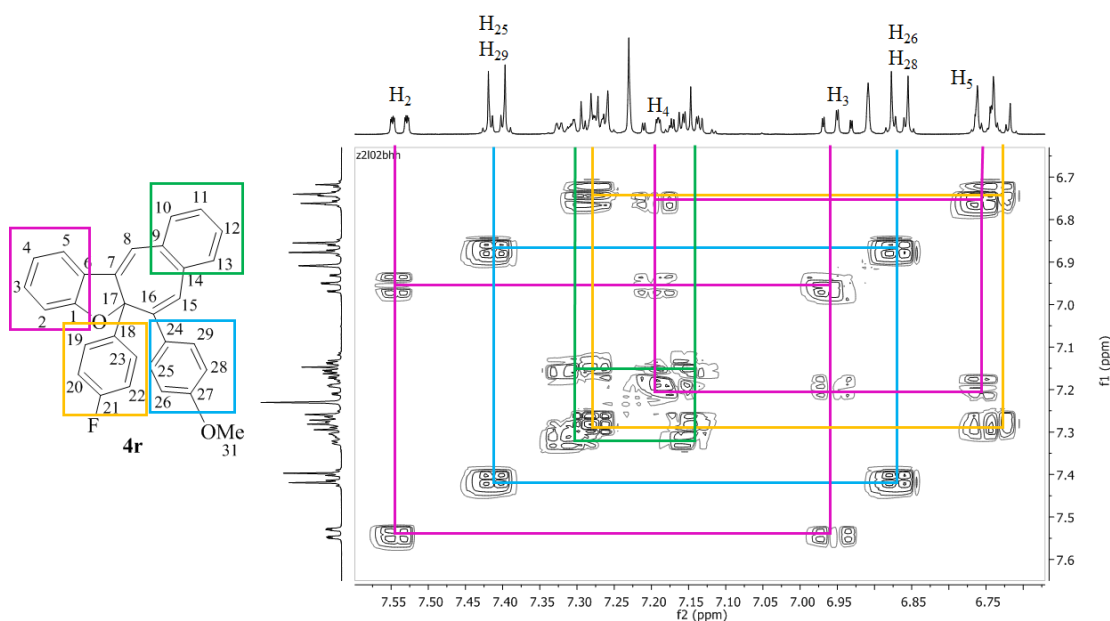
A Figura 24 ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4r** (Figura 23), realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

Figura 23 – Estrutura do composto **4r**

Nesta figura, pode-se observar os sinais referentes aos vinte e um hidrogênios da molécula. Em 3,81 ppm, observa-se o simpleto referente aos três hidrogênios  $\text{H}_{31}$  da metoxila. Os sinais correspondentes aos outros dezoito hidrogênios aparecem na região entre 6,67 e 7,57 ppm. Os dois dupletos, ambos com constante de acoplamento  $^3J = 8,95$  Hz, provêm do acoplamento dos hidrogênios  $\text{H}_{25}$  e  $\text{H}_{29}$  com os hidrogênios  $\text{H}_{26}$  e  $\text{H}_{28}$ . O dupletos referente aos hidrogênios  $\text{H}_{26}$  e  $\text{H}_{28}$  ocorre em frequência baixa devido ao efeito de blindagem do grupo metoxila. O sinal do  $\text{H}_2$  aparece como um duplo duplo dupletos com  $^3J = 7,60$  Hz,  $^4J = 1,34$  Hz e  $^5J = 0,55$  Hz, proveniente do acoplamento deste com os hidrogênios  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ , respectivamente.

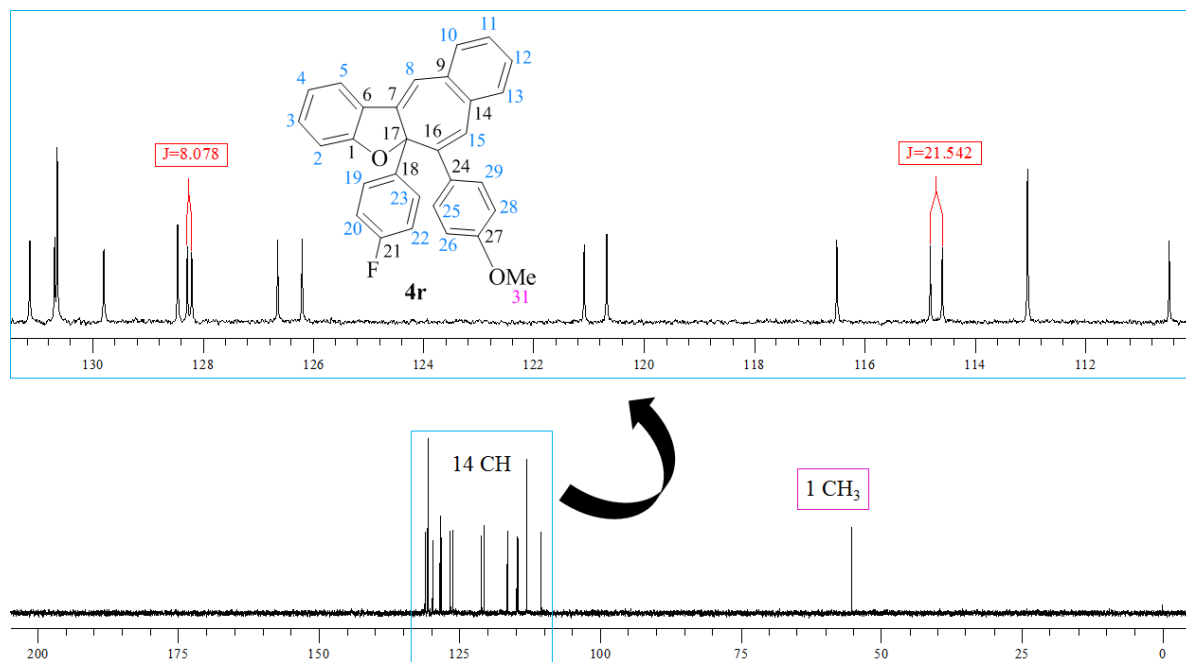
Figura 24 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4r**

O espectro COSY permitiu a identificação das correlações existentes em cada um dos quatro sistemas de hidrogênios aromáticos da molécula, os quais estão diferenciados na Figura 25 pelas cores azul, rosa, verde e laranja. Em cor azul mostra-se a correlação entre os hidrogênios  $\text{H}_{25}/\text{H}_{29}$  e  $\text{H}_{26}/\text{H}_{28}$ . O acoplamento entre os hidrogênios  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$  e  $\text{H}_{13}$  é destacado em verde. Em cor laranja mostra-se a correlação entre os hidrogênios do anel aromático *para* substituído com o átomo de flúor. A cor rosa mostra o acoplamento do  $\text{H}_2$  com o  $\text{H}_3$ , do  $\text{H}_3$  com o  $\text{H}_4$  e do  $\text{H}_4$  com o  $\text{H}_5$ .

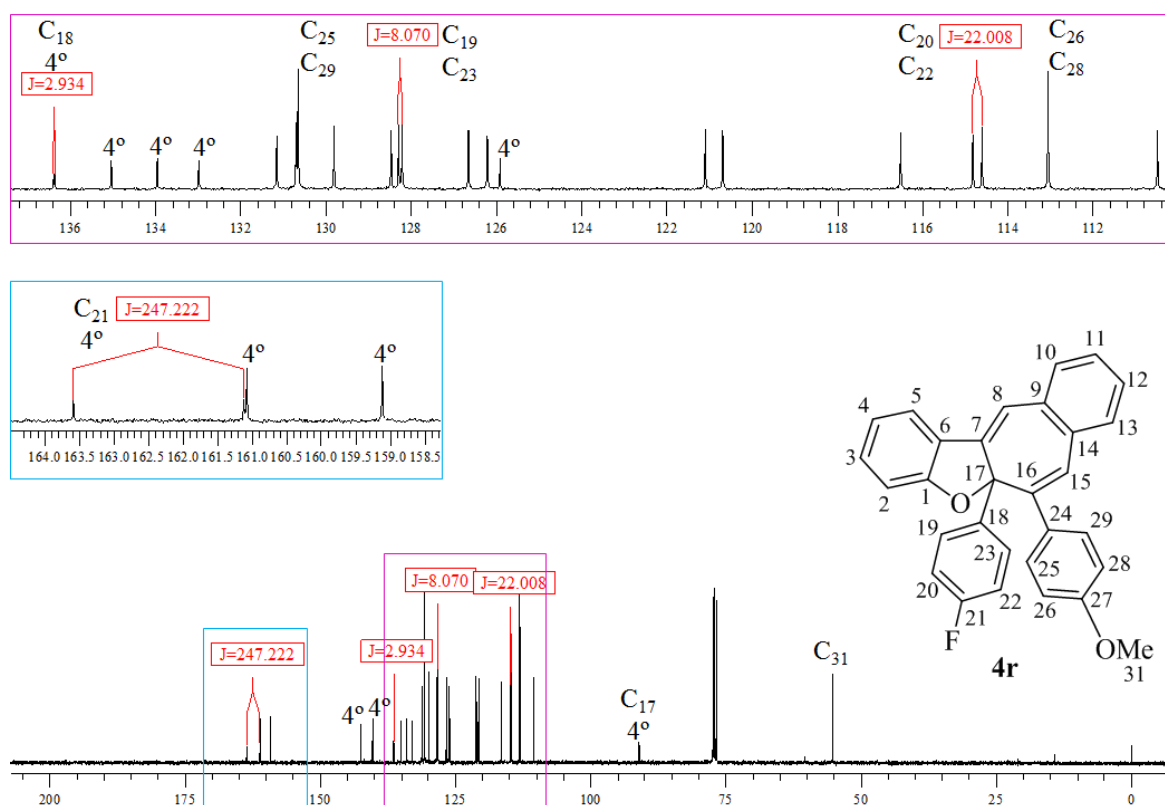
Figura 25 – Espectro COSY do composto **4r**

O espectro DEPT 135 (Figura 26) mostrou os quatorze sinais referentes aos dezoito CH da molécula e o sinal referente ao carbono do grupo CH<sub>3</sub>, todos acima da linha base (positivos). Comparando-se o espectro DEPT com o espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 27) foi possível identificar os sinais correspondentes aos onze carbonos quaternários da molécula.

Figura 26 – Espectro DEPT 135 do composto **4r**



Os sinais do carbono do grupo metoxila C<sub>31</sub> e do carbono quaternário alquílico C<sub>17</sub> foram facilmente atribuídos no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, sendo estes observados nos deslocamentos químicos de 55,25 e 91,00 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos do anel aromático substituído com o átomo de flúor foram atribuídos de acordo com os valores característicos das constantes de acoplamento <sup>1</sup>J, <sup>2</sup>J, <sup>3</sup>J e <sup>4</sup>J carbono-flúor. Os dois sinais referentes aos carbonos C<sub>26</sub>/C<sub>28</sub> e C<sub>25</sub>/C<sub>29</sub> foram identificados pelas suas maiores intensidades. O sinal referente aos carbonos C<sub>26</sub>/C<sub>28</sub> aparece em frequência mais baixa, devido ao efeito de blindagem átomo de oxigênio do grupo metoxila.

Figura 27 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4r**

O experimento HMQC permitiu correlacionar os sinais já atribuídos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com seus respectivos sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e vice-versa, como está exposto nas Figuras 28 e 29.

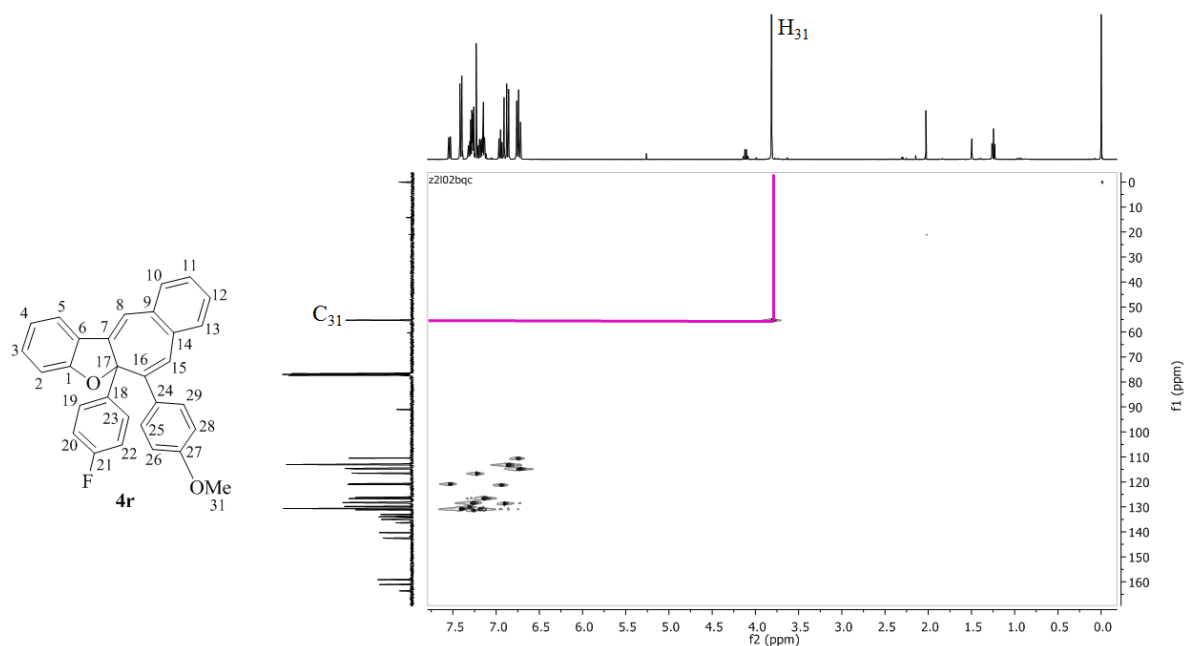
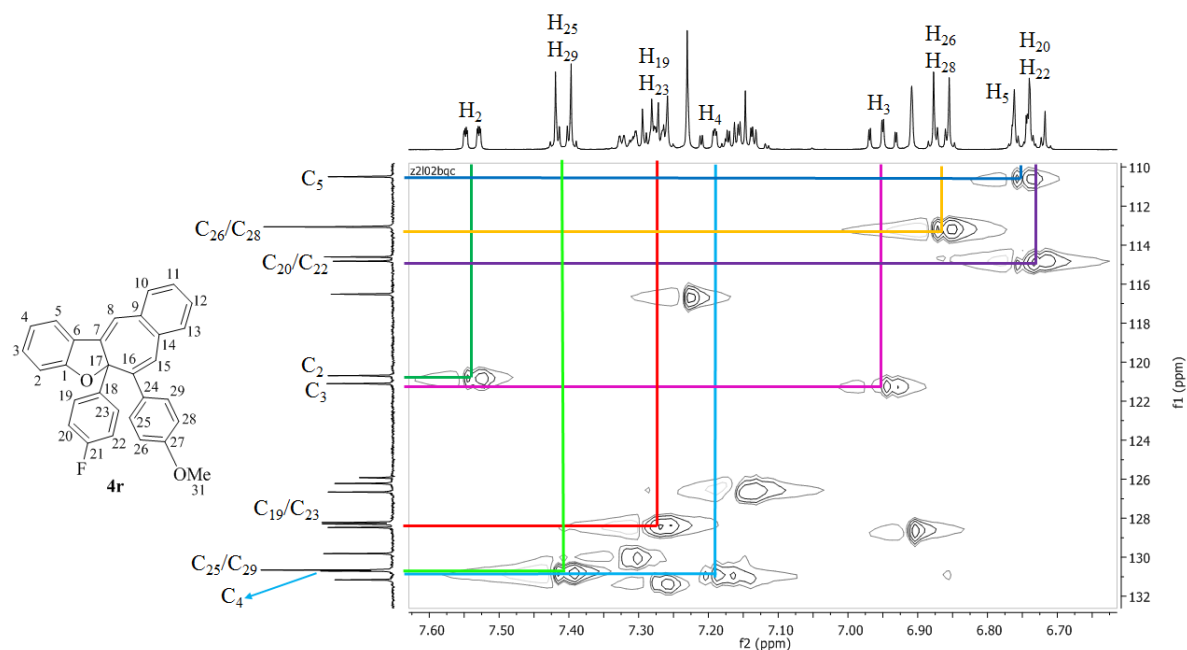
Figura 28 – Espectro HMQC do composto **4r**



Figura 29 – Expansão do espectro HMQC do composto **4r**

Os outros sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram atribuídos com auxílio do espectro HMBC. A Figura 30 ilustra uma expansão do espectro HMBC na qual pode-se notar a correlação entre os hidrogênios  $\text{H}_{31}$  da metila com o carbono quaternário aromático  $\text{C}_{27}$ . Na Figura 31, observa-se a correlação do  $\text{H}_2$  com um carbono desblindado, sinal referente ao carbono  $\text{C}_1$ , vizinho ao átomo de oxigênio do anel do furano.

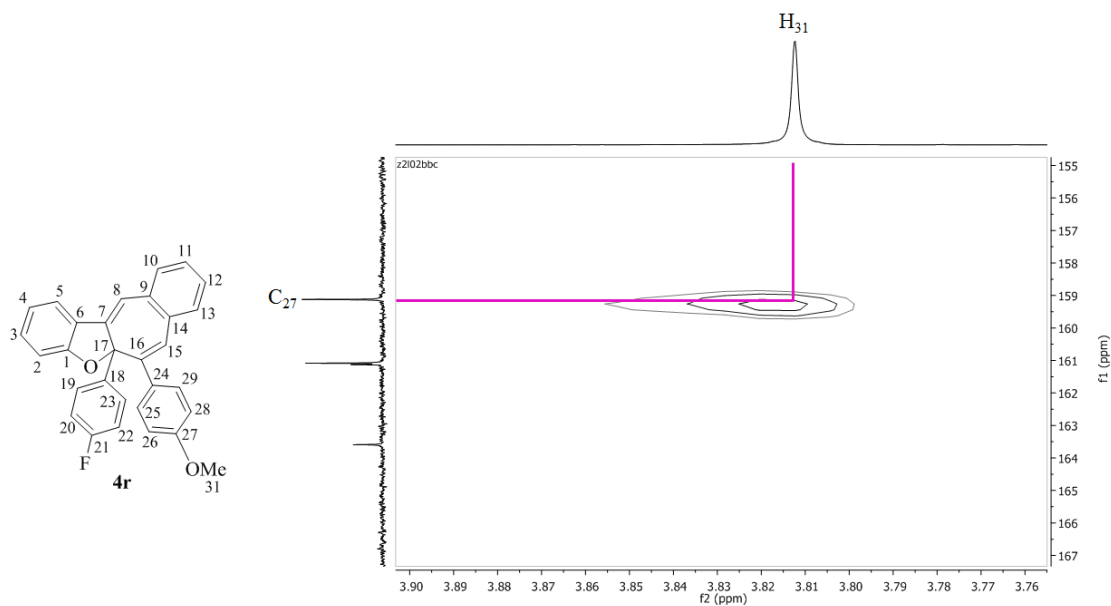
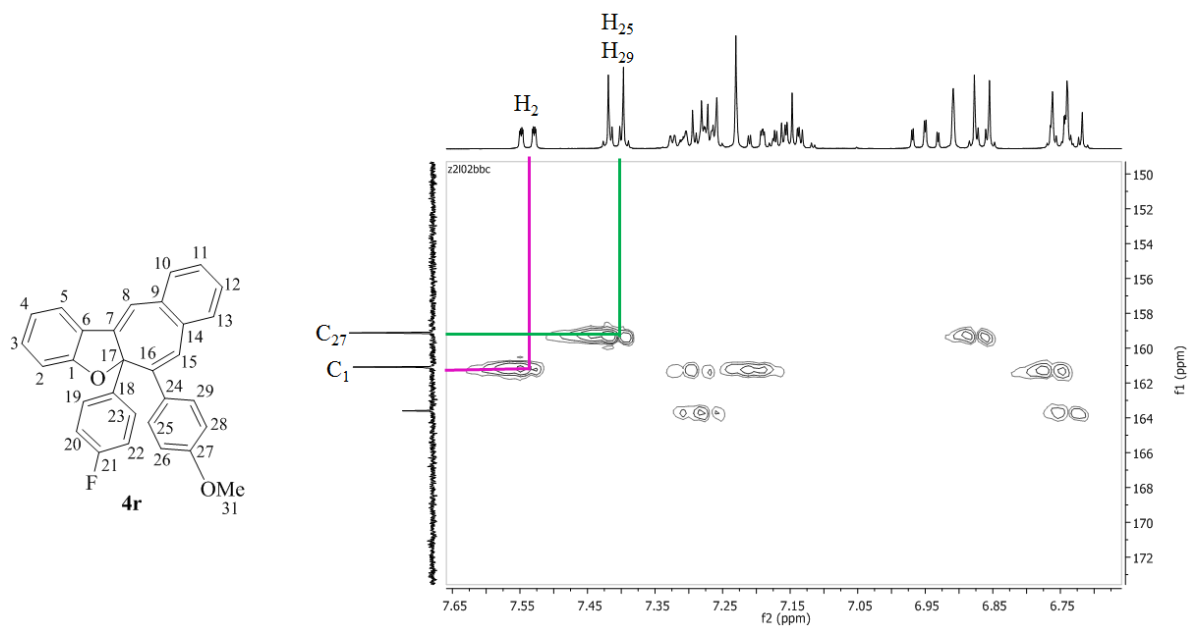
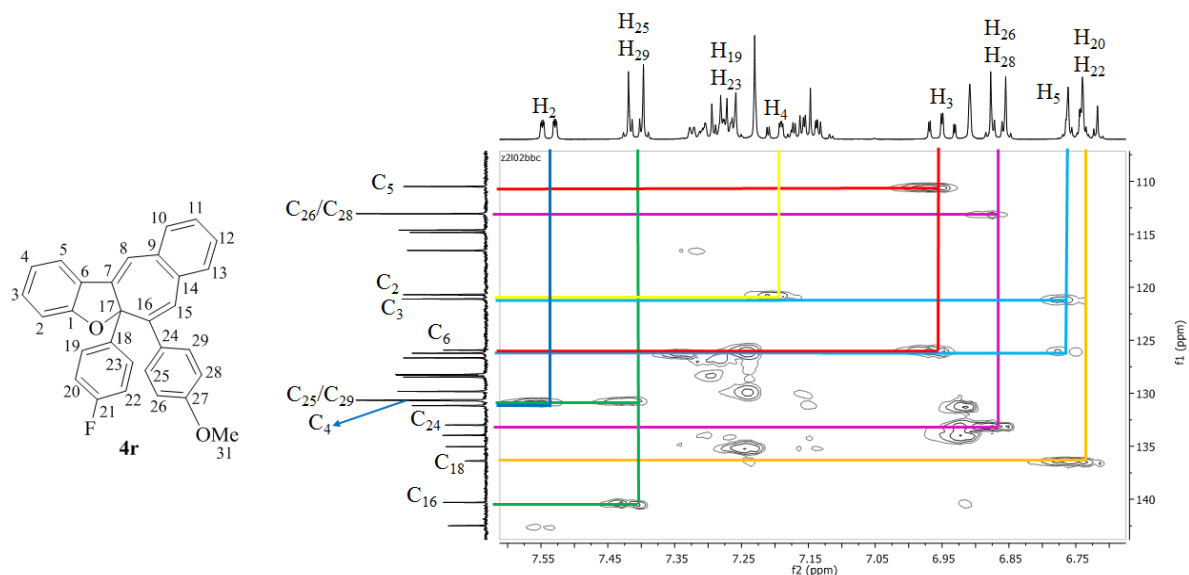
Figura 30 – Expansão A do espectro de HMBC do composto **4r**

Figura 31 – Expansão B do espectro de HMBC do composto **4r**

A Figura 32 revela diversas correlações de longa distância, as quais permitiram a atribuição dos carbonos quaternários C<sub>6</sub> (pela correlação deste com os H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>), C<sub>24</sub> (pela correlação deste com os H<sub>26</sub>/H<sub>28</sub>) e C<sub>16</sub> (pela correlação deste com os H<sub>25</sub>/H<sub>29</sub>).

Figura 32 – Expansão C do espectro de HMBC do composto **4r**

A correlação do simpleto em 7,23 ppm com o carbono C<sub>6</sub> revelou que este sinal refere-se ao H<sub>8</sub>, e não ao H<sub>15</sub> (Figura 33). A correlação do H<sub>15</sub> com o C<sub>6</sub> é muito improvável devido à distância de cinco ligações. Após identificado o sinal correspondente ao H<sub>8</sub>, pôde-se atribuir os

sinais referentes aos carbonos C<sub>10</sub> e C<sub>14</sub>. Sabendo-se que o simpleto em 7,23 ppm refere-se ao H<sub>8</sub>, determinou-se que o simpleto visualizado em 6,90 ppm é do H<sub>15</sub>. Como pode ser visualizado na Figura 34, a identificação do H<sub>15</sub> permitiu a atribuição do carbono quaternário C<sub>9</sub> e do C<sub>13</sub>.

Figura 33 – Expansão D do espectro de HMBC do composto **4r**

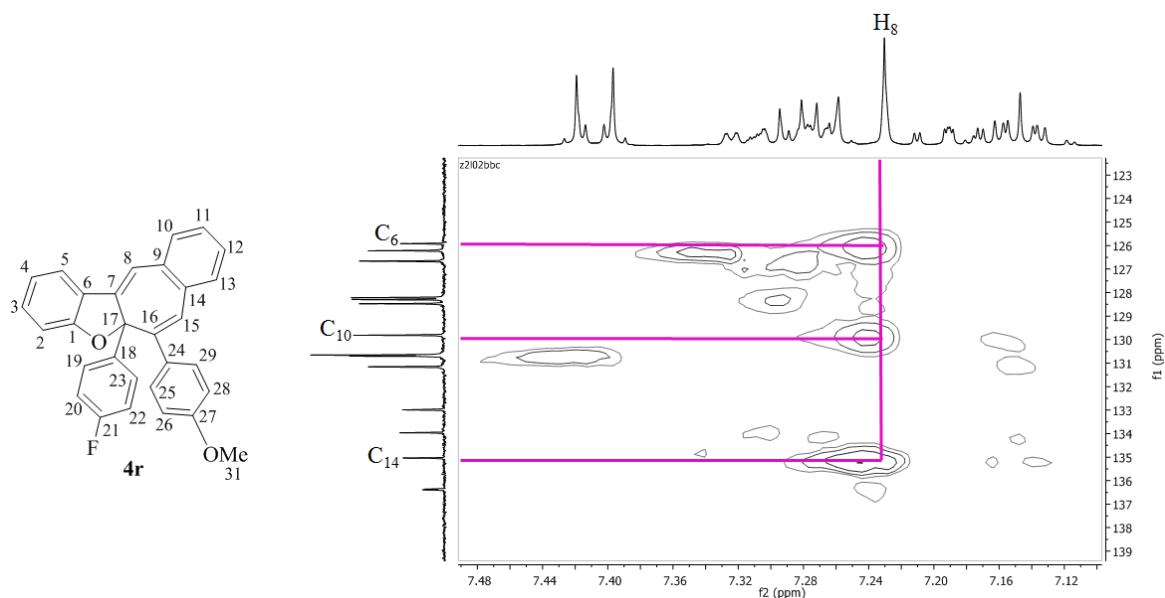
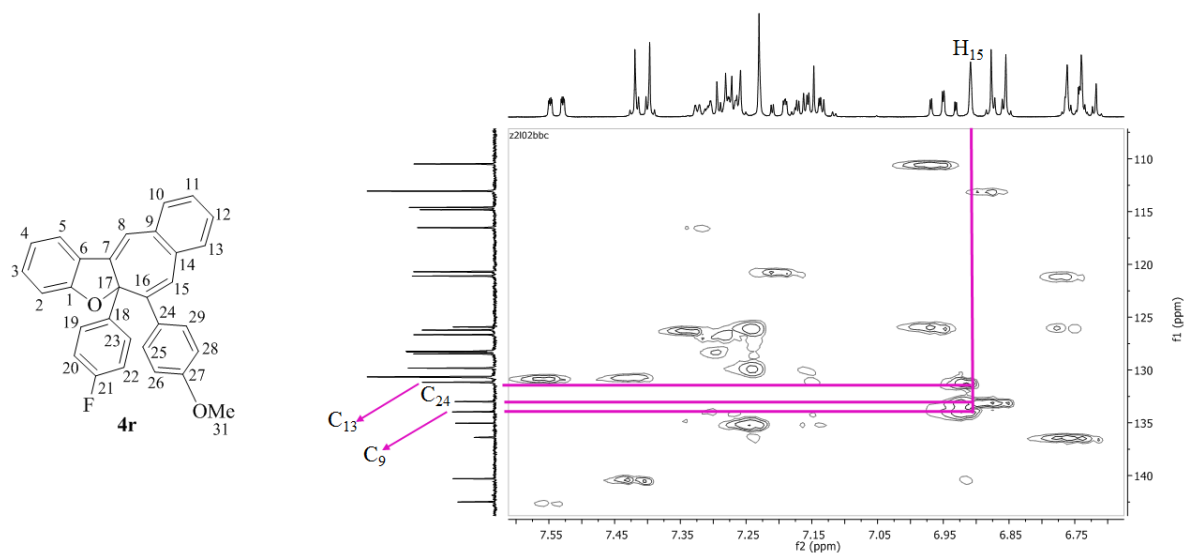
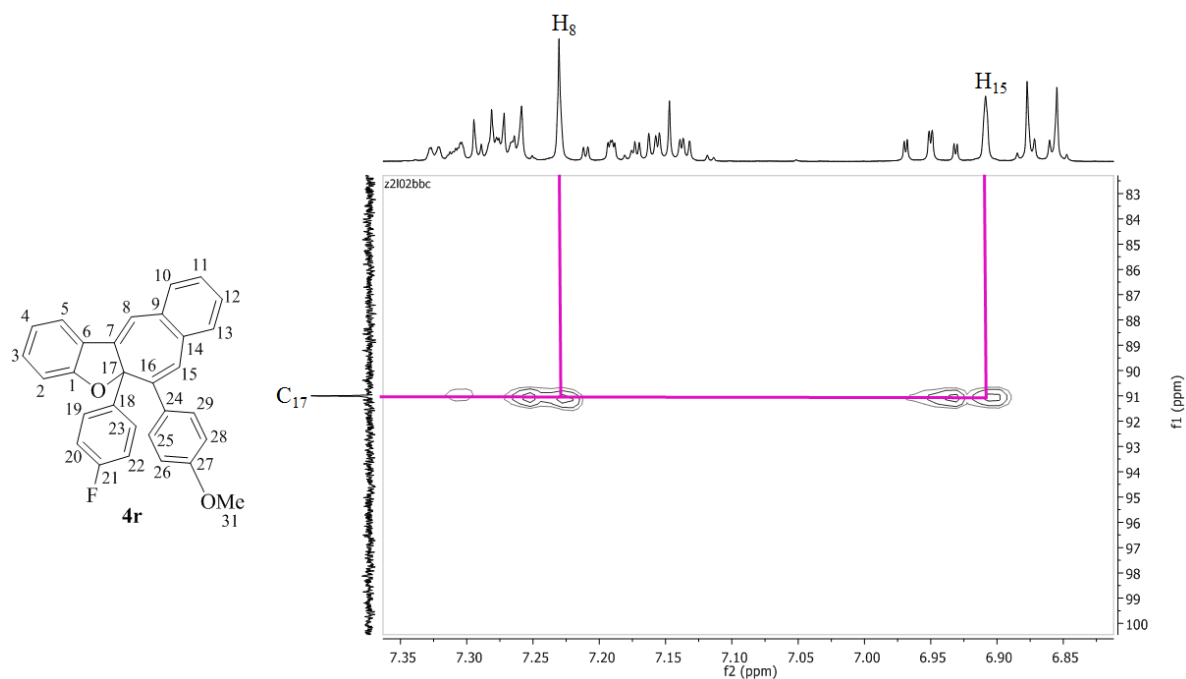


Figura 34 – Expansão E do espectro de HMBC do composto **4r**



Na Figura 35, observa-se a correlação do carbono quaternário alquílico C<sub>17</sub> com os hidrogênios H<sub>8</sub> e H<sub>15</sub>, como esperado.

Figura 35 – Expansão F do espectro de HMBC do composto **4r**

Como mostrado e comentado anteriormente, o espectro HMBC permitiu a atribuição dos hidrogênios H<sub>8</sub> e H<sub>15</sub>, além do carbonos C<sub>10</sub> e C<sub>13</sub>. Recorrendo-se novamente ao espectro HMQC pôde-se atribuir os carbonos C<sub>8</sub> e C<sub>15</sub>, bem como os hidrogênios H<sub>10</sub> e H<sub>13</sub>, conforme mostrado nas Figuras 36 e 37.

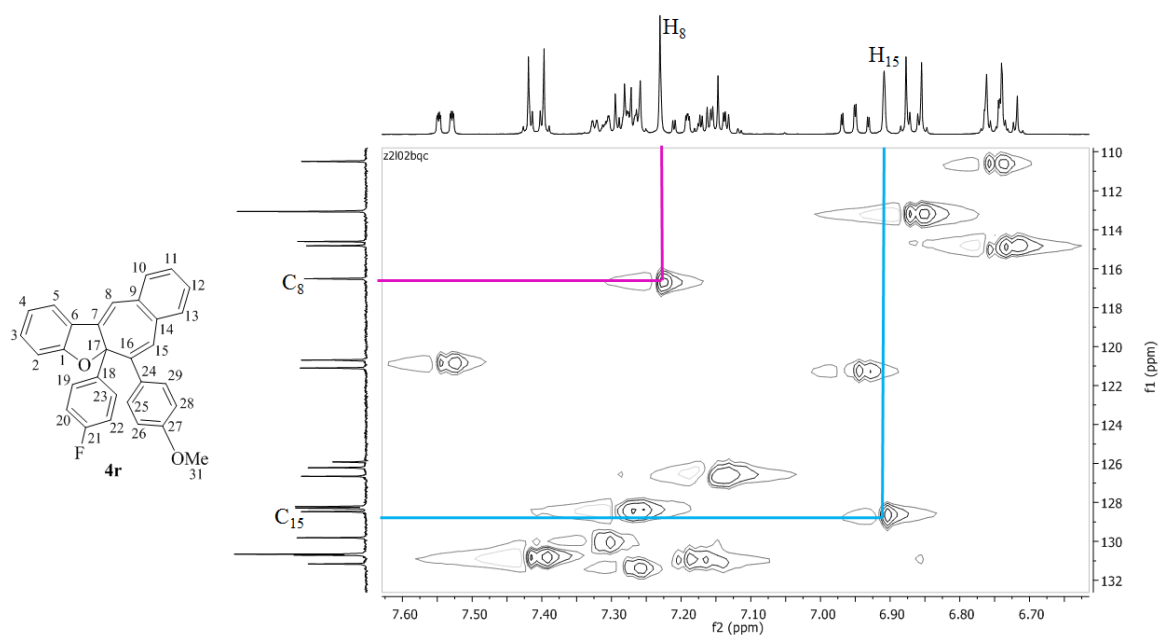
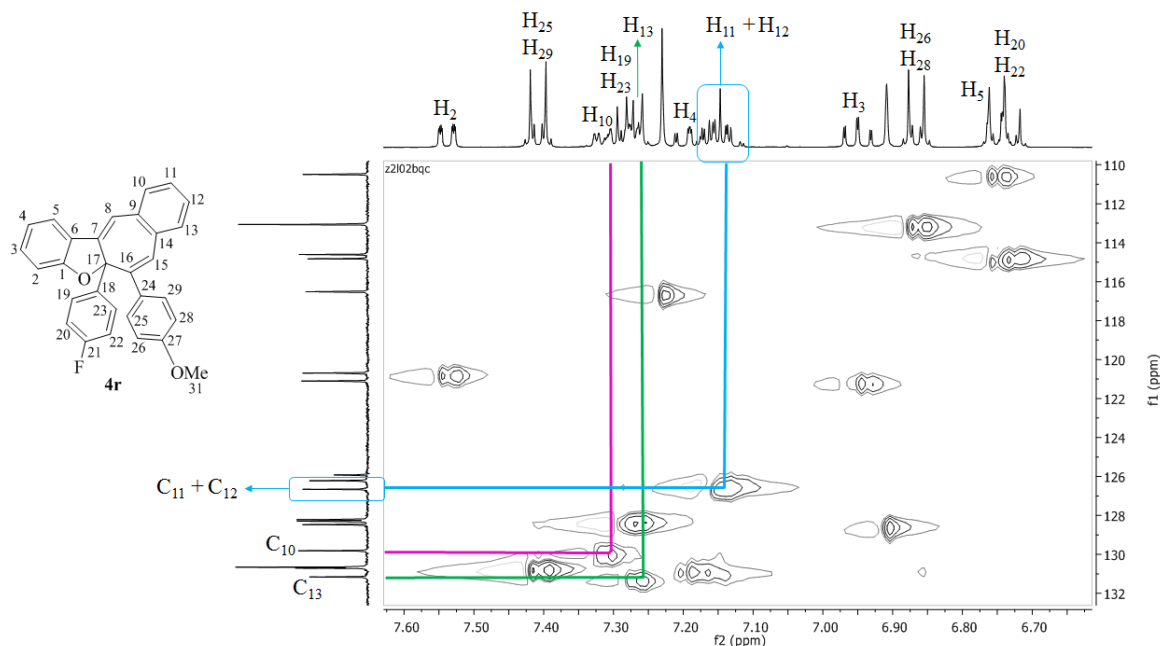
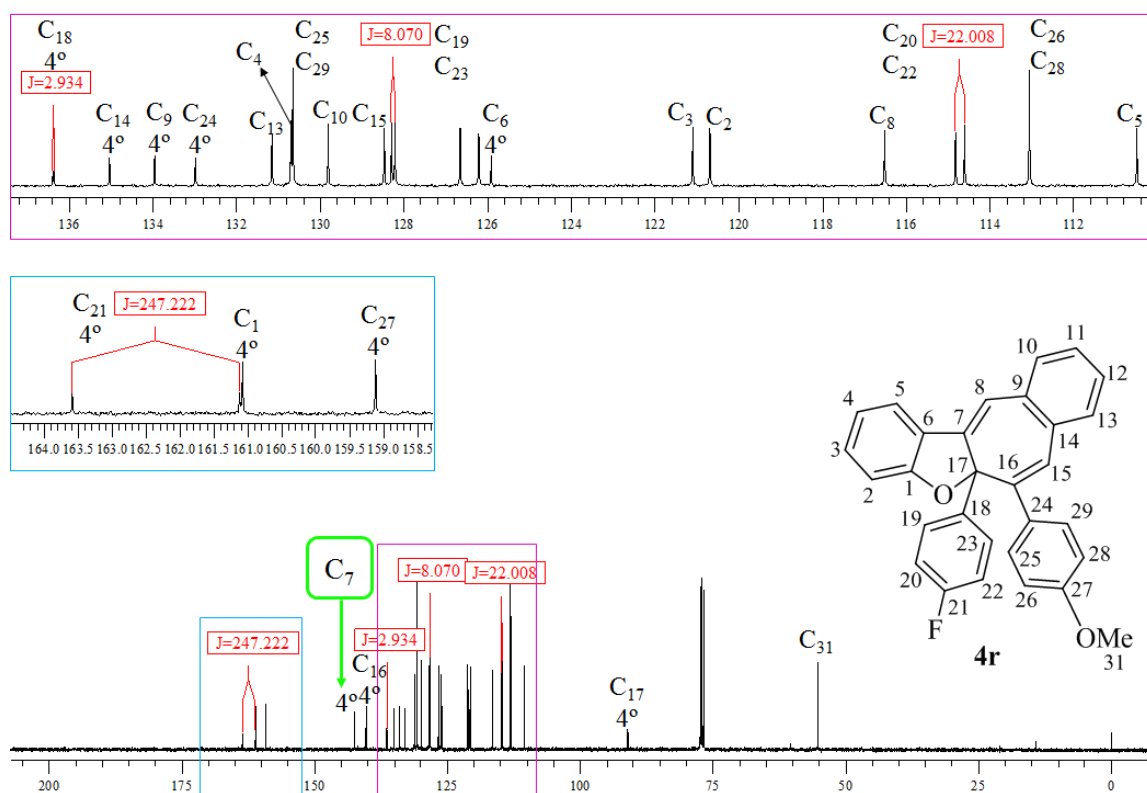
Figura 36 – Atribuição dos carbonos C<sub>8</sub> e C<sub>15</sub> do composto **4r** por HMQC

Figura 37 – Atribuição dos carbonos C<sub>10</sub> e C<sub>13</sub> do composto **4r** por HMQC



Por fim, o sinal em 142,48 ppm, o único sinal de carbono quaternário que permaneceu sem atribuição, foi identificado como sendo o carbono C<sub>7</sub>, como mostrado na Figura 38.

Figura 38 – Identificação do carbono quaternário C<sub>7</sub> no espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **4r**





#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foram desenvolvidas duas metodologias para a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos fundidos a anéis de sete membros (azepinos ou cicloheptatrienos) através da dupla ciclização intramolecular em cascata promovida por *t*-BuOK, sem o uso de metais de transição. As metodologias possibilitaram a síntese de 17 novos benzofuroazepinos **2** e 20 novos cicloheptabenzofuranos **4**. Também foram preparadas e caracterizadas 20 novas (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1**, as quais foram empregadas como precursoras dos benzofuroazepinos **2**. Todos estes 57 novos compostos foram caracterizados por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, espectrometria de massas de baixa resolução e espectrometria de massas de alta resolução ou análise elementar. Além disso, os compostos **2a**, **4f**, **4g** e **4m** tiveram suas estruturas confirmadas por análise de difração de raios-X. Ambas metodologias mostraram-se regioseletivas, fornecendo os benzo[*b*]furanos **2** e **4** via modo de ciclização *5-exo-dig* e *7-endo-dig* sequenciais, em um procedimento *one pot*. É importante destacar que os resultados relacionados à síntese dos benzofuroazepinos **2** foram publicados em um artigo científico na revista *The Journal of Organic Chemistry* (ver Anexo A). Os resultados referentes à síntese dos cicloheptabenzofuranos **4** estão sendo avaliados por uma revista de alto índice de impacto.





## 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 nas frequências 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) ou em relação ao pico do  $\text{CDCl}_3$ . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, ddd = duplo duplo duplete, tt = triplo tripleto, td = triplo duplete e m = multiplete), a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzido da integral relativa.

#### 5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos em um espectrômetro utilizando IE a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil).

#### 5.1.3 Solventes e reagentes

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas de acordo com os métodos descritos por Still<sup>50</sup> utilizando-se sílica gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes. 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 luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

---

<sup>50</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

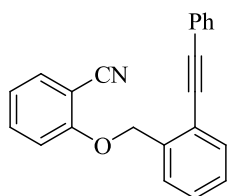
Antes de serem utilizados os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais.<sup>51</sup> O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando-se benzofenona como indicador e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Reações sensíveis ao ar e/ou à umidade foram realizadas sob atmosfera positiva de argônio. Os reagentes e solventes foram manipulados utilizando-se seringas.

## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Procedimento geral para a preparação das (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas **1a**, **1m** e **1n**

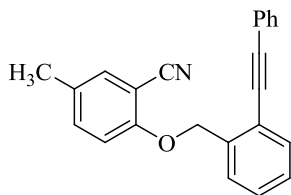
Para um balão de duas bocas de 50 mL, equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se a 2-hidroxibenzonitrila apropriada (2 mmol), acetona (10 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol) e o brometo de benzila apropriado (1,1 eq). A mistura resultante foi refluxada por 2 h. Após este tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



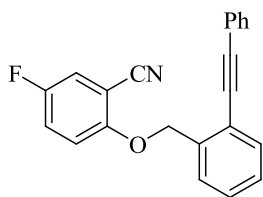
**2-(2-(Feniletinil)benziloxi)benzonitrila (1a):** Isolado por coluna

cromatográfica (solução 5 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,593 g (96 %), p.f. 104-107 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,64-7,62 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,51-7,43 (m, 3H); 7,39-7,25 (m, 5H); 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,98 (td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H); 5,44 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 137,2; 134,3; 133,8; 132,0; 131,5; 128,9; 128,6; 128,4; 127,8; 126,9; 122,8; 121,2; 121,0; 116,3; 112,9; 102,4; 94,9; 86,2; 68,8. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 309 (9); 280 (5); 232 (7); 191 (100); 176 (3); 165 (30); 152 (4). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 310,1232. Encontrado: 310,1236.

<sup>51</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.



**5-Metil-2-(2-(feniletinil)benziloxi)benzonitrila (1m):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,562 g (87 %), p.f. 103-106 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,66-7,60 (m, 1H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,52-7,46 (m, 2H); 7,41 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,39-7,26 (m, 5H); 6,86 (s, 1H); 6,81-6,76 (m, 1H); 5,41 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2; 145,6; 137,3; 133,4; 132,0; 131,4; 128,8; 128,5; 128,4; 127,8; 127,0; 122,8; 122,0; 121,2; 116,7; 113,6; 99,3; 94,8; 86,3; 68,6; 22,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 324 ([M + 1] 1); 323 (8); 294 (6); 246 (8); 191 (100); 165 (39); 115 (4). Análise elementar calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$ : C, 85,42; H, 5,30; N, 4,33. Encontrado: C, 85,68; H, 5,34; N, 4,38.

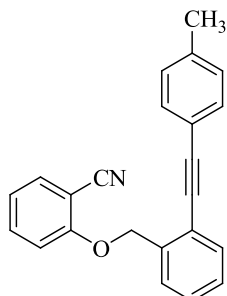


**5-Fluoro-2-(2-(feniletinil)benziloxi)benzonitrila (1n):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,601 g (92 %), p.f. 96-99 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62-7,47 (m, 5H); 7,41-7,30 (m, 5H); 6,79 (dd,  $J = 10,4$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 6,71 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 5,42 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166,1 (d,  $J = 256,0$  Hz); 162,1 (d,  $J = 11,0$  Hz); 136,4; 135,3 (d,  $J = 11,0$  Hz); 132,2; 131,5; 128,9; 128,7; 128,4; 128,1; 127,1; 122,6; 121,4; 115,6; 108,6 (d,  $J = 23,0$  Hz); 101,5 (d,  $J = 27,0$  Hz); 98,6 (d,  $J = 3,0$  Hz); 95,1; 86,0; 69,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 328 ([M + 1] 2); 327 (8); 298 (3); 250 (5); 191 (100); 165 (34); 115 (4). Análise elementar calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}$ : C, 80,72; H, 4,31; N, 4,28. Encontrado: C, 80,81; H, 4,38; N, 4,33.

### 5.2.2 Procedimento geral para a preparação das (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrilas 1b-l, 1o-q e 1s-t

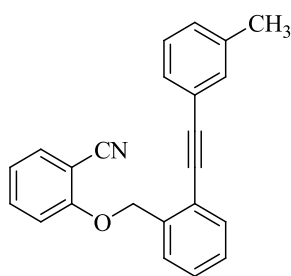
Para um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 mol%),  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL), o iodeto arílico apropriado (2 mmol) e o alcino terminal (2,5 eq). Após 5 min,  $\text{CuI}$  (2 mol%) foi adicionado e a mistura reacional permaneceu reagindo à temperatura ambiente por 12 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila

(20 mL) e lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



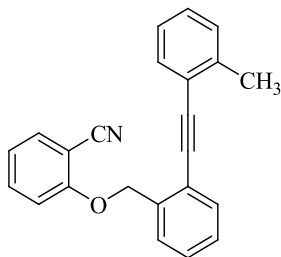
**2-(2-(*p*-Tolyletínil)benziloxi)benzonitrila (1b):** Isolado por coluna

cromatográfica (solução 3 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,407 g (63 %), p.f. 107-110 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62-7,60 (m, 1H); 7,54-7,50 (m, 2H); 7,45 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,40-7,23 (m, 4H); 7,12 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,97 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2; 138,8; 137,1; 134,2; 133,7; 131,9; 131,3; 129,1; 128,6; 127,8; 126,8; 121,4; 121,0; 119,7; 116,3; 112,9; 102,4; 95,2; 85,6; 68,8; 21,4. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 323 (13); 205 (100); 190 (35); 178 (5); 165 (13); 90 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 324,1388. Encontrado: 324,1391.

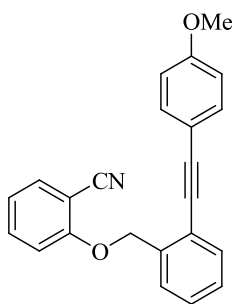


**2-(2-(*m*-Tolyletínil)benziloxi)benzonitrila (1c):** Isolado por coluna

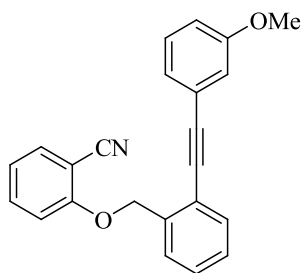
cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,452 g (70 %), p.f. 80-83 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62-7,60 (m, 1H); 7,56-7,49 (m, 2H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,40-7,09 (m, 6H); 7,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,98 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 5,44 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,3; 138,1; 137,2; 134,2; 133,8; 132,0 (2C); 129,5; 128,8; 128,6; 128,3; 127,8; 126,9; 122,6; 121,4; 121,0; 116,3; 112,9; 102,5; 95,2; 85,9; 68,9; 21,1. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 323 (13); 294 (7); 232 (11); 205 (100); 190 (64); 178 (16); 165 (20). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 324,1388. Encontrado: 324,1390.



**2-(2-(*o*-Tolyletínil)benziloxi)benzonitrila (1d):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido marrom claro. Rend.: 0,594 g (92 %), p.f. 70-72 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,67-7,63 (m, 1H); 7,59-7,53 (m, 2H); 7,50-7,43 (m, 2H); 7,37 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,34-7,13 (m, 4H); 7,04-6,95 (m, 2H); 5,46 (s, 2H); 2,50 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 139,9; 137,0; 134,3; 133,8; 132,1; 131,9; 129,5; 128,8; 128,6; 127,8; 126,8; 125,7; 122,6; 121,4; 121,0; 116,3; 112,7; 102,4; 93,9; 90,1; 68,8; 20,9. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 324 ([M + 1] 4); 323 (19); 294 (4); 232 (3); 205 (100); 190 (44); 178 (31); 165 (20). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 324,1388. Encontrado: 324,1391.

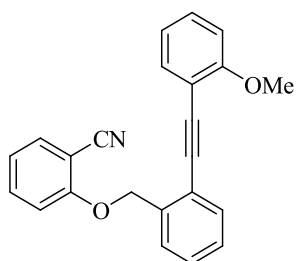


**2-(2-((4-Metoxifenil)etínil)benziloxi)benzonitrila (1e):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 4 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido bege. Rend.: 0,583 g (86 %), p.f. 104-106 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,57-7,20 (m, 7H); 7,06-6,94 (m, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,43 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 159,8; 136,9; 134,3; 133,7; 132,9; 131,8; 128,5; 127,7; 126,8; 121,4; 121,0; 116,4; 114,8; 114,0; 112,8; 102,2; 95,0; 84,9; 68,7; 55,2. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 341 ([M + 2] 4); 340 ([M + 1] 4); 339 (19); 267 (3); 221 (100); 206 (45); 189 (12); 178 (97); 165 (12); 152 (35). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 340,1338. Encontrado: 340,1341.



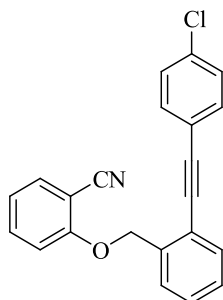
**2-(2-((3-Metoxifenil)etnil)benziloxi)benzonitrila (1f):**

Isolado por coluna cromatográfica (solução 3 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido marrom claro. Rend.: 0,617 g (91 %), p.f. 81-83 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,65-7,61 (m, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,48 (ddd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,37 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,33-7,22 (m, 2H); 7,10-7,06 (m, 1H); 7,05-7,01 (m, 2H); 6,99 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H); 6,92-6,88 (m, 1H); 5,44 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 159,4; 137,3; 134,3; 133,8; 132,1; 129,5; 128,9; 127,8; 126,9; 124,0; 123,8; 121,1; 121,0; 116,4; 116,3; 115,0; 112,8; 102,3; 94,8; 86,0; 68,8; 55,3. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 340 ([*M* + 1]<sup>+</sup> 3); 339 (14); 310 (6); 232 (9); 221 (68); 206 (31); 189 (28); 178 (100); 152 (30). Análise elementar calculada para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 81,40; H, 5,05; N, 4,13. Encontrado: C, 81,52; H, 5,09; N, 4,16.



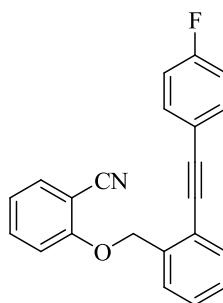
**2-(2-((2-Metoxifenil)etnil)benziloxi)benzonitrila (1g):**

Isolado por coluna cromatográfica (solução 3 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,576 g (85 %), p.f. 85-87 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,60-7,52 (m, 2H); 7,48-7,42 (m, 2H); 7,40-7,25 (m, 3H); 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,01-6,87 (m, 3H); 5,53 (s, 2H); 3,86 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 160,0; 137,4; 134,2; 133,7; 133,0; 131,6; 130,0; 128,7; 127,6; 126,6; 121,4; 120,9; 120,5; 116,4; 112,9; 112,1; 110,7; 102,3; 91,5; 90,4; 68,6; 55,7. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 340 ([*M* + 1]<sup>+</sup> 6); 339 (26); 310 (3); 221 (34); 206 (100); 193 (21); 178 (80); 165 (23); 115 (41). Análise elementar calculada para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 81,40; H, 5,05; N, 4,13. Encontrado: C, 81,58; H, 5,07; N, 4,19.



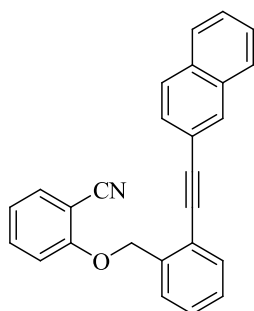
**2-(2-((4-Clorofenil)etnil)benziloxi)benzonitrila (1h):** Isolado por coluna

cromatográfica (solução 3 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,446 g (65 %), p.f. 117-120 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,64-7,61 (m, 1H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,49 (ddd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,41-7,37 (m, 3H); 7,34-7,30 (m, 3H); 7,04-6,98 (m, 2H); 5,44 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3; 137,3; 134,7; 134,3; 133,9; 132,7; 132,2; 129,1; 128,8; 128,0; 127,2; 121,4; 121,2; 121,1; 116,3; 112,9; 102,6; 93,7; 87,3; 69,0. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 345 ([M + 2] 3); 344 ([M + 1] 4); 343 (11); 314 (5); 225 (100); 189 (92); 163 (13); 139 (3). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>: 344,0842. Encontrado: 344,0847.



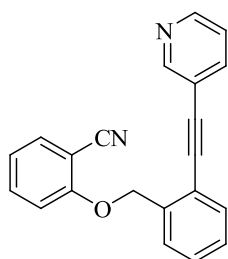
**2-(2-((4-Fluorofenil)etnil)benziloxi)benzonitrila (1i):** Isolado por coluna

cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido marrom claro. Rend.: 0,582 g (89 %), p.f. 110-112 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,57-7,42 (m, 5H); 7,40-7,22 (m, 2H); 7,10-6,95 (m, 4H); 5,42 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162,6 (d, *J* = 250,0 Hz); 160,2; 137,1; 134,3; 133,8; 133,3 (d, *J* = 8,0 Hz); 132,0; 128,9; 127,9; 127,0; 121,0 (2C); 118,8 (d, *J* = 4,0 Hz); 116,3; 115,7 (d; *J* = 22,0 Hz); 112,7; 102,3; 93,8; 85,9 (d, *J* = 1,0 Hz); 68,8. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 327 (9); 298 (7); 232 (6); 209 (100); 183 (43); 163 (6). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FNO [M + H]<sup>+</sup>: 328,1138. Encontrado: 328,1140.



**2-(2-(Naftalen-2-iletinil)benziloxi)benzonitrila (1j):** Isolado por coluna

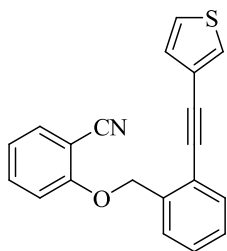
cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,509 g (71 %), p.f. 119-122 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,96 (s, 1H); 7,84-7,72 (m, 3H); 7,67-7,26 (m, 9H); 7,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,00-6,94 (m, 1H); 5,47 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2; 137,3; 134,2; 133,8; 132,9; 132,8; 132,1; 131,4; 128,9; 128,1; 127,9; 127,7; 127,0; 126,8; 126,6; 121,2; 121,0; 120,0; 116,3; 112,9; 102,4; 95,3; 86,6; 68,9. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 360 ( $[\text{M} + 1]$  1); 359 (13); 281 (3); 241 (100); 226 (13); 189 (2); 163 (3); 119 (21). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 360,1388. Encontrado: 360,1390.



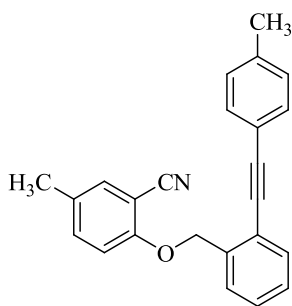
**2-(2-(Piridin-3-iletinil)benziloxi)benzonitrila (1k):** Isolado por coluna

cromatográfica (solução 30 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido bege. Rend.: 0,620 g (100 %), p.f. 93-96 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,70-8,67 (m, 1H); 8,54 (dd,  $J = 4,9$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,75 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,59-7,53 (m, 2H); 7,50 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,40 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,36-7,30 (m, 1H); 7,26 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 4,9$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 7,07-7,03 (m, 1H); 7,00 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 5,41 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,1; 151,9; 148,7; 138,2; 137,3; 134,2; 133,7; 132,2; 129,3; 128,0; 127,2; 123,0; 121,1; 120,6; 119,9; 116,2; 112,7; 102,4; 91,2; 89,5; 68,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 311 ( $[\text{M} + 1]$  1); 310 (4); 281 (8); 232 (11); 192 (100); 165 (64); 139 (15); 115 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 311,1184. Encontrado: 311,1190.

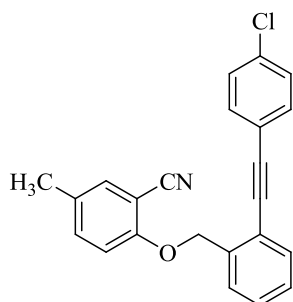




**2-(2-(Tiofen-3-iletinil)benziloxi)benzonitrila (11):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido marrom claro. Rend.: 0,630 g (100 %), p.f. 74-77 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,63-7,58 (m, 1H); 7,57-7,50 (m, 2H); 7,49-7,43 (m, 2H); 7,35 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,31-7,26 (m, 2H); 7,14 (dd, *J* = 4,9 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H); 7,04-7,00 (m, 1H); 6,98 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H); 5,41 (s; 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2; 137,2; 134,2; 133,7; 132,0; 129,6; 128,8; 128,7; 127,8; 127,0; 125,5; 121,8; 121,2; 121,0; 116,3; 112,9; 102,4; 90,0; 85,8; 68,8. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 316 ([M + 1] 1); 315 (6); 286 (7); 197 (100); 165 (32); 152 (32); 139 (6); 115 (2). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup>: 316,0796. Encontrado: 316,0801.

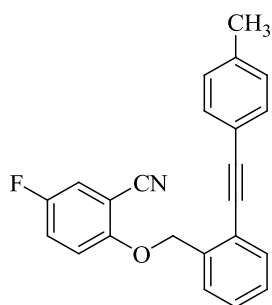


**5-Metil-2-(2-(*p*-toluiletinil)benziloxi)benzonitrila (1o):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,512 g (76 %), p.f. 106-107 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,66-7,61 (m, 1H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,36 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,33-7,27 (m, 1H); 7,18-7,13 (m, 2H); 6,88-6,85 (m, 1H); 6,83-6,78 (m, 1H); 5,43 (s, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3; 145,6; 138,8; 137,3; 133,4; 132,0; 131,4; 129,2; 128,7; 127,8; 127,0; 122,0; 121,4; 119,8; 116,7; 113,6; 99,4; 95,0; 85,7; 68,7; 22,2; 21,5. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 338 ([M + 1] 4); 337 (16); 308 (7); 246 (7); 205 (100); 190 (47); 178 (11); 165 (14). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 338,1545. Encontrado: 338,1549.



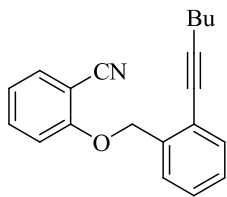
**2-(2-((4-Clorofenil)etnil)benziloxi)-5-metilbenzonitrila (1p):**

Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,649 g (91 %), p.f. 119-121 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,65-7,60 (m, 1H); 7,58-7,53 (m, 1H); 7,46-7,36 (m, 4H); 7,35-7,29 (m, 3H); 6,86 (s, 1H); 6,83-6,79 (m, 1H); 5,40 (s, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,3; 145,6; 137,4; 134,6; 133,5; 132,7; 132,2; 129,1; 128,8; 128,0; 127,3; 122,1; 121,3; 121,0; 116,7; 113,6; 99,5; 93,6; 87,3; 68,7; 22,3. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 359 ([M + 2] 4); 358 ([M + 1] 8); 357 (13); 328 (10); 246 (11); 225 (100); 189 (95); 163 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClNO}$  [M + H] $^+$ : 358,0999. Encontrado: 358,1002.

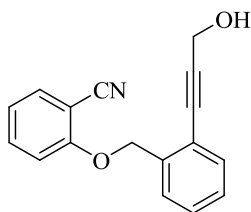


**5-Fluoro-2-(2-(p-toluietnil)benziloxi)benzonitrila (1q):**

Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,518 g (76 %), p.f. 127-130 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,63-7,52 (m, 3H); 7,43-7,29 (m, 4H); 7,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,80 (dd,  $J = 10,4$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 6,72 (ddd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 5,43 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166,2 (d,  $J = 256,0$  Hz); 162,1 (d,  $J = 11,0$  Hz); 139,0; 136,3; 135,3 (d,  $J = 11,0$  Hz); 132,1; 131,4; 129,2; 128,8; 128,1; 127,0; 121,6; 119,6; 115,7 (d,  $J = 1,0$  Hz); 108,6 (d,  $J = 23,0$  Hz); 101,5 (d,  $J = 26,0$  Hz); 98,6 (d,  $J = 3,0$  Hz); 95,4; 85,4; 69,2; 21,5. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 342 ([M + 1] 4); 341 (15); 312 (3); 205 (100); 190 (40); 178 (10); 165 (13); 115 (2). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FNO}$  [M + H] $^+$ : 342,1294. Encontrado: 342,1295.



**2-(2-(Hex-1-inil)benziloxi)benzonitrila (1s):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um óleo amarelo claro. Rend.: 0,543 g (94 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,59-7,53 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 1H); 7,42 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,30 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,02-6,95 (m, 2H); 5,36 (s, 2H); 2,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,65-1,42 (m, 4H); 0,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,3; 137,0; 134,2; 133,7; 132,0; 128,0; 127,6; 126,7; 122,0; 120,9; 116,4; 112,8; 102,3; 96,3; 77,7; 68,8; 30,8; 22,0; 19,2; 13,5. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 289 (2); 260 (4); 246 (5); 171 (34); 143 (15); 129 (100); 115 (25). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 290,1545. Encontrado: 290,1549.

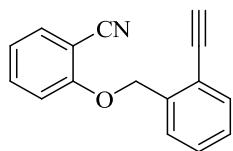


**2-(2-(3-Hidroxi-prop-1-inil)benziloxi)benzonitrila (1t):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 20 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,455 g (87 %), p.f. 84-86 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,59-7,51 (m, 2H); 7,50-7,42 (m, 2H); 7,34 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,28-7,22 (m, 1H); 7,02 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,00-6,94 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 2,50 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,1; 137,3; 134,3; 133,7; 132,4; 128,9; 127,9; 127,2; 121,1; 120,9; 116,6; 113,1; 102,2; 93,1; 82,5; 68,9; 51,4. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 262 (2); 246 (1); 232 (1); 145 (46); 127 (6); 115 (100); 91 (25). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 264,1025. Encontrado: 264,1030.

### 5.2.3 Procedimento geral para a preparação da (2-(alquinil)-benziloxi)benzonitrila 1r

Para um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera de argônio e equipado com condensador de refluxo, adicionou-se a 2-(2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)benziloxi)benzonitrila (3 mmol), tolueno (10 mL) e NaOH (3,0 eq). A solução resultante foi agitada sob refluxo por 5 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca

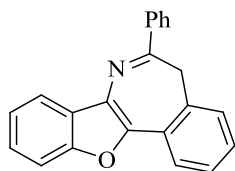
com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



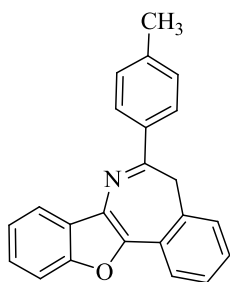
**2-(2-Etinilbenziloxi)benzonitrila (1r):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,489 g (70 %), p.f. 91-93 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,63-7,61 (m, 1H); 7,55 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,52-7,45 (m, 2H); 7,37 (td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,28-7,24 (m, 1H); 7,02-6,97 (m, 2H); 5,36 (s, 2H); 3,37 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,1; 138,0; 134,2; 133,7; 132,7; 129,3; 127,7; 126,9; 121,1; 120,0; 116,2; 113,0; 102,5; 82,7; 80,6; 68,6. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 233 (2); 205 (3); 115 (100); 102 (1); 89 (14). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 234,0919. Encontrado: 234,0923.

#### 5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos benzofuroazepinos 2a-2t

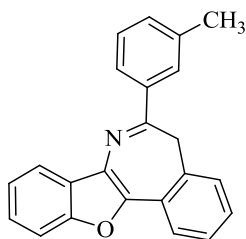
Para um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o substrato **1** (0,5 mmol), THF (2 mL) e *t*-BuOK (0,2 eq). A mistura reacional permaneceu reagindo sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



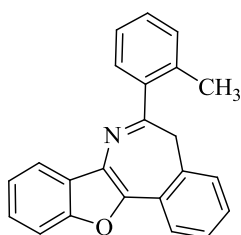
**6-Fenil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2a):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,126 g (82 %), p.f. 140-143 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,18-8,07 (m, 2H); 7,99-7,86 (m, 2H); 7,57-7,50 (m, 1H); 7,45-7,30 (m, 8H); 3,73 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,8; 154,0; 144,5; 138,5; 130,3; 130,0; 129,9; 129,7; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 127,4; 126,9; 125,6; 124,4; 123,0; 119,9; 111,4; 37,7. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 310 ([M + 1] 21); 309 (100); 280 (16); 205 (13); 176 (27); 151 (12); 139 (6). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 310,1232. Encontrado: 310,1233.



**6-p-Toluil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2b):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,132 g (82 %), p.f. 135-138 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,96-7,91 (m, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,48-7,32 (m, 5H); 7,26-7,21 (m, 2H); 3,77 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,8; 153,9; 144,4; 140,3; 135,8; 130,2; 130,1; 129,8; 129,3; 128,7; 128,2; 128,1; 127,4; 126,9; 125,5; 124,4; 123,0; 119,9; 111,3; 37,7; 21,3. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 324 ([M + 1] 21); 323 (100); 307 (11); 294 (9); 207 (8); 176 (15); 151 (7); 117 (11). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 324,1388. Encontrado: 324,1393.

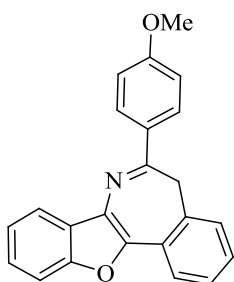


**6-m-Toluil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2c):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,124 g (77 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,01-7,87 (m, 4H); 7,58-7,51 (m, 1H); 7,48-7,27 (m, 6H); 7,23-7,16 (m, 1H); 3,75 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 155,2; 154,0; 144,5; 138,6; 138,2; 130,9; 130,3; 130,1; 129,9; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 127,5; 127,0; 125,6; 125,4; 124,5; 123,0; 119,9; 111,4; 37,9; 21,5. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 325 ([M + 2] 4); 324 ([M + 1] 24); 323 (100); 307 (23); 294 (14); 278 (5); 254 (4); 205 (17); 176 (29); 151 (13). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 324,1388. Encontrado: 324,1391.



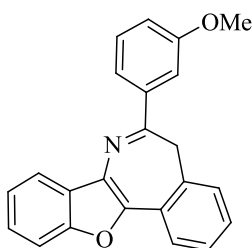
**6-o-Toluil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2d):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo.

Rend.: 0,105 g (65 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,00-7,96 (m, 1H); 7,89 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 7,57 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,0$  Hz,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 7,52-7,18 (m, 9H); 3,70 (s, 2H); 2,48 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  158,8; 153,9; 144,3; 140,8; 136,6; 131,1; 130,3; 129,9; 129,6; 128,7; 128,6 (2C); 128,5; 127,4; 127,1; 125,7; 125,6; 124,5; 123,1; 119,9; 111,3; 42,3; 20,9. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 325 ([M + 2] 3); 324 ([M + 1] 25); 323 (100); 306 (6); 231 (15); 219 (5); 206 (30); 176 (25); 151 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}$  [M + H] $^+$ : 324,1388. Encontrado: 324,1390.



**6-(4-Metoxifenil)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2e):** Isolado por

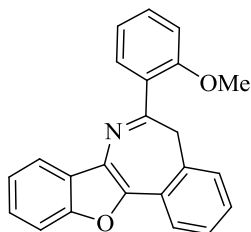
coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,135 g (80 %), p.f. 112-115 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,97-7,88 (m, 2H); 7,57-7,51 (m, 1H); 7,48-7,28 (m, 5H); 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,73 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,4; 154,4; 154,0; 144,3; 131,3; 130,2; 130,1; 130,0; 129,9; 128,9; 128,2; 127,6; 127,0; 125,5; 124,5; 123,0; 119,9; 114,0; 111,4; 55,4; 37,6. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 341 ([M + 2] 14); 340 ([M + 1] 22); 339 (100); 324 (12); 294 (10); 265 (17); 206 (21); 176 (27); 165 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  [M + H] $^+$ : 340,1338. Encontrado: 340,1341.



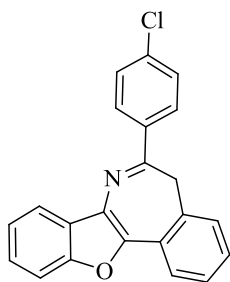
**6-(3-Metoxifenil)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2f):** Isolado por

coluna cromatográfica (solução 2 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,122 g (72 %), p.f. 90-93 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,97-7,88 (m, 2H); 7,74-7,72 (m, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,56-7,51 (m, 1H); 7,45-7,28 (m, 6H); 6,92 (ddd,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 2,7$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,72 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  159,8; 154,5; 153,9; 144,6; 139,9; 130,4; 129,9; 129,7; 129,4; 128,6; 128,1; 127,3; 127,0; 125,6; 124,4; 123,0; 120,6; 119,9; 116,0; 113,5; 111,3; 55,2; 37,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$

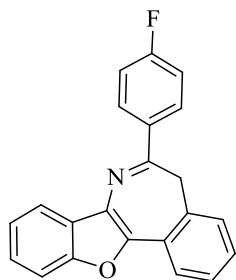
(intensidade relativa): 341 ([M + 2] 4); 340 ([M + 1] 24); 339 (100); 323 (11); 294 (15); 265 (7); 207 (26); 176 (27); 151 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{18}NO_2$  [M + H]<sup>+</sup>: 340,1338. Encontrado: 340,1350.



**6-(2-Metoxifenil)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2g):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,107 g (63 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,98-7,90 (m, 2H); 7,69 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,58-7,52 (m, 1H); 7,49-7,28 (m, 6H); 6,98 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 6,92 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,75 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 158,6; 157,3; 153,8; 144,8; 131,5; 131,0; 130,9; 130,2; 129,9; 129,5; 129,4; 128,8; 127,5; 126,8; 125,4; 124,2; 122,9; 120,8; 119,8; 111,3; 111,1; 55,2; 41,4. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 341 ([M + 2] 4); 340 ([M + 1] 21); 339 (100); 321 (16); 282 (14); 246 (25); 207 (25); 176 (47); 165 (29); 151 (20). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{18}NO_2$  [M + H]<sup>+</sup>: 340,1338. Encontrado: 340,1346.

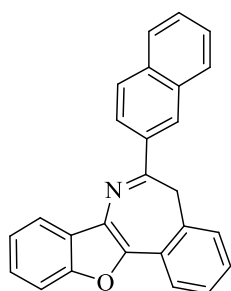


**6-(4-Clorofenil)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2h):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,140 g (82 %), p.f. 131-134 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,05-8,00 (m, 2H); 7,94-7,86 (m, 2H); 7,56-7,50 (m, 1H); 7,46-7,29 (m, 7H); 3,66 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,0; 153,2; 144,6; 136,9; 136,1; 130,5; 129,9; 129,5; 129,4; 128,7; 128,6; 128,0; 127,2; 127,1; 125,7; 124,5; 123,1; 119,8; 111,4; 37,5. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 345 ([M + 2] 35); 344 ([M + 1] 40), 343 (100); 314 (17); 307 (40); 278 (9); 205 (16); 176 (30); 151 (14). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{15}ClNO$  [M + H]<sup>+</sup>: 344,0842. Encontrado: 344,0845.



**6-(4-Fluorofenil)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2i):** Isolado por

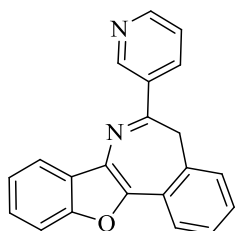
coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,108 g (66 %), p.f. 123-126 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,17-8,09 (m, 2H); 7,96-7,88 (m, 2H); 7,56-7,51 (m, 1H); 7,48-7,30 (m, 5H); 7,13-7,06 (m, 2H); 3,72 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  164,0 (d,  $J = 251,0$  Hz); 154,1; 153,5; 144,6; 134,8 (d,  $J = 3,0$  Hz); 130,4 (d,  $J = 6,0$  Hz); 130,3; 130,0; 129,6; 128,8; 128,1; 127,4; 127,1; 125,7; 124,6; 123,1; 119,9; 115,5 (d,  $J = 22,0$  Hz); 111,4; 37,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 328 ( $[\text{M} + 1]$  23); 327 (100); 298 (22); 205 (15); 176 (30); 151 (12); 139 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 328,1138. Encontrado: 328,1140.



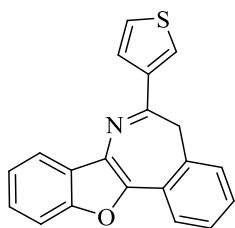
**6-(Naftalen-2-il)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2j):** Isolado por

coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,125 g (70 %), p.f. 174-177 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,54-8,51 (m, 1H); 8,36 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 8,01-7,91 (m, 3H); 7,88-7,78 (m, 2H); 7,59-7,54 (m, 1H); 7,51-7,32 (m, 7H); 3,89 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  154,7; 154,0; 144,6; 135,9; 134,1; 133,1; 130,4; 130,2; 129,8; 128,9; 128,8; 128,3 (2C); 128,2; 127,6; 127,4; 127,2; 127,0; 126,4; 125,6; 125,5; 124,5; 123,1; 120,0; 111,4; 37,7. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 361 ( $[\text{M} + 2]$  2); 360 ( $[\text{M} + 1]$  27); 359 (100); 330 (19); 281 (6); 253 (4); 231 (5); 206 (22); 176 (32); 151 (20). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 360,1388. Encontrado: 360,1392.

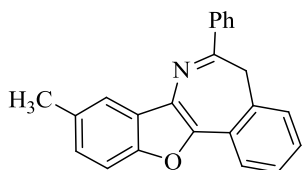




**6-(Piridin-3-il)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2k):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 7 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,085 g (51 %), p.f. 170-173 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 8,62 (dd, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,43 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,3 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,98-7,87 (m, 2H); 7,58-7,28 (m, 7H); 3,77 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,0; 151,9; 150,5; 149,3; 144,8; 135,6; 134,1; 130,7; 129,9; 129,2; 128,6; 128,1; 127,3; 127,1; 125,8; 124,7; 123,4; 123,2; 119,8; 111,4; 37,5. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 312 ([M + 2] 3); 311 ([M + 1] 22); 310 (100); 281 (17); 254 (4); 232 (2); 206 (11); 176 (19); 151 (10). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 311,1184. Encontrado: 311,1186.

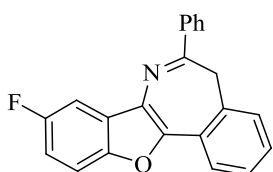


**6-(Tiofen-3-il)-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2l):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,116 g (74 %), p.f. 155-157 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,96 (dd, *J* = 2,9 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,94-7,87 (m, 2H); 7,81 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,47-7,28 (m, 6H); 3,73 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,0; 150,5; 144,5; 142,4; 130,4; 130,0; 129,7; 128,7; 128,2; 127,8; 127,4; 127,2; 127,1; 126,2; 125,6; 124,6; 123,0; 119,9; 111,4; 39,0. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 317 ([M + 2] 7); 316 ([M + 1] 24); 315 (100); 286 (26); 270 (17); 205 (15); 176 (32); 151 (16). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup>: 316,0796. Encontrado: 316,0798.



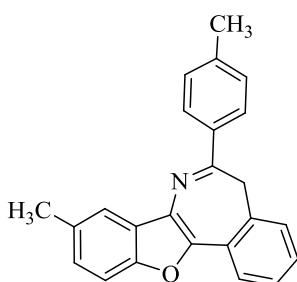
**9-Metil-6-fenil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2m):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,126 g (78 %), p.f. 138-141 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,21-8,12 (m,

2H); 7,96-7,91 (m, 1H); 7,81 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,52-7,34 (m, 7H); 7,17 (ddd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 3,79 (s, 2H); 2,53 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  154,6; 154,5; 144,2; 138,7; 136,0; 130,2; 130,1; 130,0; 129,6; 129,0; 128,6; 128,3; 128,2; 127,0; 125,0; 124,5; 124,4; 119,5; 111,6; 37,9; 21,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 325 ([M + 3] 4); 324 ([M + 1] 24); 323 (100); 294 (12); 280 (7); 246 (3); 219 (10); 189 (11); 165 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}$  [M + H] $^+$ : 324,1388. Encontrado: 324,1396.



**9-Fluoro-6-fenil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2n):** Isolado

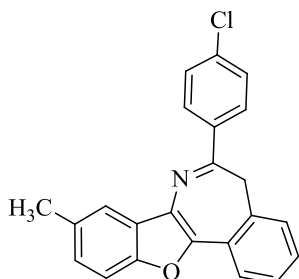
por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,122 g (75 %), p.f. 177-180 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,18-8,10 (m, 2H); 7,92-7,87 (m, 1H); 7,83 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,51-7,37 (m, 6H); 7,27 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,09 (ddd,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 3,77 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,8 (d,  $J = 244,0$  Hz); 155,2; 154,0 (d,  $J = 13,0$  Hz); 145,2 (d,  $J = 4,0$  Hz); 138,4; 130,5; 130,2; 129,7; 129,4; 128,6; 128,5; 128,3; 128,2; 127,1; 124,3; 123,8 (d,  $J = 1,0$  Hz); 120,4 (d,  $J = 10,0$  Hz); 111,3 (d,  $J = 24,0$  Hz); 99,2 (d,  $J = 27,0$  Hz); 37,9. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 329 ([M + 2] 3); 328 ([M + 1] 25); 327 (100); 298 (16); 250 (4); 223 (17); 194 (18); 175 (15); 148 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FNO}$  [M + H] $^+$ : 328,1138. Encontrado: 328,1139.



**9-Metil-6-p-toluil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2o):**

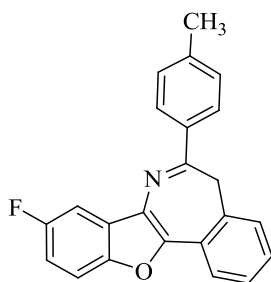
Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,133 g (79 %), p.f. 151-154 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,93-7,88 (m, 1H); 7,83-7,78 (m, 1H); 7,47-7,34 (m, 4H); 7,26-7,21 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 1H); 3,75 (s, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  154,6; 154,4; 144,0; 140,3; 136,0; 135,9; 130,2; 130,0; 129,6; 129,3; 128,9; 128,2; 128,1; 126,9; 125,0; 124,4; 124,3; 119,4; 111,6; 37,8; 21,9; 21,4. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade

relativa)): 339 ([M + 2] 3); 338 ([M + 1] 25); 337 (100); 321 (20); 294 (8); 269 (3); 220 (13); 207 (6); 189 (21); 165 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{24}H_{20}NO$  [M + H]<sup>+</sup>: 338,1545. Encontrado: 338,1548.



**6-(4-Clorofenil)-9-metil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino**

**(2p):** Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,126 g (71 %), p.f. 137-140 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,95-7,89 (m, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,53-7,33 (m, 6H); 7,20-7,14 (m, 1H); 3,73 (s, 2H); 2,52 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154,4; 153,0; 144,2; 137,0; 136,2; 136,1; 130,3; 130,0; 129,5; 129,2; 128,8; 128,7; 128,0; 127,1; 124,8; 124,5; 124,4; 119,4; 111,7; 37,7; 21,9. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 359 ([M + 2] 33); 358 ([M + 1] 38); 357 (100); 328 (13); 321 (29); 278 (4); 219 (13); 189 (23); 165 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{17}ClNO$  [M + H]<sup>+</sup>: 358,0999. Encontrado: 358,1001.

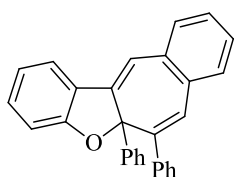


**9-Fluoro-6-p-toluil-5H-benzo[d]benzofuro[3,2-b]azepino (2q):**

Isolado por coluna cromatográfica (solução 1 % EtOAc/hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,122 g (72 %), p.f. 145-148 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,91-7,87 (m, 1H); 7,83 (ddd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 5,5$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H); 7,49-7,37 (m, 3H); 7,29-7,21 (m, 3H); 7,09 (ddd,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 3,75 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161,8 (d,  $J = 243,0$  Hz); 155,2; 154,0 (d,  $J = 13,0$  Hz); 145,1 (d,  $J = 4,0$  Hz); 140,6; 135,6; 130,3; 129,8; 129,4; 129,3; 128,6; 128,3; 128,2; 127,0; 124,3; 123,8 (d,  $J = 1,0$  Hz); 120,4 (d,  $J = 10,0$  Hz); 111,3 (d,  $J = 24,0$  Hz); 99,2 (d,  $J = 27,0$  Hz); 37,7; 21,4. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 343 ([M + 2] 4); 342 ([M + 1] 25); 341 (100); 325 (24); 312 (15); 296 (3); 250 (4); 223 (13); 194 (13); 175 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{17}FNO$  [M + H]<sup>+</sup>: 342,1294. Encontrado: 342,1297.

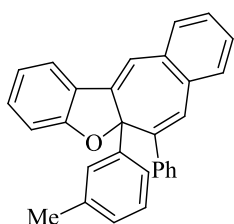
### 5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos cicloheptabenzofuranos 4a-v

Para um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o substrato **3** (0,25 mmol), DMSO (2 mL) e *t*-BuOK. A mistura reacional permaneceu reagindo sob agitação por 1 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



#### **5a,6-difenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4a):**

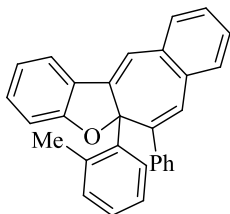
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,086 g (90 %), p.f. 76-79 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,52-7,50 (m, 1H); 7,48-7,40 (m, 2H); 7,30-7,23 (m, 7H); 7,20 (s, 1H); 7,17-7,02 (m, 6H); 6,93-6,90 (m, 2H); 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161,3; 142,6; 140,9; 140,6; 140,4; 135,0; 134,1; 131,3; 130,6; 129,9; 129,4; 129,3; 128,1; 127,9; 127,5; 127,3; 126,8; 126,2; 126,1; 126,0; 121,0; 120,7; 116,5; 110,5; 91,5. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 385 ([M + 1], 8); 384 (28); 307 (100); 276 (10); 205 (3); 169 (3); 153 (11); 138 (4). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 385,1592. Encontrado: 385,1602.



#### **6-fenil-5a-(*m*-toluil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4c):**

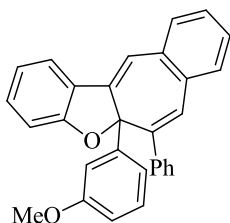
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,069 g (70 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,56-7,52 (m, 1H); 7,49-7,42 (m, 2H); 7,36-7,25 (m, 5H); 7,22 (s, 1H); 7,20-7,07 (m, 5H); 6,99-6,91 (m, 3H); 6,90-6,86 (m, 1H); 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,12 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161,3; 142,6; 140,9; 140,7; 140,3; 137,5; 135,1; 134,2; 131,2; 130,6; 129,9; 129,4; 129,3; 128,9; 127,7; 127,5; 127,2; 126,9; 126,7; 126,2; 126,1; 123,4; 121,0; 120,7; 116,4; 110,5; 91,5; 21,4. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 400 ([M + 2], 3); 399 ([M + 1], 19); 398 (60); 383 (4); 321 (68);

307 (100); 276 (11); 205 (4); 160 (10); 138 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{30}H_{23}O$   $[M + H]^+$ : 399,1749. Encontrado: 399,1752.



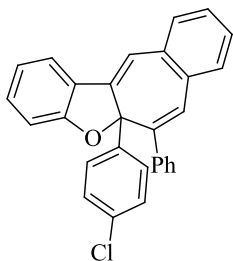
**6-fenil-5a-(*o*-toluil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4d):**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,054 g (55 %). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,51-7,42 (m, 4H); 7,35-7,21 (m, 5H); 7,20-7,02 (m, 4H); 6,99-6,87 (m, 4H); 6,85-6,79 (m, 1H); 6,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,19 (s, 3H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,9; 141,8; 141,7; 139,9; 138,2; 135,3; 135,2; 134,3; 132,2; 130,6; 130,2; 129,4; 129,1; 129,0; 128,7; 128,2; 127,5; 127,2; 126,4; 126,3; 125,8; 124,6; 121,1; 120,5; 114,6; 109,9; 92,7; 21,7. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 400 ( $[M + 2]$ , 3); 399 ( $[M + 1]$ , 33); 398 (100); 383 (7); 321 (24); 307 (67); 276 (17); 205 (11); 176 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{30}H_{23}O$   $[M + H]^+$ : 399,1749. Encontrado: 399,1755.



