

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

**CARBOCICLIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-IMINO
ÉTERES FENIL PROPARGÍLICOS PROMOVIDA POR
t-BuOK: SÍNTESE DE (*E*)-3-*N*-*TERC*-BUTILAMINO-2-
ALQUENILBENZOFURANOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Rafaela Mozzaquatro Gai

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

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

**CARBOCICLIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-IMINO
ÉTERES FENIL PROPARGÍLICOS PROMOVIDA POR
t-BuOK: SÍNTESE DE (*E*)-3-*N*-*TERC*-BUTILAMINO-2-
ALQUENILBENZOFURANOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Rafaela Mozzaquatro Gai

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

**CARBOCICLIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-IMINO ÉTERES
FENIL PROPARGÍLICOS PROMOVIDA POR *t*-BuOK:
SÍNTESE DE (*E*)-3-*N*-*TERC*-BUTILAMINO-2-
ALQUENILBENZOFURANOS**

Rafaela Mozzaquatro Gai

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS, Brasil

2013

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

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

**CARBOCICLIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-IMINO ÉTERES FENIL
PROPARGÍLICOS PROMOVIDA POR *t*-BuOK: SÍNTESE DE (*E*)-3-*N*-
TERC-BUTILAMINO-2-ALQUENILBENZOFURANOS**

elaborada por
Rafaela Mozzaquatro Gai

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

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Gilson Zeni (Orientador)

Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPel)

Prof. Dr. Pablo Machado (PUCRS)

Santa Maria, 5 de agosto de 2013

Ao meu pai Valmor, à minha mãe Dolores e à minha irmã Bibiana. Obrigada por sempre estarem ao meu lado dando-me apoio nos momentos difíceis e vibrando com as minhas conquistas. Sou o resultado da confiança e da força de vocês. Amo vocês.

Ao GZ, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a iniciação científica. Muito obrigada pelo carinho, pela amizade e pela compreensão que sempre teve comigo. Deixo aqui expresso meu respeito e minha admiração por ti.

À Cris, pela amizade e pelo carinho que sempre teve comigo. Muito obrigada por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos colegas e aos meus colegas atuais: Flávia, Carol, Dani, Benhur, Schumaquinho, Adri, Tami, Kamila, Thaís, Maneco, Juliano, Cirilo, Ander, Zé, Alegrete, Suricato, Tales e Ramiro. Muito obrigada pela amizade, pelo carinho, pela ajuda e pelo apoio em todos os momentos. Obrigada também pelas risadas, brincadeiras e cantorias que tornaram meus dias ainda mais alegres.

À Flávia e ao Schumaquinho meu agradecimento mais que especial pelos valiosos ensinamentos a mim transmitidos na iniciação científica.

À Thaís um MUITO OBRIGADA pela grande ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do Lab Cris pela amizade, companheirismo e carinho.

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

Aos meus grandes e fiéis amigos da vida toda: Sandra, Lúcia, Tássia, Babi, Rafael e Pedro. Obrigada por me passarem coragem, obrigada por me darem força, enfim, obrigada por serem meus amigos.

À minha segunda família: Daniel, Fátima, Altair, Helena, Rafael e Drika. Obrigada por me acolherem, obrigada pelo carinho, pelo apoio e pela torcida.

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

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

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

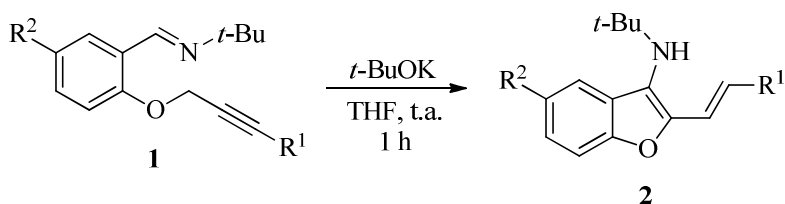
Carbociclização de Derivados de 2-imino Éteres Fenil Propargílicos Promovida por *t*-BuOK: Síntese de (*E*)-3-*N*-*terc*-butilamino-2-alquenilbenzofuranos

Autora: Rafaela Mozzaquatro Gai

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 5 de agosto de 2013

No presente trabalho, uma série de 2-imino éteres fenil propargílicos **1** foi preparada pela reação de benzaldeídos apropriados com *t*-BuNH₂. Posteriormente, o substrato **1** foi submetido à reação de carbociclização promovida por *t*-BuOK. Esta metodologia permitiu a síntese dos benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **2** fornecendo os produtos em moderados a bons rendimentos.



R¹ = H, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FIC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 2-naftila, 3-tienila
R² = H, CH₃, OMe, NO₂, Br

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

ABSTRACT

Master's Dissertation

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

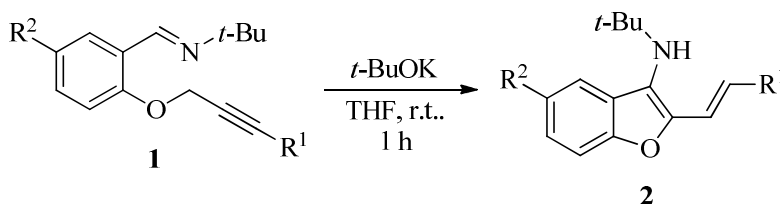
Carbocyclization of 2-imine Phenyl Propargylic Ethers Derivatives Promoted by *t*-BuOK: Synthesis of (*E*)-3-*N*-*tert*-butylamine-2-alkenylbenzofurans

Author: Rafaela Mozzaquatro Gai

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

Date and Place of the Defense: Santa Maria, August 5, 2013

In this work, a range of 2-imine phenyl propargylic ethers **1** was prepared by the reaction of appropriate benzaldehydes with *t*-BuNH₂. Subsequently, substrate **1** was subjected to carbocyclization reaction promoted by *t*-BuOK. This methodology allowed the synthesis of 2,3-disubstituted benzo[*b*]furans **2** furnishing the products in moderate to good yields.



R¹ = H, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FIC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 2-naphthyl, 3-thienyl

R² = H, CH₃, OMe, NO₂, Br

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições de reação	27
Tabela 2 - Reações de carbociclicização de diferentes 2-imino éteres fenil propargílicos 1a-1r promovidas por <i>t</i> -BuOK	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos contendo unidades heterocíclicas em suas estruturas	1
Figura 2 - Exemplos de calcogenofenos.....	2
Figura 3 - Derivados de benzo[<i>b</i>]furanos presentes em produtos naturais	3
Figura 4 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2m	34
Figura 5 - Expansão do espectro de COSY do composto 2m	35
Figura 6 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2m	36
Figura 7 - Expansão do espectro de HMQC do composto 2m	37
Figura 8 - Expansão do espectro de HMBC do composto 2m	37
Figura 9 - Difractometria de raio-X do composto 2a	38
Figura 10 - Difractometria de raio-X do composto 2h	38
Figura 11 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1a em CDCl ₃ a 200 MHz	60
Figura 12 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1a em CDCl ₃ a 50 MHz	60
Figura 13 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1b em CDCl ₃ a 200 MHz	61
Figura 14 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1b em CDCl ₃ a 50 MHz	61
Figura 15 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1c em CDCl ₃ a 400 MHz.....	62
Figura 16 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1c em CDCl ₃ a 100 MHz.....	62
Figura 17 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1d em CDCl ₃ a 200 MHz	63
Figura 18 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1d em CDCl ₃ a 50 MHz	63
Figura 19 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1e em CDCl ₃ a 200 MHz.....	64
Figura 20 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1e em CDCl ₃ a 100 MHz.....	64
Figura 21 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1f em CDCl ₃ a 400 MHz	65
Figura 22 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1f em CDCl ₃ a 100 MHz.....	65
Figura 23 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1g em CDCl ₃ a 200 MHz	66
Figura 24 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1g em CDCl ₃ a 100 MHz	66
Figura 25 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1h em CDCl ₃ a 200 MHz	67
Figura 26 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1h em CDCl ₃ a 100 MHz.....	67
Figura 27 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1i em CDCl ₃ a 400 MHz	68
Figura 28 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1i em CDCl ₃ a 100 MHz	68
Figura 29 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1j em CDCl ₃ a 400 MHz	69
Figura 30 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1j em CDCl ₃ a 100 MHz.....	69
Figura 31 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1k em CDCl ₃ a 400 MHz	70
Figura 32 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1k em CDCl ₃ a 100 MHz.....	70
Figura 33 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1l em CDCl ₃ a 400 MHz	71
Figura 34 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1l em CDCl ₃ a 100 MHz	71

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 1m em CDCl_3 a 400 MHz.....	72
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1m em CDCl_3 a 100 MHz.....	72
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H do composto 1n em CDCl_3 a 400 MHz.....	73
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 1n em CDCl_3 a 100 MHz.....	73
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do composto 1o em CDCl_3 a 400 MHz.....	74
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1o em CDCl_3 a 100 MHz.....	74
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto 1p em CDCl_3 a 400 MHz.....	75
Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1p em CDCl_3 a 100 MHz.....	75
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H do composto 1q em CDCl_3 a 400 MHz.....	76
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1q em CDCl_3 a 100 MHz.....	76
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto 1r em CDCl_3 a 400 MHz.....	77
Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1r em CDCl_3 a 100 MHz.....	77
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto 1s em CDCl_3 a 400 MHz.....	78
Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1s em CDCl_3 a 100 MHz.....	78
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 400 MHz.....	79
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz.....	79
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 400 MHz.....	80
Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 100 MHz.....	80
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 400 MHz.....	81
Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 100 MHz.....	81
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 400 MHz.....	82
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 100 MHz.....	82
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 400 MHz.....	83
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 100 MHz.....	83
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 400 MHz.....	84
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz.....	84
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 400 MHz.....	85
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 100 MHz.....	85
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 400 MHz.....	86
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 100 MHz.....	86
Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 400 MHz.....	87
Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 100 MHz.....	87
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz.....	88
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz.....	88
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3 a 400 MHz.....	89
Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3 a 100 MHz.....	89
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 400 MHz.....	90

Figura 72 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3 a 100 MHz	90
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto 2m em CDCl_3 a 400 MHz	91
Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m em CDCl_3 a 100 MHz	91
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do composto 2n em CDCl_3 a 400 MHz	92
Figura 76 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n em CDCl_3 a 100 MHz	92
Figura 77 - Espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz	93
Figura 78 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100 MHz	93
Figura 79 - Espectro de RMN ^1H do composto 2p em CDCl_3 a 400 MHz	94
Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2p em CDCl_3 a 100 MHz	94
Figura 81 - Espectro de RMN ^1H do composto 2q em CDCl_3 a 400 MHz	95
Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2q em CDCl_3 a 100 MHz	95

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C – Graus Celsius

Ac – Acetila

Ar – Arila

Bn – Benzila

Bu – Butila

coll – 2,4,6-colidina

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

dppf – 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

Et – Etil

fen – Fenantrolina

Me – Metil

NIS – *N*-iodosuccinimida

OTf – Triflato

Ph – Fenil

Pr – Propil

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – Temperatura ambiente

TEA – Trietilamina

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

THF – Tetrahidrofurano

THP – Tetrahidropiranyl

TMS – Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular	5
2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados.....	5
2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição.....	11
2.2 Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos via ciclização intramolecular promovida por base	18
2.3 Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos via reação de carbociclicização intramolecular	19
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
3.1 Síntese dos 2-imino éteres fenil propargílicos	24
3.2 Otimização das condições reacionais para a reação de carbociclicização	26
3.3 Reações de carbociclicização de 2-imino éteres fenil propargílicos promovidas por <i>t</i>-BuOK	29
3.4 Determinação estrutural do composto 2m	33
3.5 Mecanismo proposto para a reação de carbociclicização	39
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
5. PARTE EXPERIMENTAL	42
5.1 Materiais e métodos	42
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	42
5.1.2 Espectrometria de massas.....	42
5.1.3 Solventes e reagentes.....	43
5.2 Procedimentos experimentais	43
5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos éteres propargílicos precursores dos substratos 1a , 1c , 1e-1l e 1n-1r	43

5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos éteres propargílicos precursores dos substratos 1b , 1d e 1m	44
5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos 2-imino éteres fenil propargílicos 1a-1s	44
5.2.4 Procedimento geral para as reações de ciclização de 2-imino éteres fenil propargílicos promovidas por <i>t</i> -BuOK	52
5.2.5 Procedimento geral para a reação de carbociclização do substrato 1a promovida por <i>t</i> -BuOK na presença de TEMPO.....	59
6. ESPECTROS SELECIONADOS	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Núcleos heterocíclicos estão presentes na estrutura de muitos compostos de ocorrência natural e/ou de moléculas que possuem importantes propriedades biológicas e farmacológicas. Por exemplo, o feromônio hidroxidanaidal (**4**)¹ e o alcaloide policarpatiamina A (**5**)² possuem, ambos, uma unidade heterocíclica em sua estrutura. Ainda, fármacos mundialmente consumidos, assim como o clonazepam (**7**), que apresenta ação anticonvulsivante, a dipirona (**8**), que possui ação analgésica e anti-inflamatória, a amoxicilina (**9**), um antibiótico e o AZT (**6**), uma droga antirretroviral usada no tratamento da AIDS, também possuem unidades heterocíclicas em suas estruturas (Figura 1).³

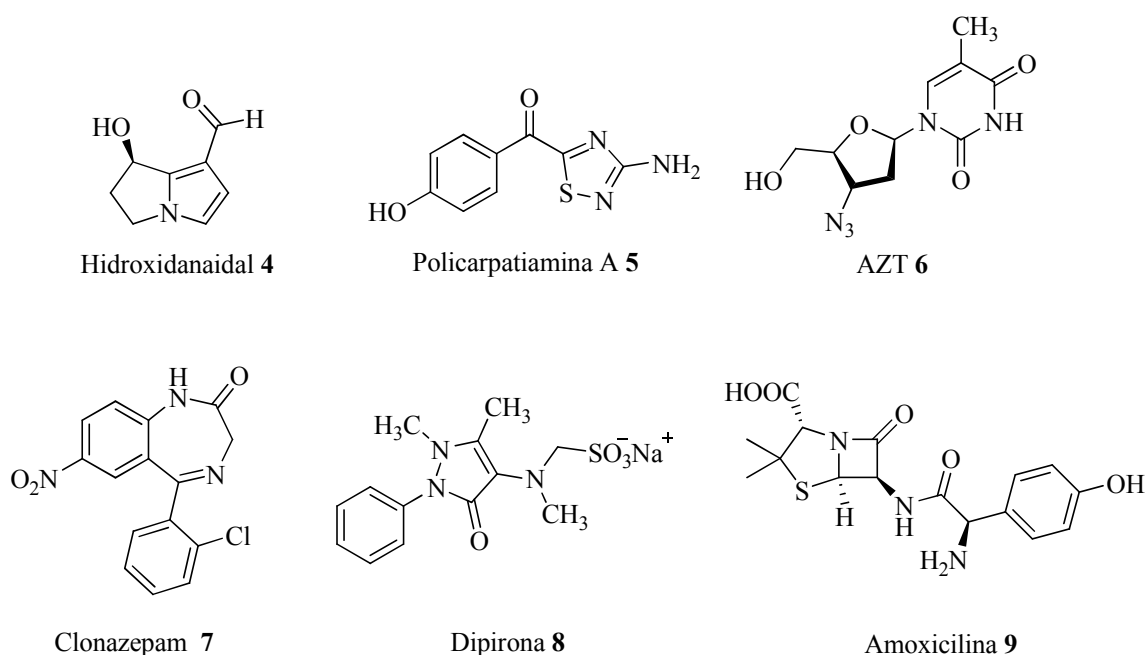


Figura 1. Compostos contendo unidades heterocíclicas em suas estruturas

Sistemas heterocíclicos podem ser divididos em quatro grupos distintos, sendo estes, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Calcogenofenos, por sua vez, são compostos heteroaromáticos de cinco membros contendo um átomo de

¹ Meinwald, J. J. *Nat. Prod.* **2011**, *74*, 305.