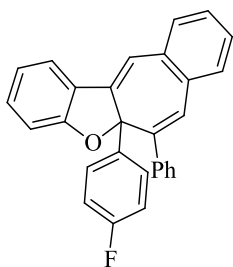
**5a-(3-metoxifenil)-6-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4e):**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,083 g (81 %). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,52 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H); 7,48-7,42 (m, 2H); 7,35-7,26 (m, 5H); 7,21 (s, 1H); 7,20-7,11 (m, 3H); 6,99 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,96-6,92 (m, 2H); 6,90 (ddd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 6,86-6,83 (m, 1H); 6,77-6,73 (m, 1H); 6,62 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 3,52 (s, 3H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,2; 159,2; 142,3; 142,2; 140,9; 140,7; 135,0; 134,1; 131,3; 130,6; 130,0; 129,5; 129,3; 128,9; 127,5; 127,3; 126,8; 126,2; 126,0; 121,0; 120,8; 118,5; 116,6; 113,6; 112,1; 110,5; 91,2; 55,0. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 415 ( $[M + 1]$ , 14); 414 (42); 337 (58); 321 (10); 307 (100); 276 (10); 207 (4); 163 (6); 138 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{30}H_{23}O_2$   $[M + H]^+$ : 415,1698. Encontrado: 415,1704.



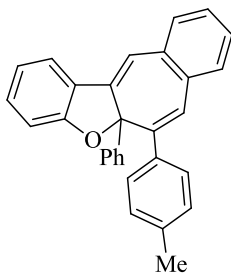
**5a-(4-clorofenil)-6-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano**

**(4f):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,068 g (65 %), p.f. 174-176 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,54 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H); 7,38-7,11 (m, 11H); 7,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 6,98-6,92 (m, 2H); 6,77-6,72 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,1; 142,3; 140,6; 140,3; 139,1; 134,9; 134,0; 133,9; 131,3; 130,8; 130,0; 129,5; 129,3; 128,1; 127,8; 127,6; 127,4; 127,0; 126,4; 125,9; 121,2; 120,8; 116,7; 110,5; 90,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 420 ( $[\text{M} + 2]$ , 13); 419 ( $[\text{M} + 1]$ , 13); 418 (38); 383 (3); 341 (72); 307 (100); 276 (22); 207 (8); 152 (16). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 419,1203. Encontrado: 419,1210.



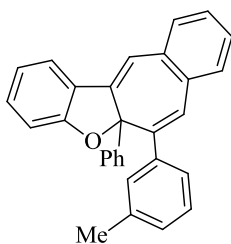
**5a-(4-fluorofenil)-6-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano**

**(4g):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,087 g (87 %), p.f. 183-185 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,54 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,36-7,25 (m, 7H); 7,23 (s, 1H); 7,21-7,11 (m, 3H); 6,97-6,92 (m, 2H); 6,78-6,69 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162,3 (d,  $J = 247,0$  Hz); 161,0; 142,5; 140,7; 140,3; 136,3 (d,  $J = 3,0$  Hz); 134,8; 134,0; 131,2; 130,7; 129,8; 129,4; 129,3; 128,2 (d,  $J = 8,0$  Hz); 127,6; 127,4; 126,9; 126,3; 125,8; 121,1; 120,7; 116,5; 114,7 (d,  $J = 21,0$  Hz); 110,5; 90,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 403 ( $[\text{M} + 1]$ , 20); 402 (61); 325 (100); 307 (95); 276 (12); 205 (5); 162 (11); 153 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{FO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 403,1498. Encontrado: 403,1503.



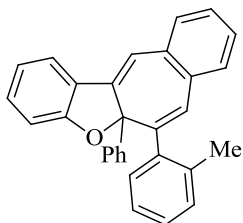
**5a-fenil-6-(*p*-toluil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4h):**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,069 g (70 %), p.f. 170-173 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,33-7,24 (m, 4H); 7,23 (s, 1H); 7,21-7,01 (m, 8H); 6,99-6,90 (m, 2H); 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161,3; 142,5; 140,7; 140,4; 137,8; 137,0; 135,0; 134,0; 131,2; 130,5; 129,8; 129,2; 128,9; 128,2; 128,0; 127,8; 126,6; 126,2; 126,1; 120,9; 120,6; 116,5; 110,5; 91,5; 21,1. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 399 ([M+1], 10); 398 (47); 321 (100); 307 (72); 276 (14); 253 (16); 207 (15); 177 (9). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 399,1749. Encontrado: 399,1758.



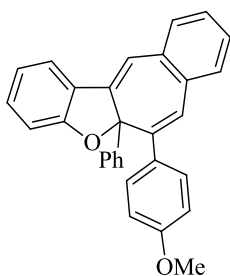
**5a-fenil-6-(*m*-toluil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4i):**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,080 g (80 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,57-7,47 (m, 1H); 7,36-6,99 (m, 15H); 6,97-6,89 (m, 2H); 6,77-6,71 (m, 1H); 2,33 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161,3; 142,7; 140,9; 140,5; 140,4; 137,1; 135,0; 134,1; 131,2; 130,6; 129,9; 129,8; 129,2; 128,1; 128,0; 127,9; 127,4; 126,7; 126,6; 126,3; 126,1; 126,0; 121,0; 120,7; 116,4; 110,5; 91,5; 21,4. MS (IE, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 399 ([M + 1], 13); 398 (47); 321 (100); 307 (83); 276 (15); 207 (11); 163 (6); 153 (8). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 399,1749. Encontrado: 399,1755.



**5a-fenil-6-(*o*-toluila)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4j):**

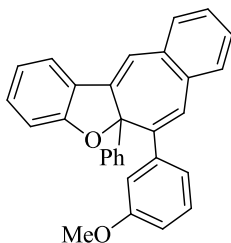
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,089 g (90 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,40-7,10 (m, 12H); 7,09-6,98 (m, 3H); 6,91 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 6,74-6,67 (m, 2H); 1,96 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,5; 142,0; 140,9; 140,5; 140,0; 137,1; 134,8; 134,4; 131,3; 130,7; 130,2; 129,8; 129,5; 128,9; 127,9; 127,8; 127,2; 126,9; 126,3; 126,1; 125,9; 124,9; 121,0; 120,8; 117,0; 110,5; 91,7; 20,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 400 ( $[\text{M} + 2]$ , 3); 399 ( $[\text{M} + 1]$ , 19); 398 (59); 321 (100); 307 (39); 276 (10); 205 (3); 169 (6); 138 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 399,1749. Encontrado: 399,1753.



**6-(4-metoxifenil)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4k):**

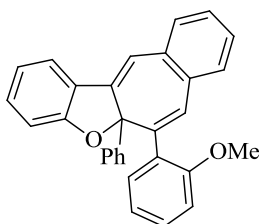
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,081 g (79 %), p.f. 163-166 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,50 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,41 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,34-7,22 (m, 4H); 7,20 (s, 1H); 7,18-7,00 (m, 6H); 6,95-6,88 (m, 2H); 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,74 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,76 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,2; 159,0; 142,4; 140,5; 140,3; 135,1; 134,0; 133,2; 131,2; 130,6; 130,5; 129,8; 128,5; 128,0; 127,9; 126,5; 126,2; 126,1; 126,0; 121,0; 120,7; 116,5; 113,0; 110,4; 91,6; 55,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 415 ( $[\text{M} + 1]$ , 15); 414 (48); 337 (100); 307 (65); 293 (19); 276 (8); 207 (7); 163 (7). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 415,1698. Encontrado: 415,1708.





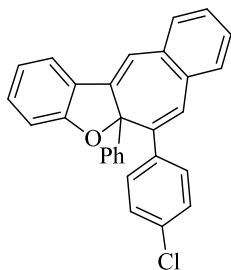
**6-(3-metoxifenil)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano**

**(4l):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,072 g (70 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,56-7,50 (m, 1H); 7,34-7,02 (m, 13H); 7,00-6,97 (m, 1H); 6,96-6,90 (m, 2H); 6,85 (ddd,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 6,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,73 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,3; 159,0; 142,7; 142,1; 140,8; 140,5; 134,9; 134,3; 131,4; 130,7; 130,0; 129,4; 128,5; 128,1; 128,0; 126,9; 126,3; 126,2; 126,1; 122,1; 121,1; 120,8; 116,6; 115,1; 113,1; 110,6; 91,5; 55,3. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 415 ( $[\text{M} + 1]$ , 18); 414 (65); 337 (99); 307 (100); 293 (17); 276 (11); 207 (13); 163 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 415,1698. Encontrado: 415,1703.



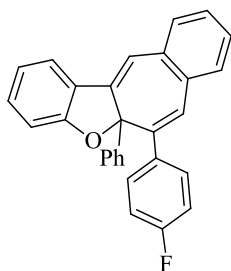
**6-(2-metoxifenil)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4m):**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend.: 0,084 g (82 %), p.f. 138-140 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,57 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,42 ( $s_t$ , 1H); 7,36-7,23 (m, 5H); 7,21 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,18-6,88 (m, 8H); 6,79 (s, 1H); 6,74 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,19 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162,4; 157,8; 142,9; 139,9; 139,2; 134,8; 134,7; 130,7; 130,6; 130,5; 130,3; 129,7; 128,8; 128,2; 127,6; 127,5; 126,4; 126,3; 125,8; 120,6; 120,4; 120,1; 115,9; 110,1; 109,8; 91,4; 54,6. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 416 ( $[\text{M} + 2]$ , 4); 415 ( $[\text{M} + 1]$ , 23); 414 (69); 337 (100); 321 (52); 307 (60); 292 (8); 276 (8); 207 (6); 168 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 415,1698. Encontrado: 415,1700.



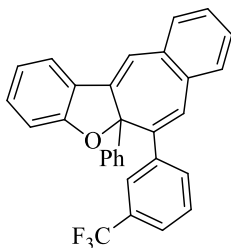
**6-(4-clorofenil)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano**

**(4n):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,086 g (83 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,55-7,51 (m, 1H); 7,38 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,34-7,23 (m, 6H); 7,22-7,00 (m, 7H); 6,94 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,77-6,72 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,1; 142,5; 140,2; 139,5; 138,9; 134,7; 134,1; 133,3; 131,3; 130,7; 130,6; 129,9; 129,6; 128,2; 128,0; 127,7; 127,0; 126,3; 126,1; 126,0; 121,2; 120,8; 116,6; 110,5; 91,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 420 ( $[\text{M} + 2]$ , 18); 419 ( $[\text{M} + 1]$ , 18); 418 (56); 341 (100); 307 (85); 276 (27); 205 (9); 176 (12); 153 (25). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 419,1203. Encontrado: 419,1225.

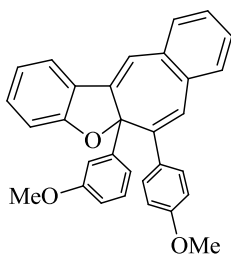


**6-(4-fluorofenil)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano**

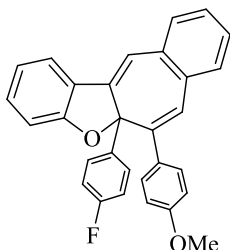
**(4o):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,088 g (88 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 7,45-7,38 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 4H); 7,22 (s, 1H); 7,21-7,12 (m, 3H); 7,11-7,04 (m, 3H); 7,03-6,91 (m, 3H); 6,91 (s, 1H); 6,75-6,72 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162,2 (d,  $J = 247,0$  Hz); 161,1; 142,5; 140,2; 139,6; 136,5 (d,  $J = 3,0$  Hz); 134,8; 134,1; 131,3; 131,0 (d,  $J = 8,0$  Hz); 130,7; 129,9; 129,3; 128,2; 128,0; 126,9; 126,2; 126,1; 126,0; 121,1; 120,7; 116,6; 114,4 (d,  $J = 21,0$  Hz); 110,4; 91,3. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 403 ( $[\text{M} + 1]$ , 16); 402 (50); 325 (100); 307 (58); 276 (8); 205 (5); 176 (4); 153 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{FO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 403,1498. Encontrado: 403,1503.



**5a-fenil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (4p):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,061 g (54 %), p.f. 59-61 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,71 (s, 1H); 7,63 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,56 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,46-7,37 (m, 1H); 7,36-7,02 (m, 11H); 7,01-6,90 (m, 2H); 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,1; 142,8; 141,3; 140,2; 139,5; 134,7; 134,5; 132,9; 131,4; 130,9; 130,3 (quart,  $J = 32,0$  Hz); 130,2; 130,0; 128,3; 128,0; 127,9; 127,2; 126,3; 126,2 (2C); 126,0; 124,3 (quart,  $J = 272,0$  Hz); 124,0 (quart,  $J = 4,0$  Hz); 121,3; 120,8; 116,7; 110,6; 91,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 453 ( $[\text{M} + 1]$ , 14); 452 (45); 375 (100); 307 (69); 276 (11); 205 (5); 176 (5); 153 (20). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 453,1466. Encontrado: 453,1471.

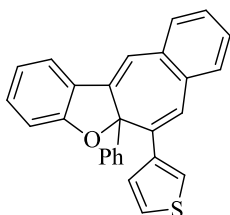


**5a-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (4q):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend.: 0,083 g (75 %), p.f. 156-159 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,52 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 7,41 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,35-7,26 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,20-7,10 (m, 3H); 7,02-6,96 (m, 1H); 6,95-6,89 (m, 3H); 6,88-6,82 (m, 3H); 6,78-6,74 (m, 1H); 6,62 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,53 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,2; 159,1; 159,0; 142,2; 142,1; 140,4; 135,1; 134,0; 133,3; 131,3; 130,6; 130,5; 129,9; 128,9; 128,6; 126,6; 126,2; 126,1; 121,0; 120,7; 118,6; 116,6; 113,5; 113,0; 112,2; 110,4; 91,4; 55,2; 55,0. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 446 ( $[\text{M} + 2]$ , 2); 445 ( $[\text{M} + 1]$ , 16); 444 (50); 429 (2); 413 (3); 337 (100); 321 (6); 293 (15); 265 (4); 163 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 445,1804. Encontrado: 445,1810.



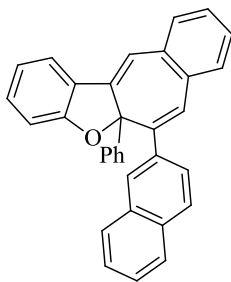
**5a-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-**

**b]benzofurano (4r):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,064 g (60 %), p.f. 75-78 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H); 7,40 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,35-7,09 (m, 8H); 6,94 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 6,78-6,70 (m, 3H); 3,81 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162,3 (d,  $J = 247,0$  Hz); 161,1; 159,1; 142,5; 140,3; 136,4 (d,  $J = 3,0$  Hz); 135,0; 133,9; 133,0; 131,2; 130,7; 130,6; 129,8; 128,5; 128,2 (d,  $J = 8,0$  Hz); 126,7; 126,2; 125,9; 121,1; 120,7; 116,5; 114,7 (d,  $J = 22,0$  Hz); 113,0; 110,5; 91,0; 55,2. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 434 ([M + 2], 4); 433 ([M + 1], 30); 432 (96); 417 (3); 401 (3); 337 (100); 325 (99); 294 (20); 276 (4); 168 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{FO}_2$  [M + H] $^+$ : 433,1604. Encontrado: 433,1609.



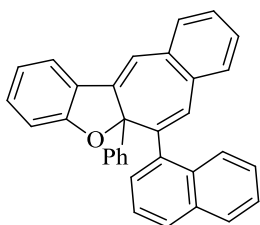
**5a-fenil-6-(tiofen-3-il)-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]benzofurano**

**(4s):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,073 g (75 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,55 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 7,48 (dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,40-7,00 (m, 14H); 6,95 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 6,84-6,77 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,0; 142,2; 141,1; 140,2; 135,5; 134,8; 134,3; 131,2; 130,7; 129,8; 129,2; 128,1; 128,0; 127,9; 126,7; 126,3; 126,2; 126,1; 124,2; 124,0; 121,0; 120,7; 116,7; 110,5; 91,5. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 392 ([M + 2], 5); 391 ([M + 1], 17); 390 (54); 357 (6); 313 (100); 285 (7); 252 (7); 205 (4); 153 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{OS}$  [M + H] $^+$ : 391,1157. Encontrado: 391,1163.



**6-(naftalen-2-il)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano**

**(4t):** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend.: 0,097 g (90 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,92-7,88 (m, 1H); 7,84-7,77 (m, 2H); 7,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,60 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,55 (ddd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,38-7,27 (m, 4H); 7,25 (s, 1H); 7,19-7,06 (m, 6H); 7,05 (s, 1H); 6,93 (td,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 6,71-6,67 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,4; 142,9; 140,9; 140,5; 138,5; 135,1; 134,3; 133,3; 132,8; 131,3; 130,7; 129,9; 129,7; 128,3; 128,2; 128,1; 128,0; 127,9; 127,6; 126,8; 126,6; 126,4; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 121,1; 120,8; 116,5; 110,6; 91,7. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 436 ( $[\text{M} + 2]$ , 5); 435 ( $[\text{M} + 1]$ , 30); 434 (87); 357 (100); 307 (88); 276 (7); 178 (19); 163 (10); 77 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 435,1749. Encontrado: 435,1758.



**6-(naftalen-1-il)-5a-fenil-5aH-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (4u):**

Compostos **4u** e **4u'** existem como uma mistura inseparável (**4u:4u'** / 5:1, determinada por RMN  $^1\text{H}$ ) isolada por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo viscoso amarelo claro. Rend. total: 0,084 g (78 %). São reportados os deslocamentos químicos combinados. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,02-7,96 (m, 0,2H); 7,88-7,84 (m, 0,2H); 7,83-7,75 (m, 2,3H); 7,63-7,58 (m, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,52-6,84 (m, 20,7H); 6,67-6,62 (m, 0,2H); 6,39-6,33 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,5; 161,0; 142,1; 140,4; 139,7; 139,3; 139,0; 138,5; 138,1; 134,8; 134,7; 134,5; 133,9; 133,3; 132,9; 132,6; 131,3; 131,1; 130,7; 130,6; 130,3; 130,2; 130,1; 130,0; 128,6; 128,3; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6; 127,5; 127,1; 127,0; 126,9; 126,8; 126,7; 126,4; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 125,8; 125,4; 125,3; 124,9; 124,6; 121,1; 121,0; 120,9; 120,7; 117,1; 116,8; 110,6; 110,5; 91,8. MS (IE, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 436 ( $[\text{M} + 2]$ , 4); 435 ( $[\text{M} + 1]$ , 26); 434 (75); 357

(100); 326 (11); 307 (35); 217 (3); 178 (13); 163 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{33}H_{23}O$   $[M + H]^+$ : 435,1749. Encontrado: 435,1760.

## 5.3 ESPECTROS

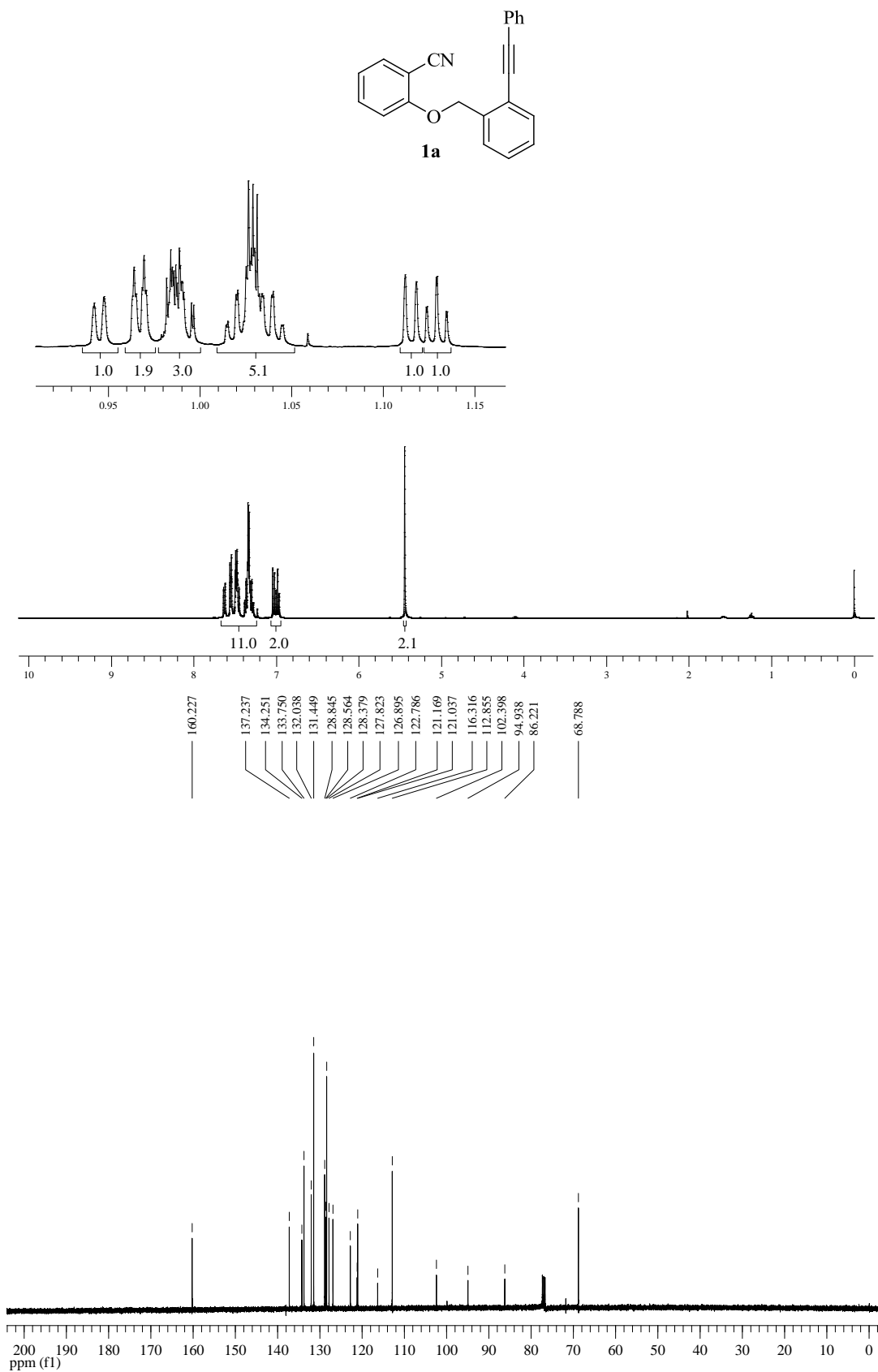
Figura 39 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1a** em  $\text{CDCl}_3$ 

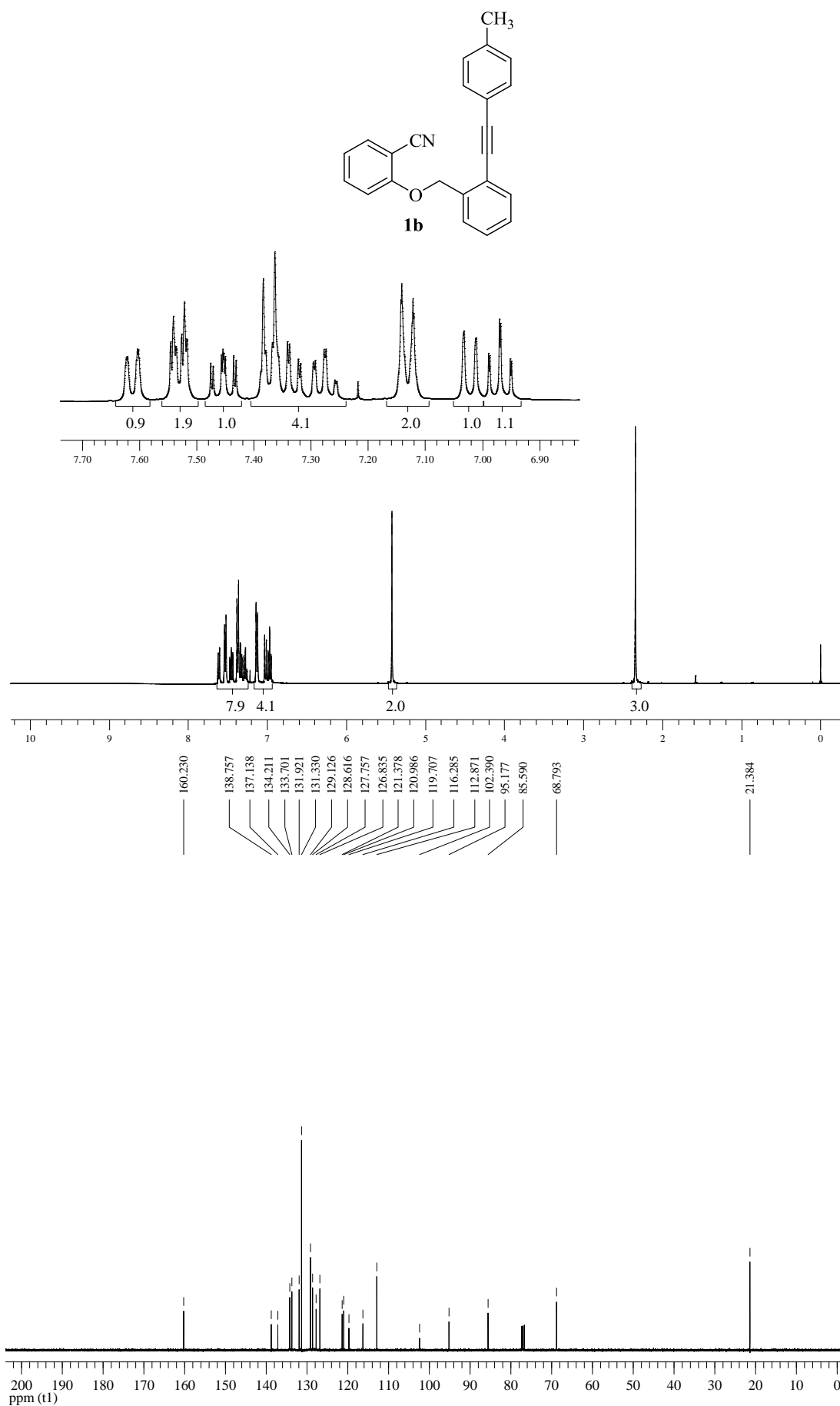
Figura 40 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1b** em  $\text{CDCl}_3$ 



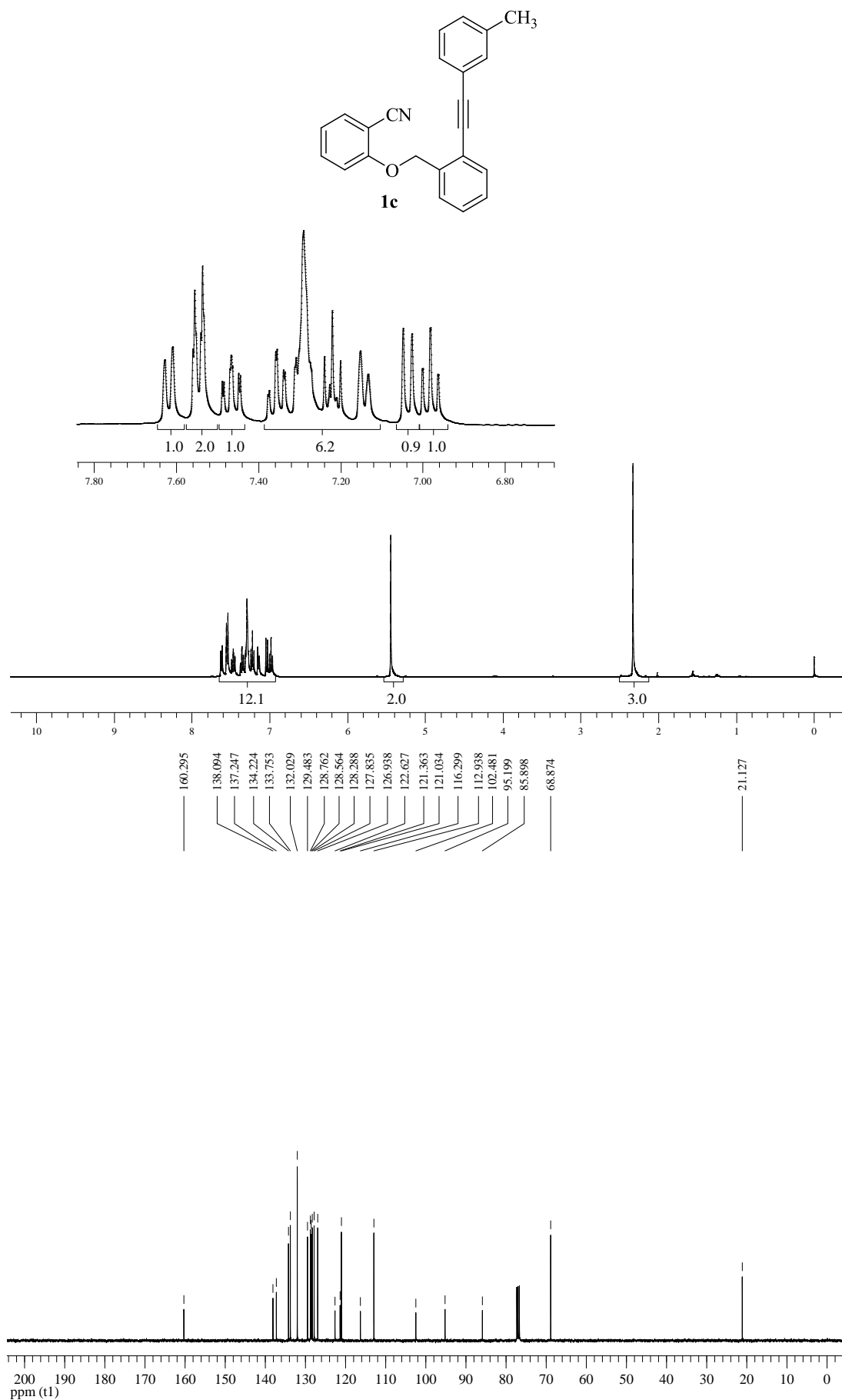
Figura 41 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1c** em  $\text{CDCl}_3$ 

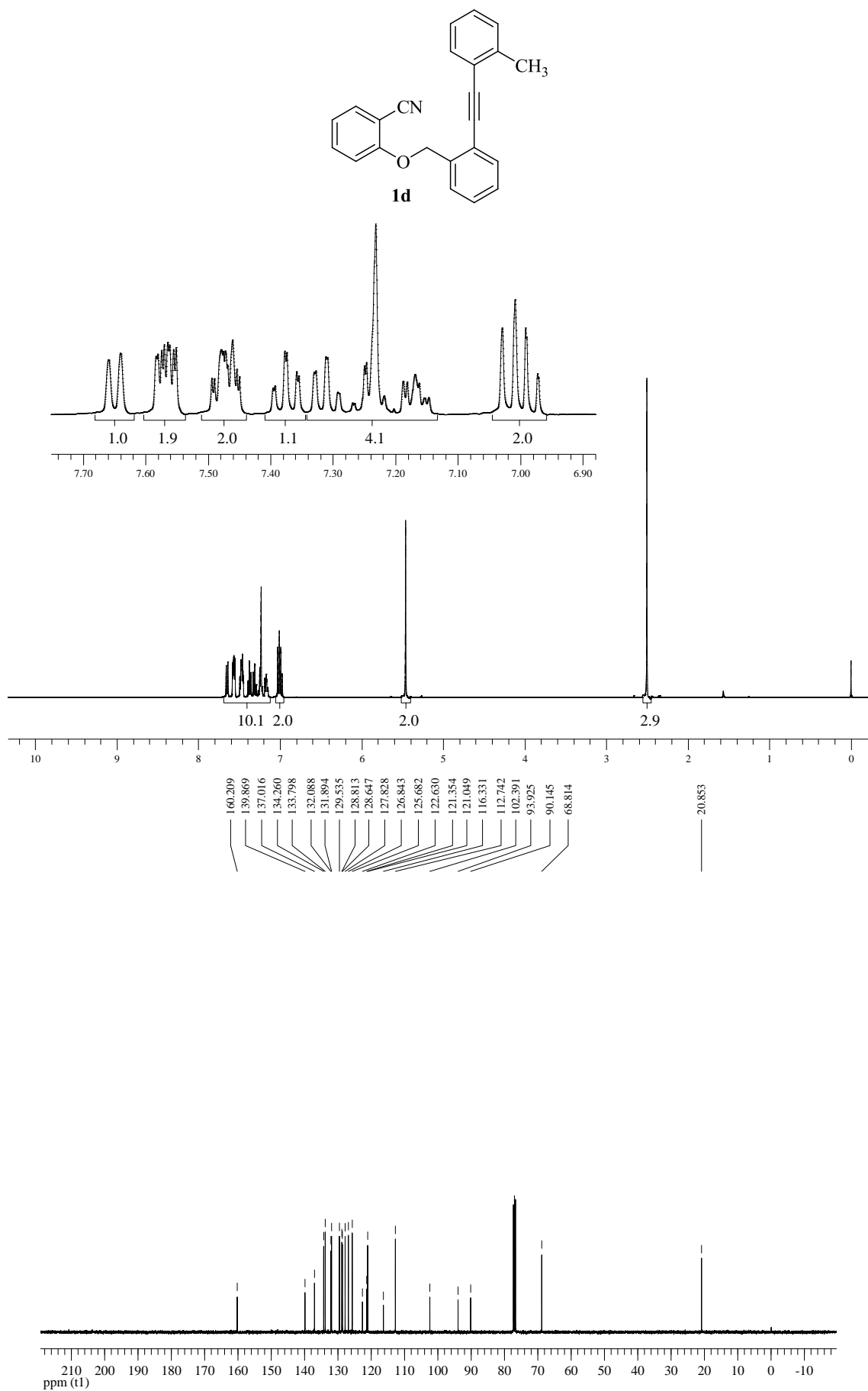
Figura 42 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1d** em  $\text{CDCl}_3$ 

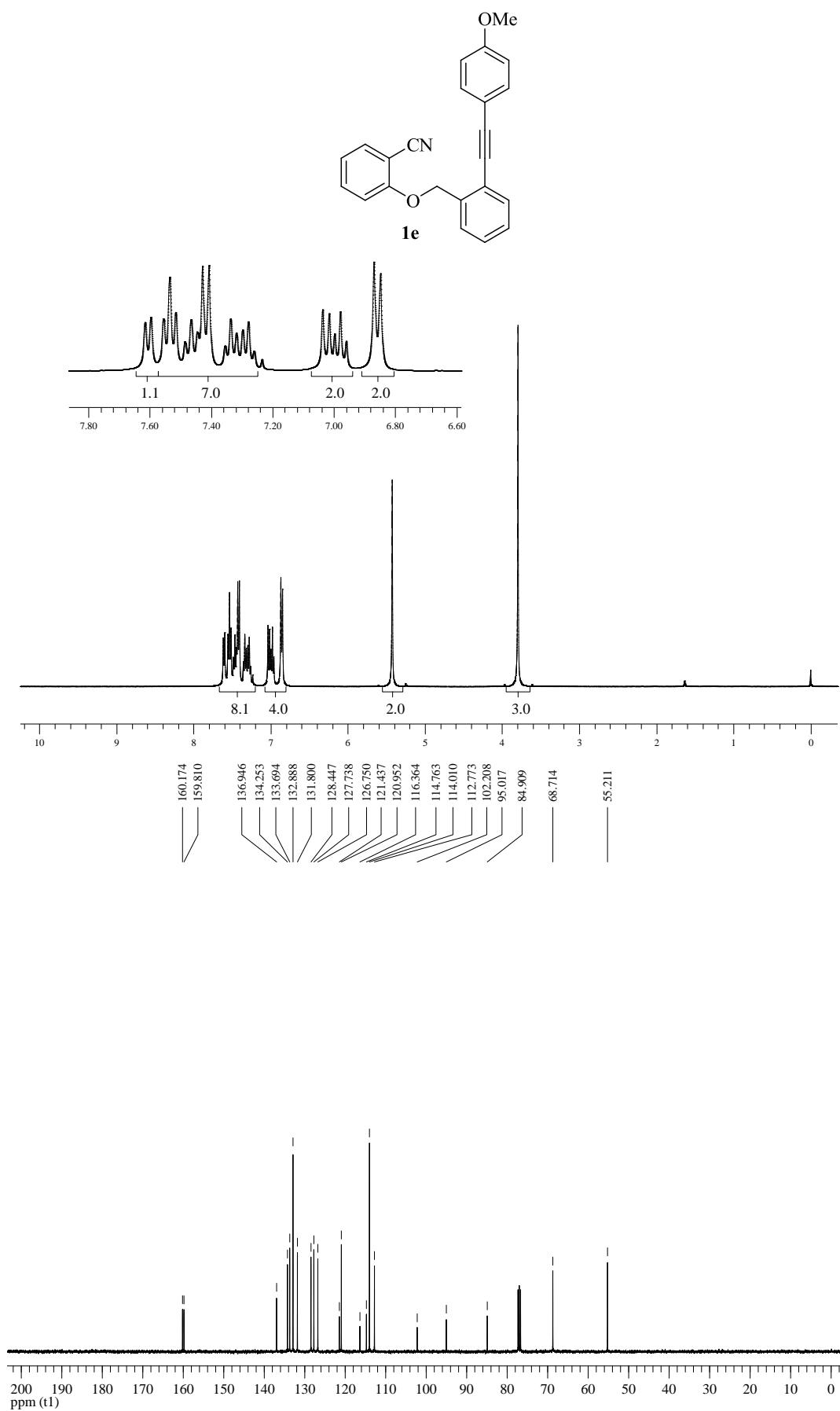
Figura 43 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1e** em  $\text{CDCl}_3$ 

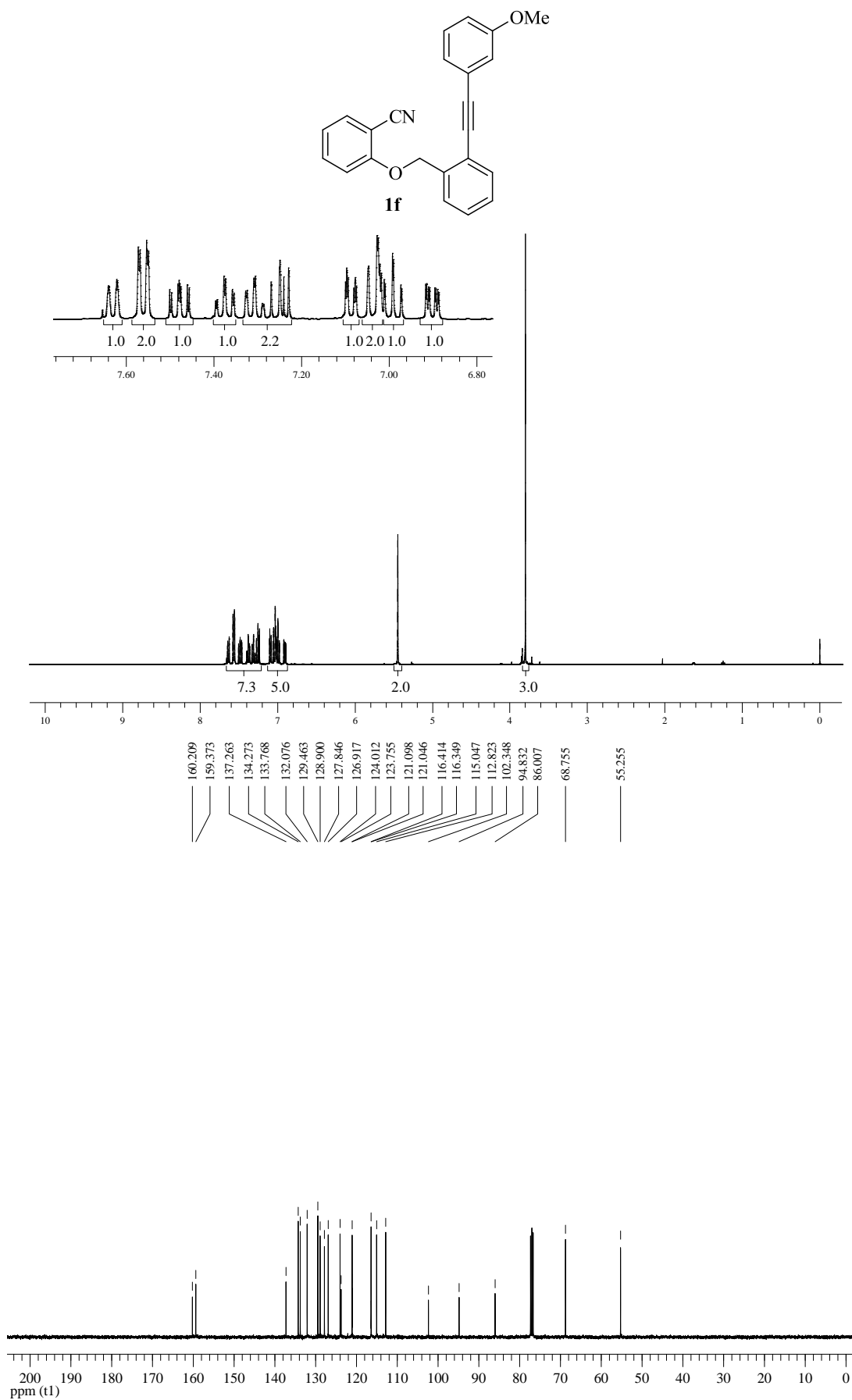
Figura 44 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1f** em  $\text{CDCl}_3$ 

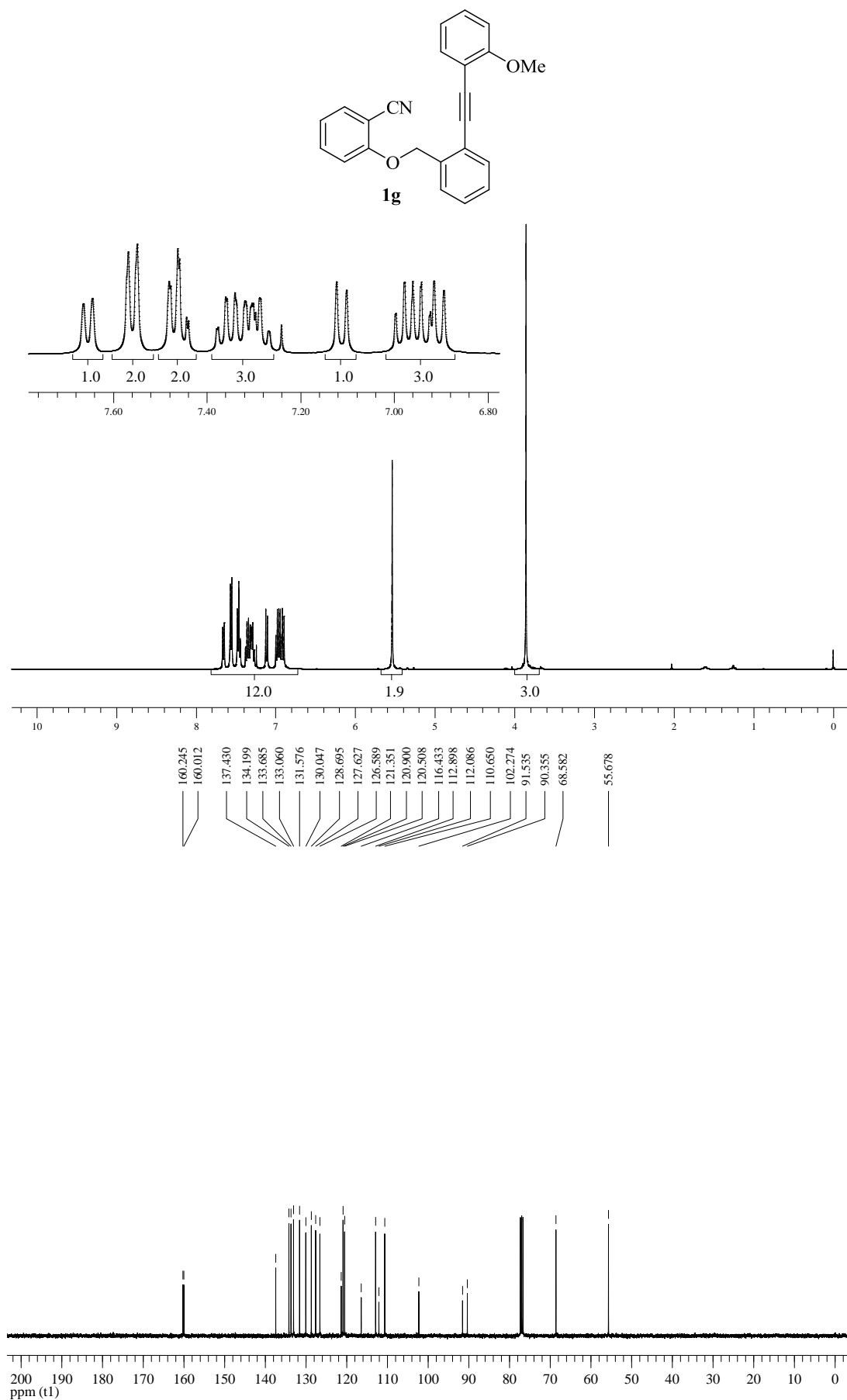
Figura 45 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1g** em  $\text{CDCl}_3$ 

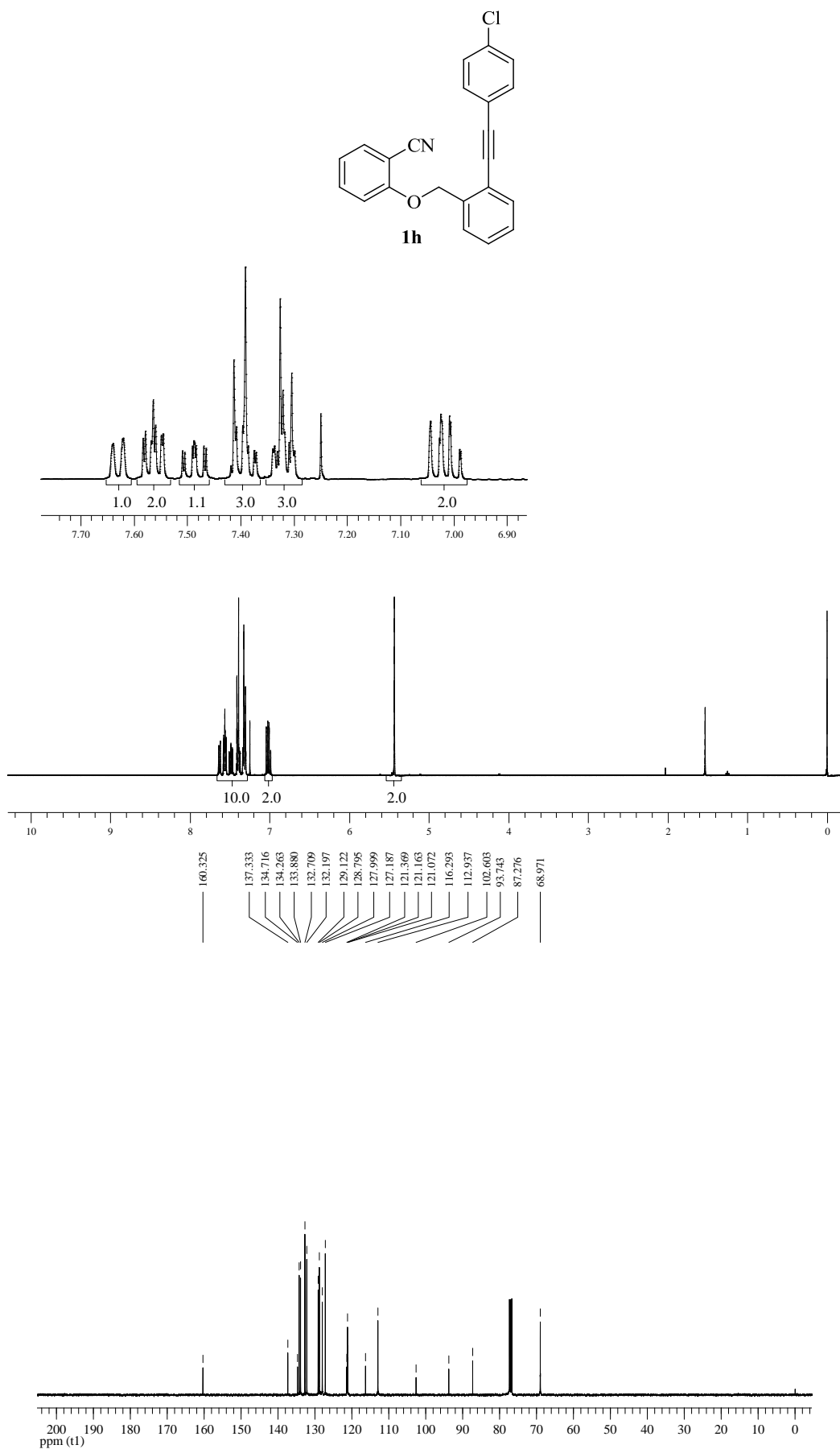
Figura 46 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1h** em  $\text{CDCl}_3$ 

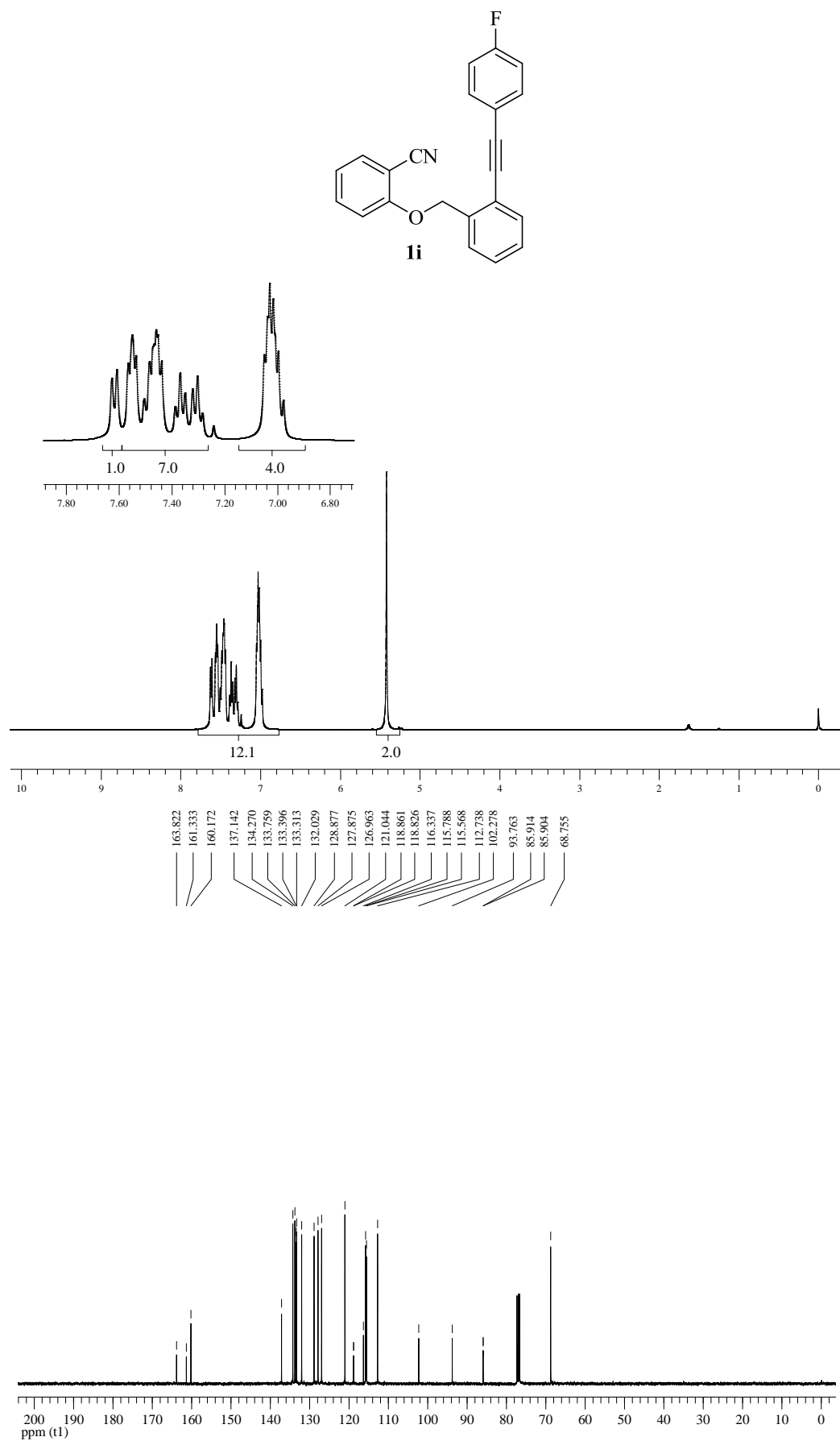
Figura 47 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1i** em  $\text{CDCl}_3$ 

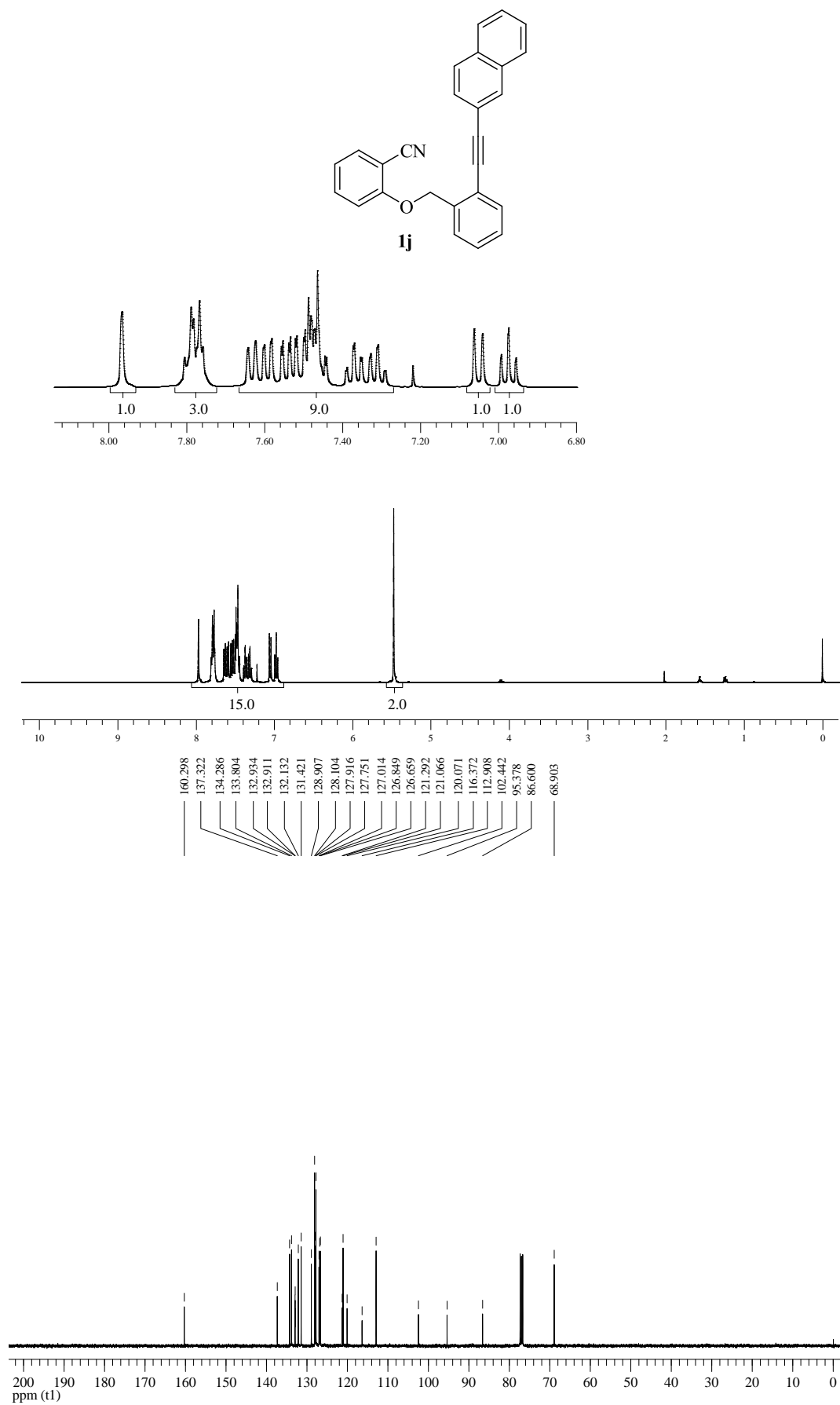
Figura 48 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1j** em  $\text{CDCl}_3$ 



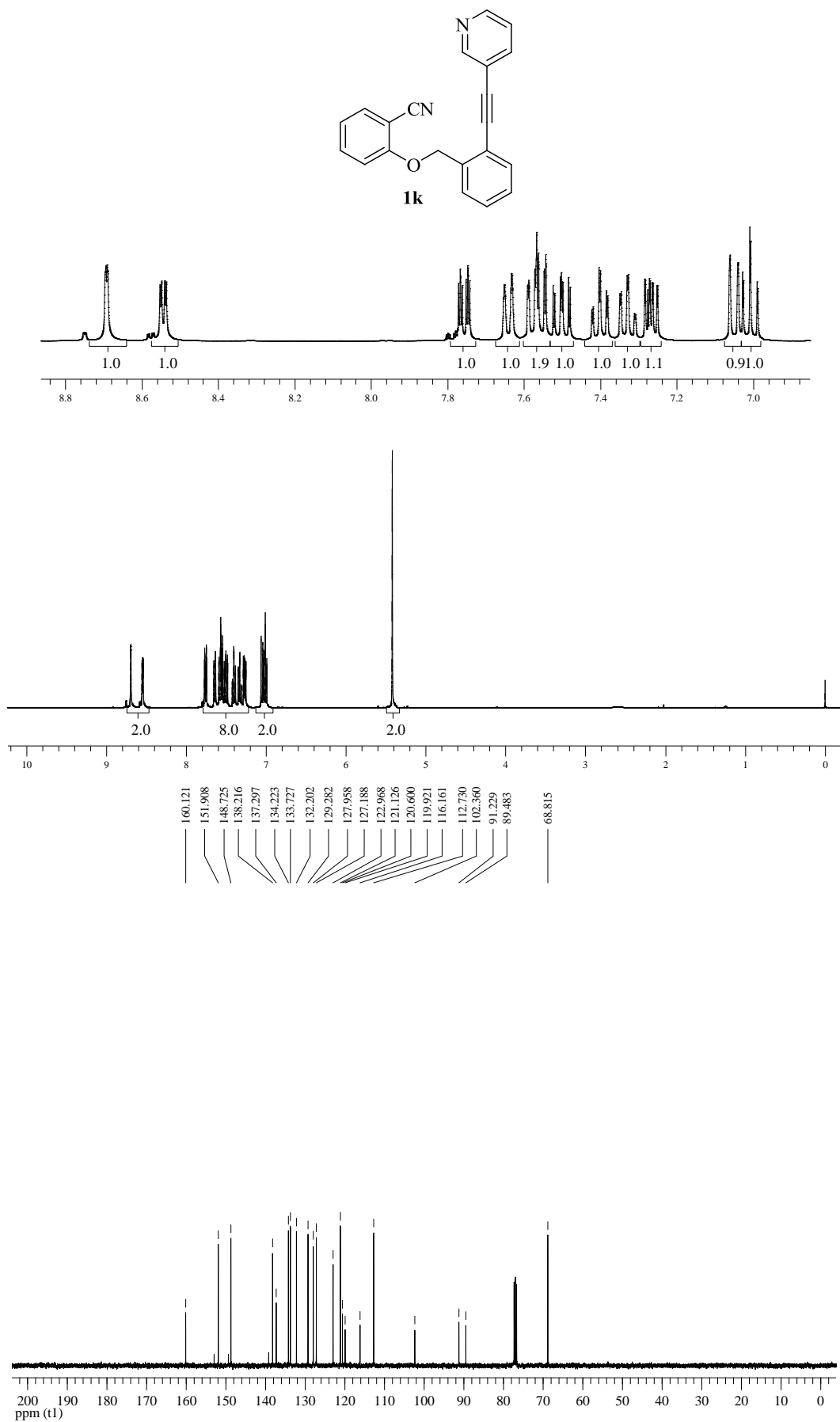
Figura 49 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1k** em  $\text{CDCl}_3$ 

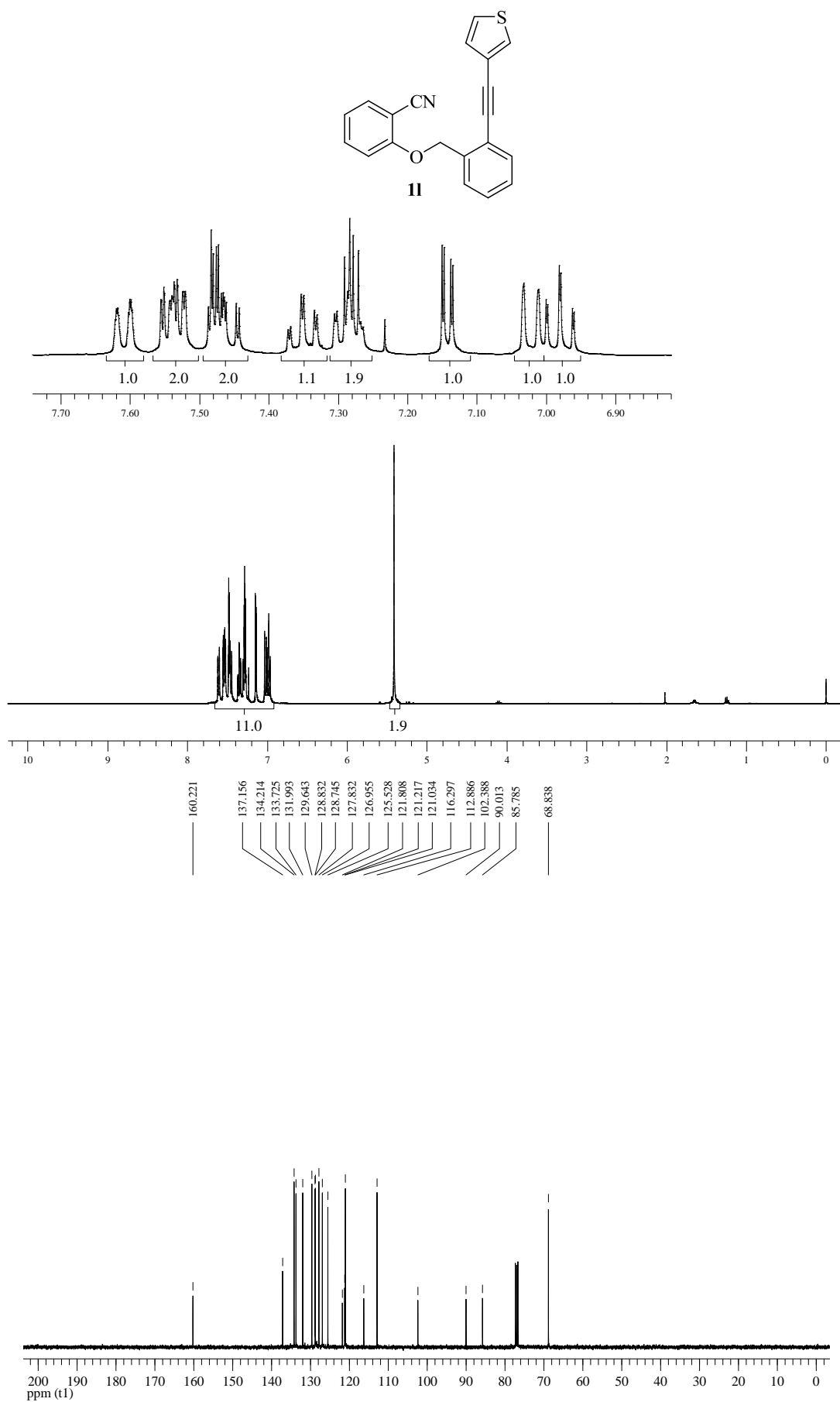
Figura 50 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **11** em  $\text{CDCl}_3$ 

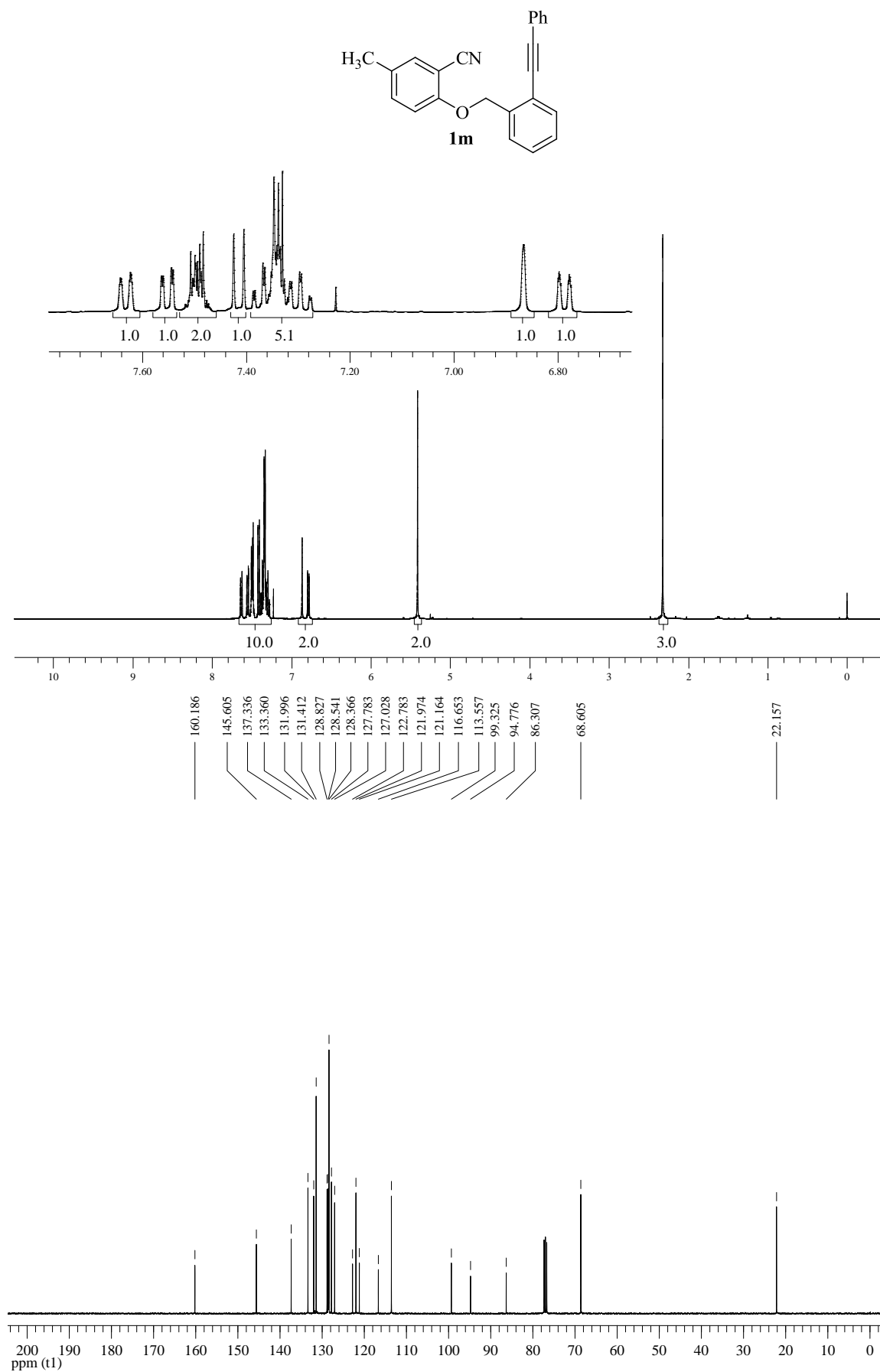
Figura 51 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1m** em  $\text{CDCl}_3$ 

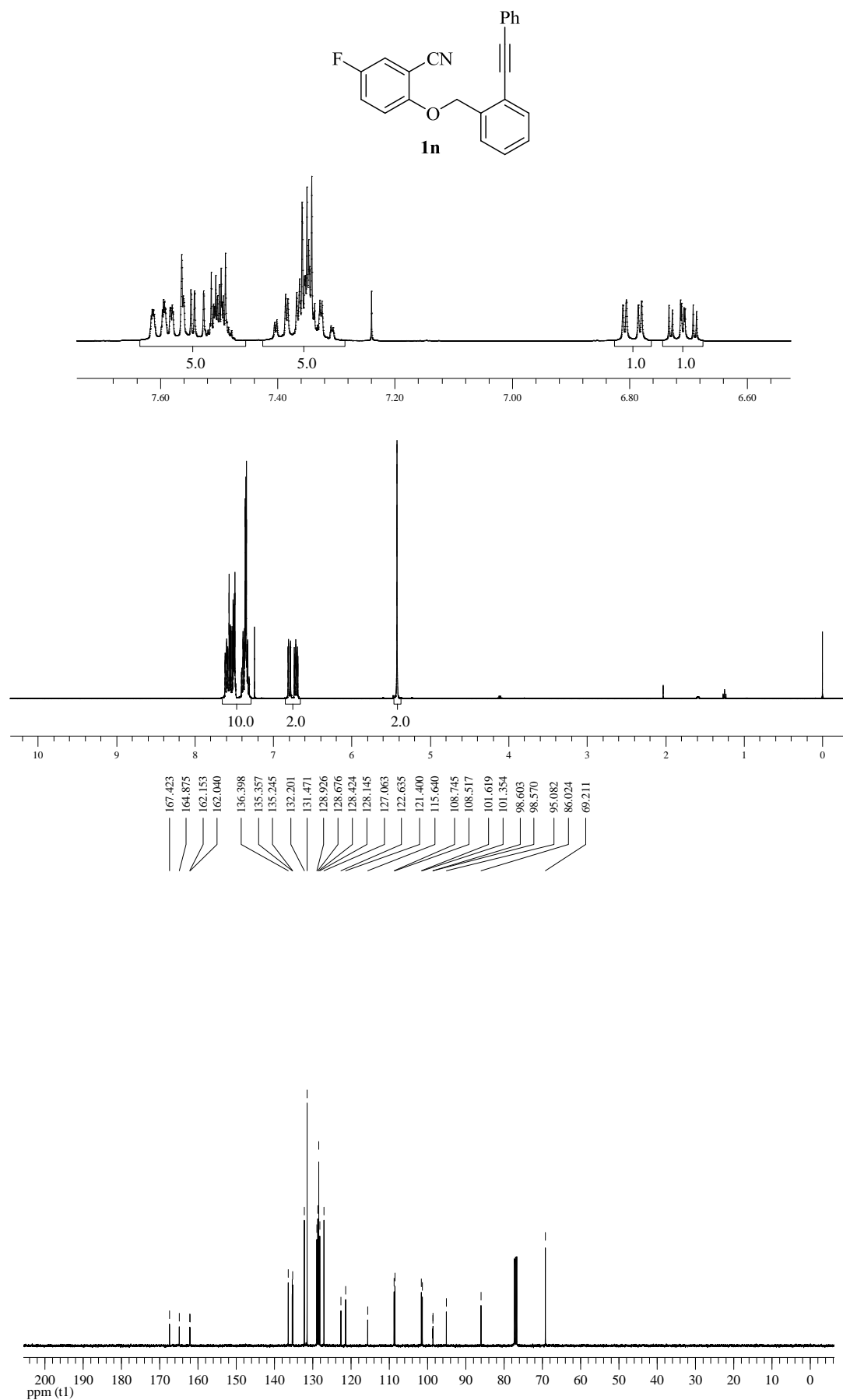
Figura 52 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1n** em  $\text{CDCl}_3$ 

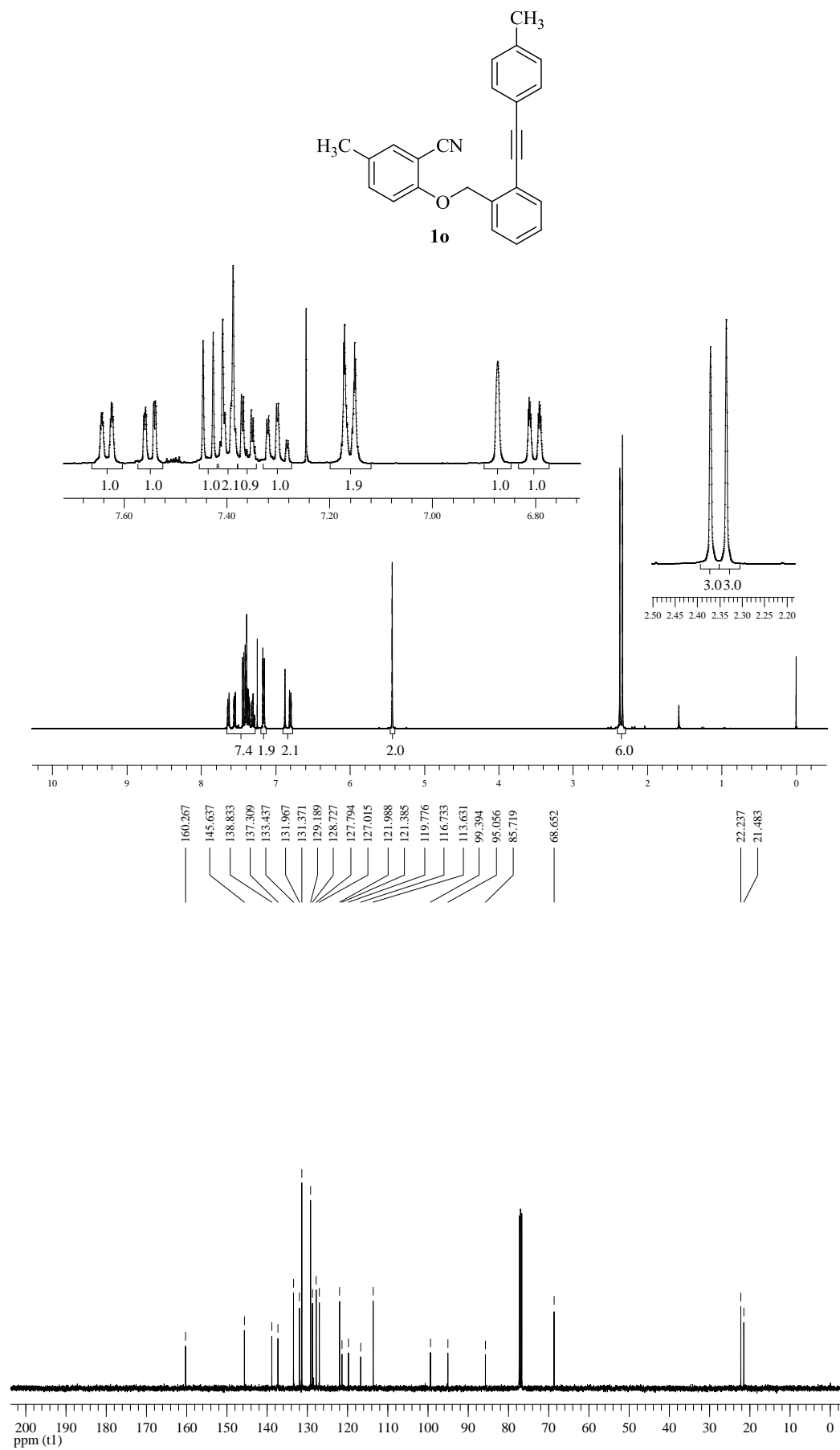
Figura 53 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1o** em  $\text{CDCl}_3$ 

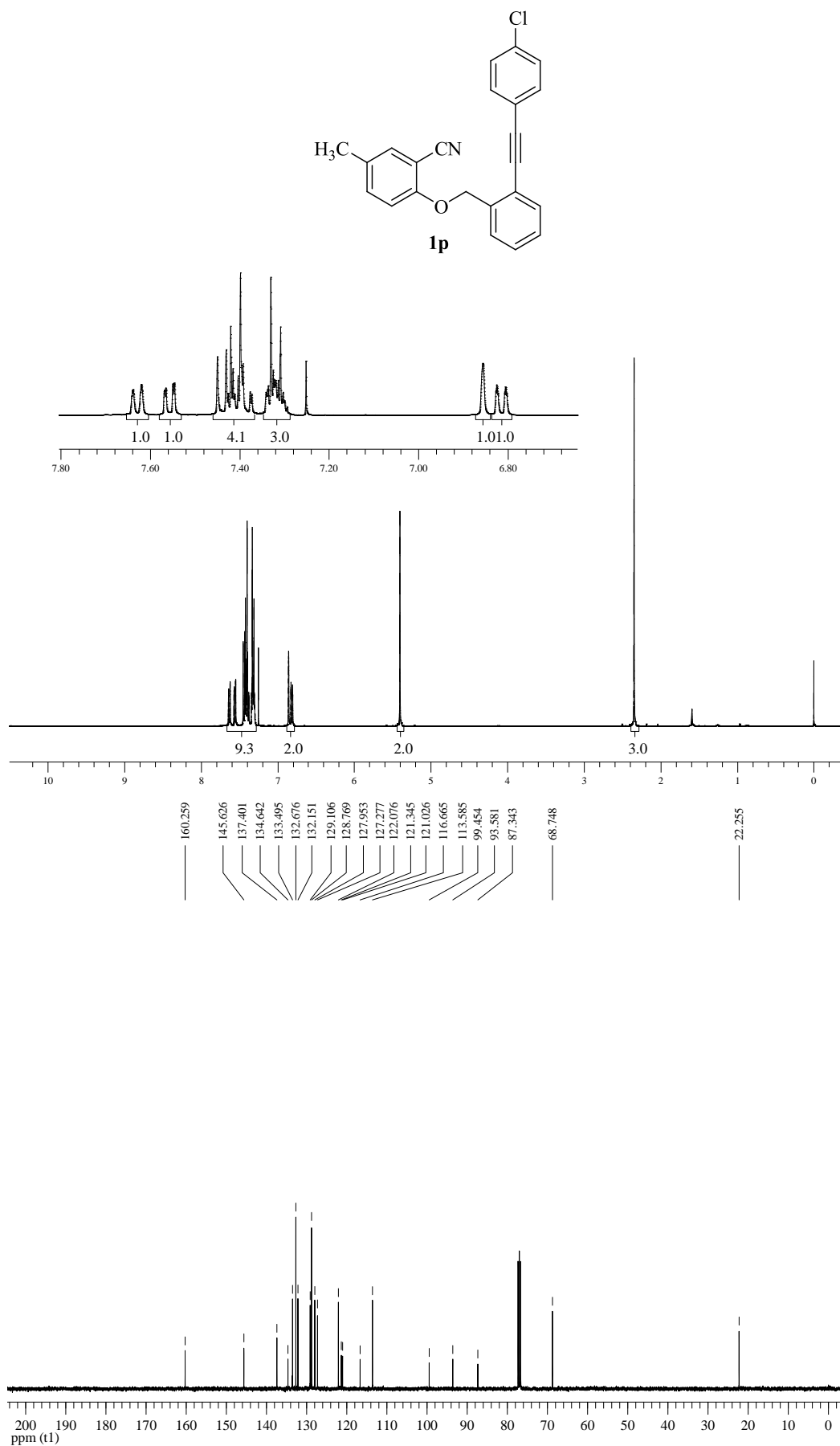
Figura 54 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1p** em  $\text{CDCl}_3$ 

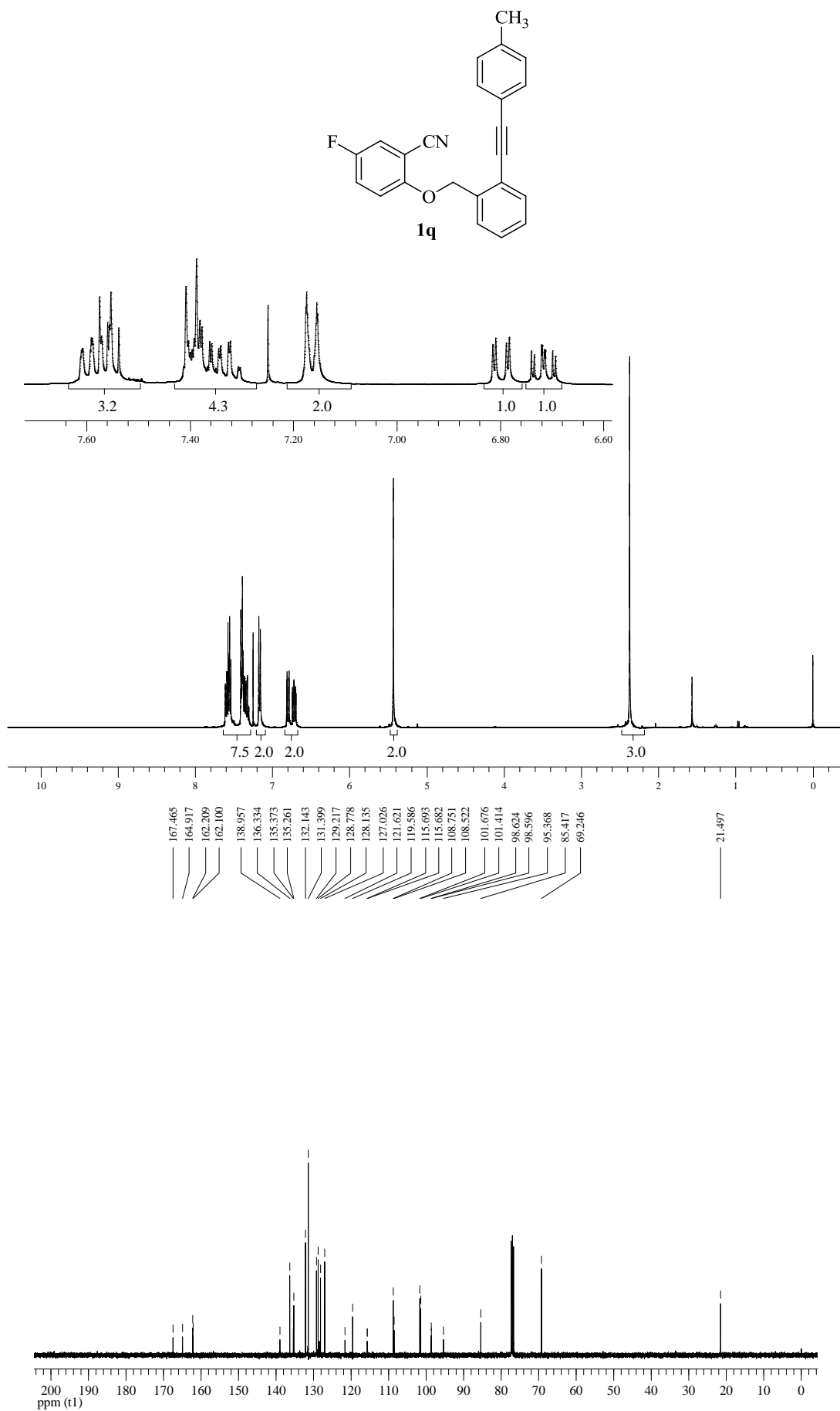
Figura 55 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1q** em  $\text{CDCl}_3$ 

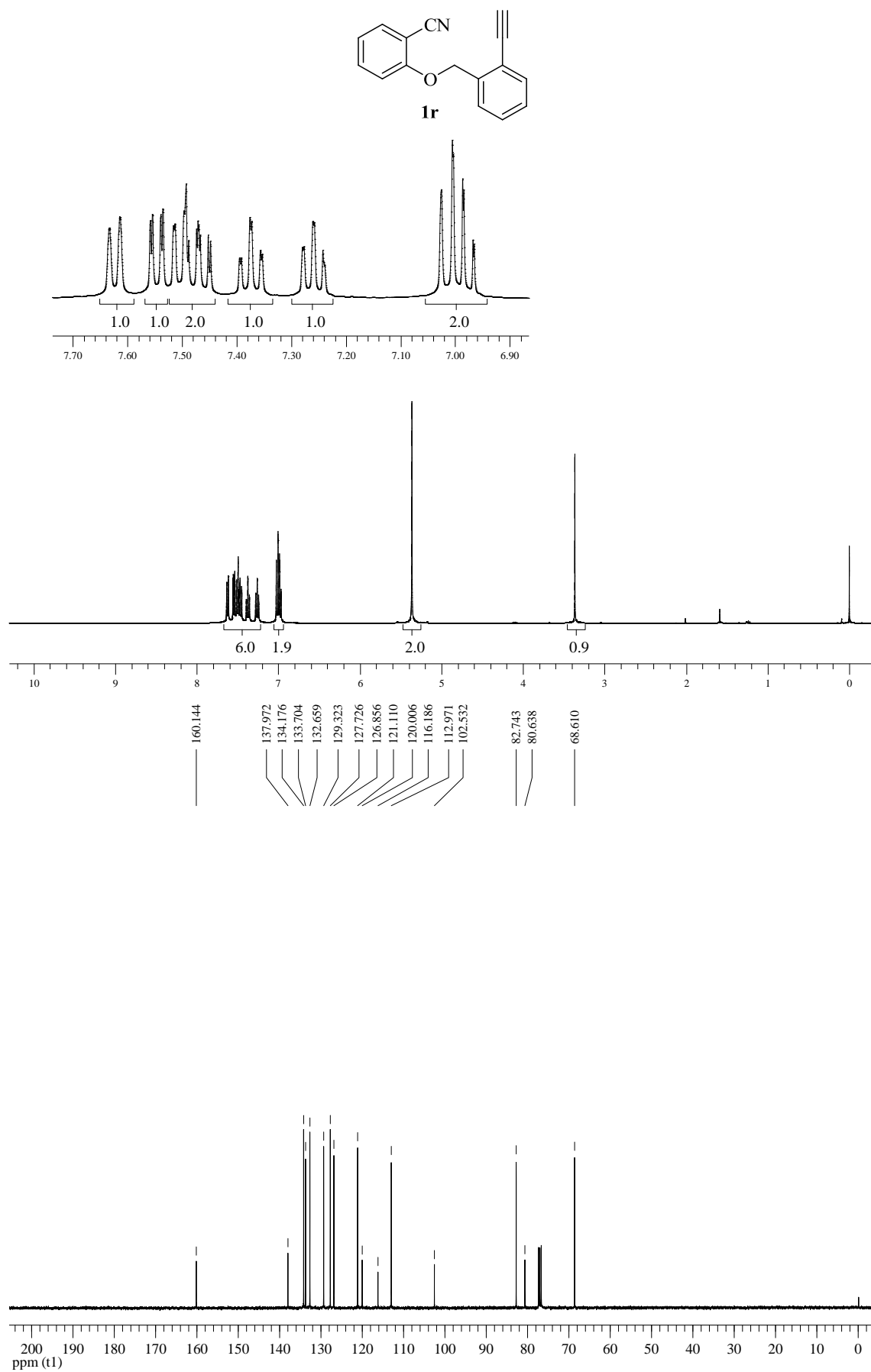
Figura 56 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1r** em  $\text{CDCl}_3$ 