² Pham, C.-D.; Weber, H.; Hartmann, R.; Wray, V.; Lin, W.; Lai, D.; Proksch, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2230.

³ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

calcogênio. Esta classe é constituída pelo furano, tiofeno, selenofeno, telurofeno e seus benzo derivados (Figura 2).

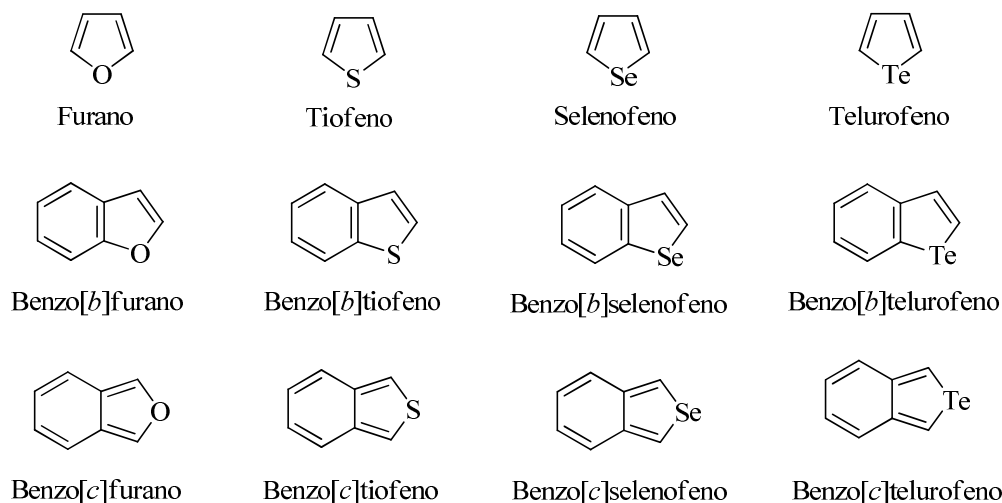


Figura 2. Exemplos de calcogenofenos

Dentre os heterociclos calcogenofenos, o núcleo benzo[b]furano tem recebido considerável atenção por estar presente na estrutura de produtos naturais e de moléculas bioativas. Atividades farmacológicas tais como anticancerígena,⁴ anti-inflamatória,⁵ antioxidante,⁶ antidepressiva,⁷ entre muitas outras são atribuídas aos derivados de benzo[b]furanos. Quanto à presença em produtos naturais, estudos recentes relatam o isolamento dos derivados de benzo[b]furanos **10**, **11** e **12** (Figura 3) a partir de fungos das espécies *Xylaria*, *Ganoderma tsugae* e *Phellinus ribis*, respectivamente.⁸ Ainda, o ailantoidol, o XH-14 e o obovaten os quais são membros característicos da família das neolignanans (Figura 3, estruturas **13**, **14** e **15**) também são benzo[b]furanos de ocorrência natural sendo o

⁴ (a) Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Furukawa, H.; Naruto, S.; Sugano, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 455. (b) 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. (c) Flynn, B. L.; Gill, G. S.; Grobelny, D. W.; Chaplin, J. H.; Paul, D.; Leske, A. F.; Lavranos, T. C.; Chalmers, D. K.; Charman, S. A.; Kostewicz, E.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Hamel, E.; Jung, M. K.; Kremmidiotis G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6014.

⁵ (a) Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Rageb, E. A.; Ellithy, M.; Mohamed, H. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3672. (b) Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 110.

⁶ (a) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1163. (b) Rangaswamy, J.; Kumar, H. V.; Harini, S. T.; Naik, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4773. (c) Chen, Y.; Wei, X.; Xie, H.; Deng, H. **2008**, *71*, 929.

⁷ 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.

⁸ (a) Xu, F.; Zhang, Y.; Wang, J.; Pang, J.; Huang, C.; Wu, X.; She, Z.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Lin, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1251. (b) Liu, Y.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2152. (c) La Clair, J. J.; Rheingold, A. L.; Burkart, M. D. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2045.

composto XH-14 um potente agonista do receptor adenosina A₁ e o obovaten um potente agente antitumoral.⁹

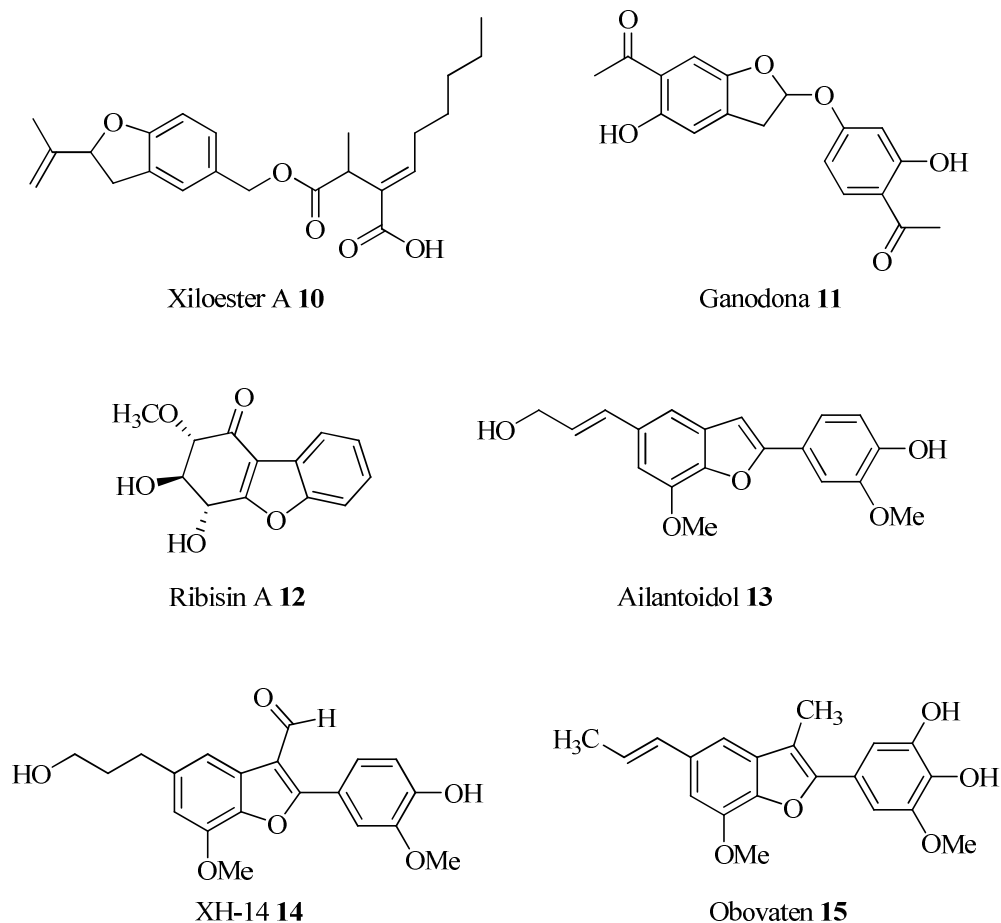


Figura 3. Derivados de benzo[*b*]furanos presentes em produtos naturais

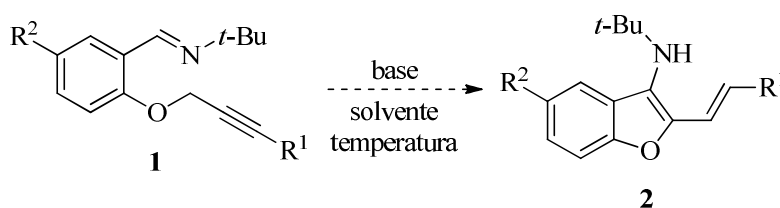
Assim, a presença da unidade benzo[*b*]furano na estrutura de vários compostos de origem natural e as diversificadas propriedades farmacológicas exibidas por moléculas que contêm o mesmo vêm estimulando muitos grupos de pesquisa ao desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, ao melhoramento das metodologias já descritas e à síntese de novas moléculas contendo este núcleo.

Dentre as várias metodologias sintéticas existentes, a ciclização intramolecular de *o*-alquililfenóis ou *o*-alquililéteres com formação de ligação carbono-oxigênio promovida por agentes halogenados, metais de transição ou base é a mais comumente empregada para a

⁹ Kao, C.-L.; Chern, J.-W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6772.

síntese de benzo[*b*]furanos. A ciclização intramolecular envolvendo a formação de ligação carbono-carbono para a síntese de benzo[*b*]furanos também é descrita, no entanto, esta metodologia é menos explorada.

Deste modo, devido à importância do núcleo benzo[*b*]furano e ao interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos heterocíclicos organocalcogênicos,¹⁰ planejou-se a síntese de benzo[*b*]furanos **2** via um processo de carbociclização do substrato **1** promovido por base, sob condições brandas, na ausência de metais de transição (Esquema 1).



R¹ = H, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FIC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 2-naftila, 3-tienila
 R² = H, CH₃, OMe, NO₂, Br

Esquema 1

Para um melhor entendimento, esta dissertação está dividida em diferentes partes. Primeiramente, serão relatadas as principais metodologias descritas na literatura para a obtenção de benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular, ciclização intramolecular promovida por base e carbociclização. Após, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o desenvolvimento do trabalho realizado. A seguir, serão descritos os procedimentos experimentais e, por fim, serão expostos os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 dos substratos utilizados e dos produtos obtidos.

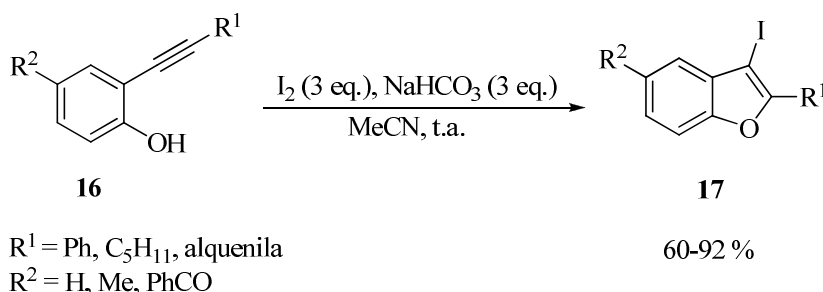
¹⁰ (a) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972. (b) Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713. (c) Grimaldi, T. B.; Godoi, B.; Roehrs, J. A.; Sperança, A.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2646. (d) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (e) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica intramolecular

2.1.1 Ciclização eletrofílica com agentes halogenados

A ciclização eletrofílica de compostos alquinílicos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) próximo à tripla ligação promovida por espécies eletrofílicas de halogênios como I₂, ICl e Br₂, por exemplo, é uma metodologia que tem sido extensivamente utilizada para a obtenção de heterociclos altamente funcionalizados. Por exemplo, Arcadi e colaboradores,¹¹ em 1999, descreveram a síntese de 2-substituídos-3-iodobenzo[*b*]furanos via iodociclização 5-*endo*-dig de *o*-alquinilfenóis na presença de base, à temperatura ambiente. Esta metodologia permitiu o uso de grupos arila, vinila e alquila no substituinte R¹ e forneceu os produtos desejados **17** em rendimentos que variaram de 60-92% (Esquema 2).

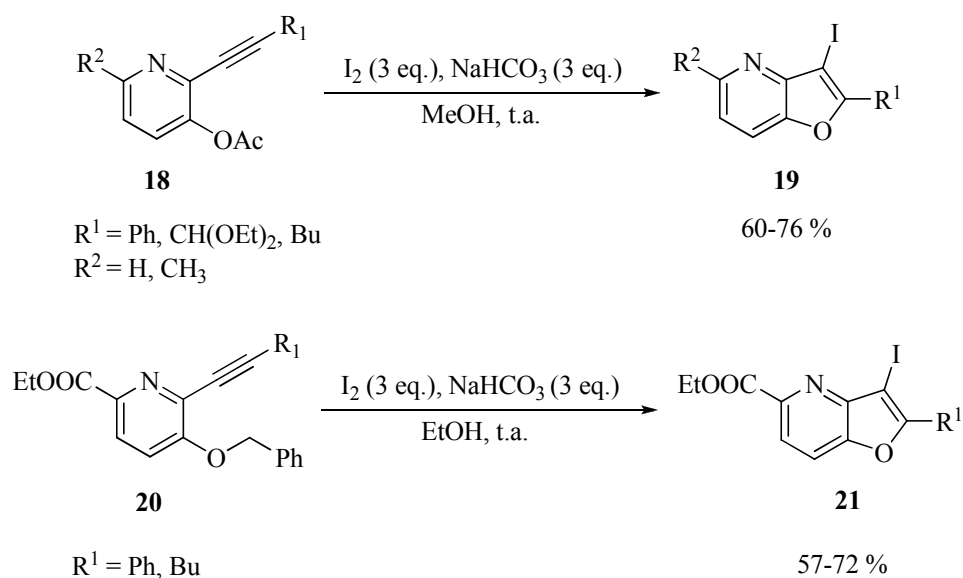


Esquema 2

O mesmo grupo de pesquisa também relatou o uso de *o*-acetoxialquinilpiridinas como precursores de 2-substituídos-3-iodobenzo[*b*]furanos via iodo ciclização, sob condições brandas (Esquema 3).¹²

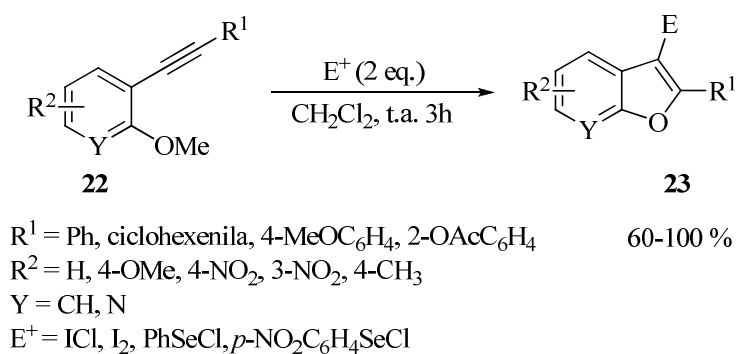
¹¹ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

¹² Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.