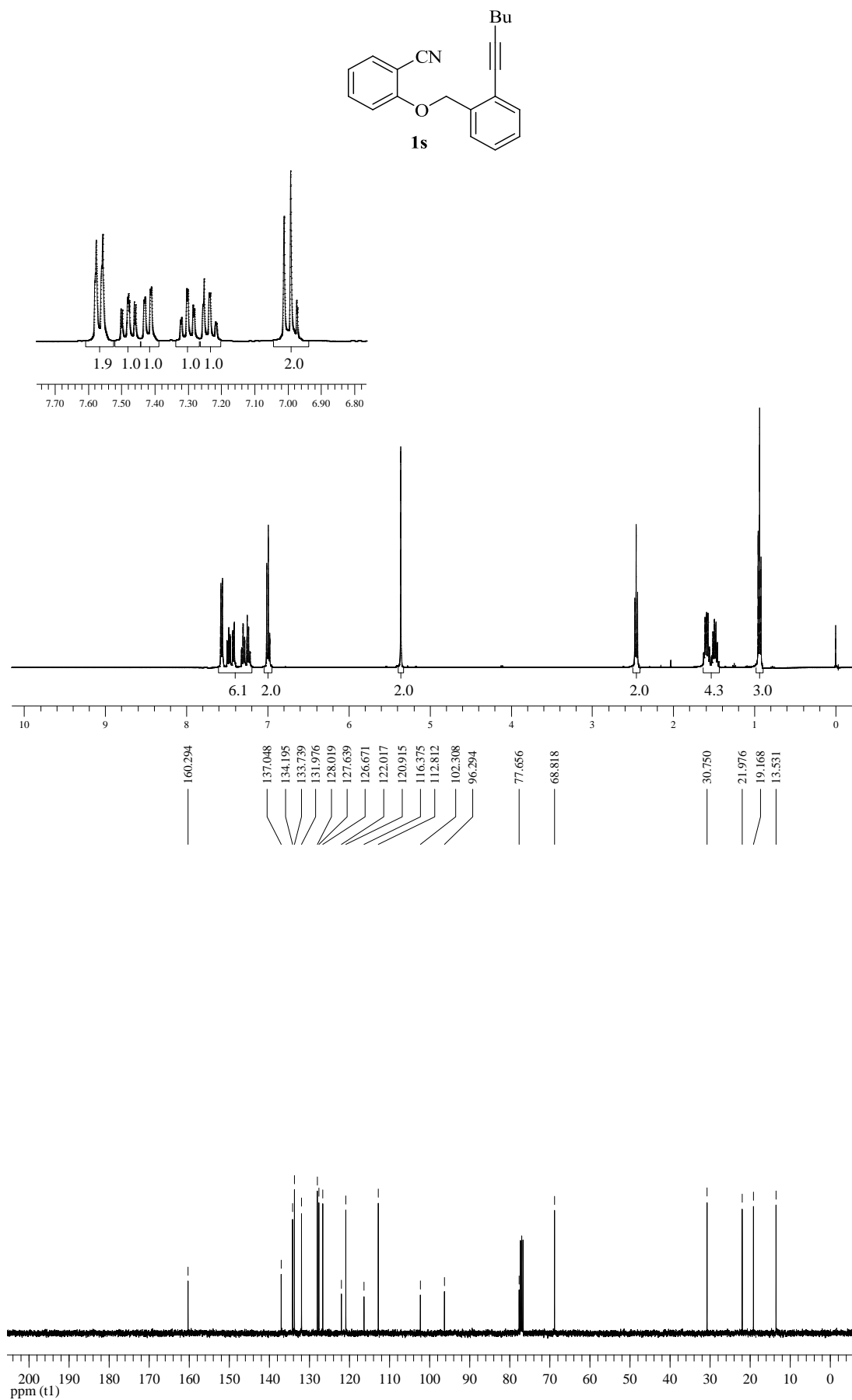
Figura 57 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1s** em  $\text{CDCl}_3$ 

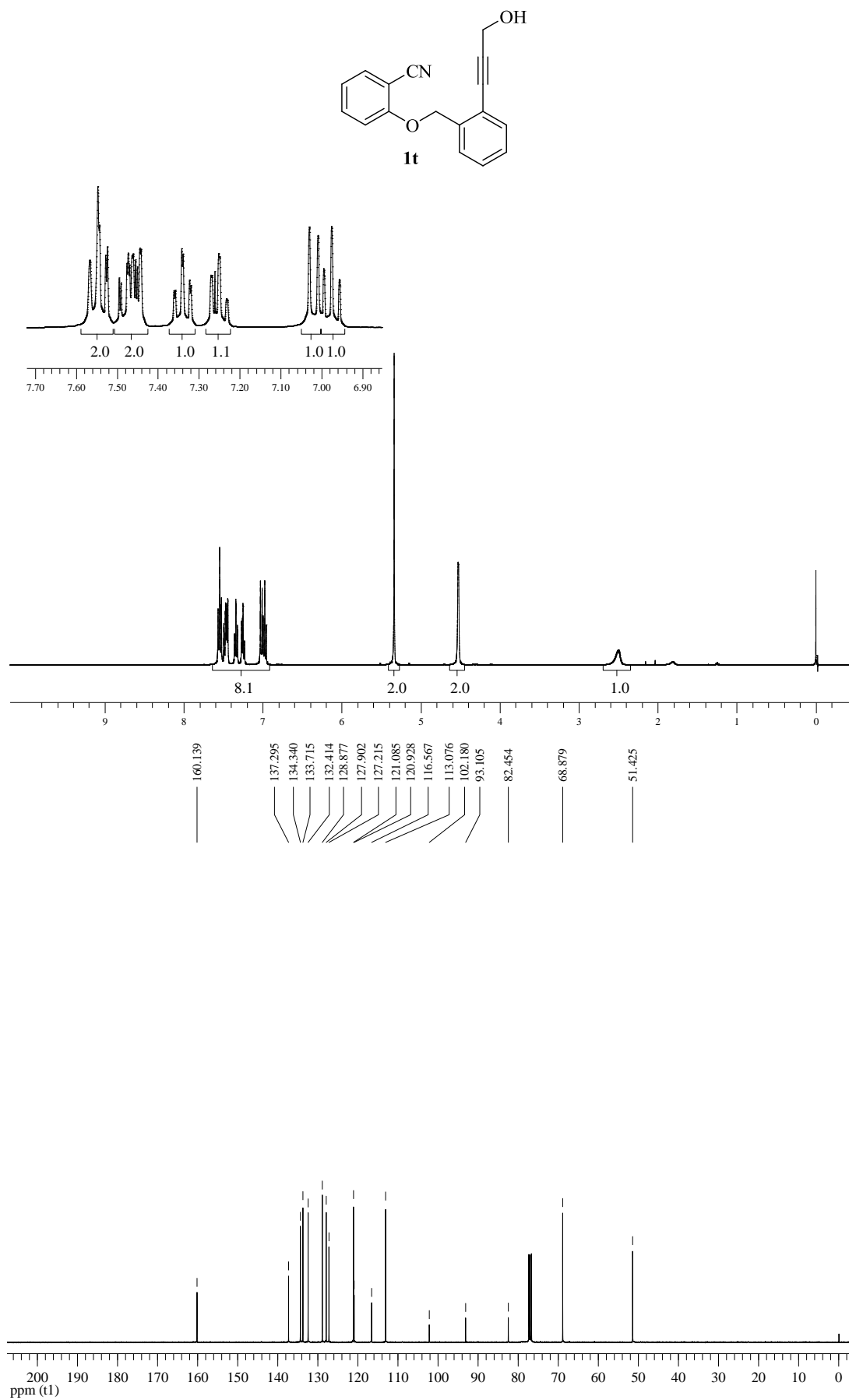
Figura 58 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **1t** em  $\text{CDCl}_3$ 

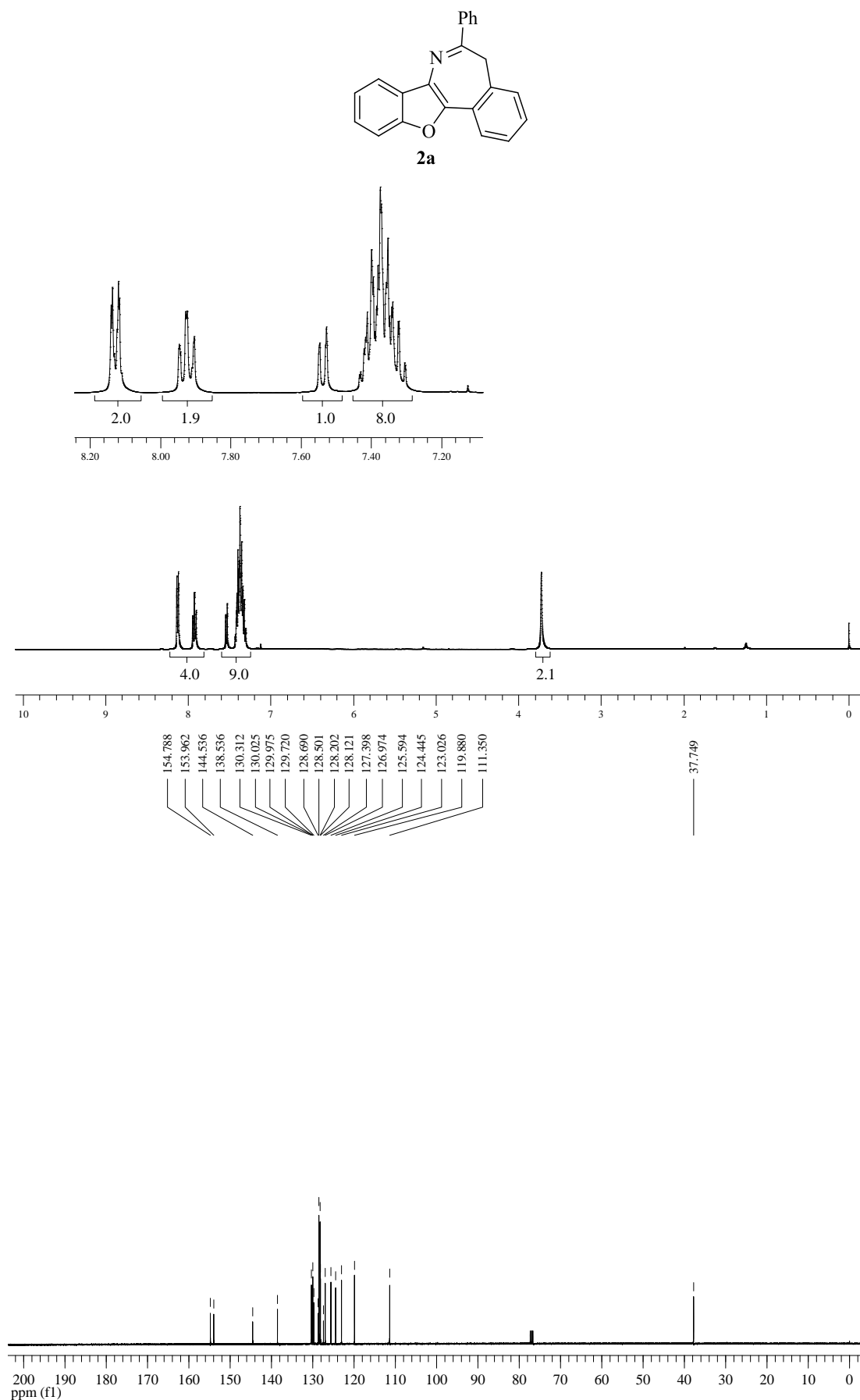
Figura 59 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$ 

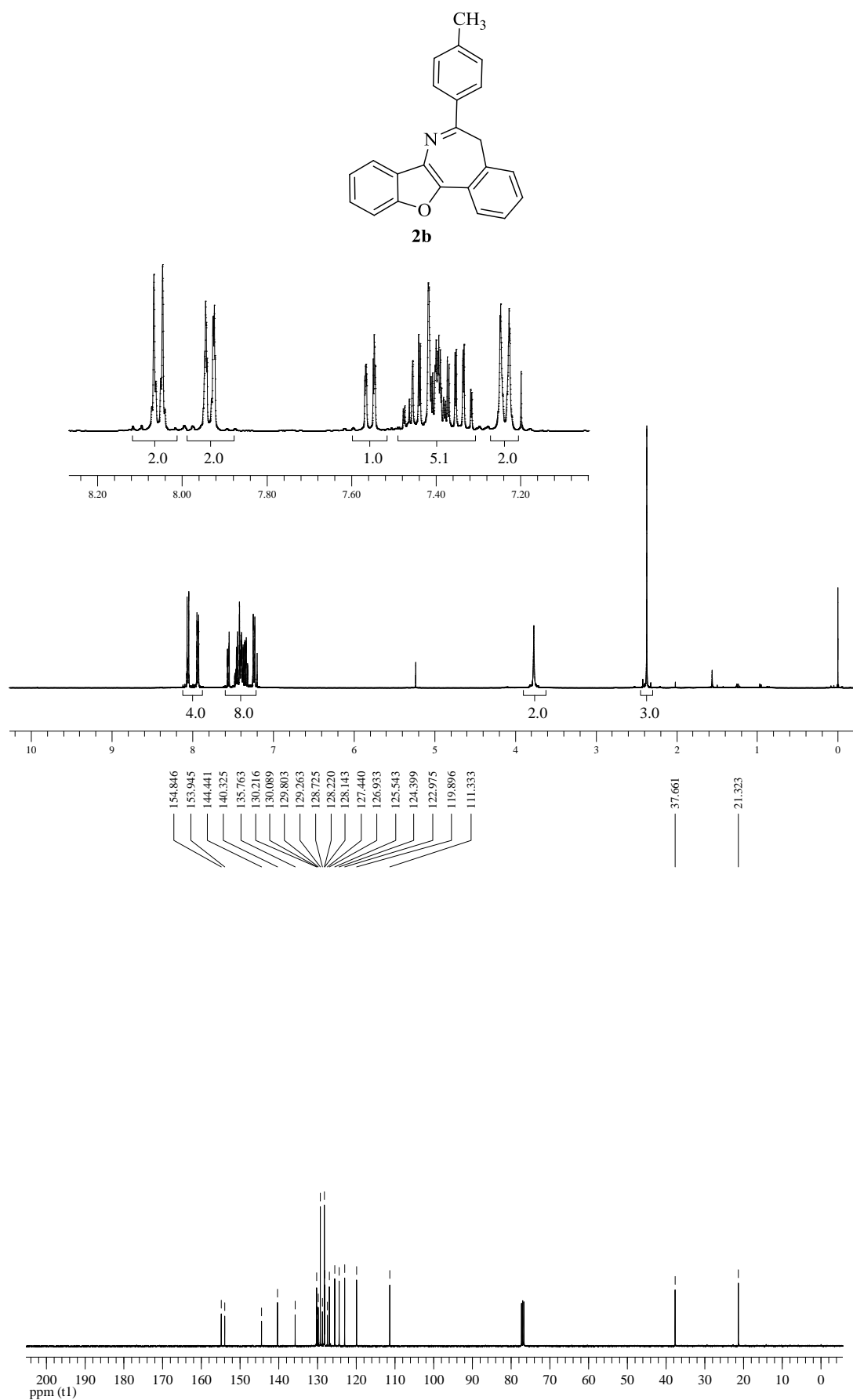
Figura 60 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$ 

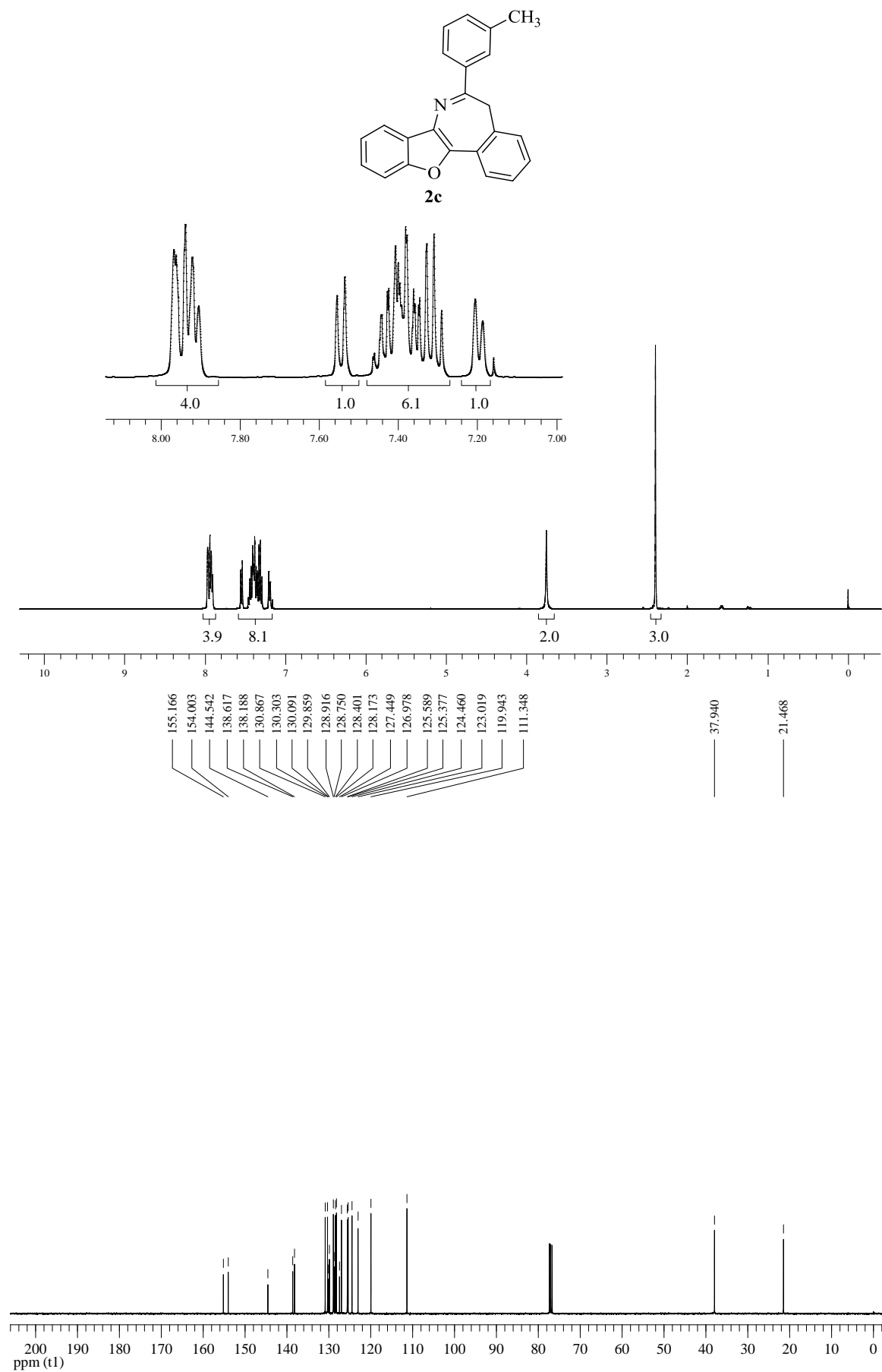
Figura 61 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$ 

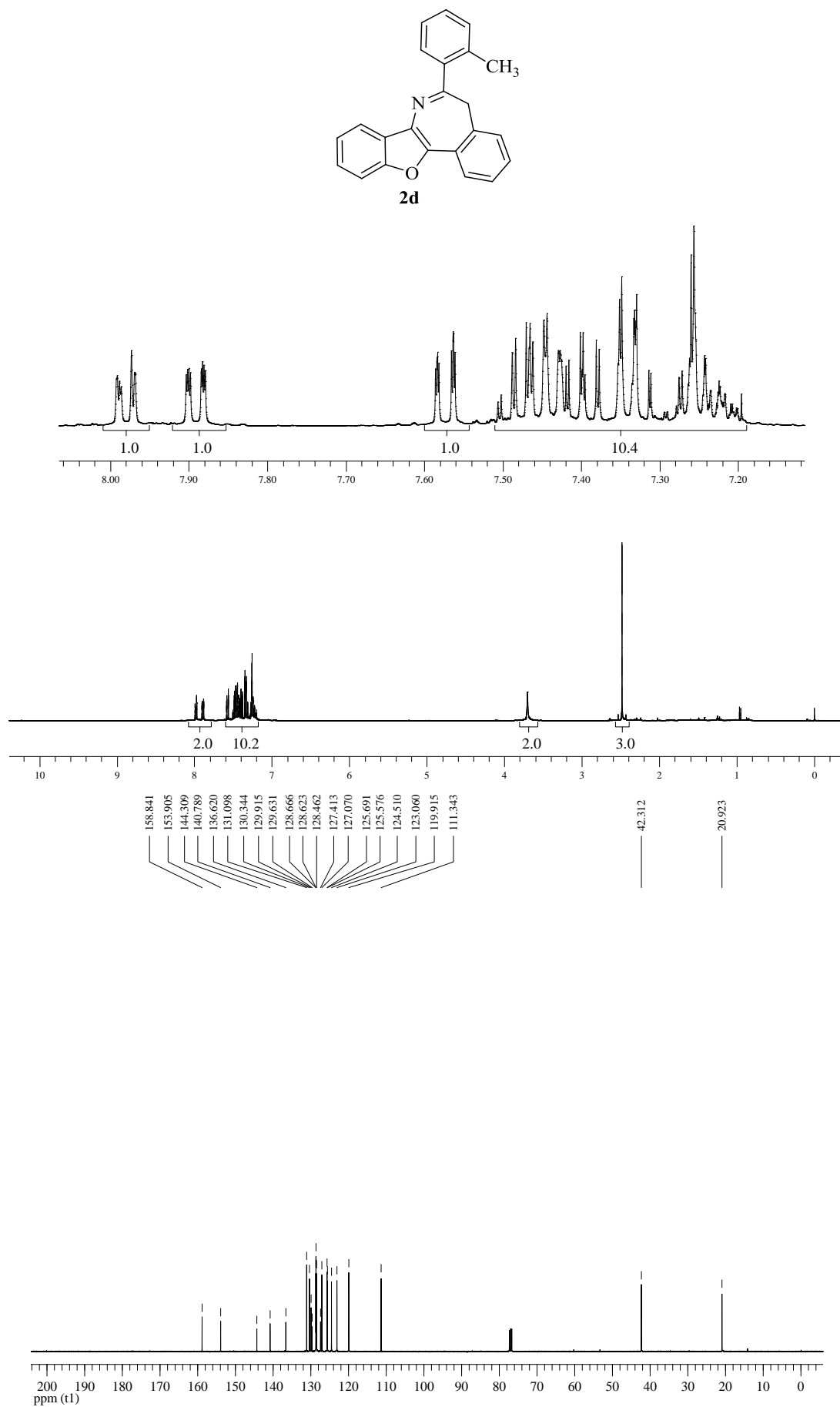
Figura 62 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$ 

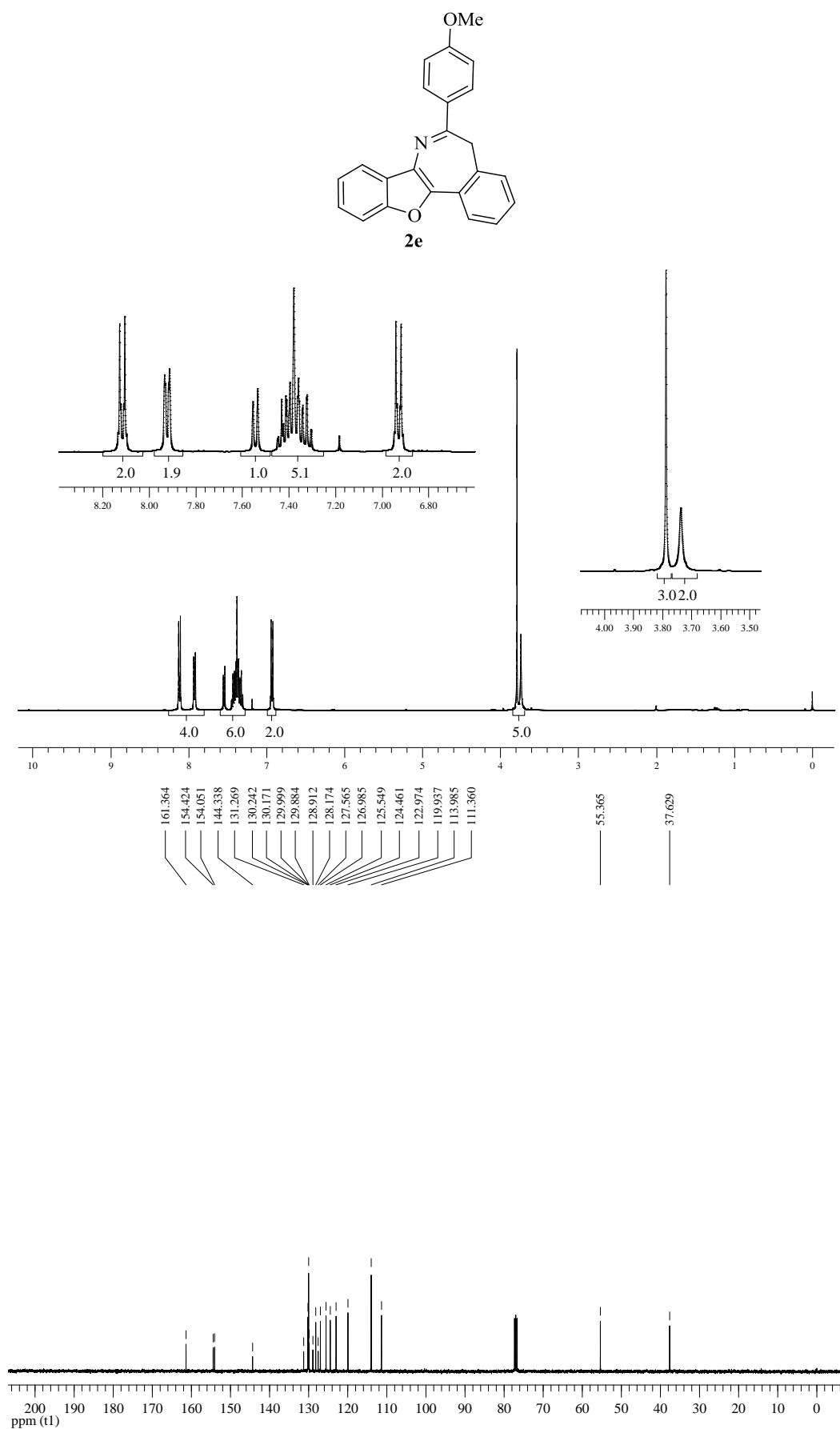
Figura 63 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$ 

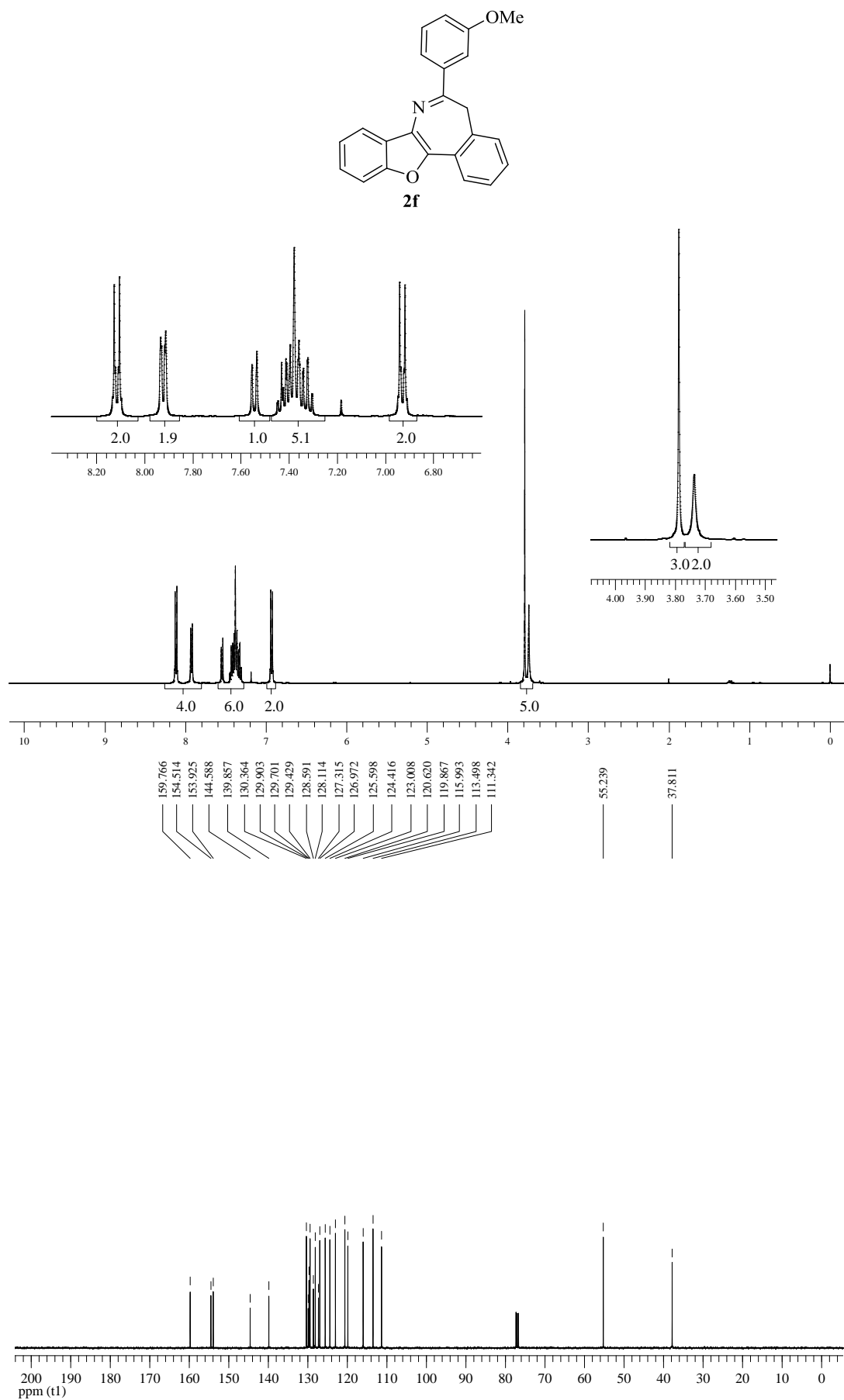
Figura 64 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$ 



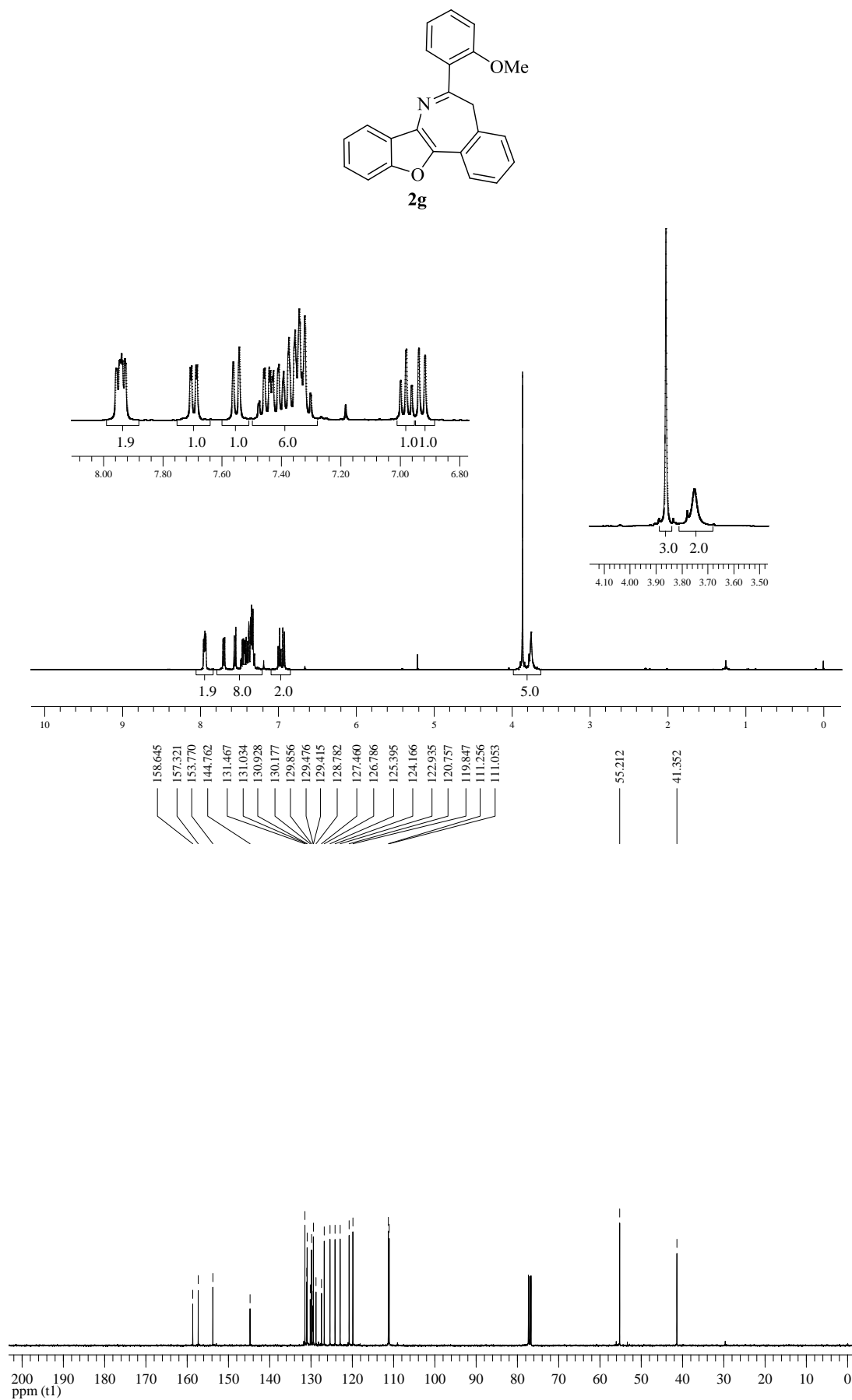
Figura 65 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$ 

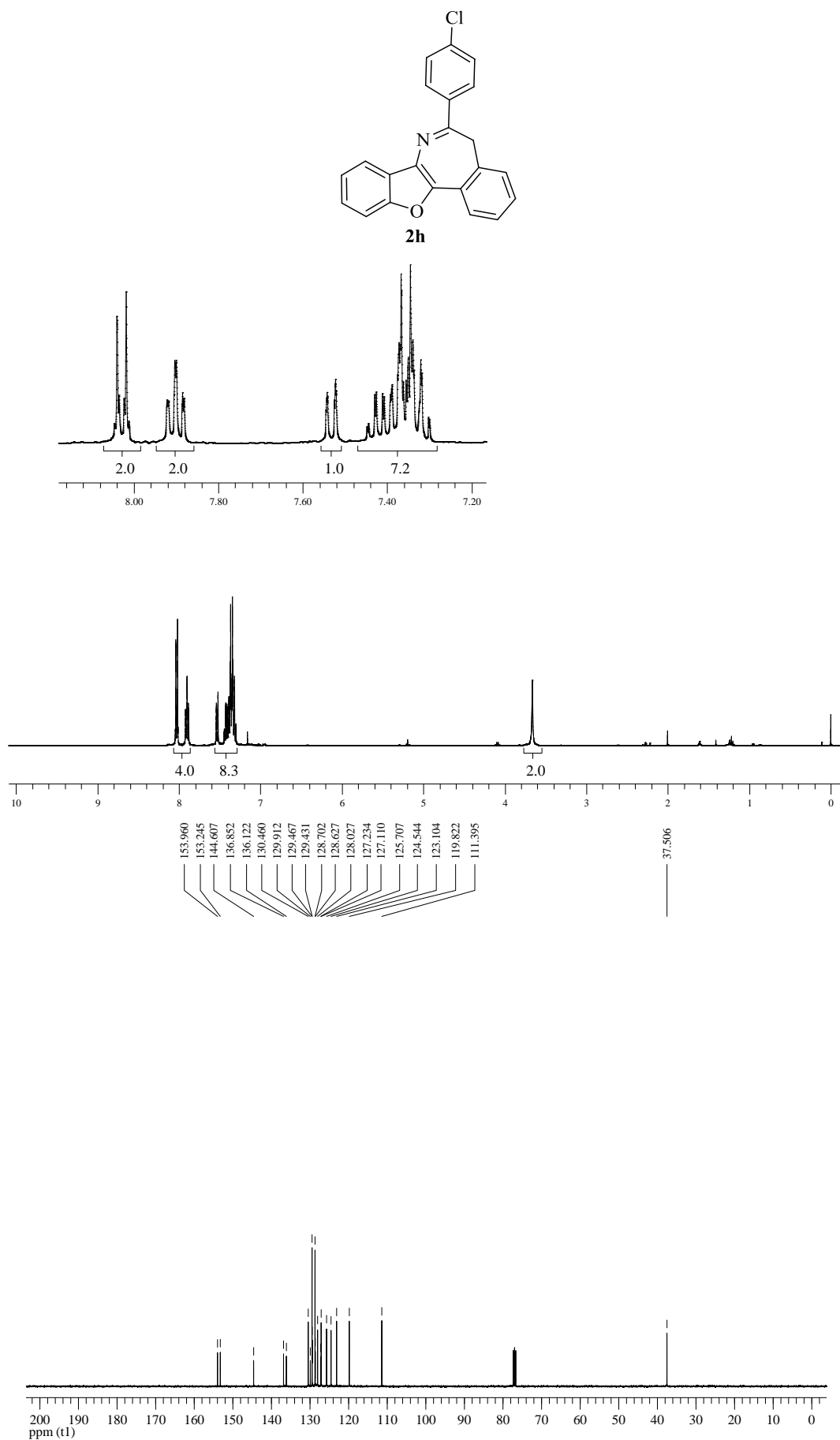
Figura 66 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$ 

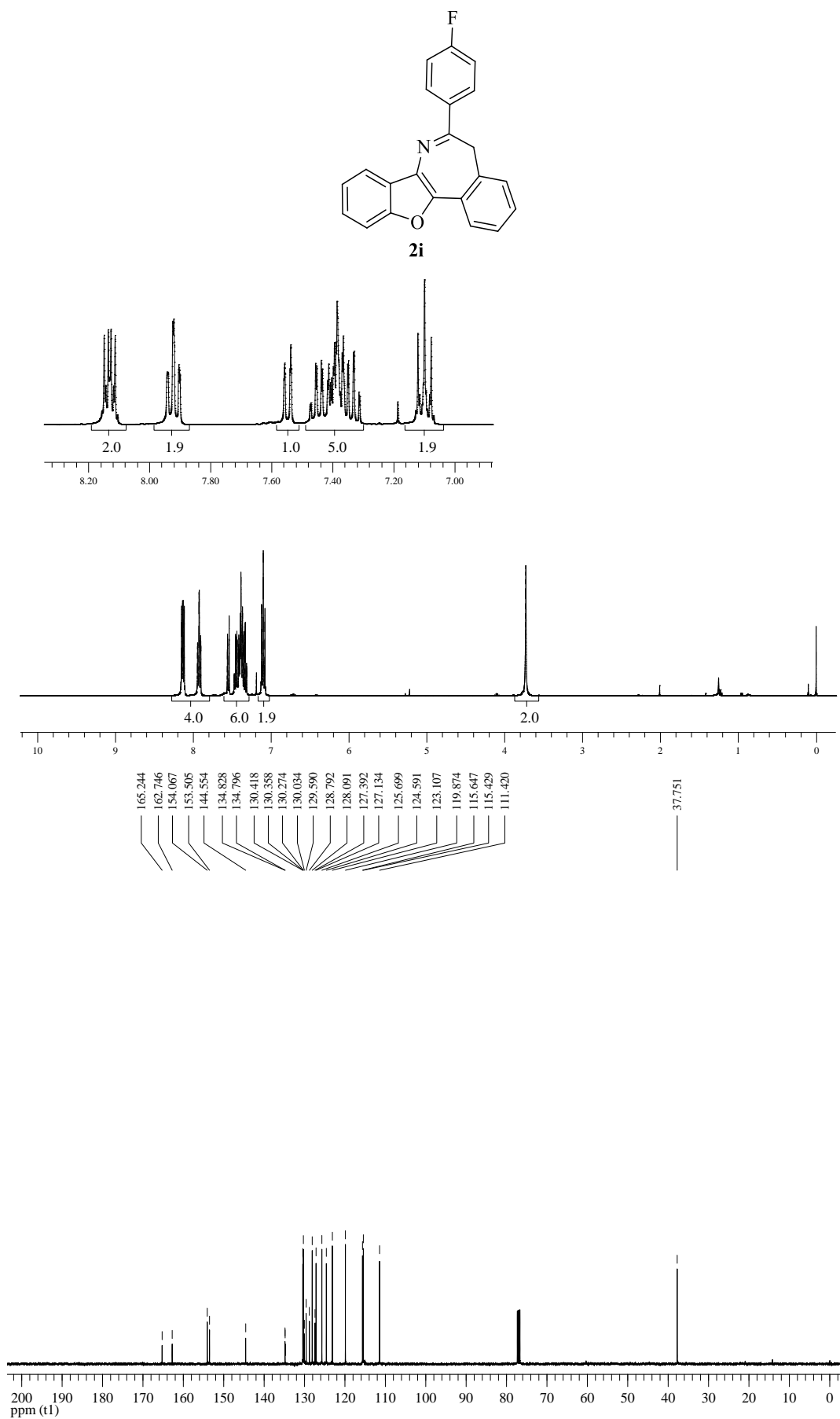
Figura 67 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$ 

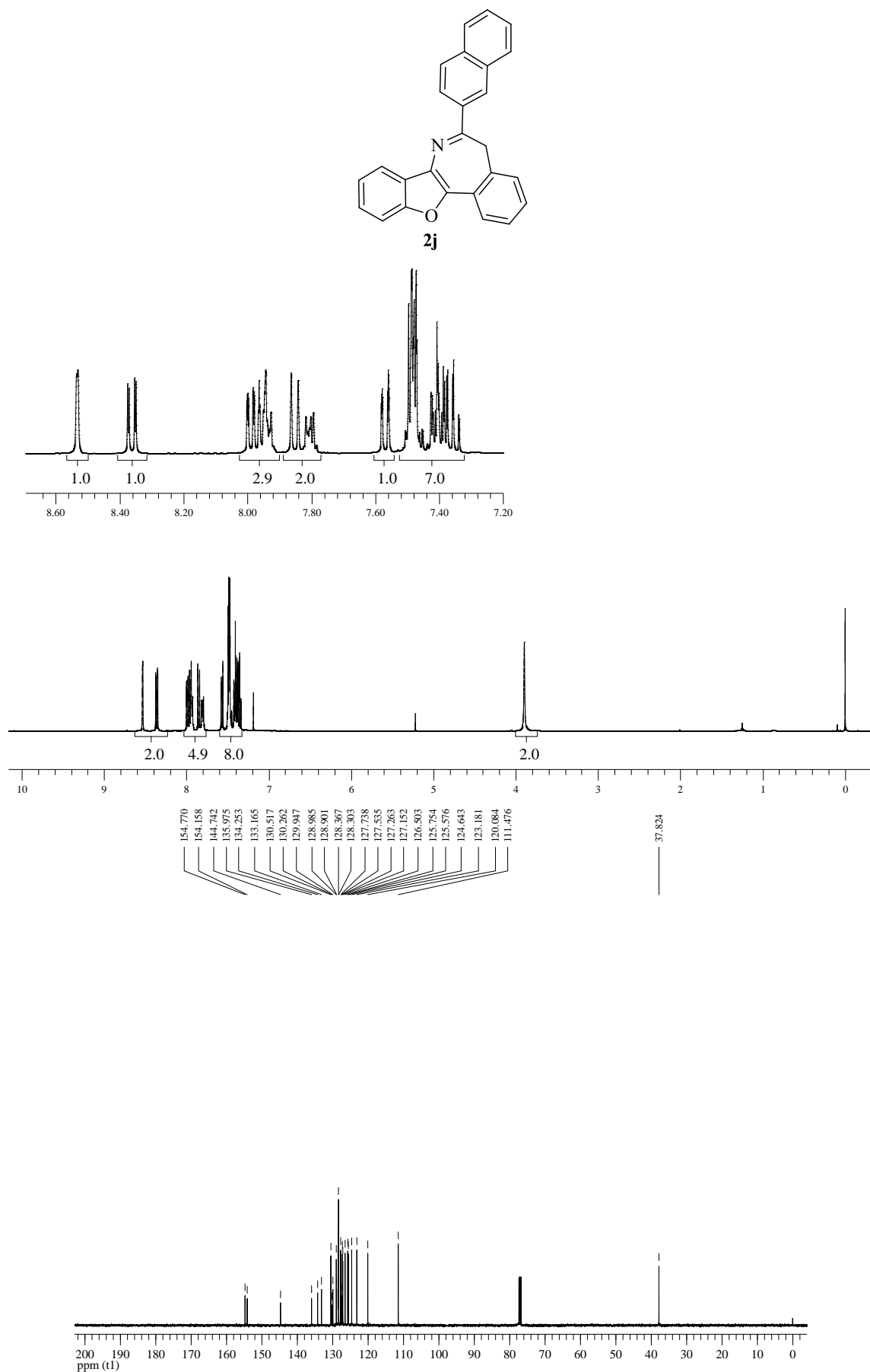
Figura 68 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$ 

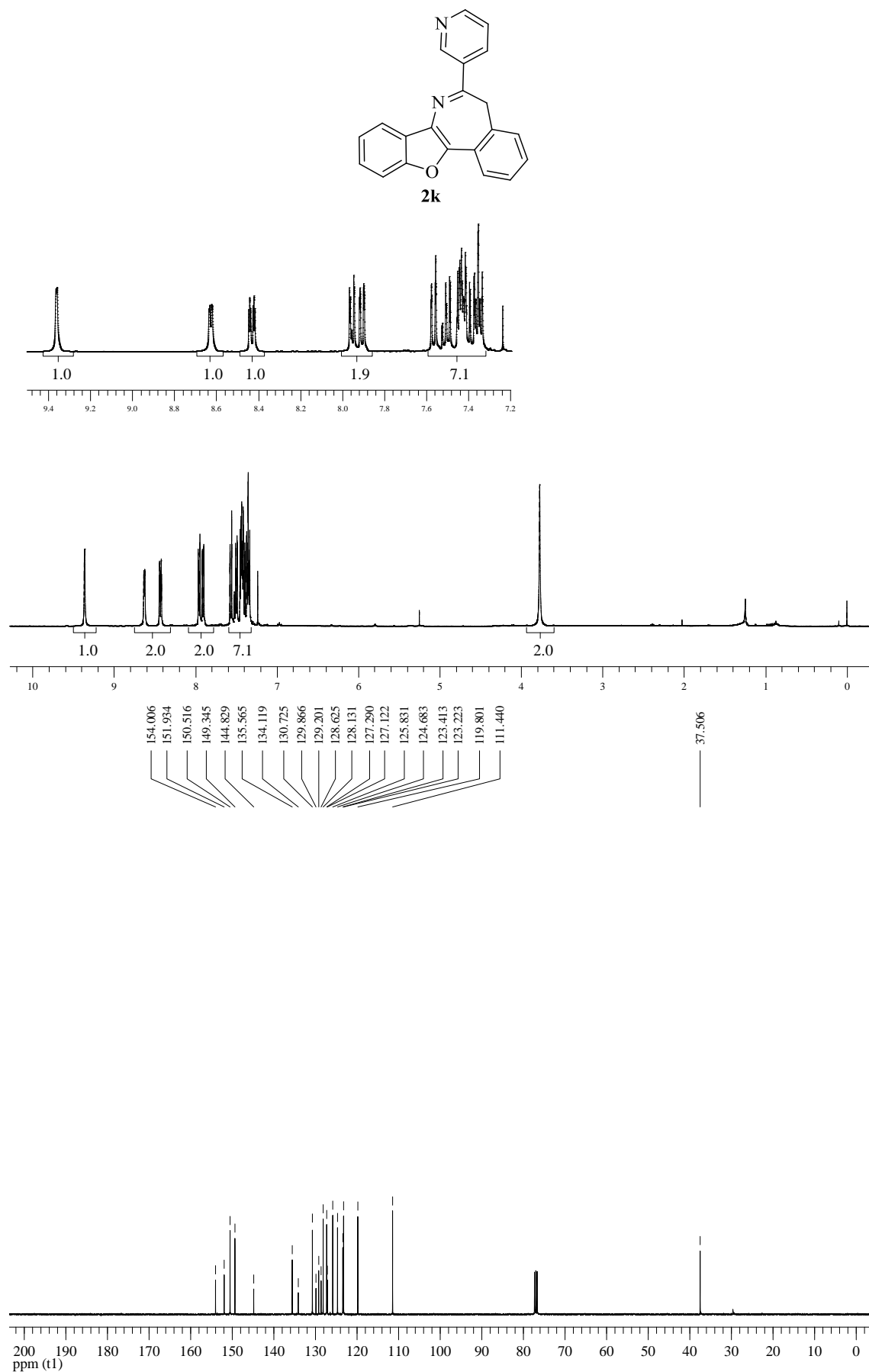
Figura 69 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$ 

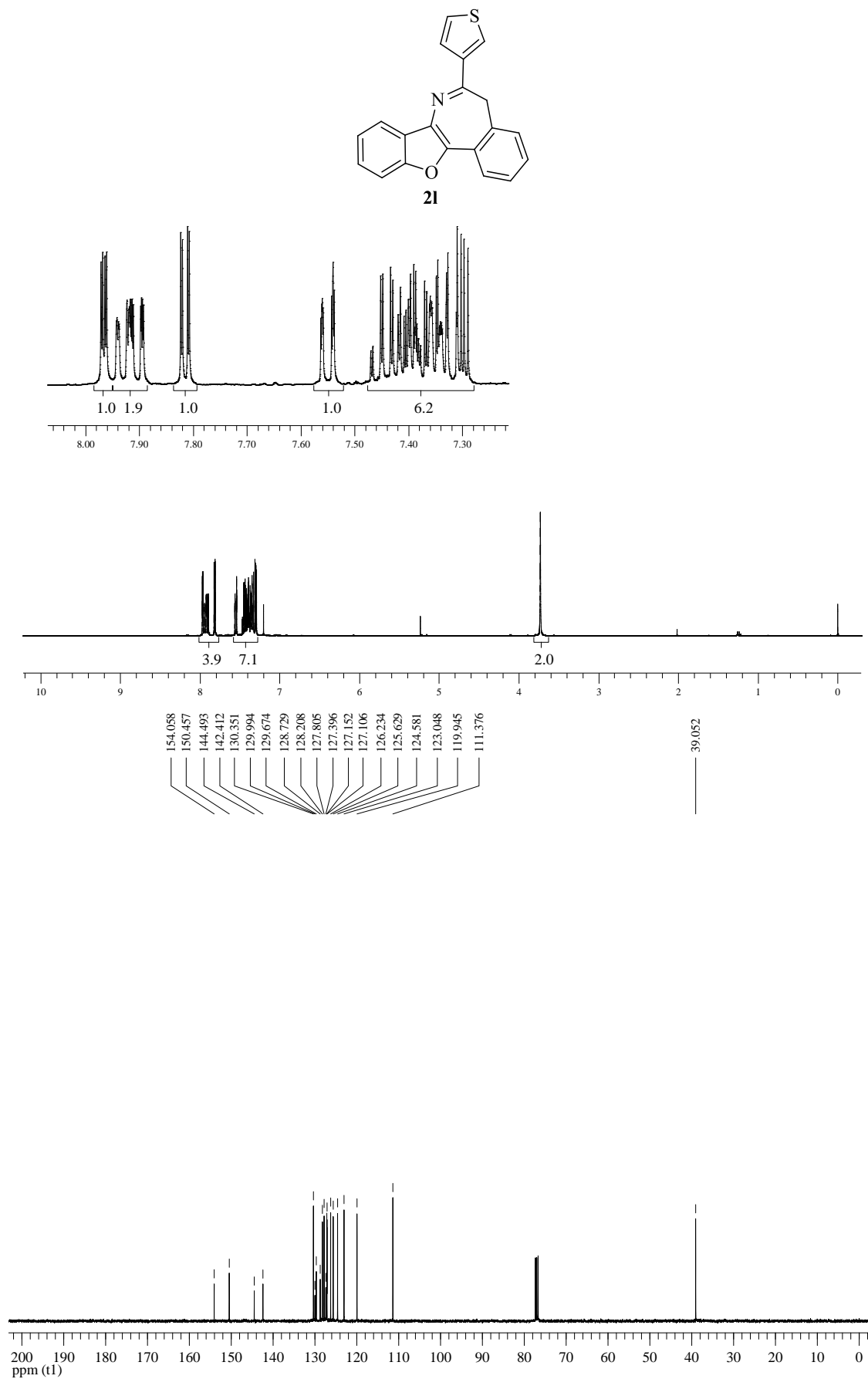
Figura 70 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$ 

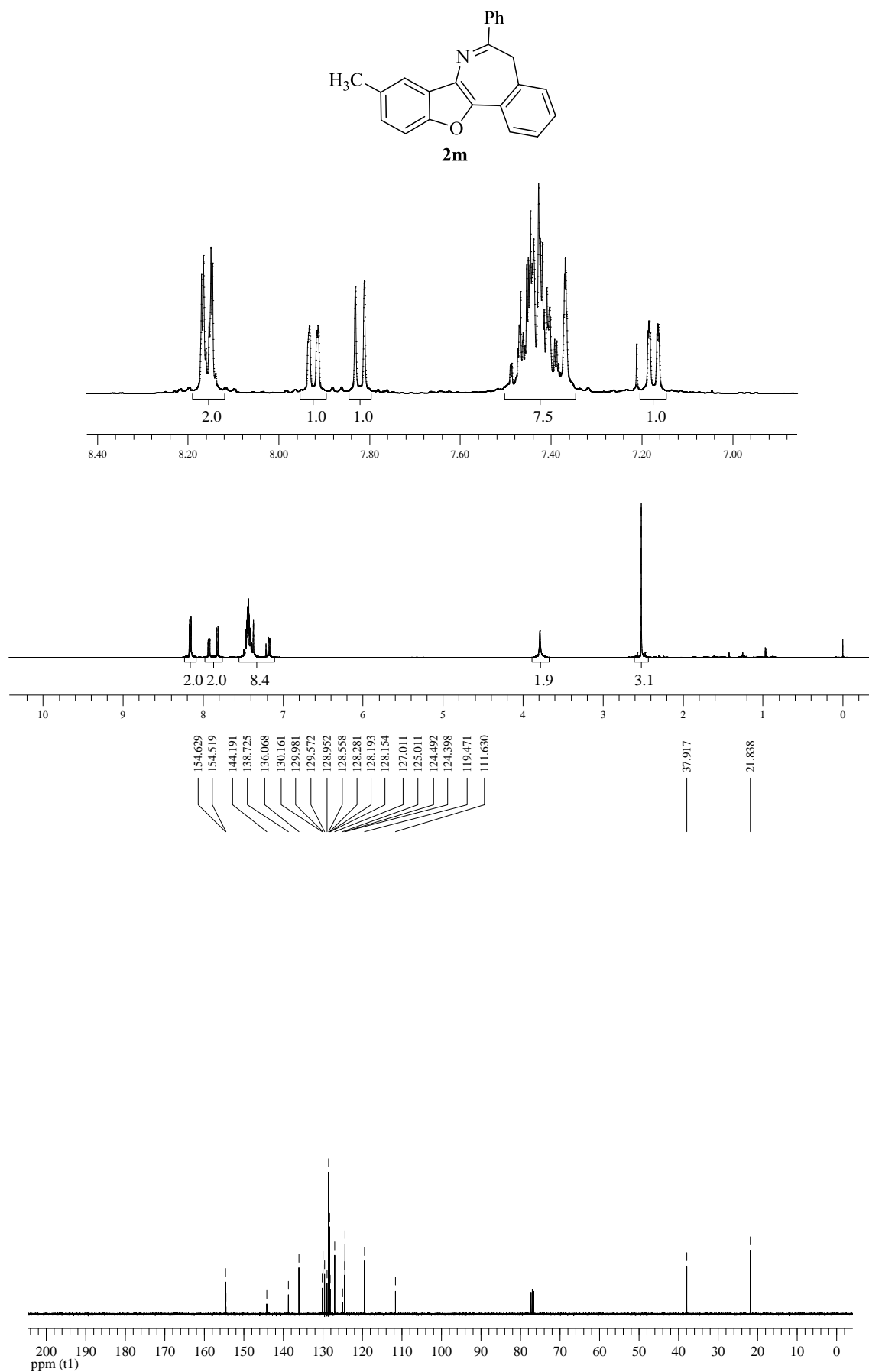
Figura 71 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$ 

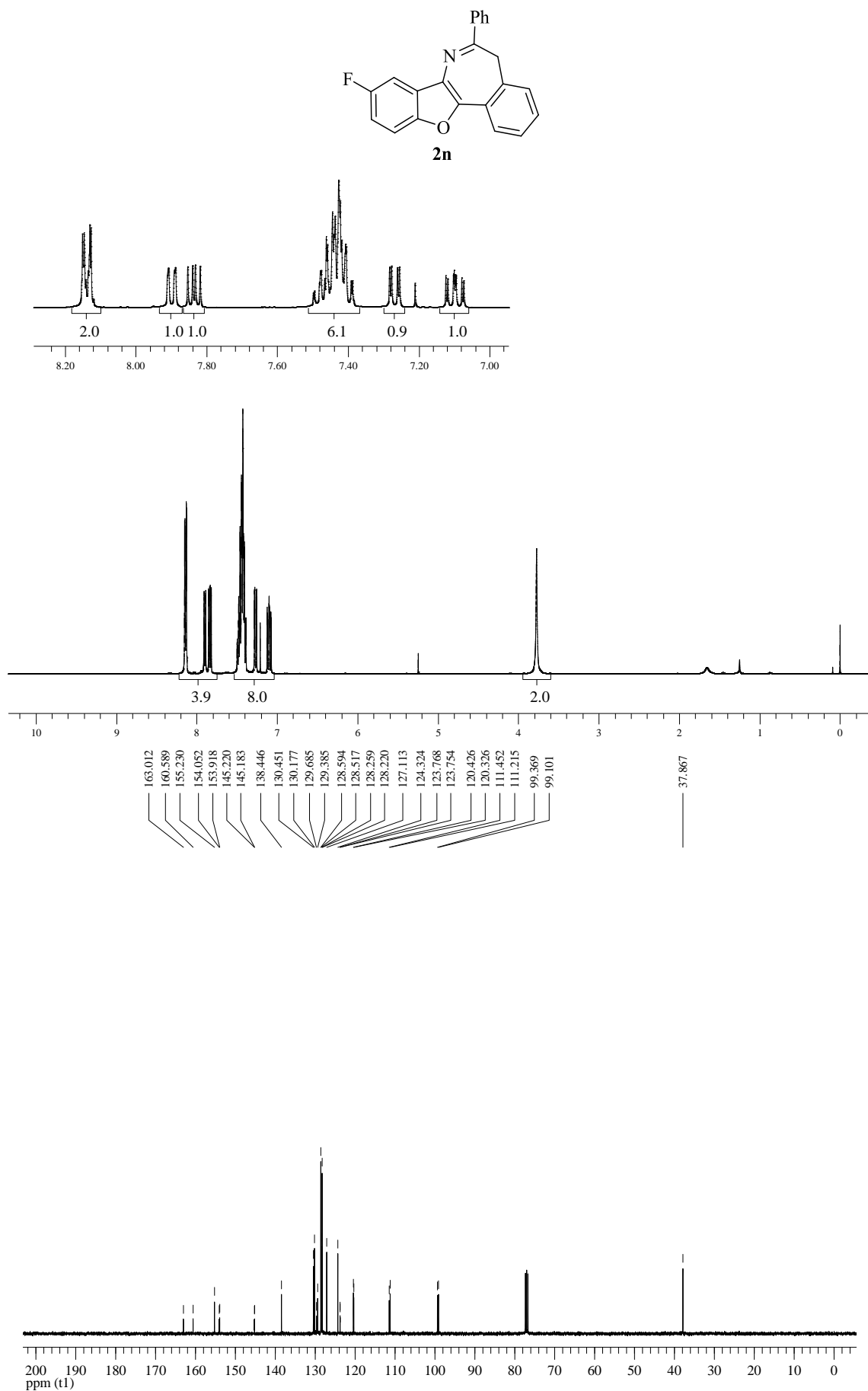
Figura 72 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$ 



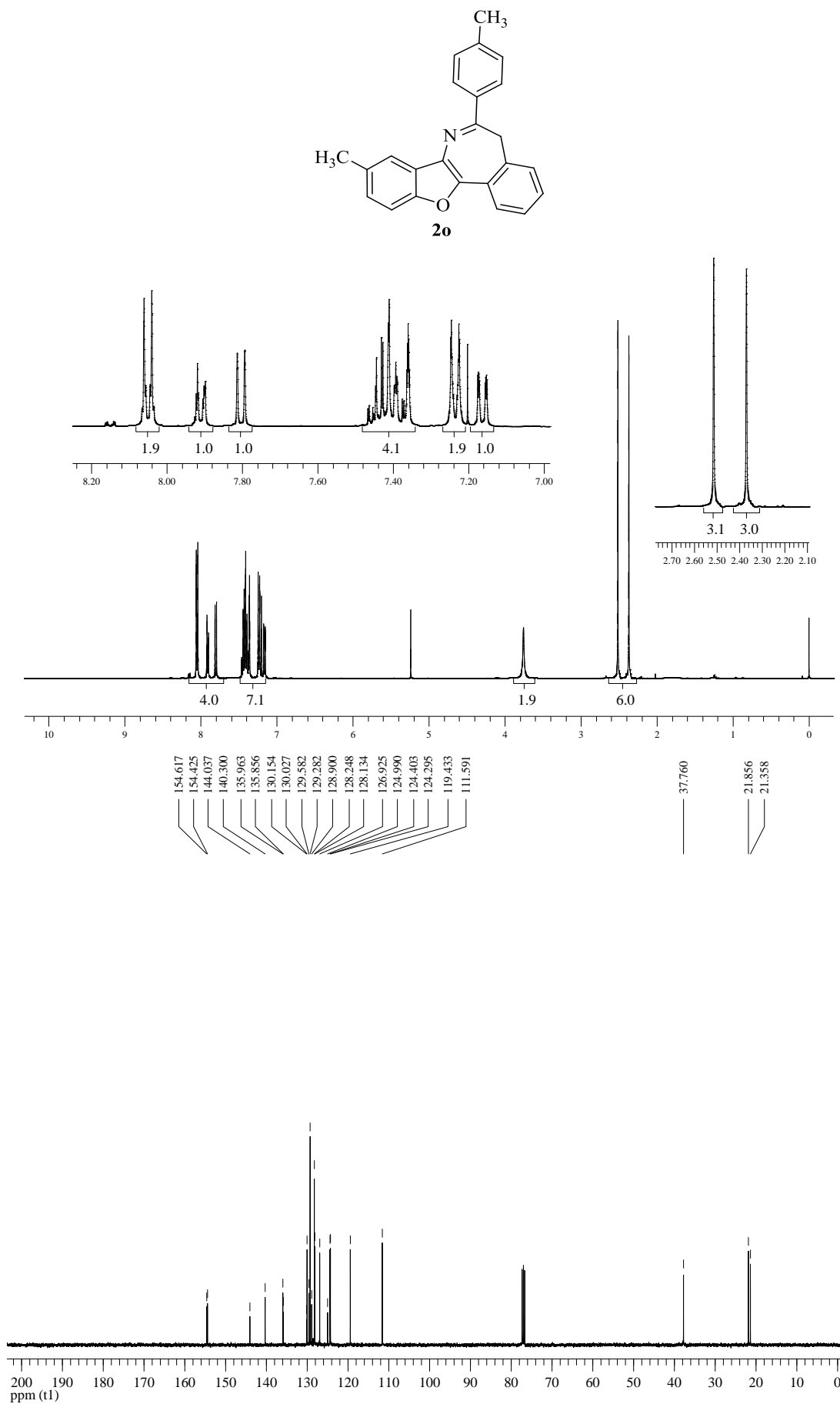
Figura 73 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$ 

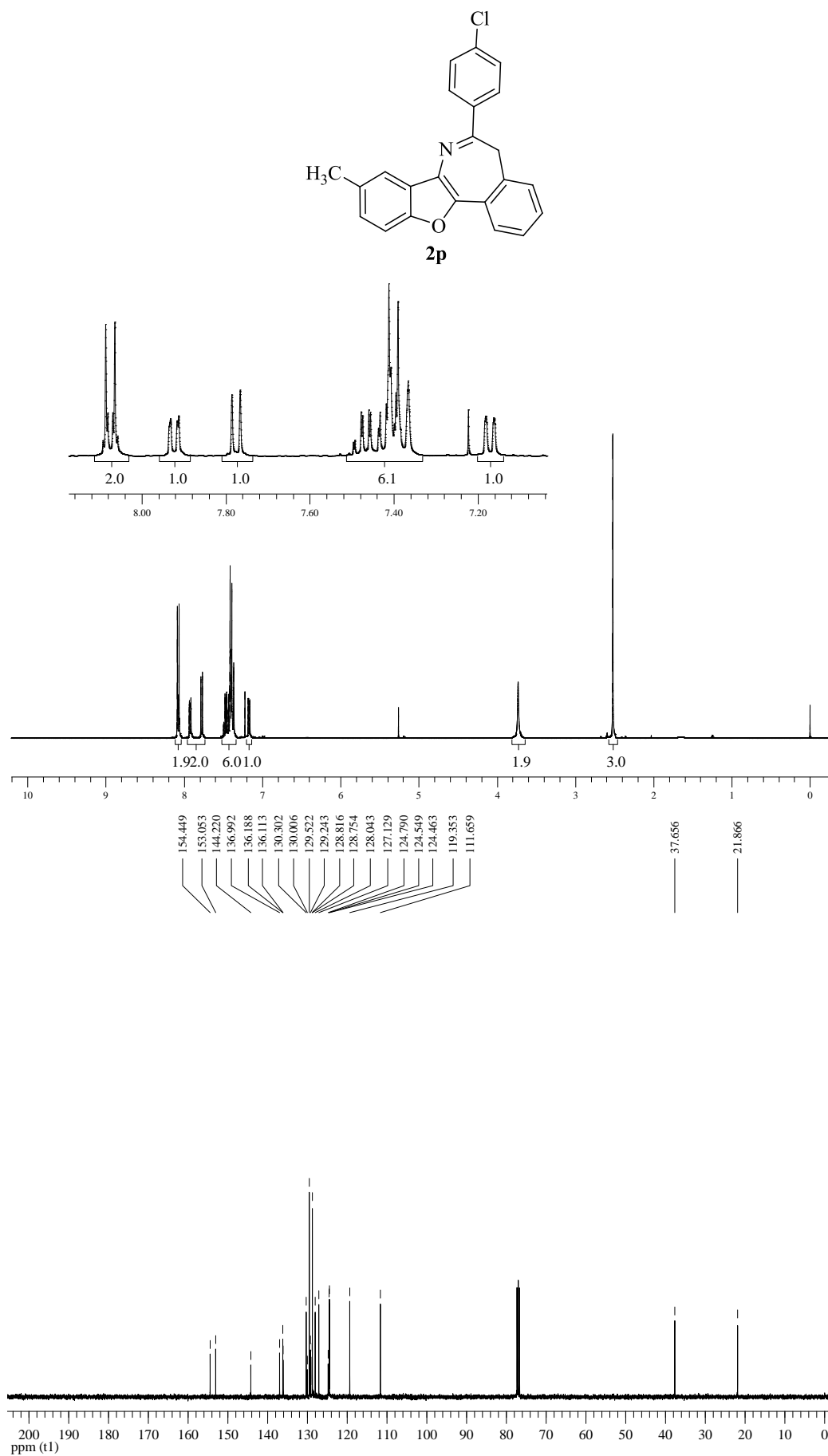
Figura 74 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$ 

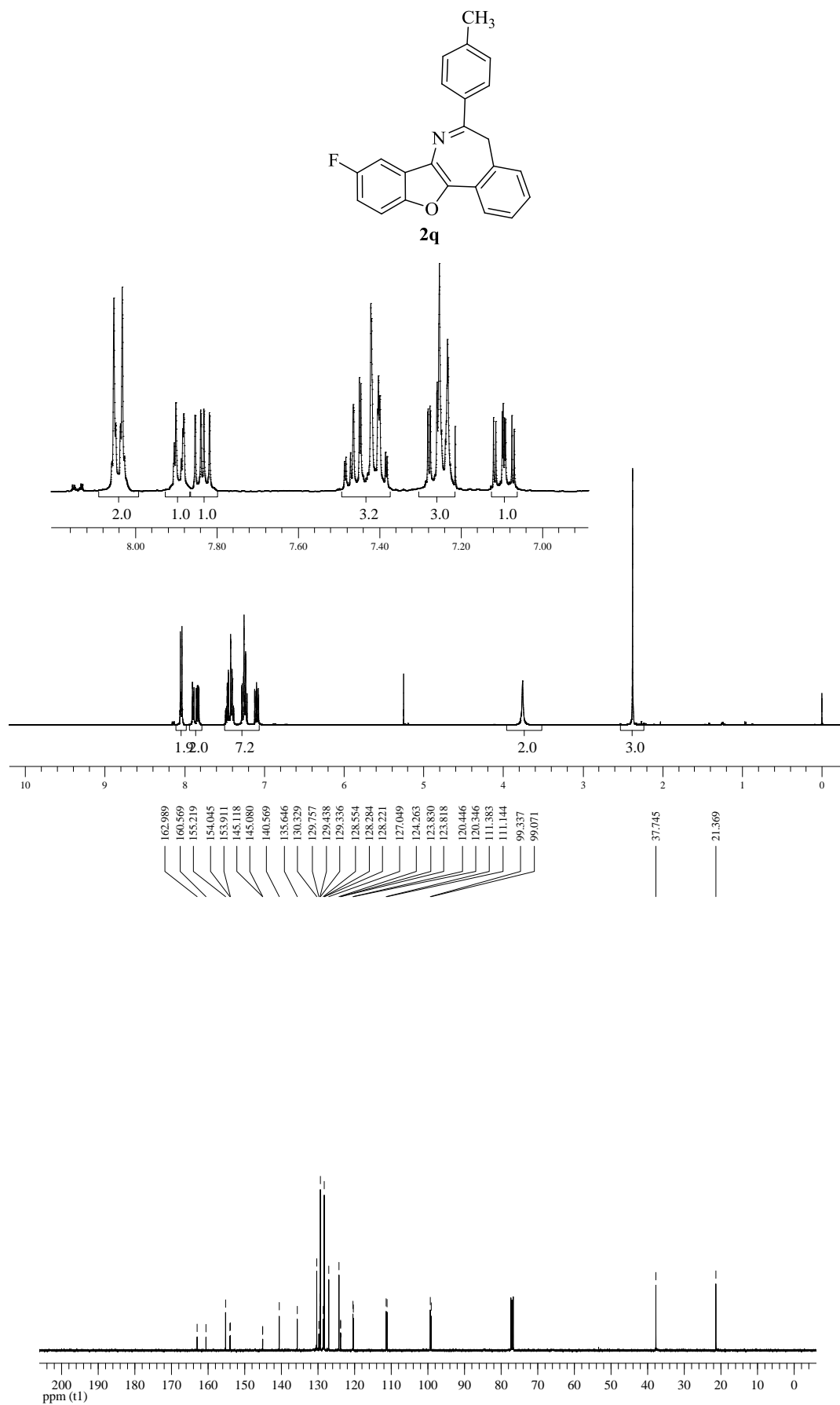
Figura 75 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$ 

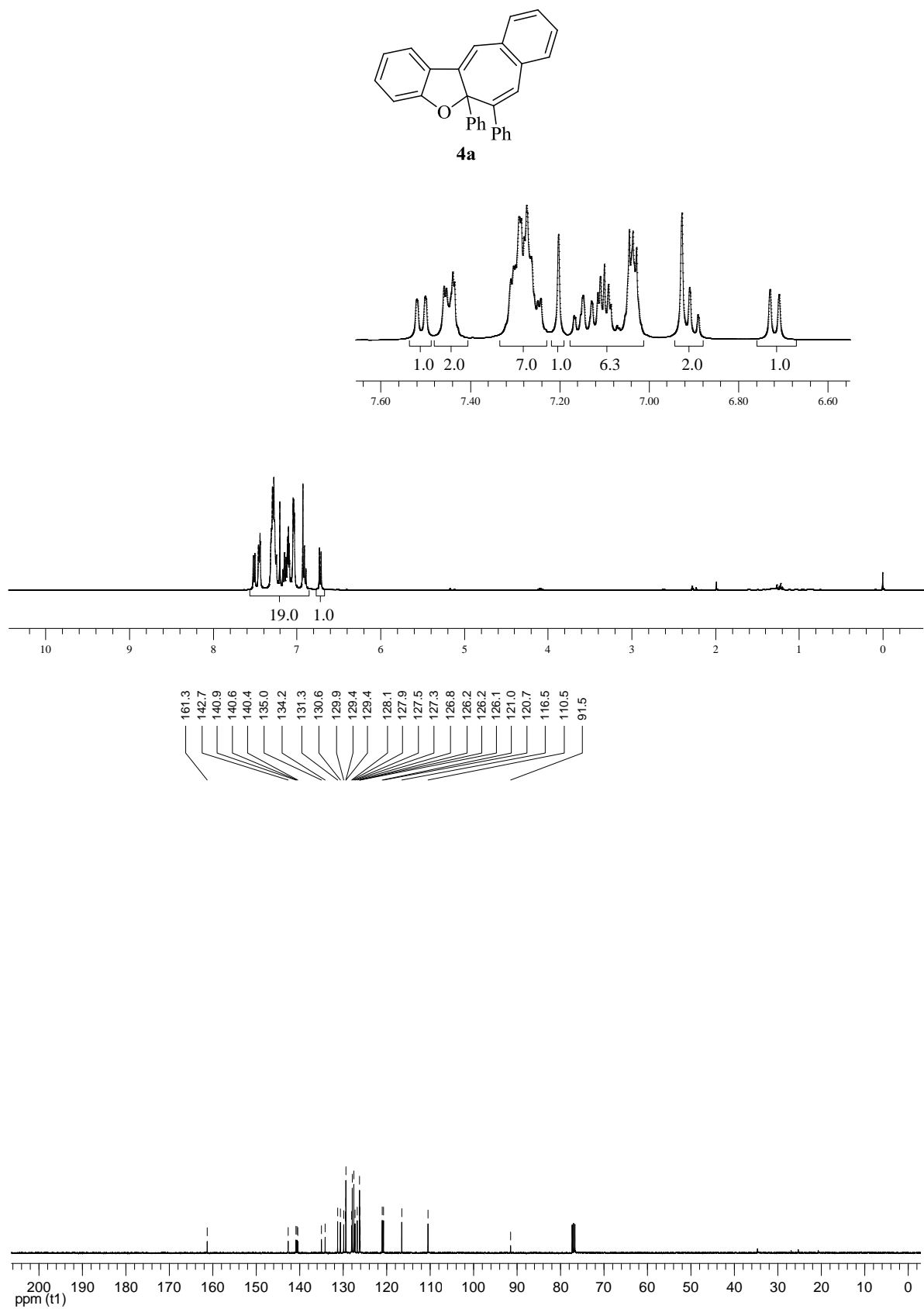
Figura 76 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$ 

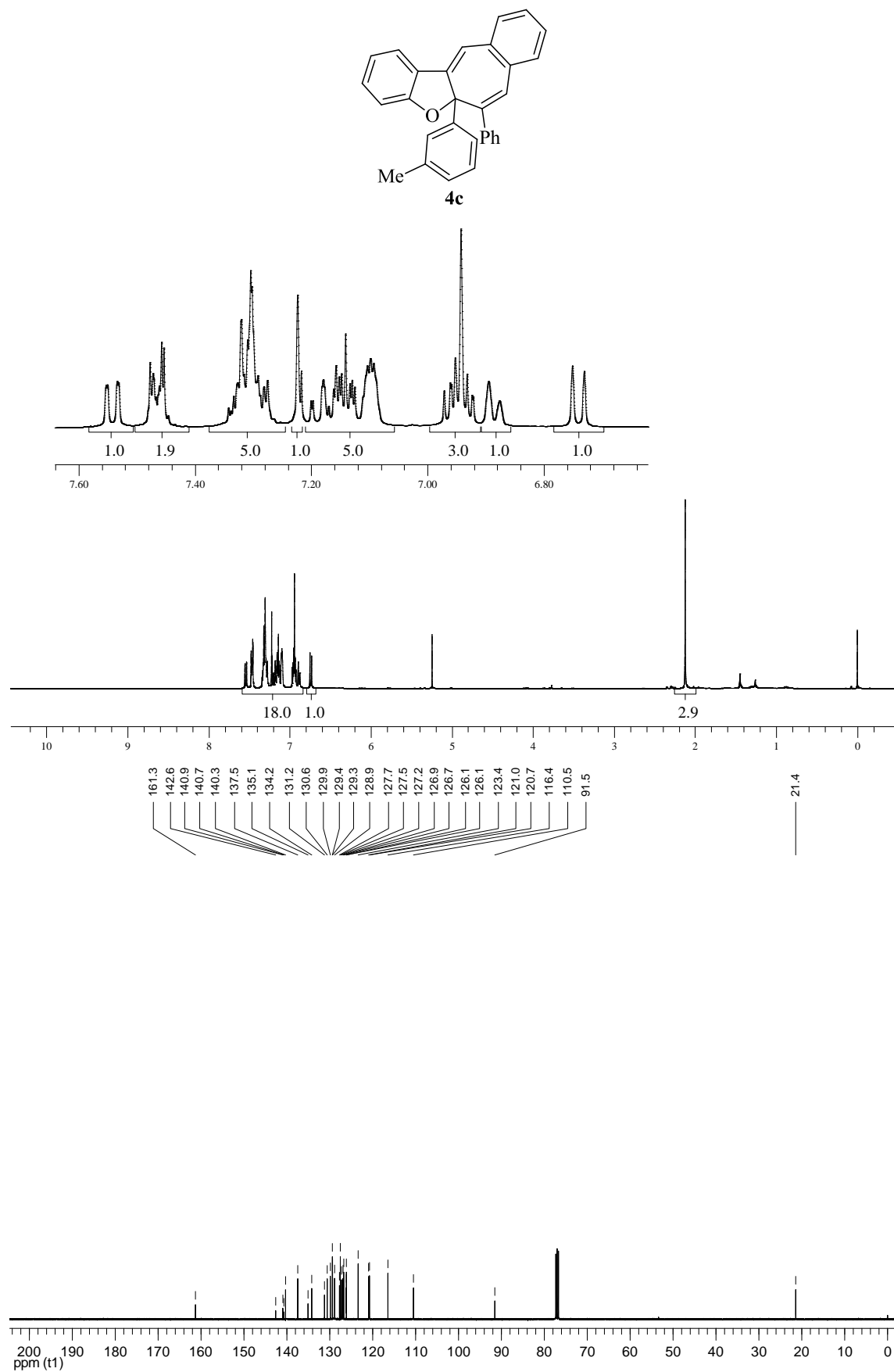
Figura 77 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$ 

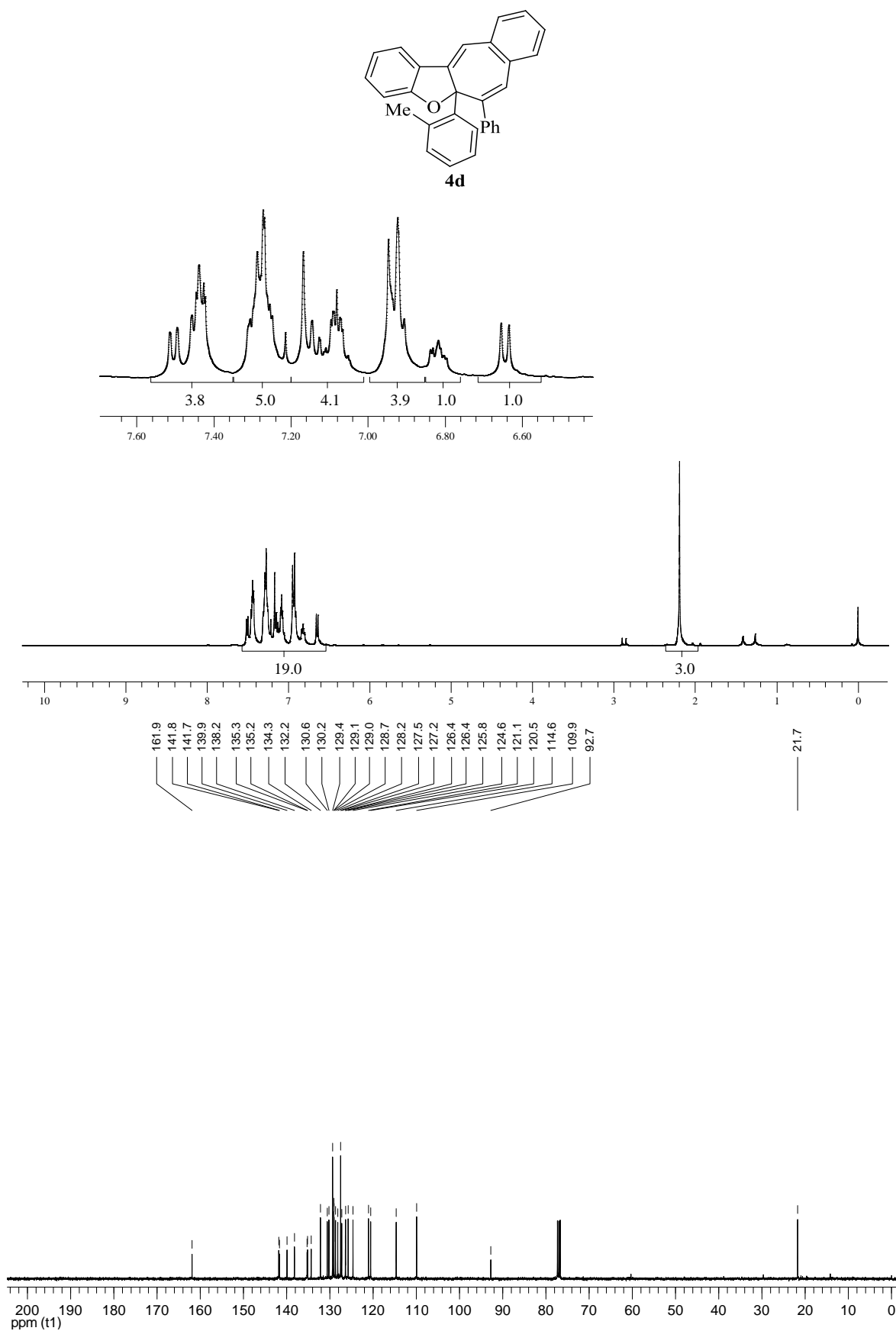
Figura 78 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$ 

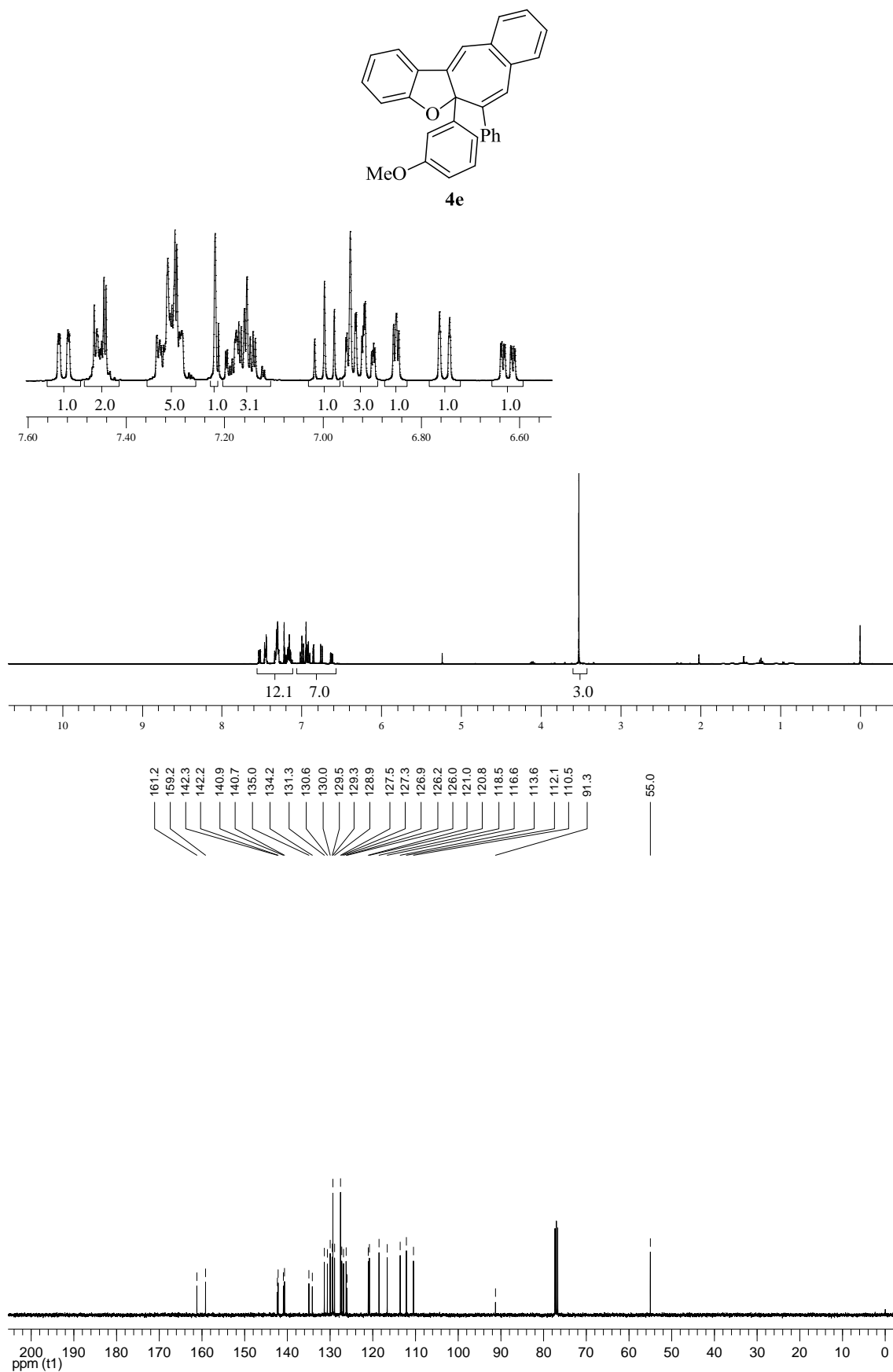
Figura 79 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$ 