Esquema 3

Em 2005, Yue e colaboradores¹³ realizaram um estudo no qual *o*-alquinilânios foram transformados em benzo[*b*]furanos pelo tratamento com diferentes eletrófilos em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente (Esquema 4). Este procedimento forneceu os respectivos benzo[*b*]furanos dissustituídos **23** em ótimos rendimentos.

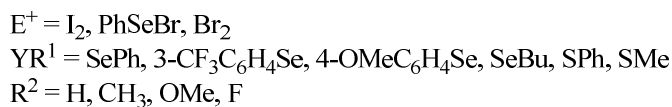
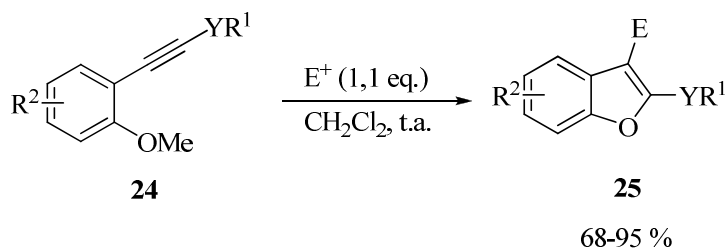


Esquema 4

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um eficiente acesso para 2-calcogeno-3-sustituídos-benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica de 2-calcogenoalquinilânios utilizando diferentes fontes eletrofílicas, tais como, I₂, Br₂ e PhSeBr (Esquema 5).¹⁴ Os produtos **25** sintetizados por esta metodologia foram obtidos em altos rendimentos.

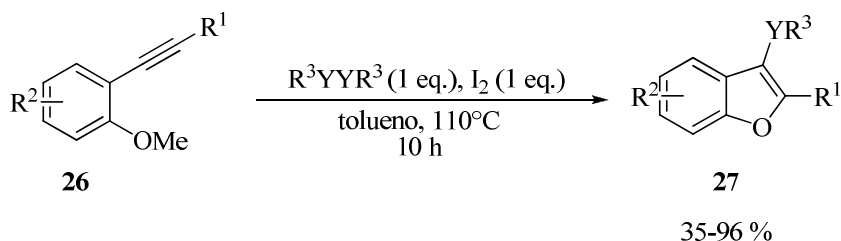
¹³ Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.

¹⁴ Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.

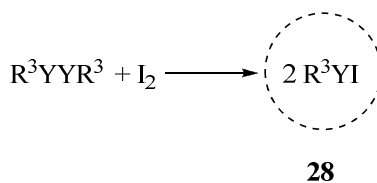


Esquema 5

Xu e colaboradores¹⁵ também desenvolveram uma eficiente metodologia para a síntese de 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos via ciclização eletrofílica de 2-alkinilanisóis promovida por iodo e dissulfetos ou disselenetos de diorganoíla (Esquema 6). Neste trabalho, os autores descrevem a formação da espécie R^3YI *in situ*, onde esta atua como eletrófilo da reação (Esquema 7).



Esquema 6



Esquema 7

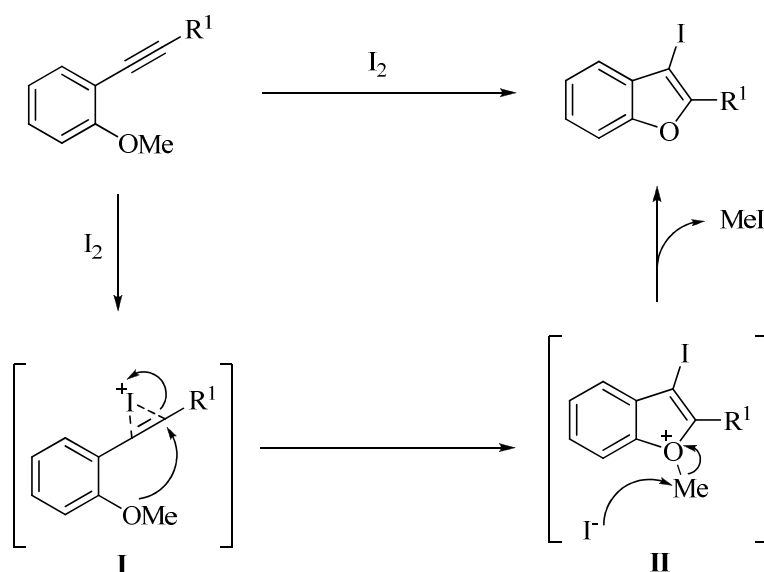
¹⁵ Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 6800.

O mecanismo para as reações de ciclização promovidas por espécies eletrofílicas de halogênios ocorre em três etapas (Esquema 8):

1ª Etapa: Coordenação do eletrófilo com a tripla ligação, levando à formação do intermediário **I**.

2ª Etapa: Ataque *anti* do heteroátomo nucleofílico à tripla ligação, formando o intermediário **II**.

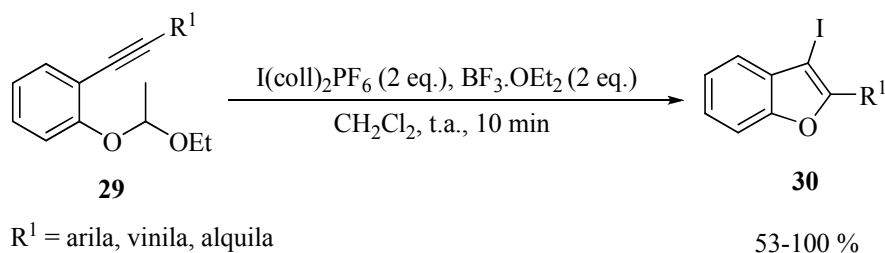
3ª Etapa: Ataque nucleofílico do ânion proveniente da molécula do eletrófilo ao grupamento ligado ao heteroátomo, levando à formação do produto.



Esquema 8

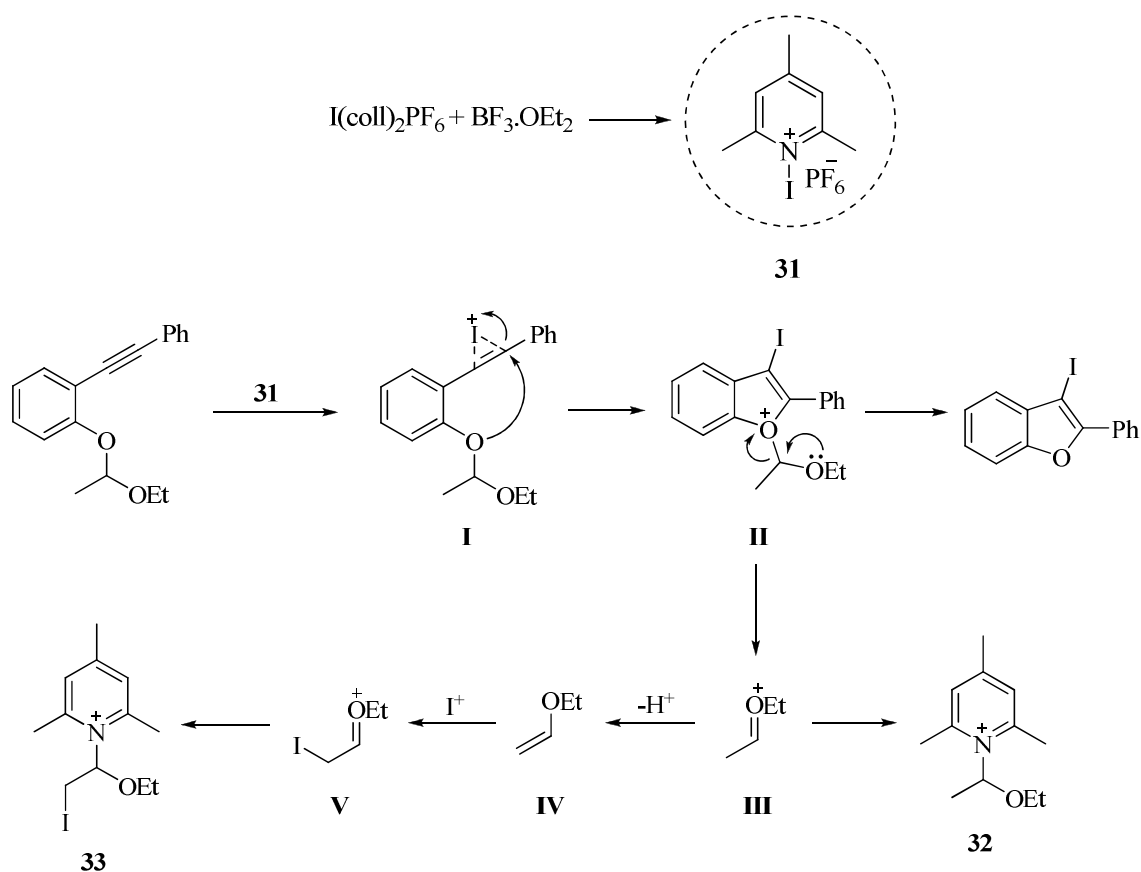
Como alternativa ao uso de fenóis e anisóis como substratos para as reações de ciclização eletrofílica, Okitsu e colaboradores¹⁶ reportaram a utilização de etoxietiléteres como substratos mediante um sistema de I(coll)₂PF₆/BF₃.OEt₂ como fonte eletrofílica (Esquema 9). I₂, ICl, and NIS também foram testados como possíveis eletrófilos para a reação, no entanto, somente baixos rendimentos foram obtidos. A reação mostrou-se tolerante a grupos arílicos, vinílicos e alquílicos ligados diretamente à tripla ligação, fornecendo os produtos em bons rendimentos.

¹⁶ Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.



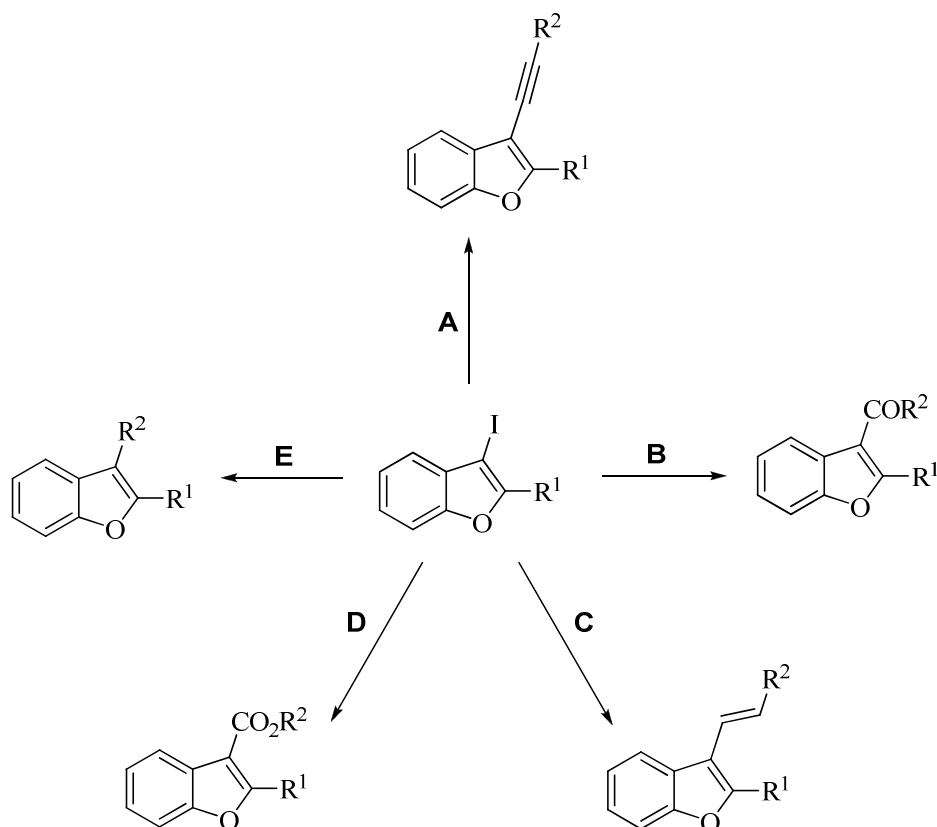
Esquema 9

No que diz respeito ao mecanismo (Esquema 10), os autores sugerem que a reação entre $\text{I(coll)}_2\text{PF}_6$ e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ leva à formação do iodônio ativo **31** o qual coordena com a tripla ligação formando o íon iodônio **I**. Após, o ataque *anti* do oxigênio nucleofílico ao alquino forma o intermediário **II** o qual sofre perda do grupo etoxietila fornecendo o 3-iodobenzofurano. Por fim, os íons oxônio **III** e **V** são capturados pela 2,4,6-colidina para formar os sais **32** e **33**.



Esquema 10

A construção de heterociclos, particularmente benzo[*b*]furanos, via iodociclicização 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 sais de paládio (Esquema 11).¹⁷



Método A: (Sonogashira): PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (3 mol%), Et₂NH, alquino (1,2 eq.), DMF, 50 °C.

Método B: (Suzuki carbonilativa): CO (1 atm), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), K₂CO₃ (3,0 eq.), NaI (3,0 eq.), ácido borônico (1,1 eq.), anisol, 80 °C.

Método C: (Heck): Pd(OAc)₂ (5 mol%), *n*-Bu₄NI (1,0 eq.), Na₂CO₃ (2,5 eq.), alqueno (1,2 eq.), DMF, 80 °C.

Método D: (Carboalcoxilação): CO (1 atm), Pd(OAc)₂ (3 mol%), dppf (5 mol%), TEA (2,0 eq.), R²OH (1,5 eq.), DMF, 70 °C.

Método E: (Suzuki-Miyaura): Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), KOH (3,0 eq.), ácido borônico (1,5 eq.), tolueno/EtOH/H₂O (20/5/1), refluxo.