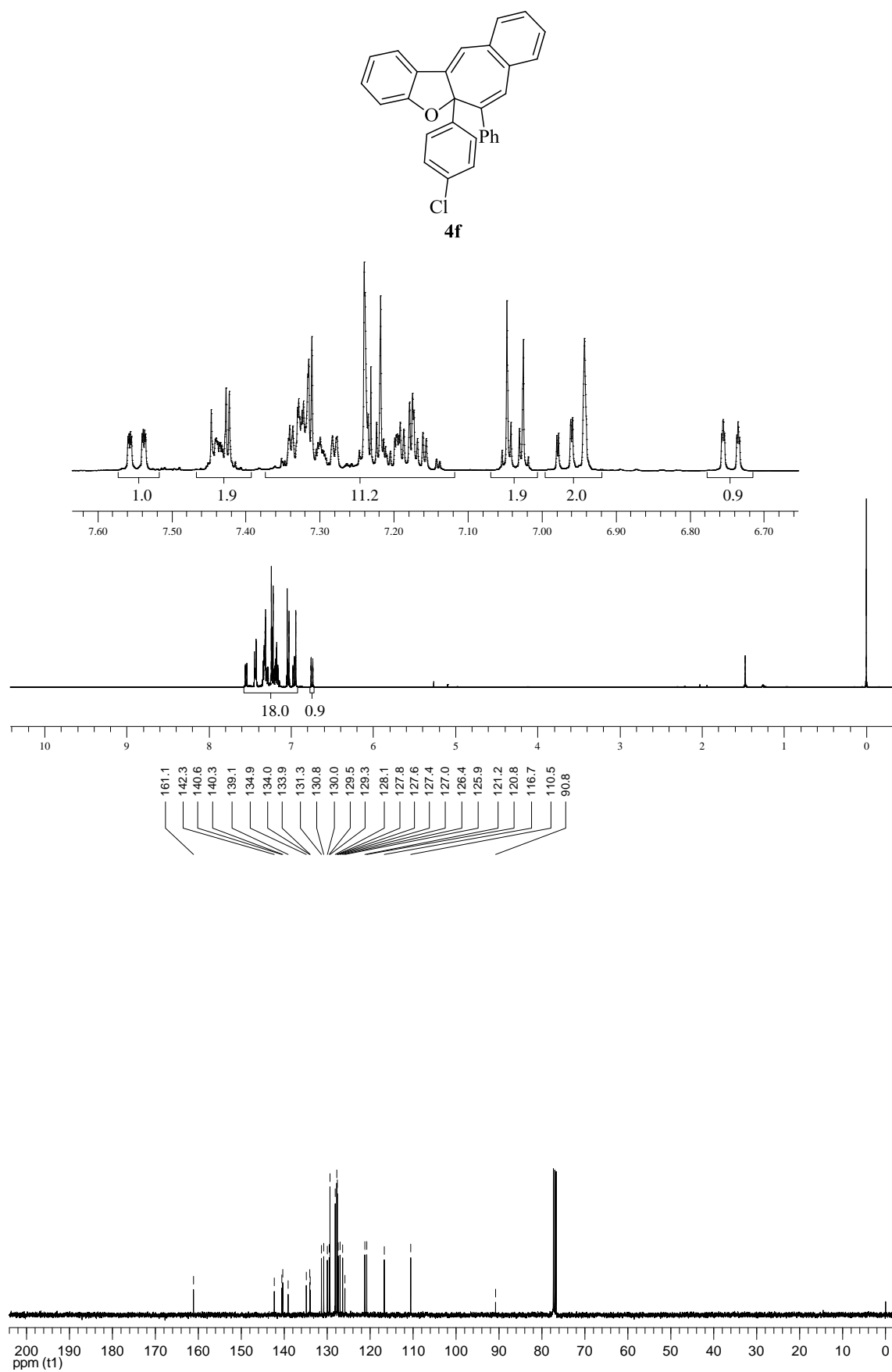
Figura 80 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$ 



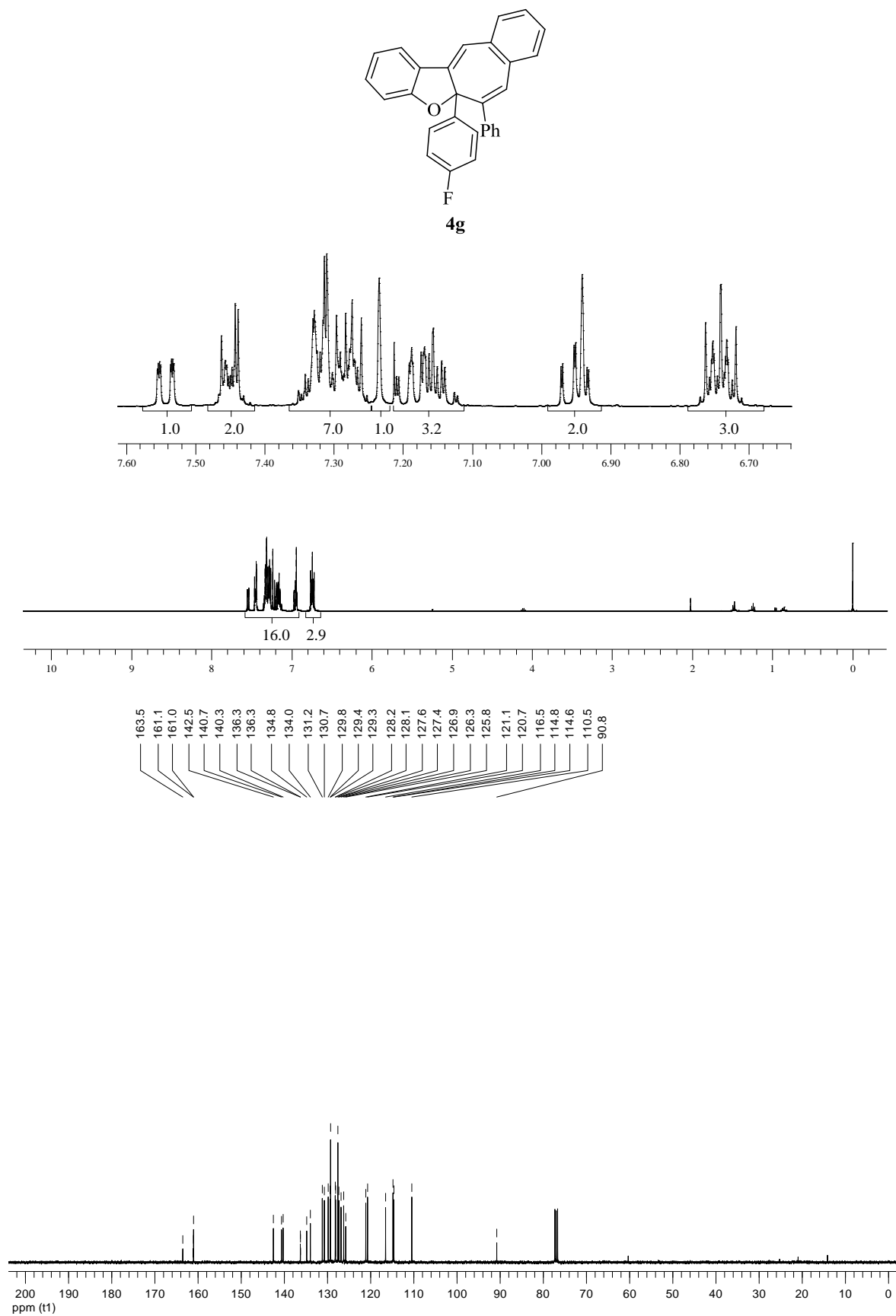
Figura 81 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$ 

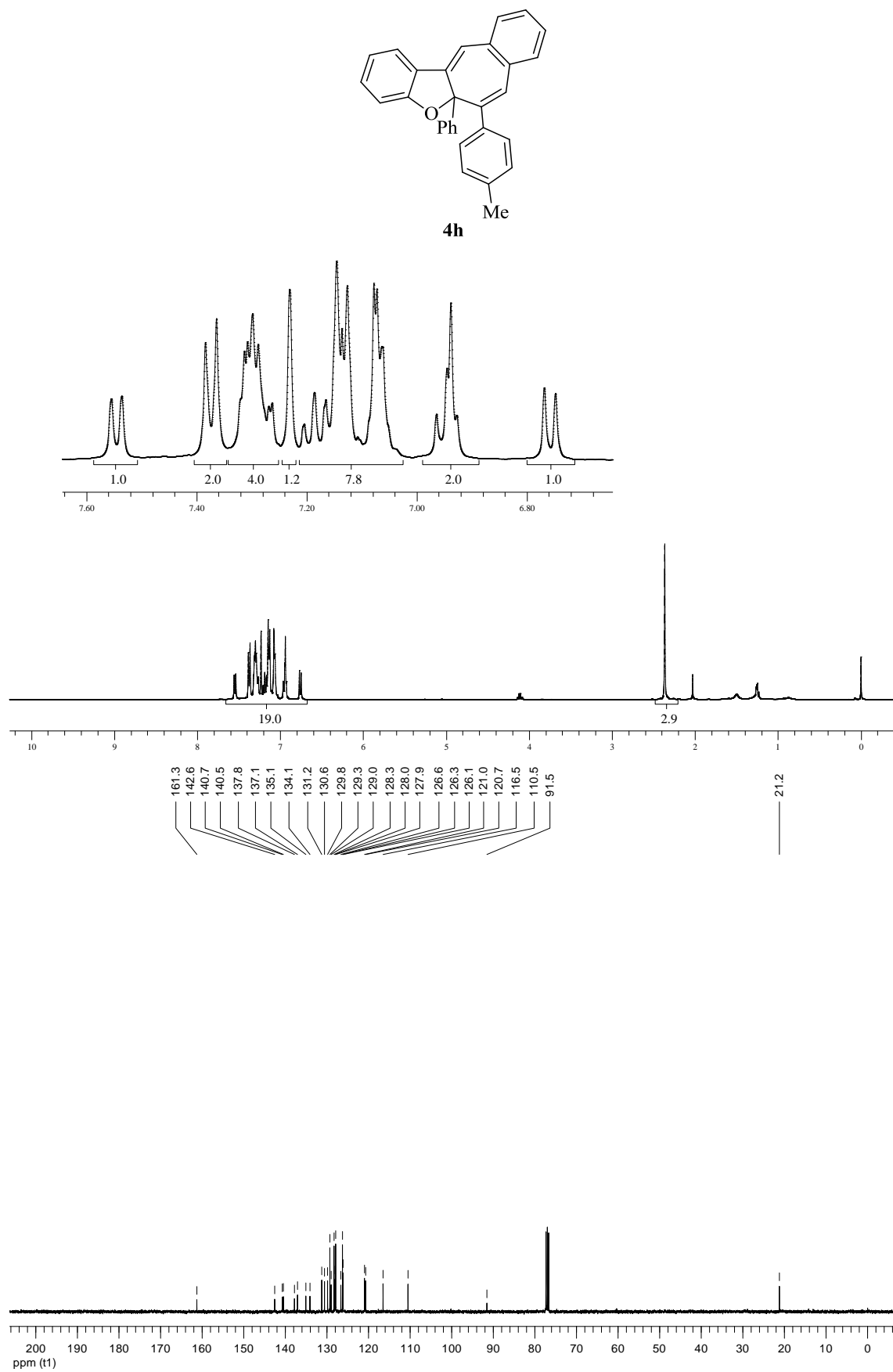
Figura 82 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4h** em  $\text{CDCl}_3$ 

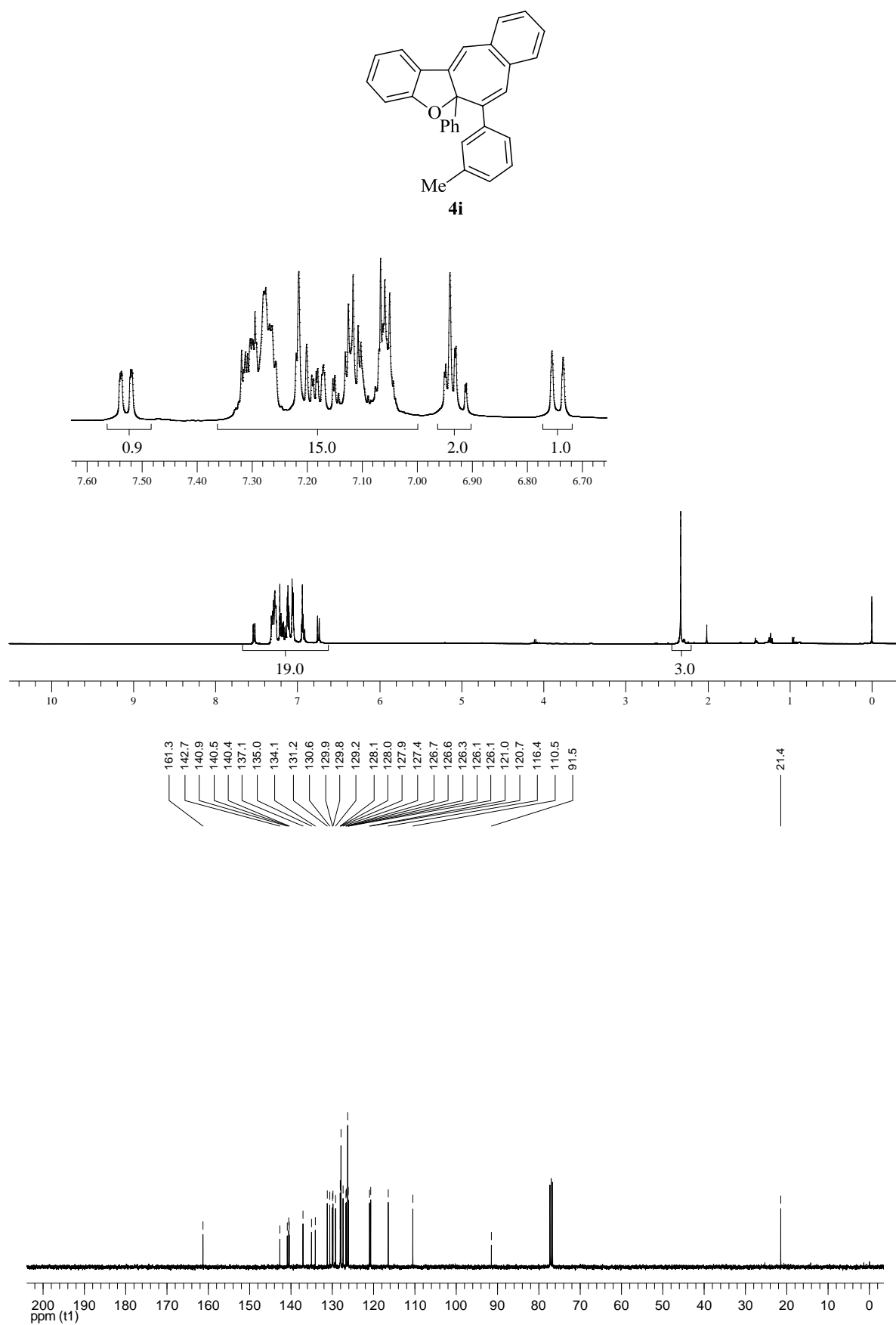
Figura 83 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4i** em  $\text{CDCl}_3$ 

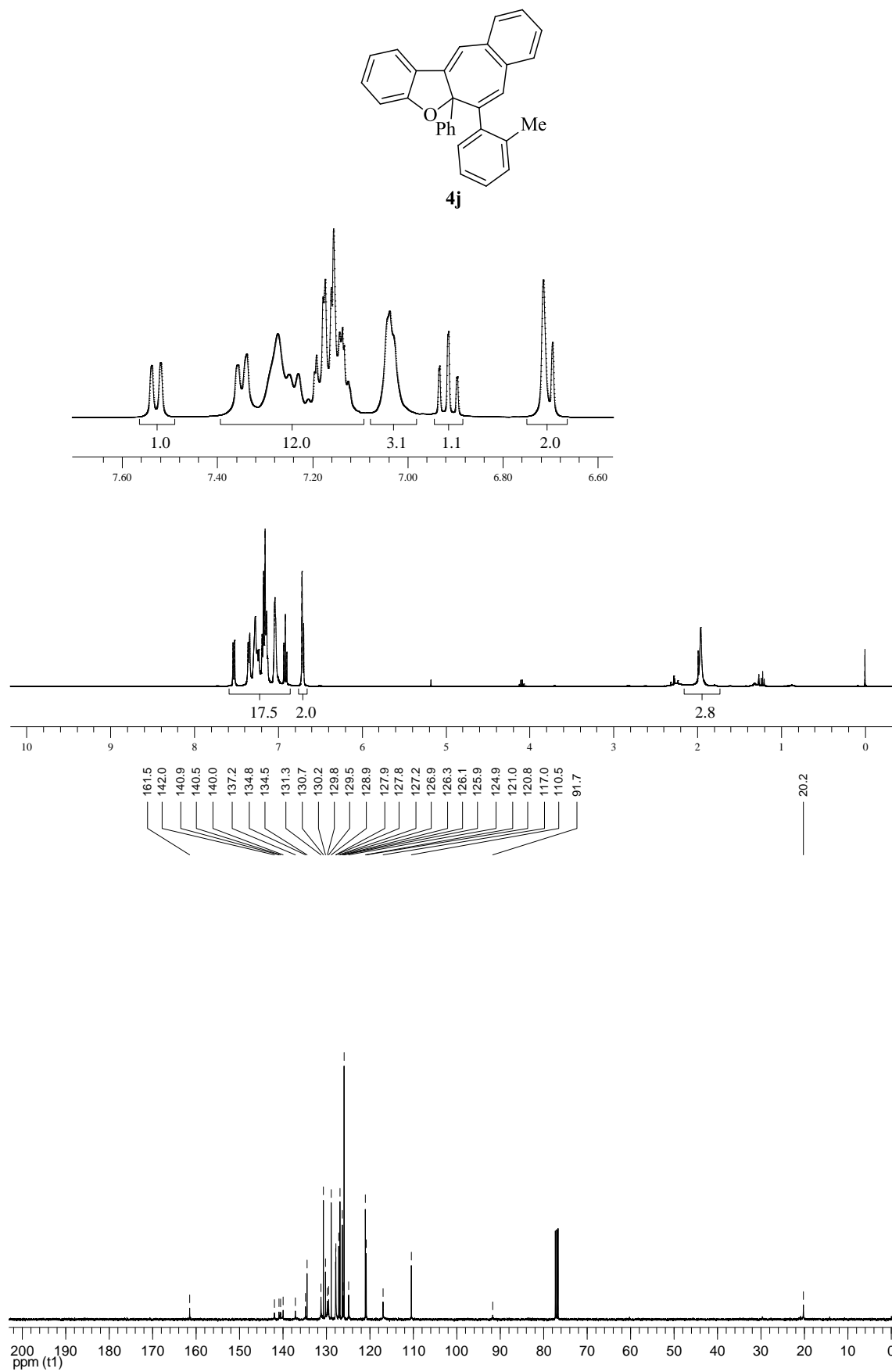
Figura 84 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4j** em  $\text{CDCl}_3$ 

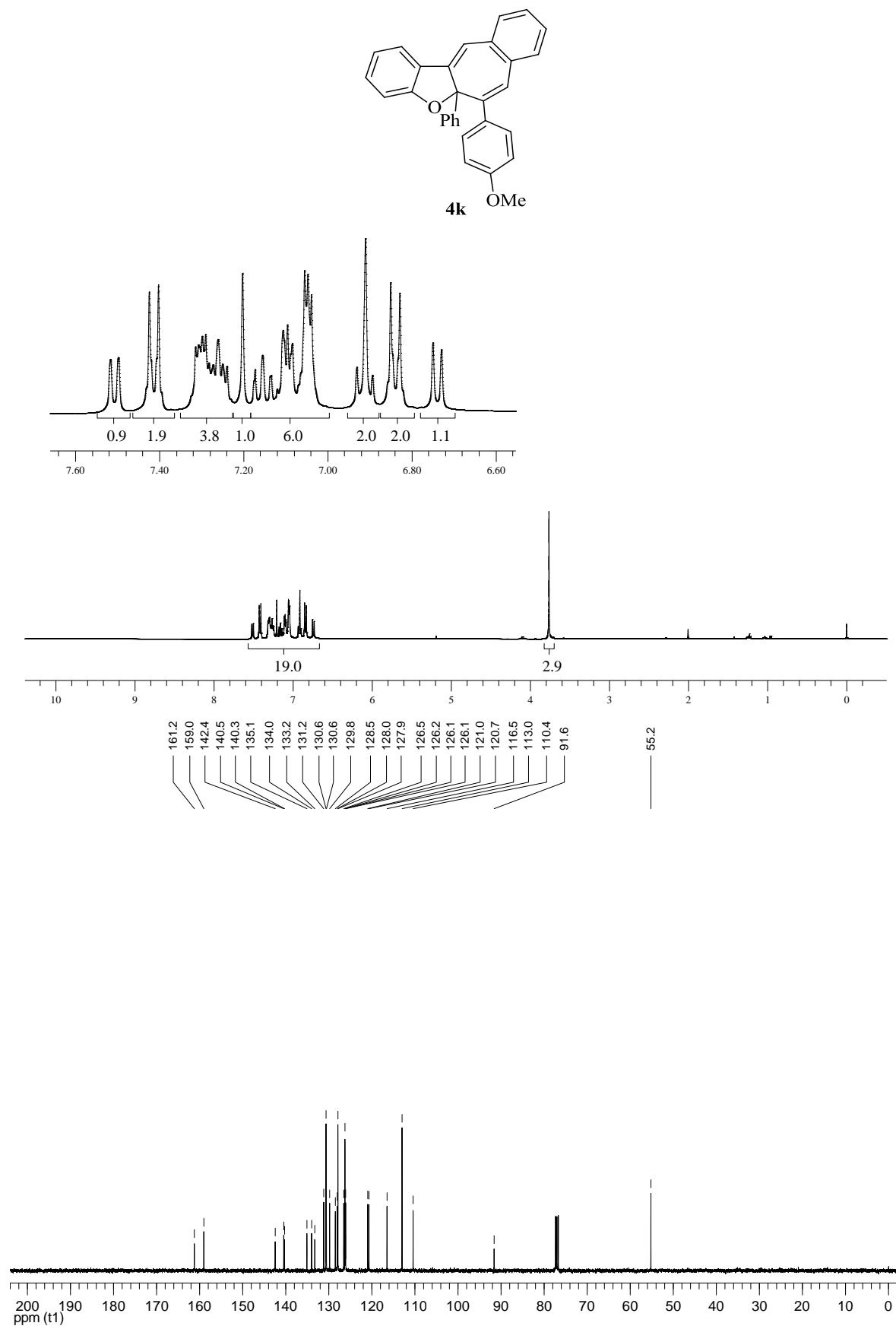
Figura 85 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4k** em  $\text{CDCl}_3$ 

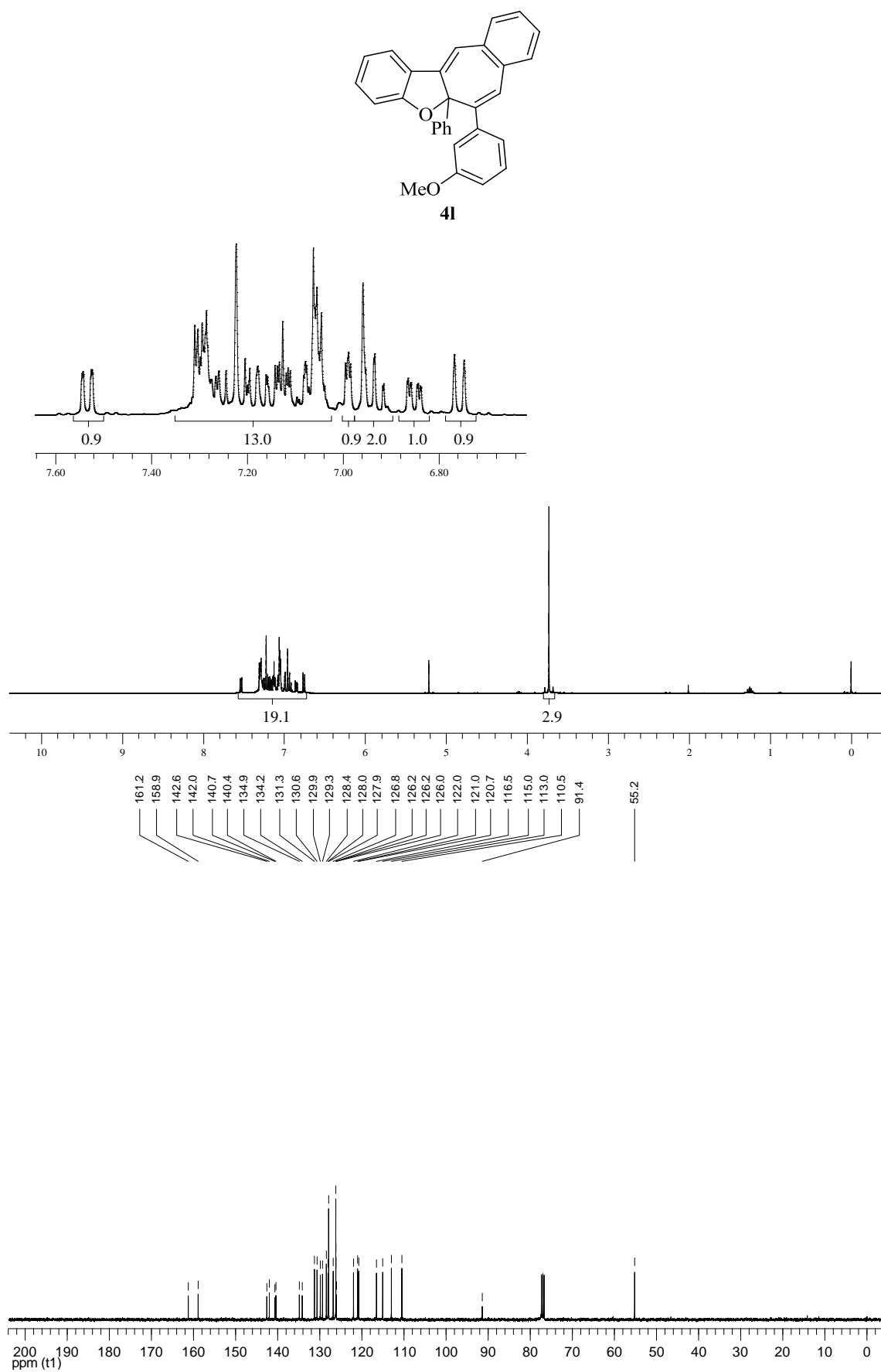
Figura 86 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **41** em  $\text{CDCl}_3$ 

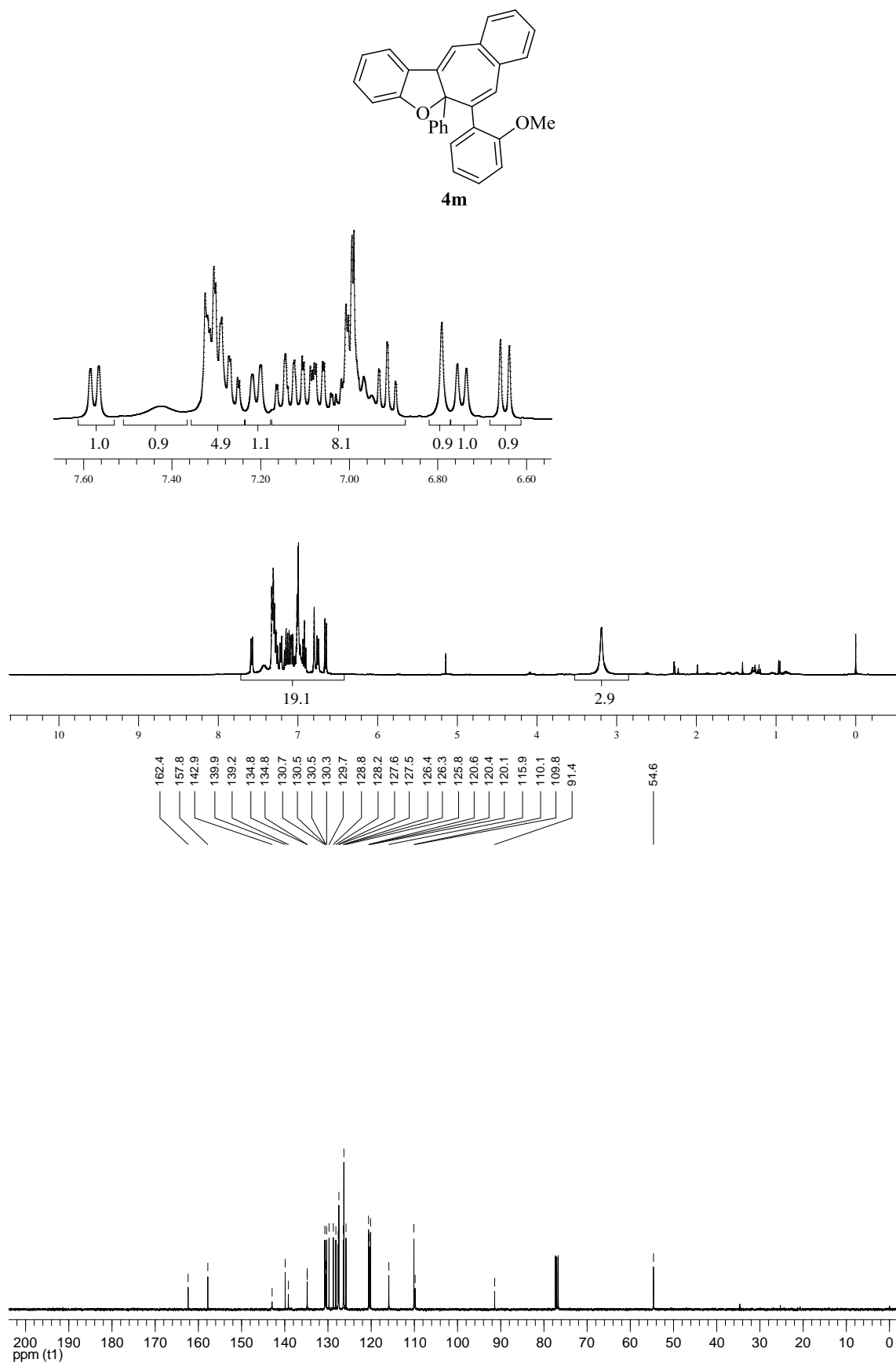
Figura 87 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4m** em  $\text{CDCl}_3$ 

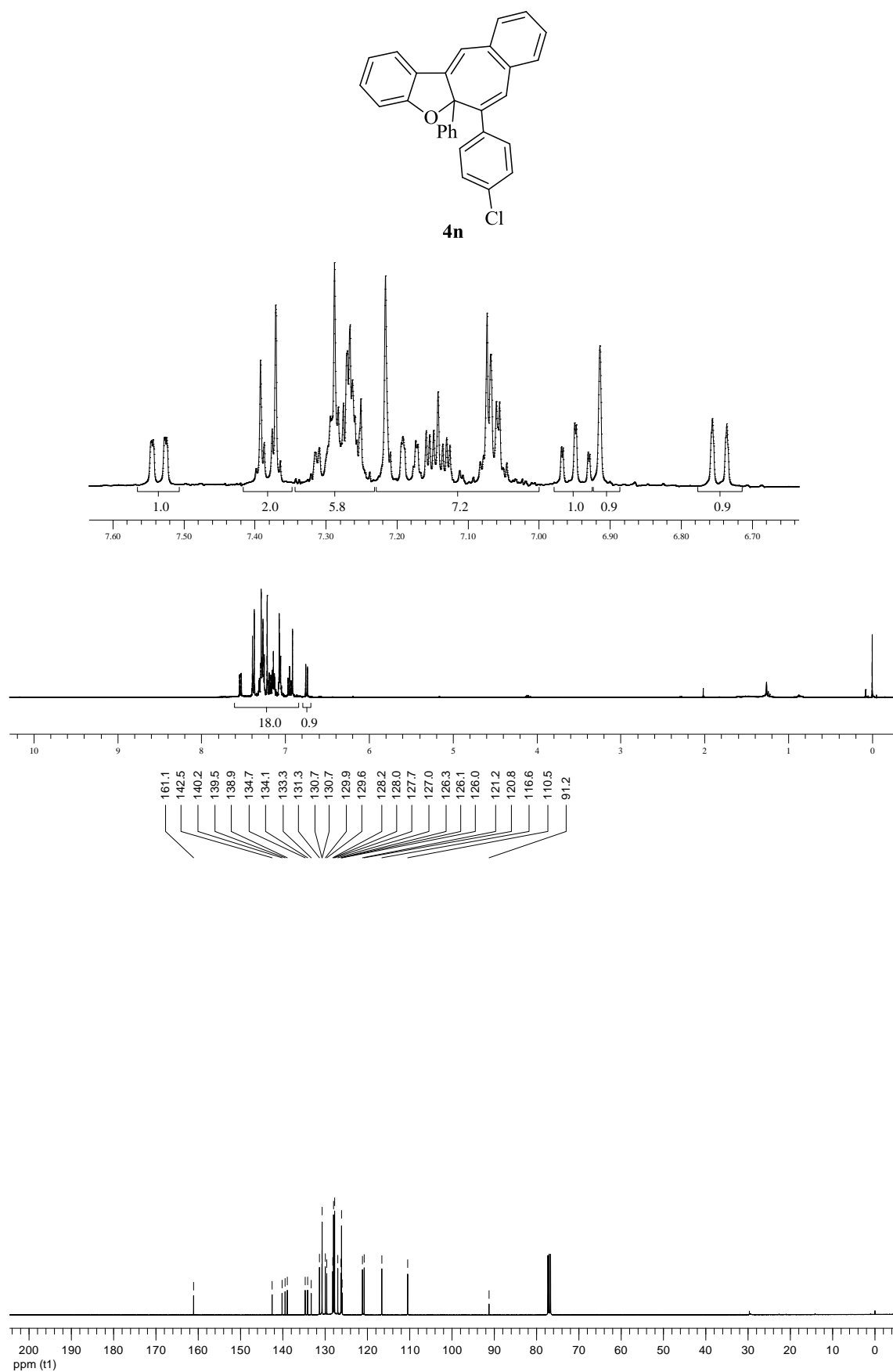
Figura 88 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4n** em  $\text{CDCl}_3$ 



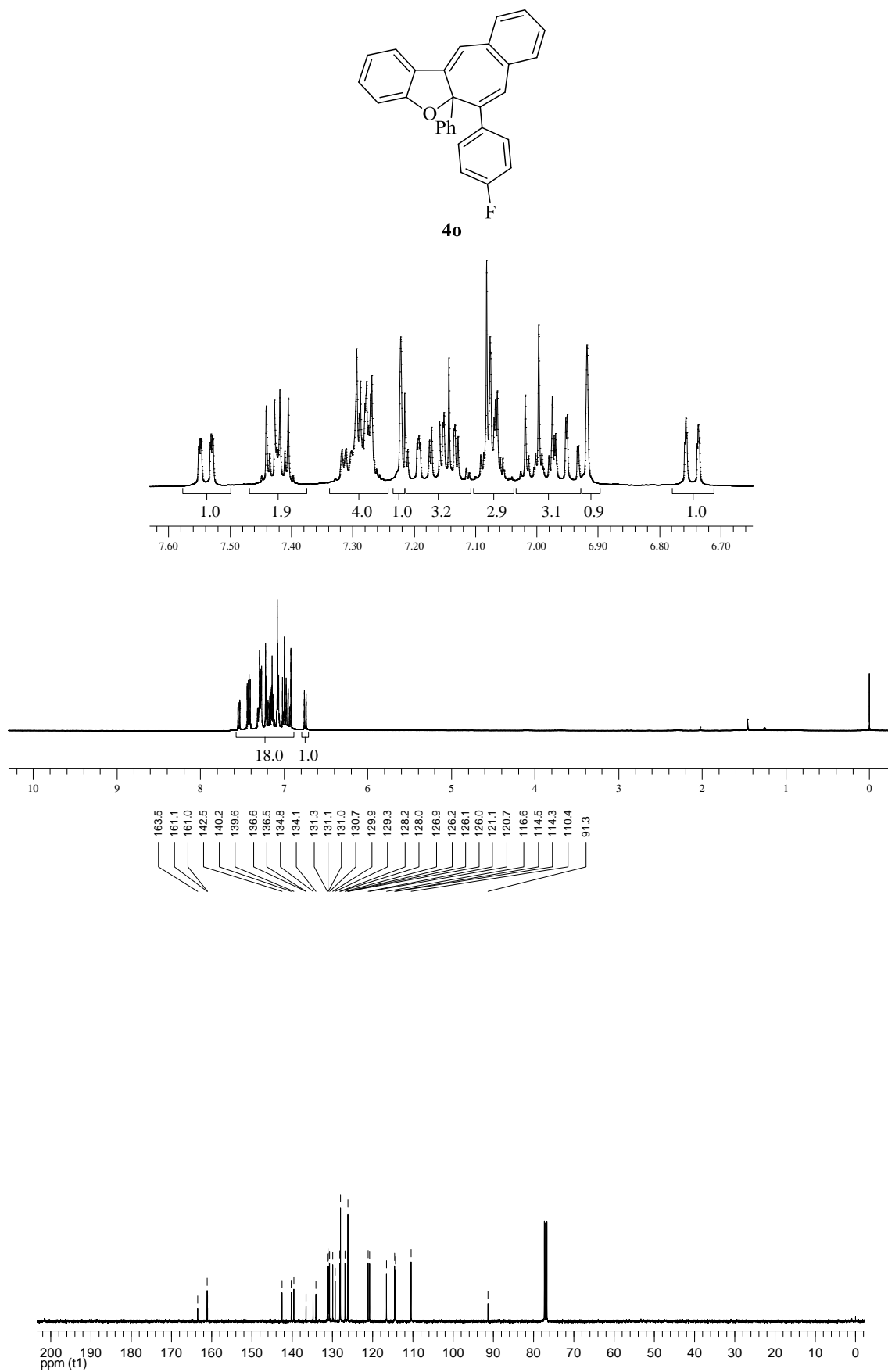
Figura 89 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4o** em  $\text{CDCl}_3$ 

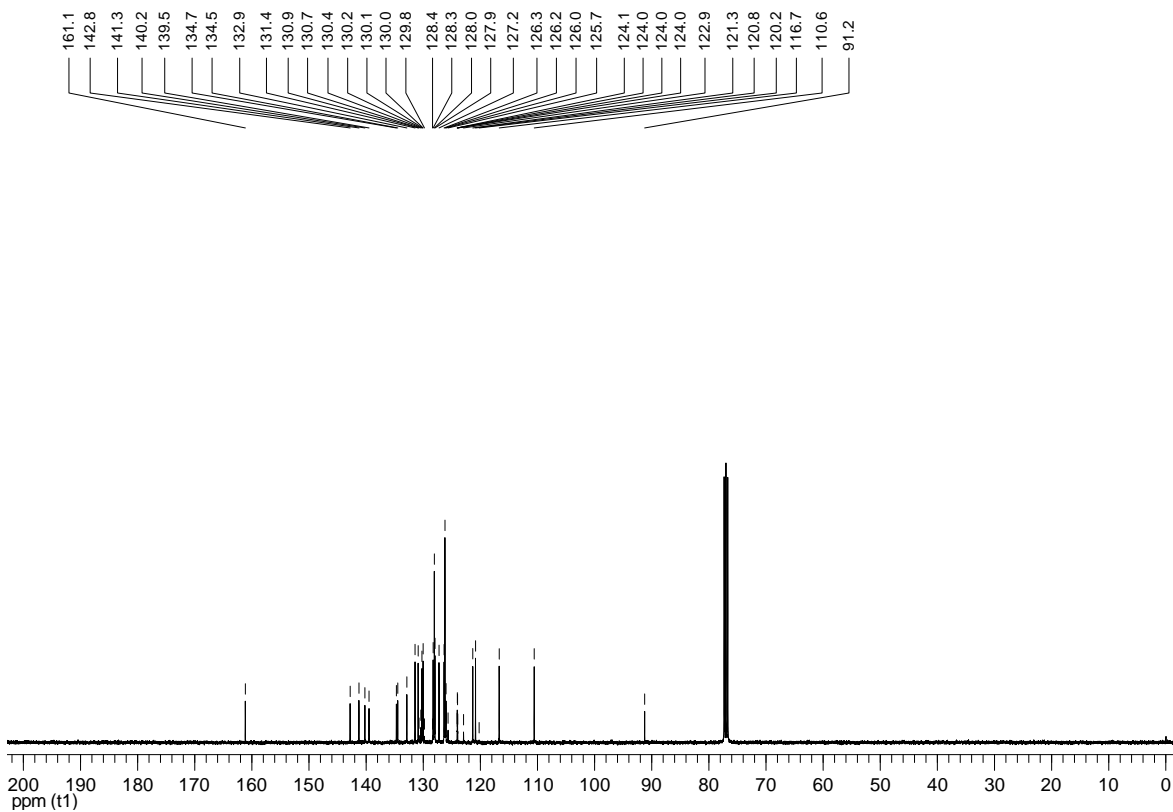
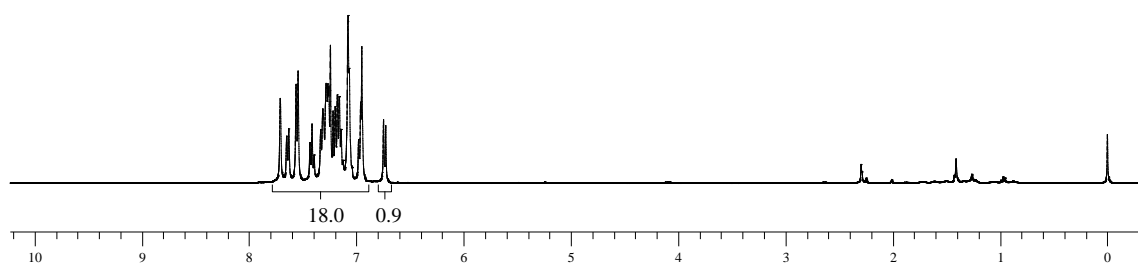
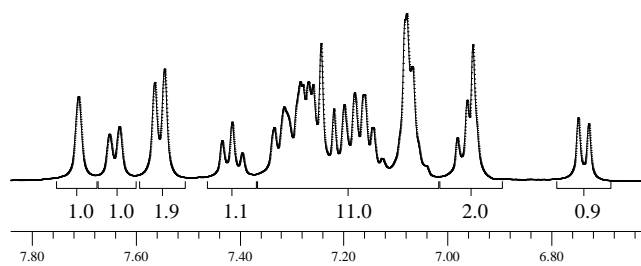
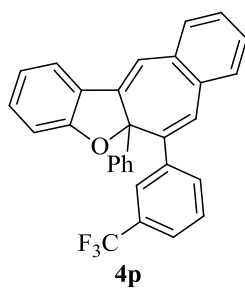
Figura 90 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4p** em  $\text{CDCl}_3$ 

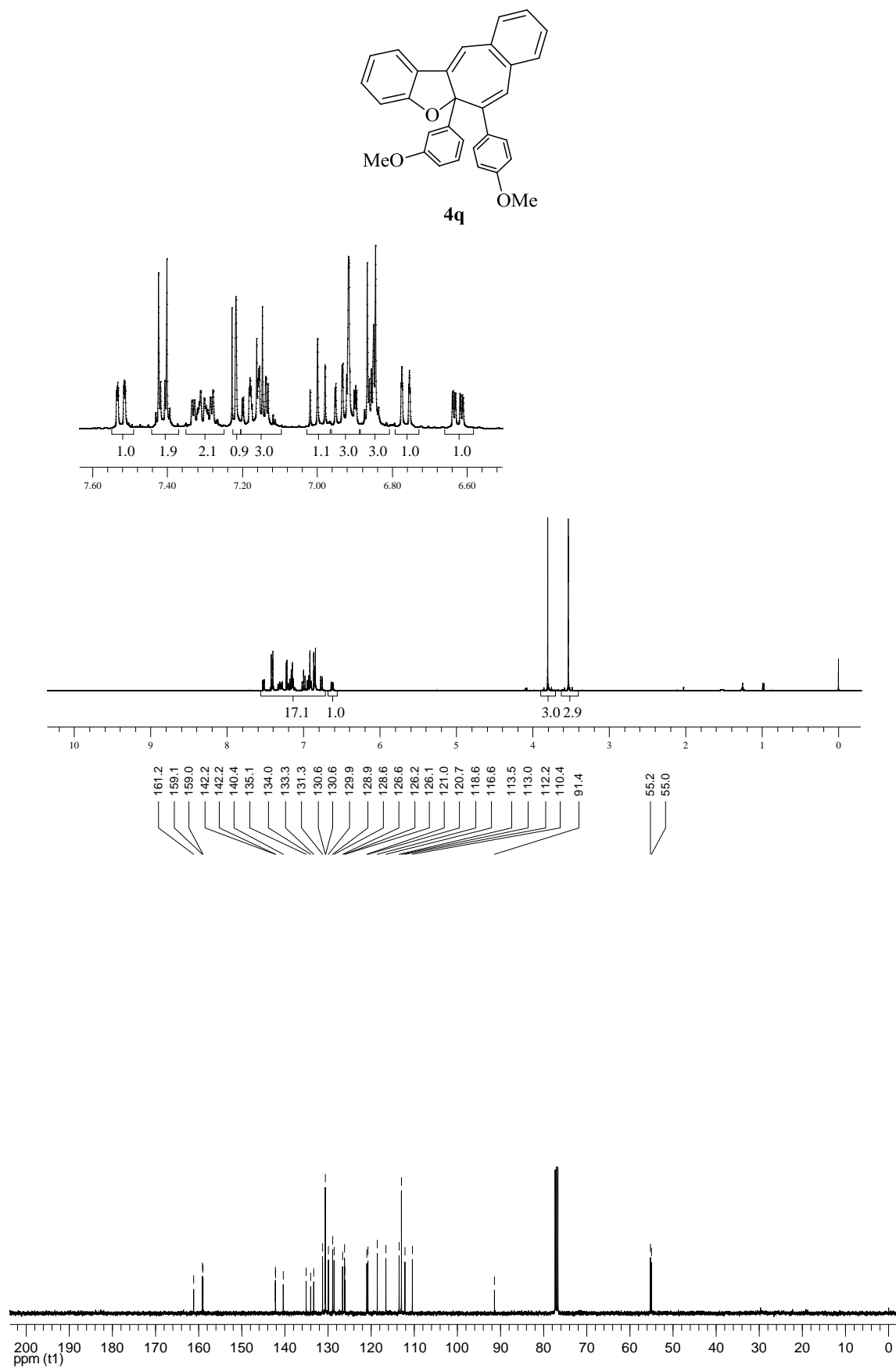
Figura 91 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4q** em  $\text{CDCl}_3$ 

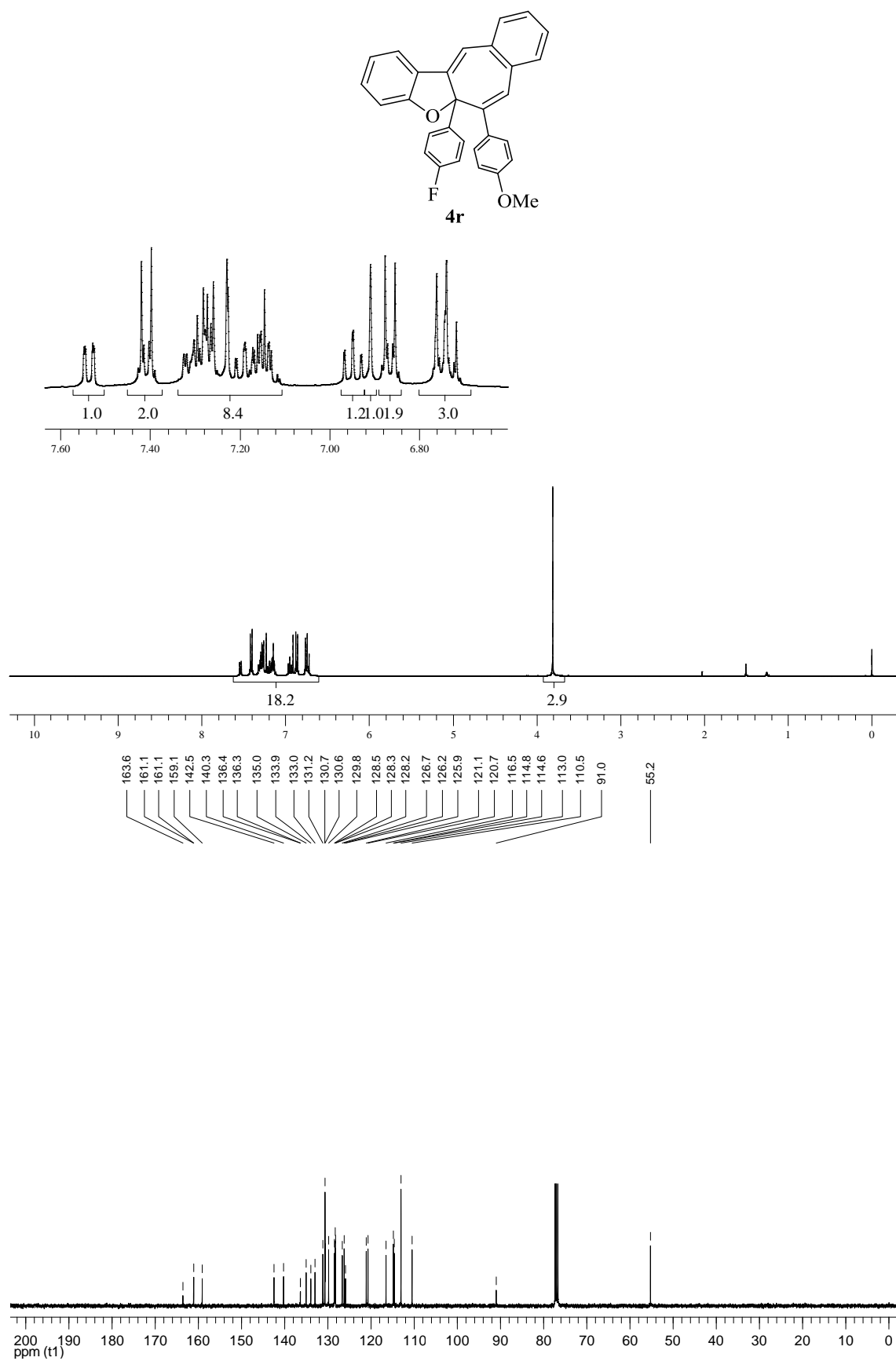
Figura 92 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4r** em  $\text{CDCl}_3$ 

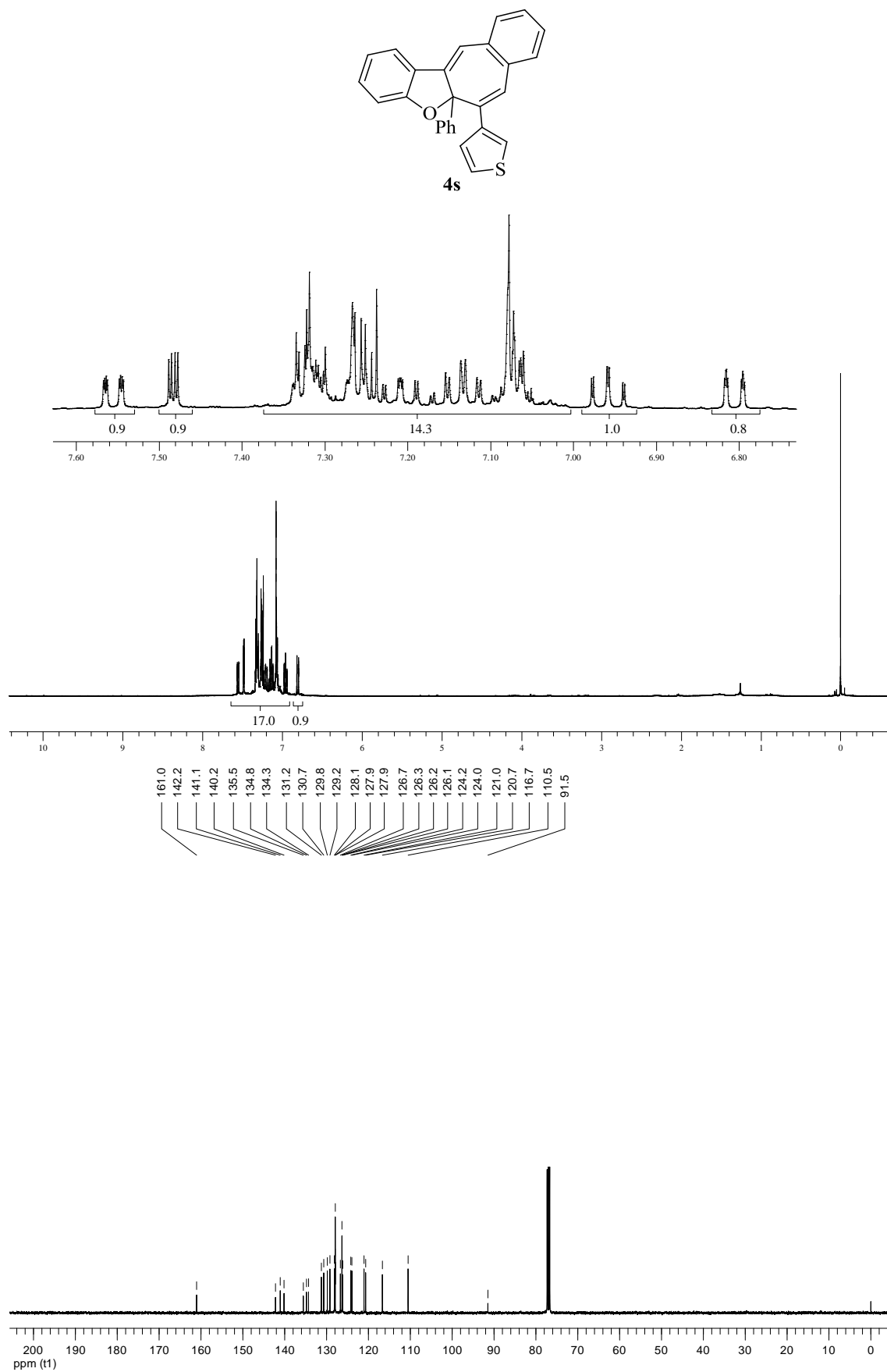
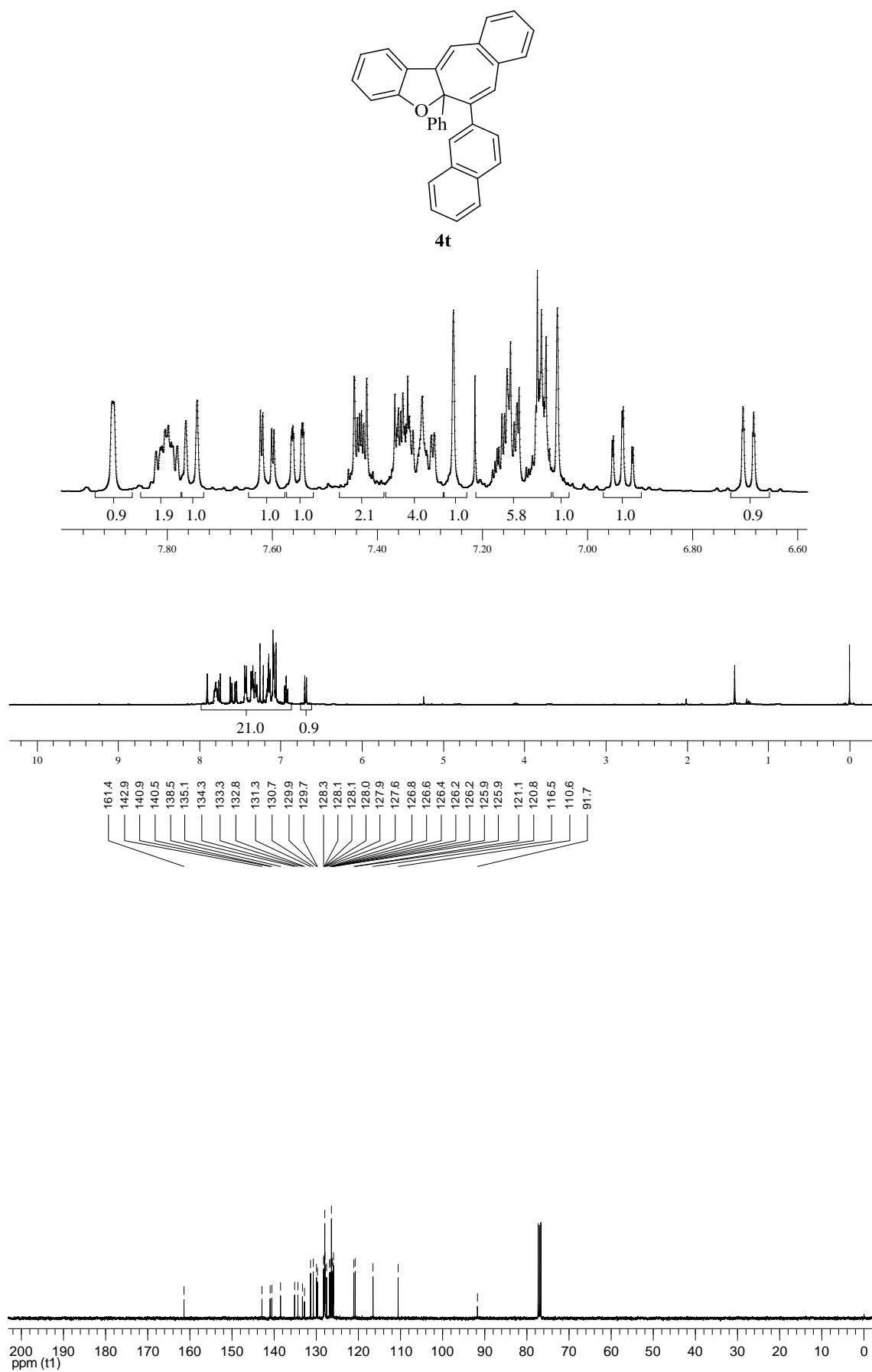
Figura 93 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4s** em  $\text{CDCl}_3$ 

Figura 94 – Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4t** em  $\text{CDCl}_3$ 







## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> (a) Gomtsyan, A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, *48*, 7. (b) Ali, N. A. S.; Dar, A. B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2013**, *13*, 1792. (c) Keri, R. S.; B. S., S.; Nagaraja, B. M.; Santos, M. A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *100*, 257. (d) Naik, R.; Harmalkar, D. S.; Xu, X.; Jang, K.; Lee, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *90*, 379. (e) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *89*, 207. (f) JOULE, J. A. e MILLS, K. em *Heterocyclic Chemistry*. 5ª edição. Willey. 2010. 689 p.
- <sup>2</sup> Fèvre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142.
- <sup>3</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.
- <sup>4</sup> (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 853. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9922.
- <sup>5</sup> (a) Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1575. (b) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323. (c) Elwahy, A. H. M.; Shaaban, M. R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75659. (d) Guo, X.-X.; Gu, D.-W.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.
- <sup>6</sup> Xie, Y.-S.; Kumar, D.; Bodduri, V. D. V.; Tarani, P. S.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y.; Jang, K.; Shin, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2796.
- <sup>7</sup> Thévenin, M.; Thoret, S.; Grellier, P.; Dubois, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4885.
- <sup>8</sup> Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Özbek, B.; Ötük, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351.
- <sup>9</sup> Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 110.
- <sup>10</sup> (a) Rangaswamy, J.; Kumar, H. V.; Harini, S. T.; Naik, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4773. (b) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1163.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> (a) 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. (b) Swamy, P. M. G.; Prasad, Y. R.; Ashvini, H. M.; Giles, D.; Shashidhar, B. V.; Agasimundin, Y. S. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3437. (c) Yang, Y.-R.; Wei, J.-L.; Mo, X.-F.; Yuan, Z.-W.; Wang, J.-L.; Zhang, C.; Xie, Y.-Y.;

You, Q.-D.; Sun, H.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2713. (d) Kwiecień, H.; Goszczyńska, A.; Rokosz, P. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 879.

<sup>13</sup> (a) La Clair, J. J.; Rheingold, A. L.; Burkart, M. D. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2045. (b) Liu, Y.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2152. (c) Othman, N.; Pan, L.; Mejin, M.; Voong, J. C. L.; Chai, H.; Pannell, C. M.; Kinghorn, A. D.; Yeo, T. C. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 784.

<sup>14</sup> (a) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952. (b) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (c) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972. (d) Grimaldi, T. B.; Godoi, B.; Roehrs, J. A.; Sperança, A.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2646. (e) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12470. (f) Casola, K. K.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7702.

<sup>15</sup> Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

<sup>16</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

<sup>17</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.

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

<sup>19</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.

<sup>20</sup> Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 6800.

<sup>21</sup> Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

<sup>22</sup> Zhao, X.; Zhang, L.; Lu, X.; Li, T.; Lu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2918.

<sup>23</sup> Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.

<sup>24</sup> Okitsu, T.; Nakata, K.; Nishigaki, K.; Michioka, N.; Karatani, M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5914.

<sup>25</sup> Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.

<sup>26</sup> (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (c) Rodríguez, F.; Fananas, F. J. in *Targets in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Royal Society of

Chemistry: London, 2009; Vol. 13, p 273. (d) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1.

<sup>27</sup> Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.

<sup>28</sup> Byers, P. M.; Rashid, J. I.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6032.

<sup>29</sup> Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713.

<sup>30</sup> (a) Hu, Y.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1387. (b) Liao, Y.; Smith, J.; Fathi, R.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2707. (c) Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecochea, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.

<sup>31</sup> Li, J.; Zhu, Z.; Yang, S.; Zhang, Z.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3870.

<sup>32</sup> Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2875.

<sup>33</sup> Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

<sup>34</sup> Han, Z.; Zhang, L.; Li, Z.; Fan, R. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6923.

<sup>35</sup> Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7336.

<sup>36</sup> Yuana, F.-Q.; Hana, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 537.

<sup>37</sup> Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803.

<sup>38</sup> (a) Park, K. K.; Jeong, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545. (b) Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Huang, K.-S.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9291.

<sup>39</sup> Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409.

<sup>40</sup> Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248.

<sup>41</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.

<sup>42</sup> Velasco, R.; Feberero, C.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4416.

<sup>43</sup> Hu, M.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.

<sup>44</sup> (a) Sohel, S. Md. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269. (b) Barabé, F.; Levesque, P.; Korobkov, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580. (c) Jiang, M.; Jiang, T.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3538. (d) Deng, Y.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 3217.

<sup>45</sup> (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. (b) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10271. (c) Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.

<sup>46</sup> (a) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (b) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936. (c) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1791. (d) Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2042. (e) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630. (f) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; da Rocha, J. T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10602.

<sup>47</sup> (a) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1529. (b) Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11017. (c) Gai, R.; Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3751. (d) Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6924.

<sup>48</sup> (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846. (c) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513. (d) Mohamed, R. K.; Peterson, P. W.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7089. (e) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246.

<sup>40</sup> (a) Carr, M. D.; Gan, L. H.; Reid, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 668. (b) Carr, M. D.; Gan, L. H.; Reid, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 672. (c) Grissom, J. W.; Klingberg, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6601.

<sup>50</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

<sup>51</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.

## ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO

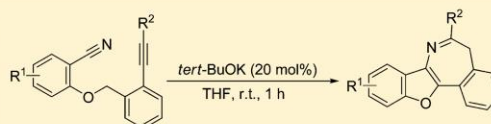
## Potassium *tert*-Butoxide-Catalyzed Synthesis of Benzofuroazepines via Cyclization of (2-Alkynylbenzyl)oxy Nitriles

Rafaela Gai,<sup>†</sup> Davi F. Back,<sup>‡</sup> and Gilson Zeni<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos and <sup>‡</sup>Laboratório de Materiais Inorgânicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul 97105-900, Brazil

Supporting Information

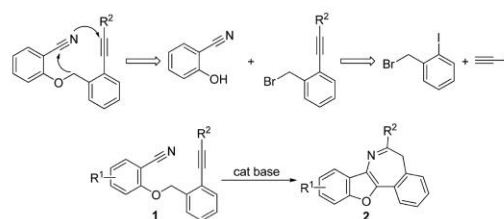
**ABSTRACT:** Herein, we report that potassium *tert*-butoxide-catalyzed intramolecular anionic cyclization of (2-alkynylbenzyl)-oxy nitriles has been developed for the preparation of substituted benzofuroazepines. The effects of solvent, base, temperature, reaction time, and amount of base on the efficiency of cyclization reaction was investigated. The results led us to conclude that the reactions can be carried out simply by the addition of a catalytic amount of potassium *tert*-butoxide (20 mol %) to a solution of (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles in tetrahydrofuran at room temperature in a short reaction time. The reaction proceeded selectively through a sequential intramolecular *5-exo-dig* mode followed by a *7-endo-dig* mode to give the benzofuroazepines via formation of two new carbon–carbon bonds in a one-pot procedure.



### INTRODUCTION

The benzodiazepine skeleton, consisting of benzene fused to a seven-membered diazepine ring, is an important class of *N*-heterocyclic compounds that possess important biological properties, such as anxiolytic, amnesic, hypnotic, and anticonvulsant and can function as a skeletal muscle relaxant and sedative.<sup>1</sup> Their actions are mediated by binding to  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptors, increasing GABA affinity and its effects.<sup>2</sup> Their great pharmacological application is exemplified by the commercial success of drugs, such as diazepam, flurazepam, clorazepate, triazolam, midazolam, oxazepam, chlordiazepoxide, alprazolam, temazepam, lorazepam, bromazepam, estazolam, clonazepam, and others. However, the benzodiazepines can produce several types of adverse reactions including drowsiness, sedation, dizziness, loss of balance, confusion, disorientation, amnesia, breathing difficulties, depression, and hypersensitivity.<sup>3</sup> Since their discovery by Sternbach in 1955,<sup>4</sup> the synthesis of benzodiazepines has attracted a great deal of attention, and several protocols have been developed to access these seven-membered heterocycles with high activity and fewer adverse effects. Thus, a number of very efficient methods including condensation, palladium-mediated carbonylation reactions, reduction/lactamization sequence, electrophilic aromatic substitution, palladium-catalyzed carbon–nitrogen bond formation, and amination of aryl halides have been developed for the synthesis of benzodiazepines.<sup>5</sup> Inter- or intramolecular sequential reactions have recently attracted much attention owing to their facile access to polysubstituted heterocycles.<sup>6</sup> Even though intramolecular sequential reactions have been reported as an attractive possibility for the preparation of benzodiazepine derivatives,<sup>7</sup> there is still a demand for developing base-catalyzed intramolecular cyclization that allows for their construction. In this study, we expected that the generation of a carbanion at an appropriate distance to the nitrile and alkyne groups might

### Scheme 1



provide the benzofuroazepine through a base-promoted double-annulation sequence (Scheme 1). Base-promoted anionic annulations of unsaturated substrates have been developed previously, becoming a powerful synthetic route for the construction of carbo- and heterocycles.<sup>8</sup> Some general methods include the intramolecular cyclization of 2-alkynylphenyl benzoylmethyl ethers as well as 2-allylphenyl benzoylmethyl ethers or 2,3-oxopropenyl propargyl ethers.<sup>9</sup> Other approaches involve the cyclization of unsymmetrical bispropargyl ethers, using benzyltrimethylammonium hydroxide (120 mol %) in DMSO, to give naphthofurans via an anionic intramolecular Diels–Alder process.<sup>10</sup> In addition, efficient procedures for the cyclization of bispropargyl ethers involving stoichiometric amounts of *t*-BuOK were also described.<sup>11</sup> Herein, we report the synthesis of benzofuroazepines **2** from (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1** via a base-catalyzed intramolecular cyclization reaction (Scheme 1).

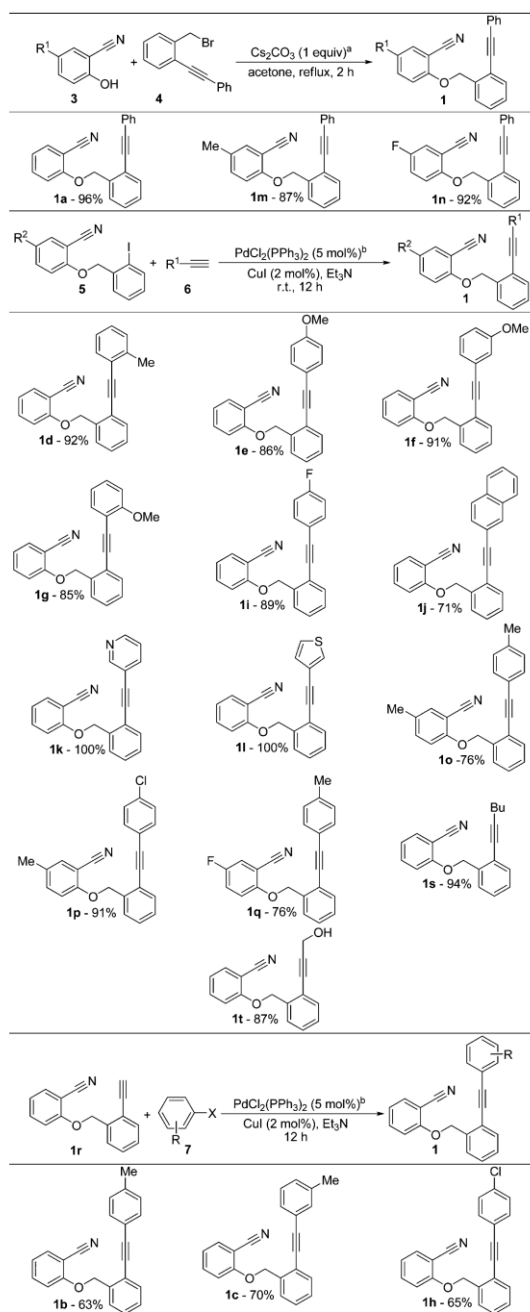
### RESULTS AND DISCUSSION

Our studies began with the preparation of the (2-alkynylbenzyl)-oxy nitriles **1** following the routes shown in Table 1. For the

Received: August 13, 2015

Published: September 23, 2015

Table 1. Synthesis of (2-Alkynylbenzyl)oxy Nitriles 1



<sup>a</sup>The reaction was performed by the addition of benzyl bromide (1.1 equiv), at room temperature, to a solution of 2-hydroxybenzonitrile (2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 equiv) in acetone (10 mL). <sup>b</sup>The reaction was performed by addition of aryl iodide (2 mmol) and terminal alkyne (2.5 equiv) to a solution containing PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %) and Et<sub>3</sub>N (10 mL). After 5 min, the CuI (2 mol %) was added, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 12 h.

(2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1a,m,n**, the reaction of phenol derivatives **3** with propargyl bromides **4** in the presence of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in acetone at reflux for 2 h<sup>12</sup> was the most efficient route (Table 1, entries 1–3). The Sonogashira reaction of the corresponding benzyloxy nitriles **5** with terminal alkynes **6** in the presence of a catalytic amount of palladium salt in triethylamine at room temperature for 12 h proceeded to give (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1d–g,i–l,o–q,s,t** in 71–100% yields (Table 1, entries 4–16). For preparation of required (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1b,c,h**, we chose the Sonogashira reaction of benzyloxy nitrile **1e** with aryl halides **7** (Table 1, entries 17–19). As shown in Table 1, the formation of (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1** was efficient in all cases, giving the products in high yields.

We started our investigation by studying the variable parameters such as solvent, the choice of base, amount of base, temperature, and reaction time that could affect the cyclization of (2-alkynylbenzyl)oxy nitrile **1a**. On the reaction of **1a** (0.25 mmol) with *t*-BuOK (2.0 equiv) in DMSO (4.0 mL) at room temperature for 1 h, benzofuroazepine **2a** was obtained in 68% yield (Table 2, entry 1). Under the same conditions, the reaction carried out in THF, CH<sub>3</sub>CN, dioxane, and DMF also afforded **2a** in good yields (Table 2, entries 2–5). By comparison,

Table 2. Effect of Different Reaction Parameters on the Preparation of Benzofuroazepine 2a<sup>a</sup>

entry	base (equiv)	solvent	time (h)	yield (%)
1	<i>t</i> -BuOK (2.0)	DMSO	1	68
2	<i>t</i> -BuOK (2.0)	THF	1	74
3	<i>t</i> -BuOK (2.0)	CH <sub>3</sub> CN	1	68
4	<i>t</i> -BuOK (2.0)	dioxane	1	74
5	<i>t</i> -BuOK (2.0)	DMF	1	65
6	<i>t</i> -BuOK (2.0)	toluene	48	19
7	<i>t</i> -BuOK (2.0)	hexane	24	<sup>b</sup>
8	<i>t</i> -BuOK (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	<sup>b</sup>
9	<i>t</i> -BuOK (2.0)	Et <sub>2</sub> O	24	<sup>b</sup>
10	KOH (2.0)	THF	24	<sup>b</sup>
11	NaH (2.0)	THF	24	<sup>b</sup>
12	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	THF	24	<sup>b</sup>
13	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	THF	24	<sup>b</sup>
14	DBU (2.0)	THF	24	<sup>b</sup>
15	<i>t</i> -BuOK (2.0)	THF	3	76 <sup>c</sup>
16	<i>t</i> -BuOK (2.0)	THF	1	78 <sup>d</sup>
17	<i>t</i> -BuOK (2.5)	THF	1	74
18	<i>t</i> -BuOK (1.5)	THF	1	70
19	<i>t</i> -BuOK (1.0)	THF	1	72
20	<i>t</i> -BuOK (0.5)	THF	1	71
21	<i>t</i> -BuOK (0.2)	THF	1	81 <sup>e</sup>
22	<i>t</i> -BuOK (0.2)	THF	1	82 <sup>f,g</sup>
23	<i>t</i> -BuOK (0.2)	THF	1	77 <sup>e,g</sup>

<sup>a</sup>The reaction was performed in the presence of **1a** (0.25 mmol) and base in solvent (2 mL) under an argon atmosphere at room temperature for the time indicated. <sup>b</sup>Product **2a** was not formed. <sup>c</sup>The reaction was performed at 0 °C. <sup>d</sup>The reaction was performed at 65 °C. <sup>e</sup>The reaction was performed with **1a** (0.5 mmol). <sup>f</sup>The reaction was performed with THF (2 mL). <sup>g</sup>The reaction was performed with THF (1 mL).

toluene gave **2a** in lower yield, and hexane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and Et<sub>2</sub>O were not suitable solvents for this cyclization reaction (Table 2, entries 6–9). Although good results were observed by using different solvents, owing to some benefits, such as ease of workup and removal, THF was adopted for further studies. When other bases, such as KOH, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and DBU were used, under identical reaction conditions, the starting material **1a** was recovered exclusively (Table 2, entries 10–14). No significant improvement in the yields was observed by either lowering the reaction temperature to 0 °C or increasing to 65 °C (Table 2, entries 15 and 16). On further screening, the base loading was investigated. The increase in the amount of *t*-BuOK to 2.5 equiv did not have a major effect, while the reduction of *t*-BuOK to a catalytic amount (20 mol %) improved the yield of **3a** (Table 2, entries 17–21). In terms of solvent employed, we observed that good yields were still achieved by using 1.0 and 2.0 mL of THF (Table 2, entries 22 and 23). Thus, we concluded that the optimum reaction conditions for this cyclization were the addition of *t*-BuOK (20 mol %) to a solution of (2-alkynylbenzyl)oxy nitrile **1a** (0.5 mmol) in THF (2.0 mL) at room temperature for 1 h.

After having established the optimal reaction conditions for the cyclization of (2-alkynylbenzyl)oxy nitrile **1a**, we investigated the effect of different substituents on the (alkynylbenzyl)oxy nitriles **1a–t** with respect to reactivity under the optimized reaction conditions, and the results are shown in Table 3. First, the substituents on the alkyne terminus were evaluated (Table 3, entries 1–12). A series of (alkynylbenzyl)oxy nitriles (**1a–d**) having an *o*-, *m*-, and *p*-tolyl or anisoyl group showed that reactivity did not significantly depend on the electronic effects of these substituents; however, the yields decreased with the steric bulk of the methyl and methoxyl groups at the *ortho* position (Table 3, entries 1–7). We also found that the presence of electron-deficient aromatic rings directly bonded to alkyne affected the reaction yields. For example, aryl group with a chlorine atom gave superior yields than aryl group with a fluorine atom (Table 3, entries 8 and 9). It could be explained by partial polarization of the acetylene moiety, influenced by the aryl substitution. Inductively, Cl is mildly electron-withdrawing, but when in conjugation, it can participate in the resonance and hence exerts some electron density to the  $\pi$ -system that leads to favorable polarization of the acetylene moiety (Scheme 2). We observed that even with a sterically hindered naphthyl substituent at alkyne, the (2-alkynylbenzyl)oxy nitrile **1j** cyclized under the optimized conditions to afford benzofuroazepine **2j** in good yield (Table 3, entry 10). The introduction of a 3-pyridyl group on the alkyne terminus resulted in a decrease in the yield of the product; however, the presence of a 3-thienyl group at the same position gave the product in 74% yield (Table 3, entries 11 and 12). Thus, pyridine as well as the fluorine atom polarize the acetylene moiety in the opposite direction. Hence, the yield with pyridine (the poorest aromatic system among the substrates used) was modest (for the simplicity, the cyclization arrows from the N-centered anion were omitted) (Scheme 2). Thiophene, an electron-rich heterocycle, also polarizes the acetylene moiety favorably by resonance, whereas the more electronegative fluorine atom inductively pulls out electron density away from the aryl ring and normally does not participate in the resonance (Scheme 2). We next investigated the influence of substituent directly bonded to the aromatic ring containing the nitrile group (Table 3, entries 13–17). In all cases examined, the cyclized products were obtained in similar good yields, indicating that the cyclization was not influenced by the electronic effect of the

methyl and fluorine substituents at the aromatic ring. When (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1r** and **1s** were treated with *t*-BuOK, under optimized reaction conditions, the starting materials were fully consumed; however, the products **2r** and **2s** were not obtained (Table 3, entries 18 and 19). This limitation is probably due to the absence of  $\pi$  bonds next to the alkyne that could hamper the nucleophilic attack at the carbon–carbon triple bond. An additional limitation of the protocol was observed by using substrate **1t**, having a propargyl alcohol attached to the alkyne bond, which did not provide the cyclized product **2t** even under various conditions (Table 3, entry 20).

To further gain additional information about the reaction mechanism, the following experimental data have been obtained in this study. A deuterium-labeling experiment showed that the reaction of **1a** under optimized reaction conditions, and subsequent quenching of the reaction mixture with D<sub>2</sub>O, give the benzofuroazepine **2a** in the complete absence of product with the incorporation of deuterium at the C-5 position. This result indicates that the equilibrium *t*-BuOK/*t*-BuOH can play a crucial role in the formation and stabilization of the anionic intermediates through multiple acid–base reactions. This explains why D<sub>2</sub>O experiments did not incorporate deuterium in the product (see the mechanism proposal; Scheme 3). Additional evidence for the anionic pathway was obtained from the use of a radical inhibitor as additive. Treatment of (alkynylbenzyl)oxy nitrile **1a** with *t*-BuOK under the optimized reaction conditions in the presence of TEMPO (1.0 equiv) gave the benzofuroazepine **2a** in a yield similar to that in the absence of TEMPO. This result suggests that the radical pathway, via an unstable iminyl radical,<sup>15</sup> could be ruled out. On the basis of these experiments, the mechanism of this reaction is proposed as shown in Scheme 3. Accordingly, the pathway could involve (a) the formation of benzyl anion **I** via abstraction of benzylic hydrogen from **1** by *t*-BuOK; (b) the intramolecular anionic addition to nitrile to give the iminyl anion **II**, via a 5-*exo dig* mode;<sup>14</sup> and (c) nucleophilic attack of the nitrogen atom at the carbon–carbon bonds of alkyne to produce the vinyl anion **III**, via 7-*endo-dig* mode (the *endo*-selectivity is due to the strain effects that generally favor the formation of *endo*-products if the cycle is annealed to a structure where a five-membered ring is already present);<sup>15</sup> and (d) obtention of a proton by the intermediate carbanion **III** either from *t*-BuOH or from **IV** (via intermolecular reaction). Then **IV** upon further deprotonation gives **VI**. The intermediate **VI** would be unstable due to the antiaromatic 8 $\pi$ -electron system and would spontaneously pick up a proton from *t*-BuOH to give product **2**. Alternatively, intermediate **IV** could undergo sigmatropic [1,5] hydride shift to give **2**. This is more likely as anions **V** and **VI** are antiaromatic 8 $\pi$ -electron systems. In the second cyclization step, the 6-*exo-dig* mode competes with the 7-*endo-dig* mode; therefore, a mixture of isoquinolines **11** and benzofuroazepines **2** would be produced (Scheme 3). For stereoelectronic reasons,<sup>16</sup> the nucleophilic attack of nitrogen atom at the carbon–carbon bonds of alkyne produces the vinyl anion **VII**. The protonation/deprotonation sequence gives the cyclized isoquinoline **11** products. In our methodology, except for the reaction of (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles **1d** and **1g**, each of which gave traces of isoquinoline derivative, only the product resulting from 7-*endo-dig* cyclization was obtained. According to the Baldwin rules, the influence of steric and electronic effects as well as the stability of the ions could control the high selectivity.<sup>17</sup> The presence of a unique isomer was confirmed by spectral <sup>13</sup>C NMR data from the crude reaction mixture to avoid error in the detection isomer peaks by

Table 3. Synthesis of Benzofuroazepines 2<sup>4f</sup>

entry	(2-alkynylbenzyl) oxy nitriles 1	benzofuroazepines 2	yield (%) <sup>b</sup>	entry	(2-alkynylbenzyl) oxy nitriles 1	benzofuroazepines 2	yield (%) <sup>b</sup>
1			82	9			66
2			82	10			70
3			77	11			51
4			65 <sup>c</sup>	12			74
5			80	13			78
6			72	14			75
7			63 <sup>c</sup>	15			79
8			82	16			71

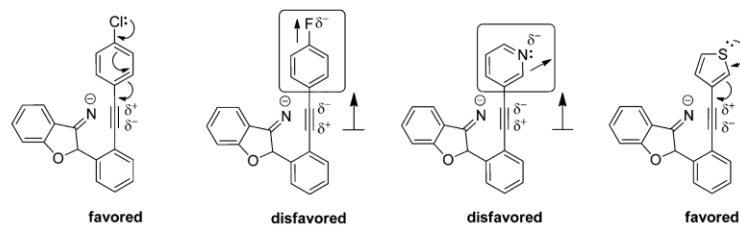


Table 3. continued

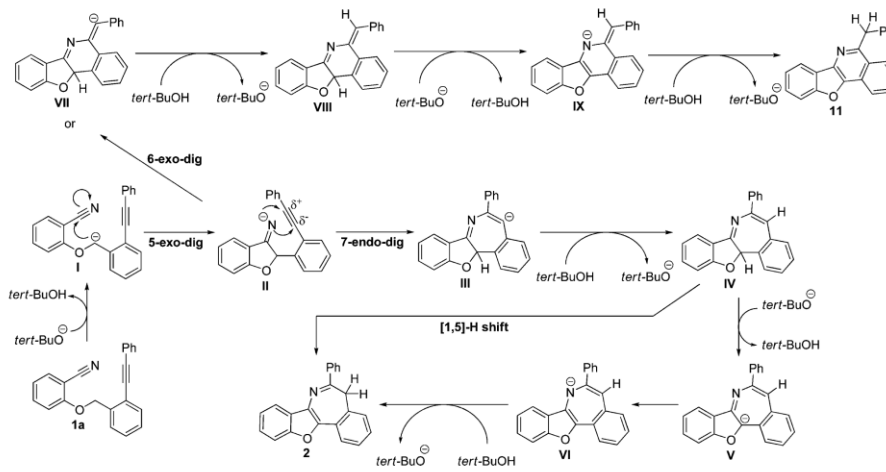
entry	(2-alkynylbenzyl)oxy nitriles 1	benzofuroazepines 2	yield (%) <sup>b</sup>	entry	(2-alkynylbenzyl)oxy nitriles 1	benzofuroazepines 2	yield (%) <sup>b</sup>
17			72	19			- <sup>d</sup>
18			- <sup>d</sup>	20			- <sup>d</sup>

<sup>a</sup>The reaction was performed in the presence of **1** (0.5 mmol) and *t*-BuOK (20 mol %) in THF (2.0 mL) under an argon atmosphere at room temperature for 1 h. <sup>b</sup>Yields of purified products. <sup>c</sup>Traces of isoquinoline **11** were obtained. <sup>d</sup>The benzofuroazepines **2** were not formed.

Scheme 2



Scheme 3



<sup>1</sup>H NMR. All compounds were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, GC/MS, and HR-mass spectra (see the [Supporting Information](#)). In addition, the structure of benzofuroazepine **2a** was confirmed by X-ray diffraction analysis (Figure S1, [Supporting Information](#), CCDC 1413101).

## CONCLUSION

Starting from a suitable building block, various (2-alkynylbenzyl)-oxy nitriles have been prepared and subjected to intramolecular anionic cyclization catalyzed by *t*-BuOK. This methodology leads

to the preparation of substituted benzofuroazepines via two new carbon-carbon bonds formation in an one-pot procedure. The reaction is regioselective, providing the desired benzofuroazepines as a unique regioisomer via a sequential intramolecular 5-*exo-dig* mode followed by a 7-*endo-dig* mode. The simple and easy preparation of (2-alkynylbenzyl)oxy nitriles, the chemo- and regioselectivity of cyclizations, the use of a catalytic amount of *t*-BuOK, and the generality of the reaction sequences make this transformation a powerful tool for constructing various benzofuroazepine derivatives.