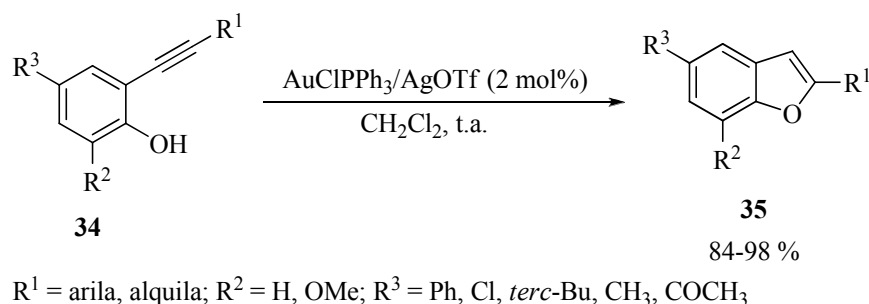
Esquema 11

¹⁷ Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.

2.1.2 Ciclização eletrofílica mediada por metais de transição

Dentre as muitas metodologias sintéticas existentes, reações de ciclização eletrofílica intramolecular de substratos acíclicos catalisadas por metais de transição mostram-se como um caminho eficiente para a construção de heterociclos sob condições brandas.¹⁸ Normalmente, estes processos envolvem a formação de complexos π -alquinílicos entre o metal e a tripla ligação que é ativada para um ataque nucleofílico posterior.¹⁹ Esta metodologia vem sendo aplicada para a síntese de benzo[*b*]furanos utilizando-se metais como paládio, platina, cobre, ouro e ferro.

Um exemplo de ciclização eletrofílica mediada por metais de transição para a síntese de benzo[*b*]furanos foi descrita por Zhang e colaboradores.²⁰ Neste trabalho, os *o*-alquinilfenóis, na presença de quantidades catalíticas de ouro, forneceram os produtos de ciclização **35** em excelentes rendimentos (Esquema 12). A metodologia possibilitou o uso de substituintes alquila e arila ligados diretamente à tripla ligação e diferentes substituintes ligados ao anel aromático do fenol.



Esquema 12

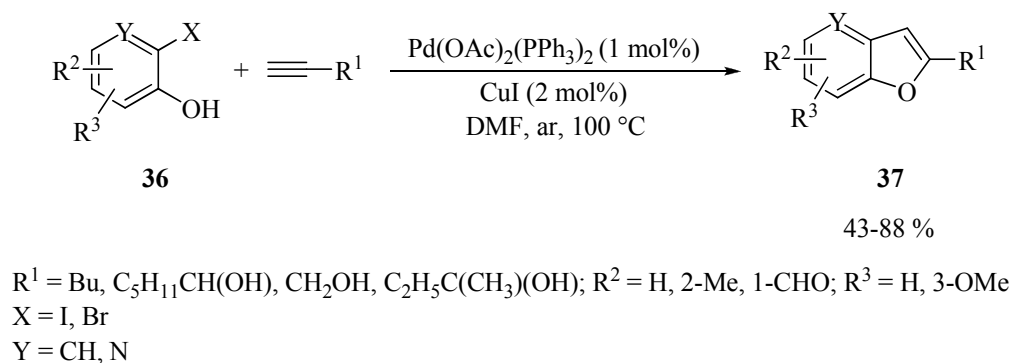
A síntese de benzo[*b*]furanos via acoplamento de Sonogashira e ciclização 5-*endo*-dig sequenciais catalisadas por cobre e/ou paládio é atrativa, uma vez que não é necessária a preparação dos substratos alquinílicos requeridos, o que leva a uma economia de custos, tempo e trabalho.

¹⁸ (a) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127 (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.

¹⁹ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

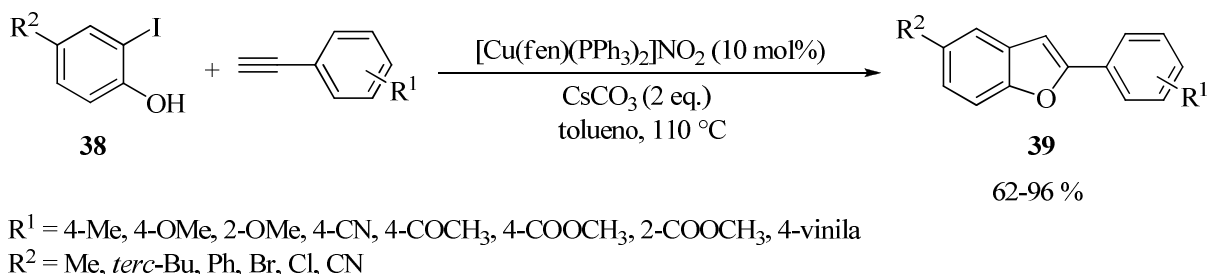
²⁰ Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.

Cacchi e colaboradores²¹ fizeram uso da metodologia de acoplamento/ciclização em sequência quando descreveram a síntese dos 2-alkilbenzo[*b*]furanos **37** pela reação de 2-halofenóis **36** com alquinos terminais na presença de quantidades catalíticas de sais de paládio e cobre (Esquema 13). Através deste protocolo, os produtos foram obtidos em moderados a bons rendimentos.



Esquema 13

Anos depois, o processo de alquinição/ciclização *in situ* foi utilizado para a síntese de 2-arylbenzo[*b*]furanos pela reação de *o*-iodofenóis **38** com triplas terminais catalisada por cobre, na ausência de sais de paládio (Esquema 14).²² O protocolo desenvolvido tolerou uma variedade de grupos funcionais ligados ao anel aromático da tripla ligação, o que pode ser útil para futuras funcionalizações do benzo[*b*]furano.

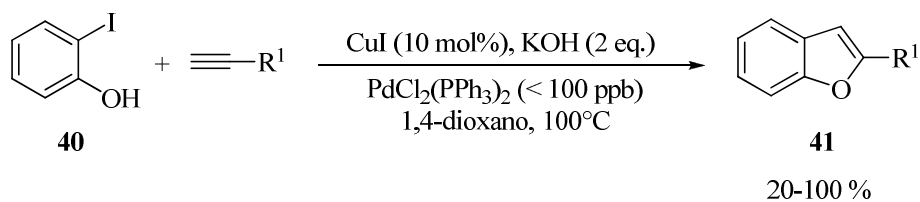


Esquema 14

²¹ (a) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280.

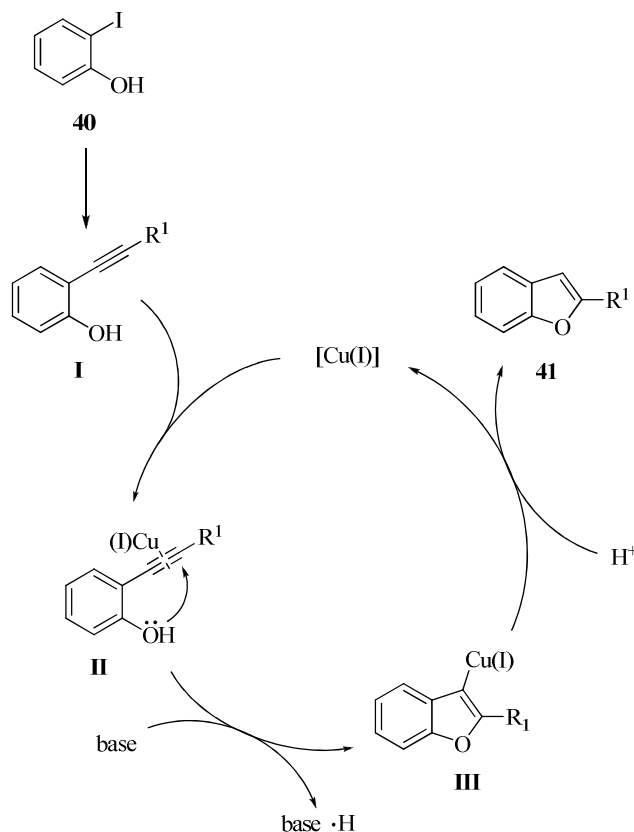
²² Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.

Recentemente, 2-iodofenóis e alquinos terminais foram novamente utilizados como precursores de benzo[*b*]furanos pelo processo de alquinilação/ciclização *in situ*.²³ O uso de CuI e KOH, em 1,4-dioxano como solvente, à 100 °C, forneceu os produtos **41** em altos rendimentos (Esquema 15). Investigações revelaram que uma quantidade contaminante de PdCl₂(PPh₃)₂ presente no iodeto de cobre é responsável pelo sucesso do acoplamento inicial.



R¹ = Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, Bu, (CH₂)₅CH₃, *tert*-Bu, CH₂OPh, CH₂NHPh, CH₂OH

Esquema 15



Esquema 16

²³ Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 713.

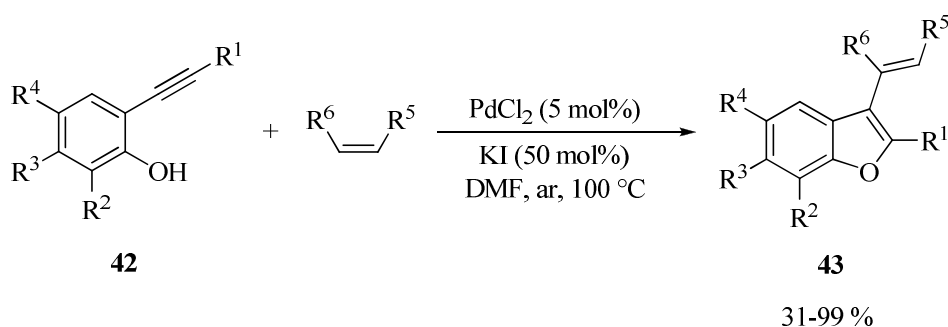
O mecanismo para as reações de ciclização eletrofílica 5-*endo*-dig promovidas por metais de transição ocorre em três etapas (Esquema 16):

1ª Etapa: Complexação do metal com a tripla ligação formando o intermediário **II**.

2ª Etapa: Ataque nucleofílico do heteroátomo à tripla ligação ativada fornecendo o intermediário **III**.

3ª Etapa: Protonólise do intermediário **III** levando ao produto **41** e regenerando a espécie catalítica.

Uma metodologia versátil para a obtenção de benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados envolvendo ciclização 5-*endo*-dig intramolecular/acoplamento do tipo Heck *one pot*, foi descrita em 2009, por Martinez e colaboradores.²⁴ O uso de vários 2-alquinilfenóis e alquenos diferentemente substituídos levou aos 3-(1-alquênil)benzofuranos em rendimentos que variaram de moderados a bons, utilizando-se quantidades catalíticas de paládio (Esquema 17).



R¹ = C₆H₁₃, 4-CH₃C₆H₄, 4-CO₂EtC₆H₄; R² = H, *terc*-Bu; R³ = H, C(Me)₂CH₂CH₂C(Me)₂
 R⁴ = H, *terc*-Bu, CO₂Me, C(Me)₂CH₂CH₂C(Me)₂
 R⁵, R⁶ = H, CO₂Bu, Me, CO₂Me, COMe, CONH₂, CN, SO₂Me, Ph, (CH₂)₃C(O), (CH₂)₂CO

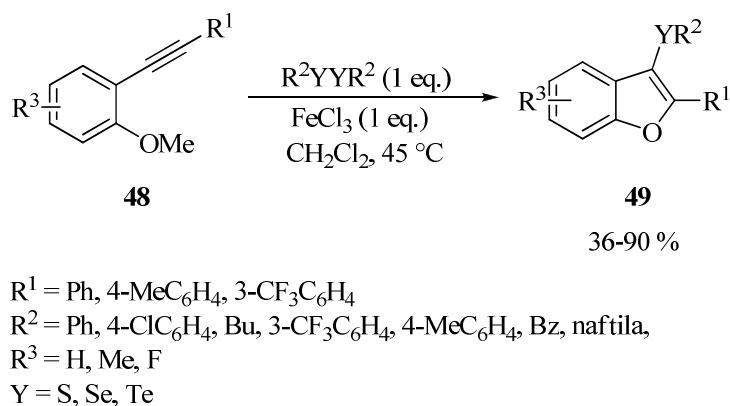
Esquema 17

A ciclização intramolecular de 2-alquiniléteres acompanhada pela migração do grupo funcional R² ligado ao oxigênio também surge como uma metodologia eficiente para a síntese de benzofuranos altamente funcionalizados. Neste sentido, Fürstner e colaboradores²⁵ descreveram a ciclização intramolecular de *o*-alquiniléteres catalisada por PtCl₂ seguida de carboxilação para a síntese de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos (Esquema 18). Esta metodologia permitiu o uso de grupos arílicos e alquílicos ligados à tripla ligação e forneceu os produtos **45** em moderados a bons rendimentos.

²⁴ Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecoechea J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.

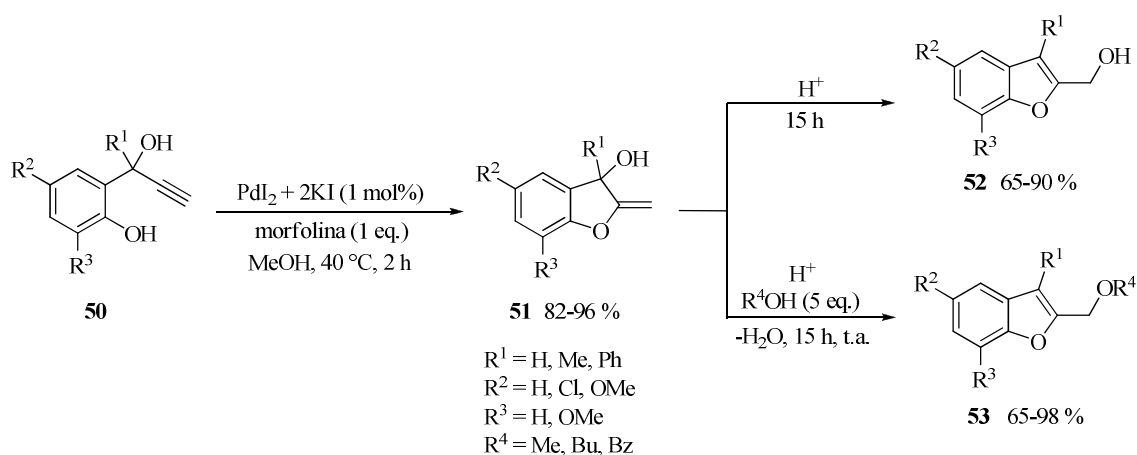
²⁵ Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

No ano de 2010, nosso grupo de pesquisa descreveu um protocolo para a síntese dos 3-calcogenobenzo[*b*]furanos **49** via ciclização intramolecular promovida por FeCl₃ e dicalcogenetos de diorganoíla, empregando os 2-alquinilanisóis **48** como substratos (Esquema 20).²⁶ A metodologia desenvolvida permitiu o uso de dissulfetos, disselenetos e diteluretos de diorganoíla como agentes ciclizantes.



Esquema 20

Ainda, Gabriele e colaboradores²⁷ relataram a síntese de 2-hidroximetilbenzo[*b*]furanos e 2-alcóximetilbenzo[*b*]furanos em duas etapas a partir de 2-(1-hidroxiprop-2-ínil)fenóis (Esquema 21).



Esquema 21

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

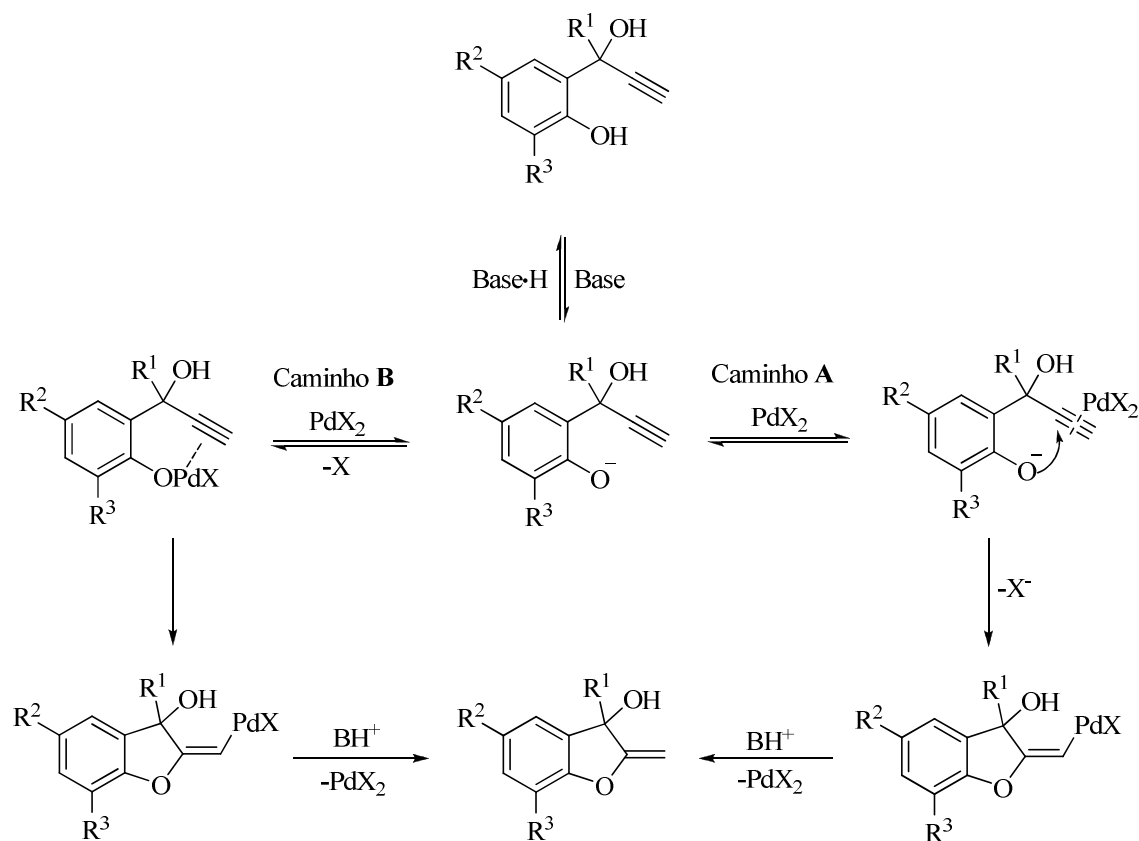
²⁷ Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7336.

Em uma primeira etapa, a ciclização 5-*exo*-dig de 2-(1-hidroxi-2-prop-1-ínil)fenóis **50**, catalisada por paládio, sob condições básicas, forneceu os 2-metileno-2,3-dihidrobenzofurano-3-óis **51**. Em uma segunda etapa, a isomerização de **51** catalisada por ácido ou a substituição nucleofílica de **51** com álcoois levou aos 2-hidroxi-3-metilbenzo[*b*]furanos **52** e 2-alcóximetilbenzo[*b*]furanos **53**, respectivamente. Os autores relatam que quando uma quantidade equimolar de morfolina foi utilizada o substrato **50** teve 100% de conversão e o produto **51** foi isolado em 98% de rendimento, sugerindo que a desprotonação da hidroxila do fenol é necessária para a ocorrência da reação. Assim, os autores descrevem que a ciclização 5-*exo*-dig pode ocorrer por dois caminhos mecanísticos plausíveis (Esquema 22):

Caminho A: ataque nucleofílico intramolecular do ânion fenóxido à tripla ligação ativada pelo paládio, seguido de protonólise.

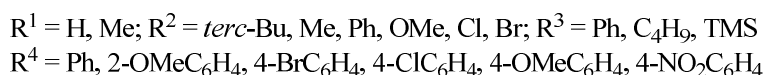
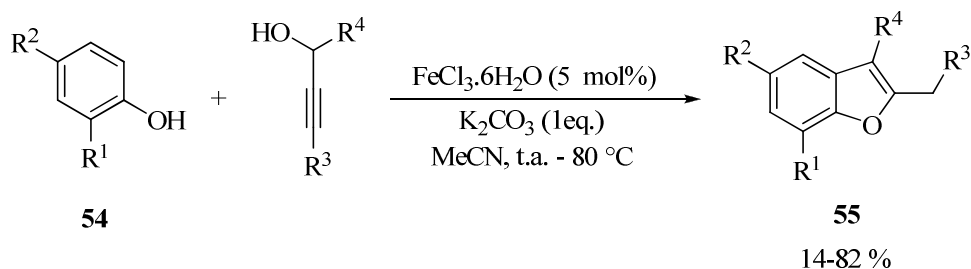
Caminho B: inserção da ligação tripla na ligação Pd-O do intermediário fenoxipaládio, seguido de protonólise.

Os autores ressaltam que não foi observada a formação do produto de ciclização 6-*endo*-dig.



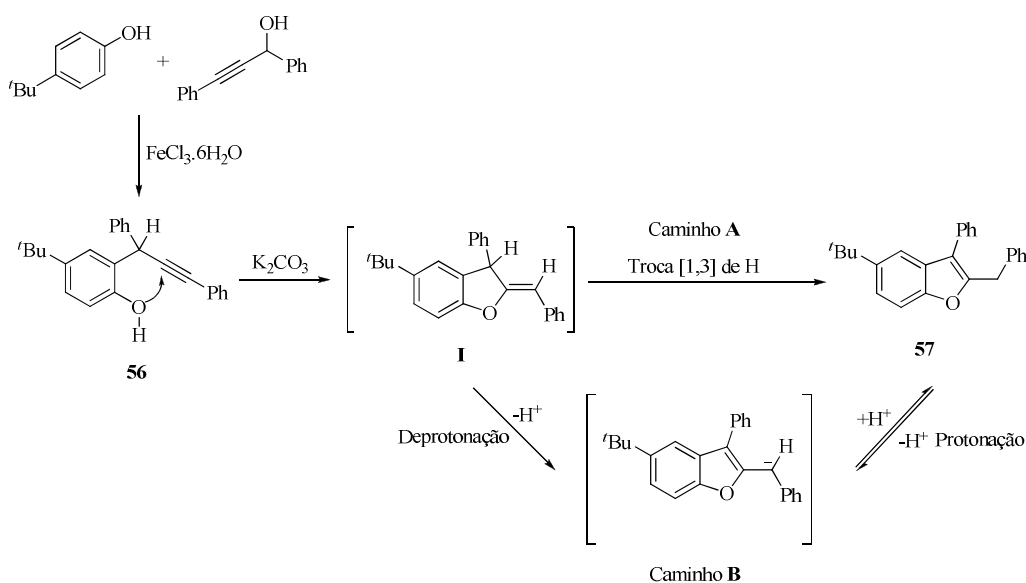
2.2 Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização intramolecular promovida por base

Benzofuranos polissubstituídos podem ser obtidos eficientemente pela reação de fenóis com álcoois propargílicos secundários na presença de quantidades catalíticas de tricloreto de ferro hexahidratado e carbonato de potássio (Esquema 23).²⁸



Esquema 23

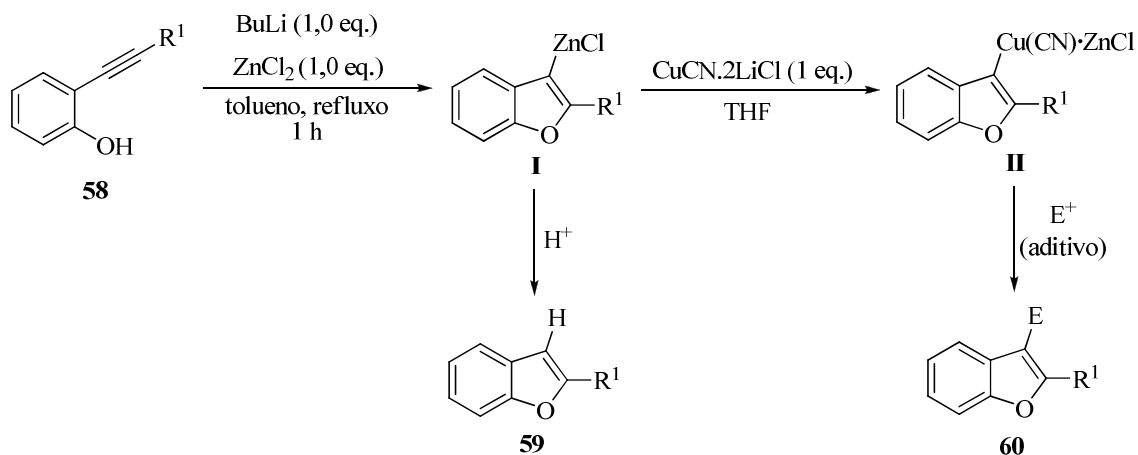
O mecanismo proposto (Esquema 24) inicia-se com a reação de Friedel-Crafts entre o fenol e o álcool propargílico catalisada por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, formando **56**. Após, a ciclização 5-*exo*-dig intramolecular, auxiliada pela base, leva à formação do intermediário **I**. A partir de **I** o produto é formado através de uma troca de hidrogênio intramolecular do tipo 1,3 (caminho **A**) ou por um mecanismo de deprotonação/protonação (caminho **B**).



Esquema 24

²⁸ Yuana, F.-Q.; Hana, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 537.

A ciclização intramolecular 5-*endo*-dig de 2-alquinil fenóis promovida por base e posterior captura com eletrófilos também é uma metodologia eficiente para a síntese de benzo[*b*]furanos diferentemente substituídos.²⁹ Inicialmente, a reação dos 2-alquinil fenóis **58** com BuLi e ZnCl₂ forma o intermediário de zinco **I**. Após, a transmetalização de **I** com a espécie de cobre produz o cuprato **II** o qual reage com diferentes eletrófilos levando a uma variedade de benzo[*b*]furanos 2,3 dissustituídos **60**.



Esquema 25

2.3 Síntese de benzo[*b*]furanos via reação de carbociclização intramolecular

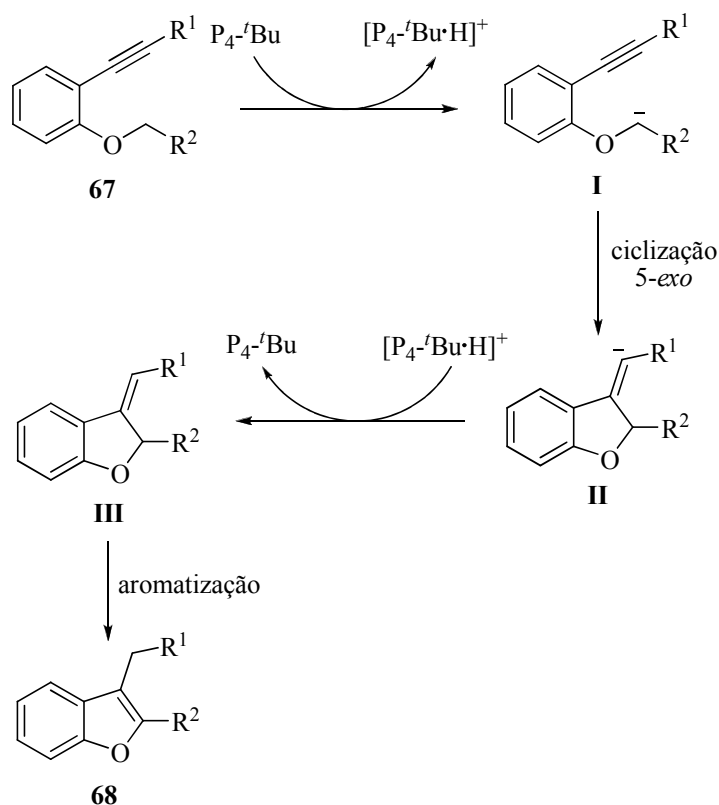
Como já foi apresentado, a ciclização intramolecular de *o*-alquinil fenóis ou *o*-alquinil éteres com formação de ligação carbono-oxigênio (C-O) é uma das metodologias mais simples e eficientes para a síntese de benzofuranos. No entanto, a síntese do núcleo benzo[*b*]furano através da ciclização intramolecular envolvendo a formação de ligação carbono-carbono (C-C) é menos explorada.

Neste sentido, Kraus e colaboradores³⁰ descreveram uma metodologia para a síntese de benzo[*b*]furanos via carbociclocondensação de *o*-arilmetoxi benzaldeídos **61** promovida por base (Esquema 26). Uma quantidade equimolar do fosfaseno P₄-*tert*-Bu foi utilizada como base fornecendo os produtos **62** em moderados a bons rendimentos.

²⁹ Nakamura, M.; Iliés, L.; Otsubo, S.; Nakamura E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803.

³⁰ Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409.

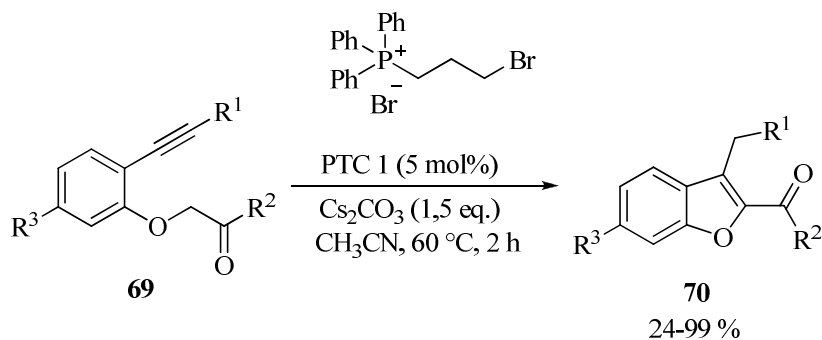
O mecanismo proposto (Esquema 29) sugere a desprotonação de **67** pela base formando o ânion **I**. Após, a ciclização intramolecular 5-*exo* de **I** leva à formação do ânion vinílico **II** o qual é protonado gerando o intermediário **III** e regenerando a base para o ciclo catalítico. Por fim, a aromatização de **III** leva ao benzofurano **68**.



Esquema 29

Uma variedade de benzo[*b*]furanos substituídos puderam ser sintetizados pela reação de *o*-(1-alkinilfenoxi)-1-feniletanonas com base por um processo de carbociclicação envolvendo catálise de transferência de fase (Esquema 30).³² Foram obtidos altos rendimentos na presença de substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático ligado à tripla ligação. Os resultados indicaram um decréscimo nos rendimentos na presença de grupos alquílicos ligados diretamente à tripla ligação.

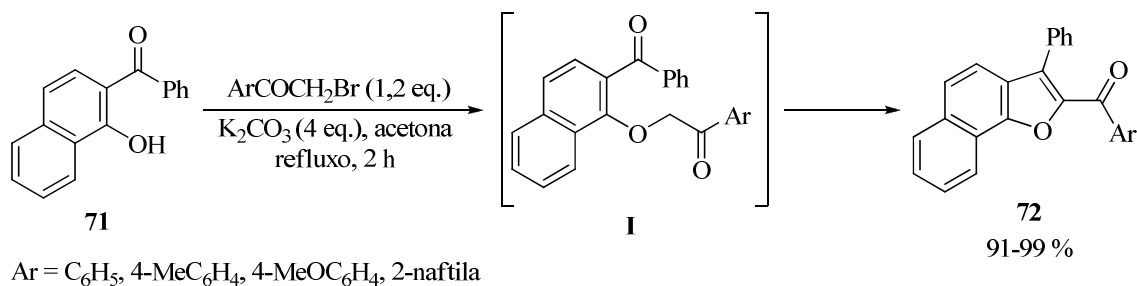
³² Hu, J.; Wu, L.-Y.; Wang, X.-C.; Hu, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, X.-Y.; Yang, S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 351.



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{TMS}, \text{H}, \text{Pr}, \text{CH}_2(\text{OH}), \text{CH}_2(\text{OTHP}), \text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3), \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$
 $\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{CH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_3; \text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}$

Esquema 30

Nafto[1,2-*b*]furanos também puderam ser sintetizados de maneira eficiente a partir de *o*-alcoixibenzoilnaftalenos por um processo de carbociclocondensação catalisado por carbonato de potássio (Esquema 31). Inicialmente, a reação dos *o*-hidroxibenzoilnaftalenos com haletos alquílicos, na presença de K_2CO_3 em acetona, gera o intermediário **I**. Após, a ciclização intramolecular de **I** seguido de desidratação forma os produtos **72** em altos rendimentos.³³



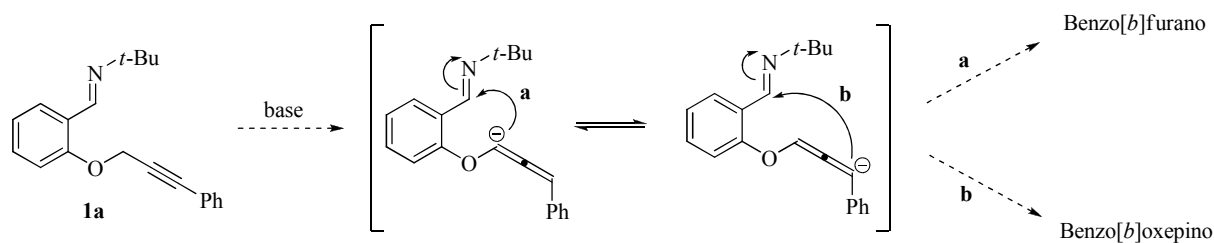
Esquema 31

³³ Park, K. K.; Jeong, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Carbociclos e heterociclos podem ser obtidos efetivamente através de reações de carbociclicação de espécies insaturadas, particularmente alquenos e alquinos.³⁴ Normalmente, tais reações empregam metais de transição³⁵ e, deste modo, metodologias empregando base, na ausência de metais de transição, surgem como uma alternativa para a síntese de heterociclos ou carbociclos via formação de ligação C-C.³⁶

Neste contexto, o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos heterocíclicos³⁷ fez com que voltássemos nossa atenção ao substrato **1a** como um precursor potencial para a síntese de *O*-heterociclos via um processo de carbociclicação promovido por base (Esquema 32).



A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho.

³⁴ (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.

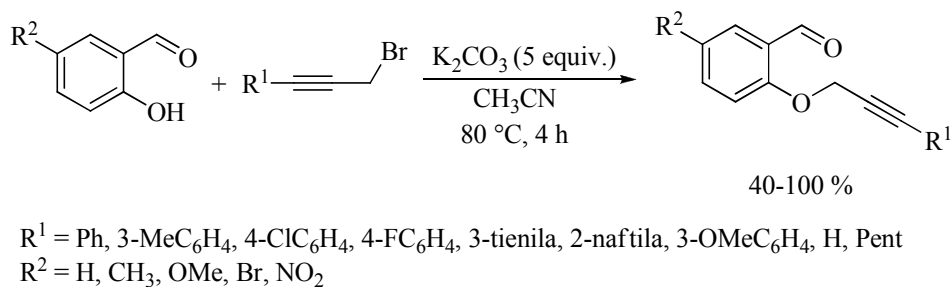
³⁵ (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan R. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635. (b) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10271.

³⁶ (a) Freeman, F.; Lu, H.; Zeng, Q. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4350. (b) Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248. (c) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1529.

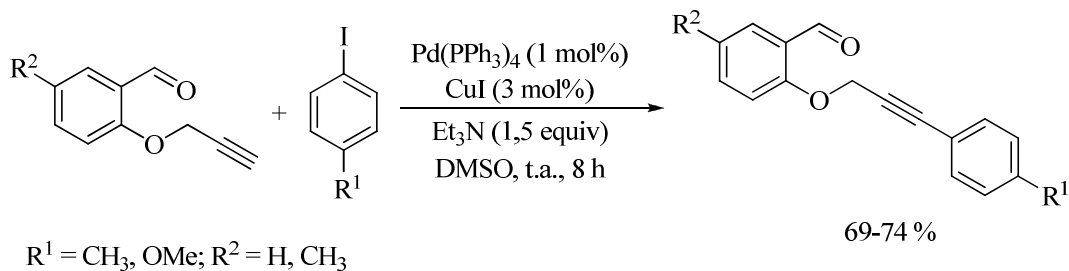
³⁷ (a) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4983. (b) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936. (c) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 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.

3.1 Síntese dos 2-imino éteres fenil propargílicos

Primeiramente, os benzaldeídos requeridos foram preparados pela reação de derivados do salicilaldeído com diferentes brometos propargílicos (Esquema 33) ou por reação de acoplamento do tipo Sonogashira (Esquema 34).

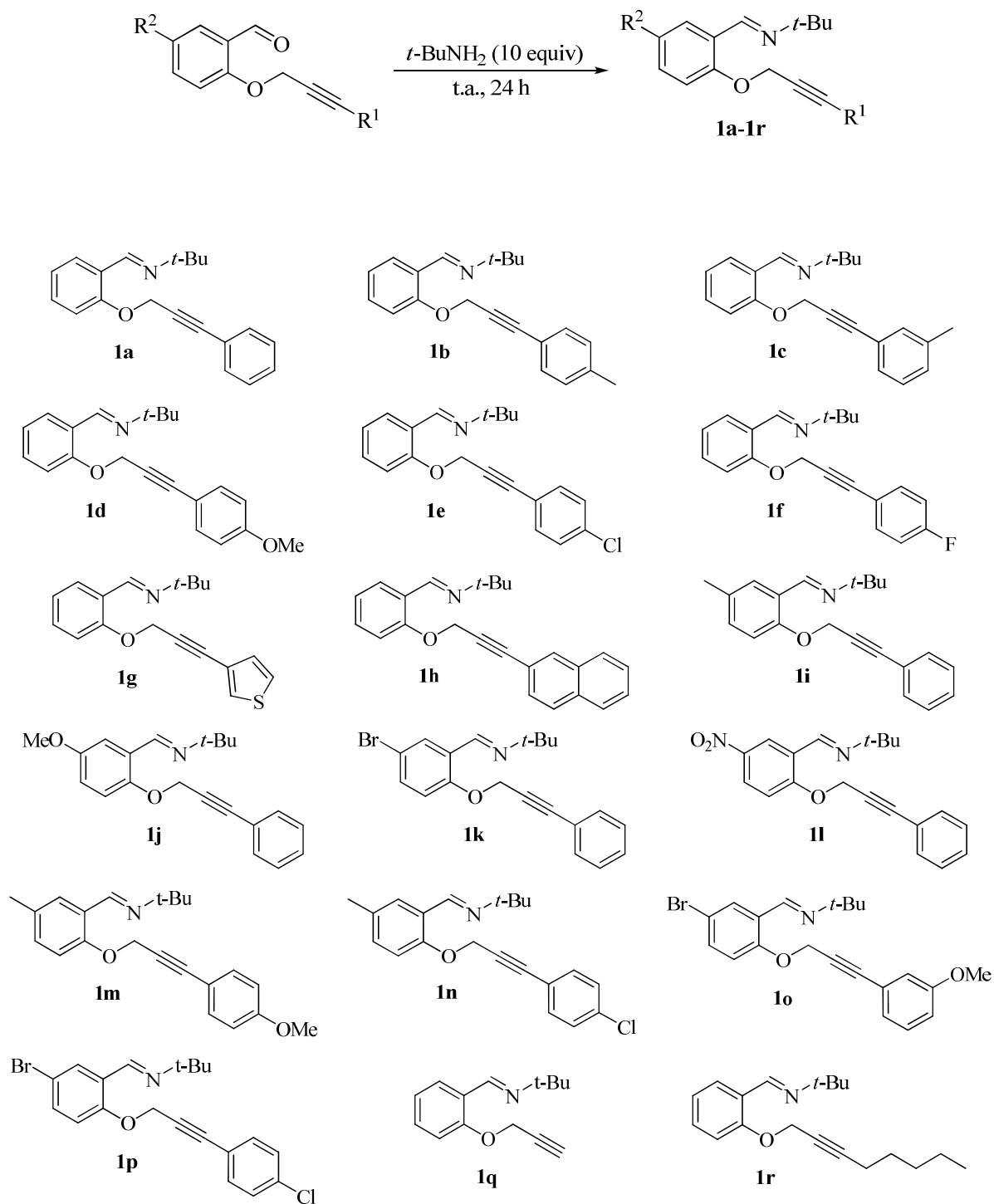


Esquema 33



Esquema 34

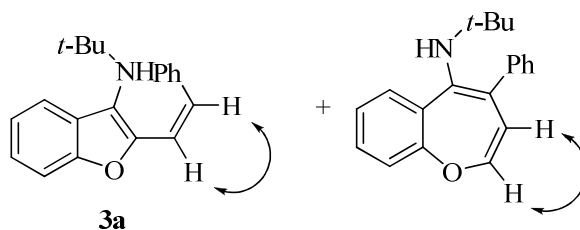
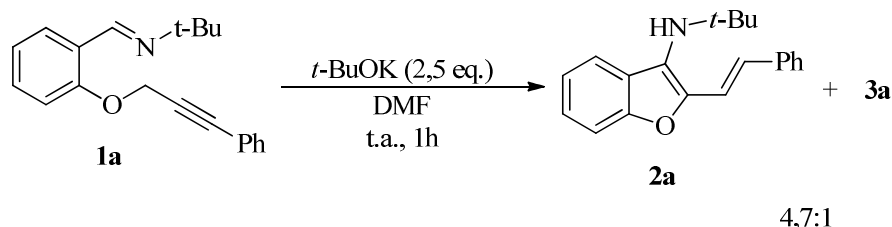
Após, os 2-imino éteres fenil propargílicos **1a-1r** foram obtidos pela reação dos benzaldeídos previamente preparados com *t*-BuNH₂ (Esquema 35) e submetidos à reação de carbociclicação sem prévia purificação.



Esquema 35

3.2 Otimização das condições reacionais para a reação de carbociclicização

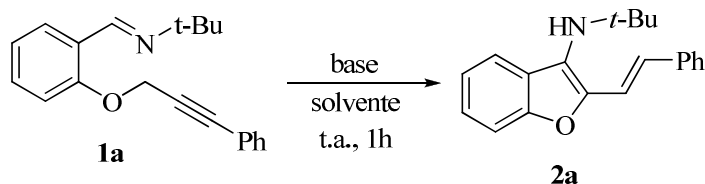
Em posse dos materiais de partida, realizou-se uma reação teste empregando-se **1a** como substrato, *t*-BuOK como base e DMF como solvente à temperatura ambiente. Após 1 hora de reação, observou-se total consumo do substrato **1a** e a formação de dois produtos. Uma análise de RMN ¹H do bruto da reação foi realizada indicando a formação dos produtos de carbociclicização **2a** e **3a** em uma proporção de 4,7:1, respectivamente (Esquema 36). Após purificação, o benzo[*b*]furano **2a** foi obtido em um rendimento de 50 % e teve sua estrutura confirmada por análise de raios-X (Figura 9). O espectro de RMN ¹H da mistura de **2a** e **3a** mostrou dois dubletos em 6.60 e 6.52 ppm com constante de acoplamento de 12 Hz referentes ao composto **3a**, que indica a estereoquímica *cis* de hidrogênios vinílicos. Baseado neste resultado tanto o benzo[*b*]furano de configuração *Z* quanto o benzo[*b*]oxepino poderiam ser o produto **3a** (Esquema 37). Outros experimentos de RMN e, em particular, o experimento de HMQC confirmou o produto **3a** como sendo o benzo[*b*]furano de configuração *Z*.



Após este resultado preliminar, partiu-se para o estudo de otimização das condições para a reação de carbociclicização utilizando-se **1a** como substrato padrão (Tabela 1).

Num primeiro momento, foi observado o comportamento da reação frente a diferentes solventes. Analisando-se a Tabela 1, pode-se observar que a utilização de DMF, DMSO ou THF como solventes forneceu **2a** em rendimentos satisfatórios (Tabela 1, Linhas 1-3). No entanto, quando dioxano, *t*-BuOH, MeOH, H₂O, CH₂Cl₂, hexano ou tolueno foram empregados como solventes o produto **2a** não foi obtido (Tabela 1, Linhas 4-10).

Tabela 1. Otimização das condições de reação^a



(Continua)

#	Base	Solvente	2a:3a no Bruto da Reação	Rendimento (%) ^b
1	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	DMF	4,7:1 ^c	50
2	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	DMSO	4:1 ^c	60 (10:1) ^c
3	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	THF	6:1 ^c	81 (6,6:1) ^c
4	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	Dioxano	-	-
5	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	<i>t</i> -BuOH	-	-
6	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	MeOH	-	-
7	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	H ₂ O	-	-
8	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	CH ₂ Cl ₂	-	-
9	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	Hexano	-	-
10	<i>t</i> -BuOK (2,5 eq.)	Tolueno	-	-
11	<i>t</i> -BuOK (3,0 eq.)	THF	4:1 ^c	85 (4:1) ^c
12	<i>t</i>-BuOK (2,0 eq.)	THF	4:1^c	75
13	<i>t</i> -BuOK (1,0 eq.)	THF	4,2:1 ^c	63

14	<i>t</i> -BuOK(0,5 eq.)	THF	5:1 ^c	69 (6,5:1) ^c
15	<i>t</i> -BuOK(0,2 eq.)	THF	4,5:1 ^c	59 (5,7:1) ^c
16^d	<i>t</i> -BuOK (2,0 eq.)	THF	6,3:1 ^c	73 (12:1) ^c
17	K ₂ CO ₃ (2,0 eq.)	THF	-	- ^e
18	NaH (2,0 eq.)	THF	-	- ^e
19	KOH (2,0 eq.)	THF	-	- ^e
20	Cs ₂ CO ₃ (2,0 eq.)	THF	-	- ^e
21	Et ₃ N (2,0 eq.)	THF	-	- ^e

^a Reações foram realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1a**, 2,5 equivalentes de base e 3 mL de solvente à temperatura ambiente por 1 hora.

^b Rendimento dos produtos isolados.

^c Proporção *E*:*Z* determinada por RMN ¹H.

^d Tempo reacional de 24 horas.

^e Não foi observada formação dos produtos mesmo após 4 horas de reação.

Tomando-se THF como solvente ótimo, investigou-se a quantidade de base ideal para a reação. O aumento da quantidade de *t*-BuOK de 2,5 para 3,0 equivalentes não levou a um acréscimo no rendimento (Tabela 1, Linha 11). A redução da quantidade de *t*-BuOK de 2,5 para 2,0 equivalentes forneceu o produto **2a** em um rendimento de 75 % (Tabela 1, Linha 12). A utilização de uma quantidade de base inferior a 2,0 equivalentes levou a um decréscimo dos rendimentos (Tabela 2, Linhas 13-15). Estes resultados mostram que a quantidade ideal de base para a reação de carbociclicização é de 2,0 equivalentes.

O tempo também foi um parâmetro avaliado sendo que o aumento do tempo reacional não foi eficiente para a reação (Tabela 1, Linha 16).

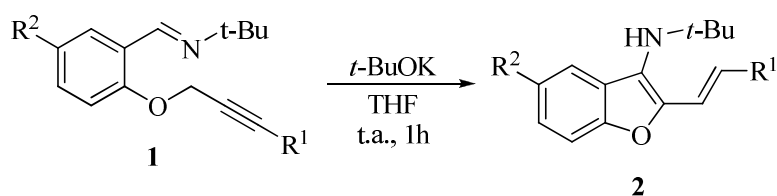
Ainda, diferentes bases, tais como K₂CO₃, NaH, KOH, Cs₂CO₃, e Et₃N, foram testadas para a reação, porém nenhuma delas levou à formação de **2a** (Tabela 1, Linhas 17-21).

Após uma análise detalhada dos experimentos realizados, considerou-se como condição ideal para a reação de carbociclicização o uso de 2,0 equivalentes de *t*-BuOK, THF como solvente à temperatura ambiente.

3.3 Reações de carbociclização de 2-imino éteres fenil propargílicos promovidas por *t*-BuOK

Em posse da condição ideal para a reação, estendeu-se a mesma para uma série de 2-imino éteres fenil propargílicos **1b-r**, previamente preparados. Os resultados são demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Reações de carbociclização de diferentes 2-imino éteres fenil propargílicos **1a-r** promovidas por *t*-BuOK^a



(Continua)

#	Substrato	Produto	Rendimento (%) ^b
1			75
2			62
3			63
4			67

Tabela 2. Reações de carbociclicização de diferentes 2-imino éteres fenil propargílicos **1a-1r** promovidas por *t*-BuOK^a

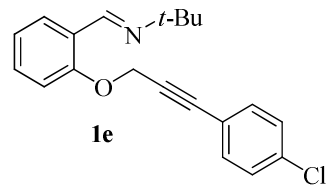
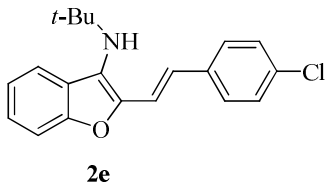
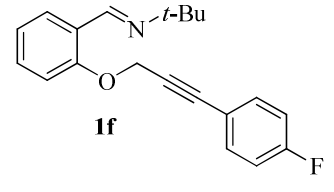
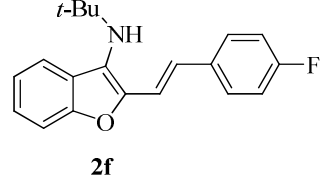
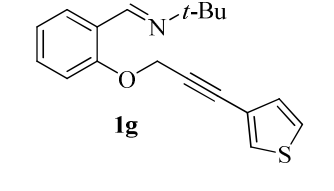
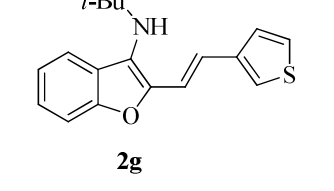
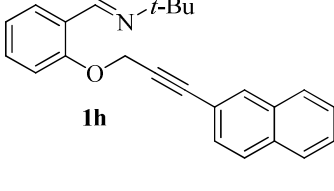
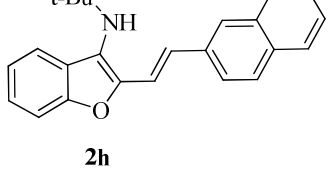
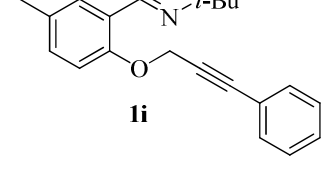
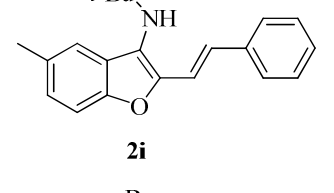
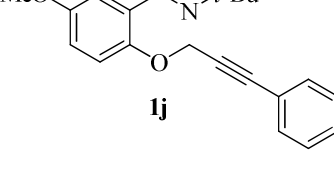
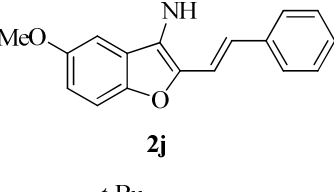
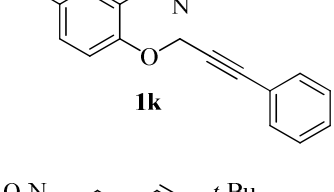
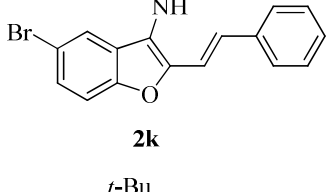
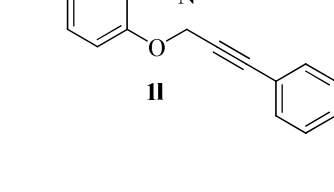
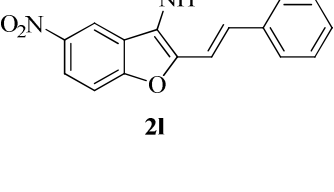
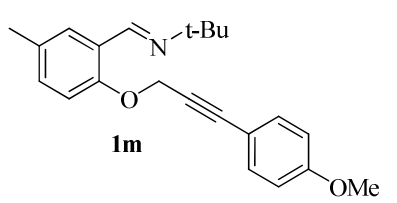
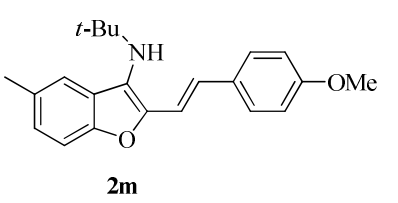
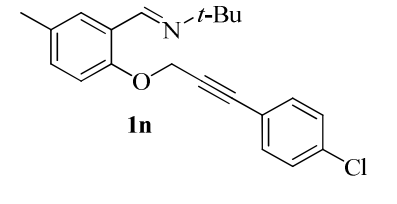
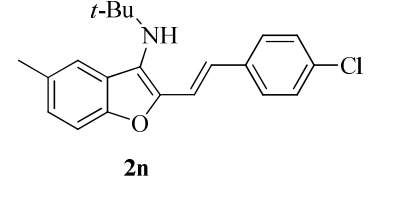
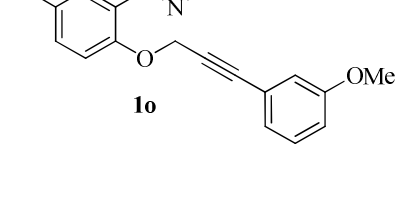
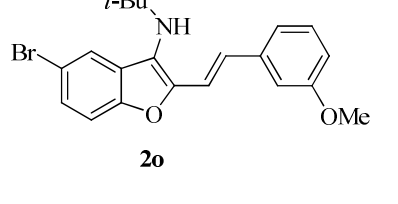
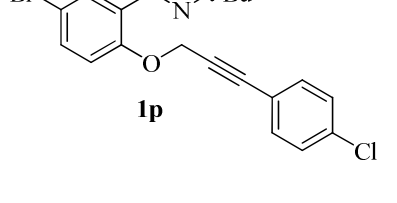
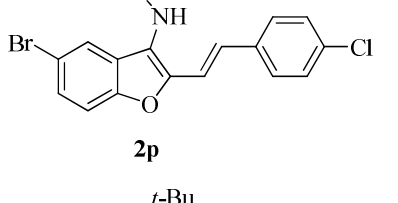
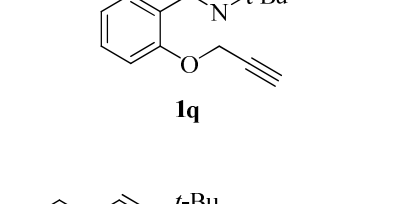
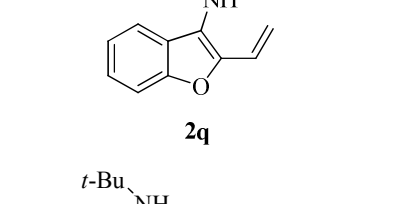
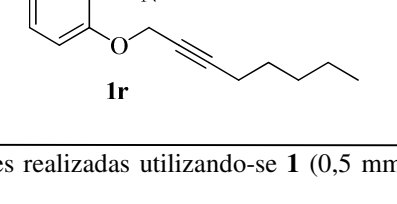
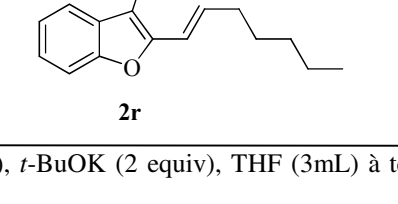
		(Continuação)	
5			60
6			72 (2:1) ^c
7			57
8			60
9			75 (5,2:1) ^c
10			73 (3,7:1) ^c
11			74 (4,8:1) ^c
12			40 (3,4:1) ^c

Tabela 2. Reações de carbociclização de diferentes 2-imino éteres fenil propargílicos **1a-1r** promovidas por *t*-BuOK^a

		(Conclusão)	
13	 <p>1m</p>	 <p>2m</p>	61
14	 <p>1n</p>	 <p>2n</p>	77 (3:1) ^c
15	 <p>1o</p>	 <p>2o</p>	62 (15:1) ^c
16	 <p>1p</p>	 <p>2p</p>	85 (3,6:1) ^c
17	 <p>1q</p>	 <p>2q</p>	84 ^d
18	 <p>1r</p>	 <p>2r</p>	- ^e

^a Reações realizadas utilizando-se **1** (0,5 mmol), *t*-BuOK (2 equiv), THF (3mL) à temperatura ambiente por 1 hora.

^b Rendimentos dos produtos isolados.

^c Proporção *E*:*Z* determinada por RMN ¹H.

^d Reação realizada sob refluxo.

^e O produto não foi obtido.

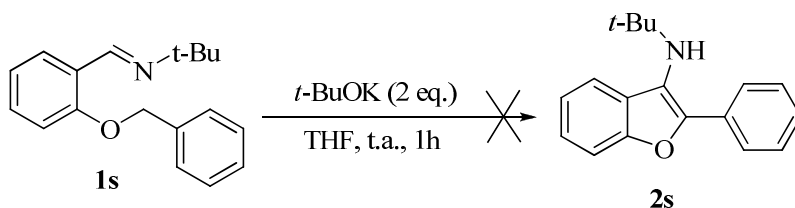
Analisando-se a Tabela 2, é possível observar que a reação procedeu de maneira satisfatória para uma variedade de 2-imino éteres fenil propargílicos diferentemente substituídos.

A reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos provenientes dos substituintes do anel aromático ligado à tripla ligação. Por exemplo, o uso de grupos retiradores de elétrons, tais como -F e -Cl, e doadores de elétrons, tais como -Me, -OMe ligados ao anel aromático forneceram os produtos em rendimentos semelhantes (Tabela 2, Linhas 2-6). No entanto, a sensibilidade da reação aos efeitos eletrônicos dos grupamentos ligados ao anel aromático da imina foi evidenciada pelo baixo rendimento obtido na presença do grupo retirador -NO₂ em contraste ao alto rendimento obtido na presença do grupo doador -OMe (Tabela 2, Linhas 10 e 12).

O produto **2h** foi obtido em um rendimento satisfatório de 60% na presença do grupamento volumoso naftila ligado à tripla ligação (Tabela 2, Linha 8). Além disso, o substrato **1g**, contendo um anel heteroaromático ligado diretamente à tripla ligação, forneceu o produto de ciclização **2g** em um rendimento moderado (Tabela 2, Linha 7).

É válido destacar que, para todos os casos onde a reação de ciclização ocorreu, observou-se a formação conjunta do (*E*)-benzo[*b*]furano e do (*Z*)-benzo[*b*]furano, os quais puderam ser totalmente ou parcialmente separados por coluna cromatográfica.

Apesar dos resultados satisfatórios, a metodologia de ciclização apresentou limitação quanto ao uso de substituintes alquílicos ligados à tripla ligação. O produto de ciclização **2r** não foi obtido quando o substrato **1r**, contendo uma pentila ligada diretamente à tripla ligação, foi submetido às condições de ciclização (Tabela 2, Linha 18). Adicionalmente, o éter benzílico **1s** não reagiu frente às condições de ciclização e o benzo[*b*]furano **2s** não foi obtido (Esquema 4). Este resultado demonstra a necessidade da tripla ligação para a ocorrência da reação.



Esquema 38

3.4 Determinação estrutural do composto **2m**

A seguir, por meio da análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, será discutida a estrutura do composto **2m**.

No espectro de RMN ^1H do composto **2m** (Figura 4), pode ser observado, em um deslocamento químico de 7,44 ppm, um dubleto com constante de acoplamento de 8,7 Hz relativo a dois hidrogênios que corresponde aos hidrogênios 4 e 6 do grupamento fenila. Em 6,88 ppm está localizado outro dubleto com constante de acoplamento de 8,7 Hz relativo a dois átomos de hidrogênios o qual corresponde aos hidrogênios aromáticos 3 e 7 do anel aromático. Os hidrogênios aromáticos 13 e 16 aparecem como um multipletto integrado relativamente para 2 hidrogênios em um deslocamento químico de 7,30-7,22 ppm. O hidrogênio vinílico 9 pode ser observado como um dubleto referente a um hidrogênio com constante de acoplamento de 16,1 Hz em 6,96 ppm. Em 7,16 ppm, encontra-se outro dubleto com constante de acoplamento de 16,1 Hz relativo a 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio vinílico 8. O hidrogênio aromático 15 pode ser observado como um dubleto com constante de acoplamento de 8,5 Hz integrado relativamente para um hidrogênio em um deslocamento químico de 7,02 ppm. Os hidrogênios 1 do grupo metila ligado ao átomo de oxigênio são observados como um singletto relativo a 3 hidrogênios em 3,79 ppm. Em um deslocamento químico de 2,42 ppm, encontra-se um singletto integrado relativamente para 4 hidrogênios referente aos hidrogênios do grupo metila 18 e ao hidrogênio 19 ligado ao átomo de nitrogênio. Finalmente, em 1,26 ppm, encontra-se um singletto relativo a 9 hidrogênios correspondente aos hidrogênios alquílicos 21-23 da *terc*-butila. No experimento de correlação ^1H - ^1H COSY (Correlation Spectroscopy) (Figura 5), que mostra os acoplamentos entre átomos de hidrogênio não equivalentes, pode-se observar a correlação entre os hidrogênios 8 e 9 da dupla ligação, entre os hidrogênios 3,7 e 4,6 do anel aromático e entre os hidrogênios 15 e 16 do anel benzo[*b*]furano.

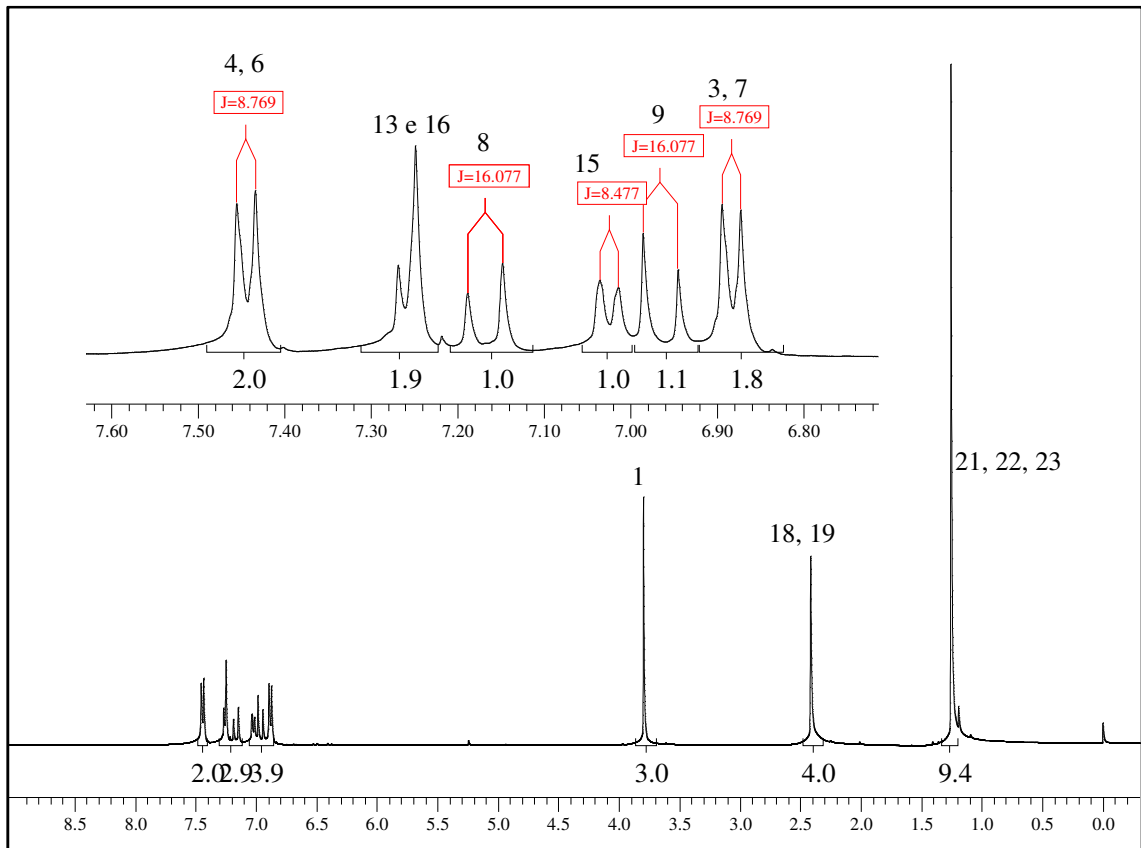
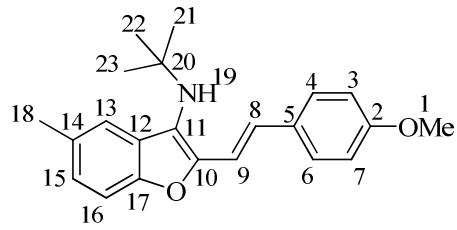


Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto **2m**

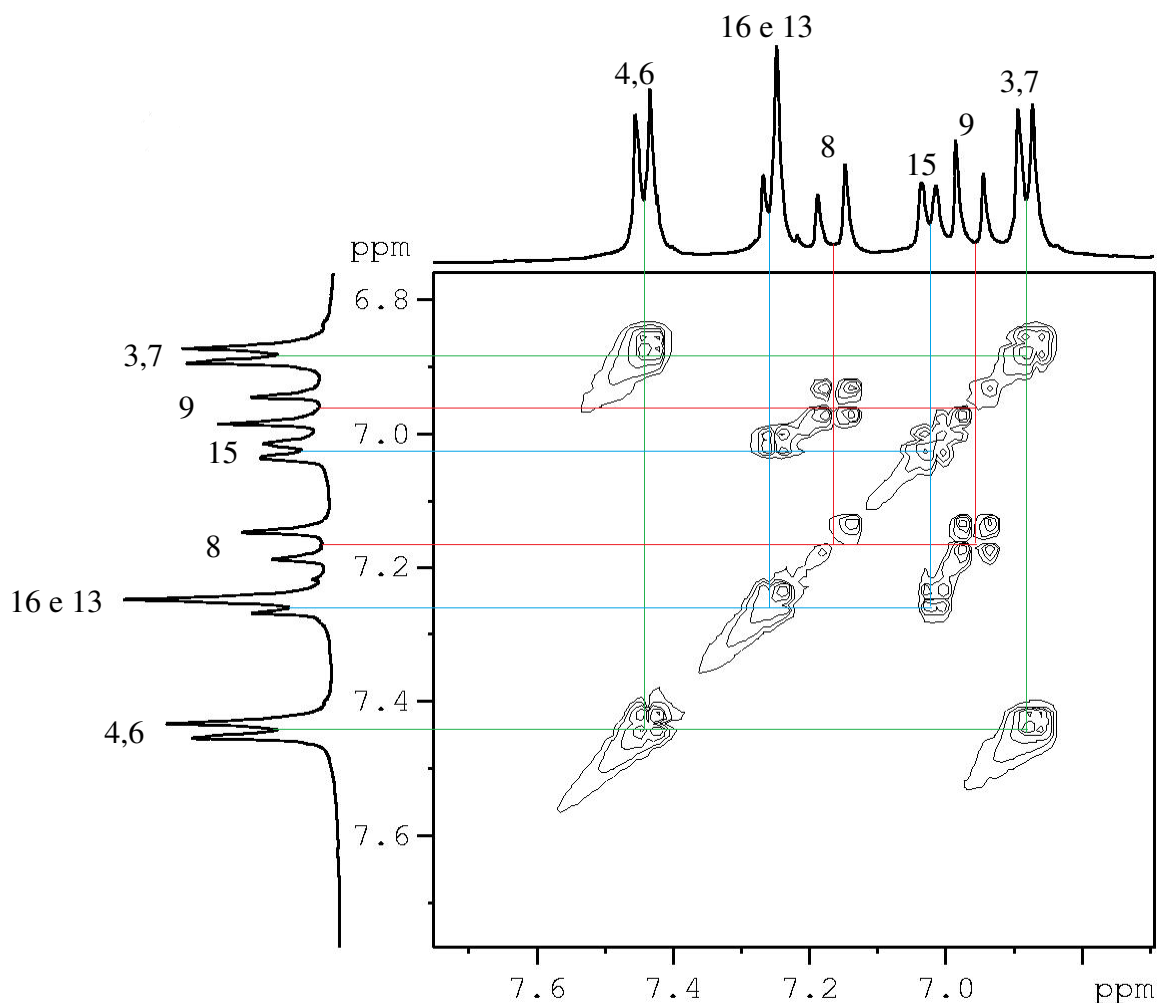


Figura 5. Expansão do espectro de COSY do composto **2m**

No espectro de RMN ^{13}C do composto **2m** (Figura 6), por sua vez, pode-se observar 18 sinais referentes aos 22 carbonos da molécula. Os carbonos quaternários 2, 10 e 17, vizinhos a átomos de oxigênio, são observados em 159,5, 149,8, e 152,0 ppm, respectivamente. Os carbonos equivalentes 4 e 6 do anel aromático são o sinal em 127,8 ppm. Em 114,3 ppm, localizam-se os sinais dos carbonos equivalentes 3 e 7 do anel aromático. Os carbonos vinílicos 8 e 9 podem ser observados nos deslocamentos químicos de 127,5 e 112,9 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos 13, 15 e 16 do anel benzofurano estão localizados em 119,3, 125,6 e 110,4 ppm, respectivamente. No deslocamento químico de 55,3 ppm, encontra-se o sinal referente ao carbono 1, ligado ao átomo de oxigênio. Em 54,4 ppm, localiza-se o sinal do carbono quaternário 20, ligado ao átomo de nitrogênio. O sinal dos carbonos equivalentes 21, 22 e 23 está em 30,6 ppm. Por fim, o sinal do carbono 18 pode ser visto em 21,3 ppm.

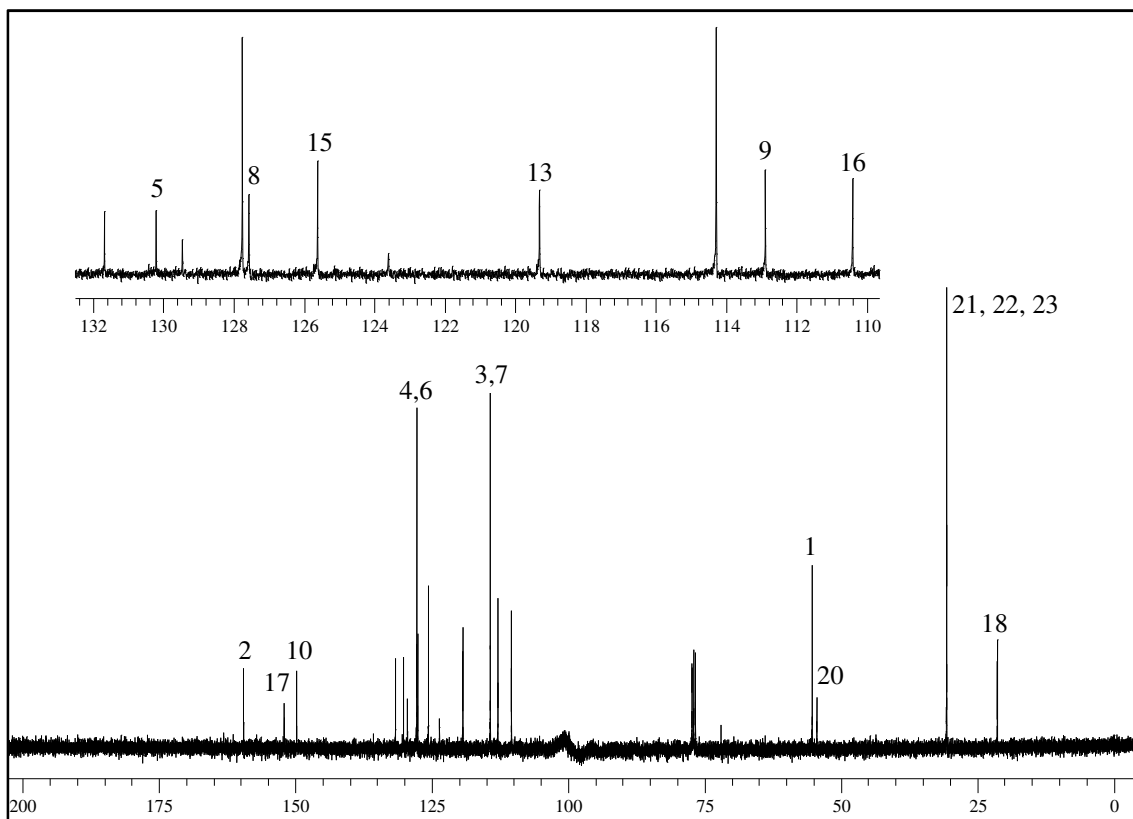
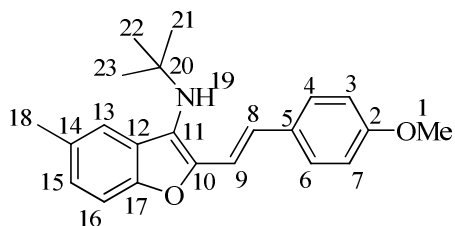


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2m**

Os hidrogênios e carbonos da molécula puderam ser atribuídos com auxílio dos experimentos de correlação ^1H - ^{13}C HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) (Figura 7), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono da mesma ligação química, e ^1H - ^{13}C HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) (Figura 8), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações químicas. No entanto, os sinais em 123,6, 131,7 e 129,5 ppm correspondentes aos carbonos quaternários 11, 12 e 14 não puderam ser atribuídos de maneira confiável por nenhuma das análises realizadas.

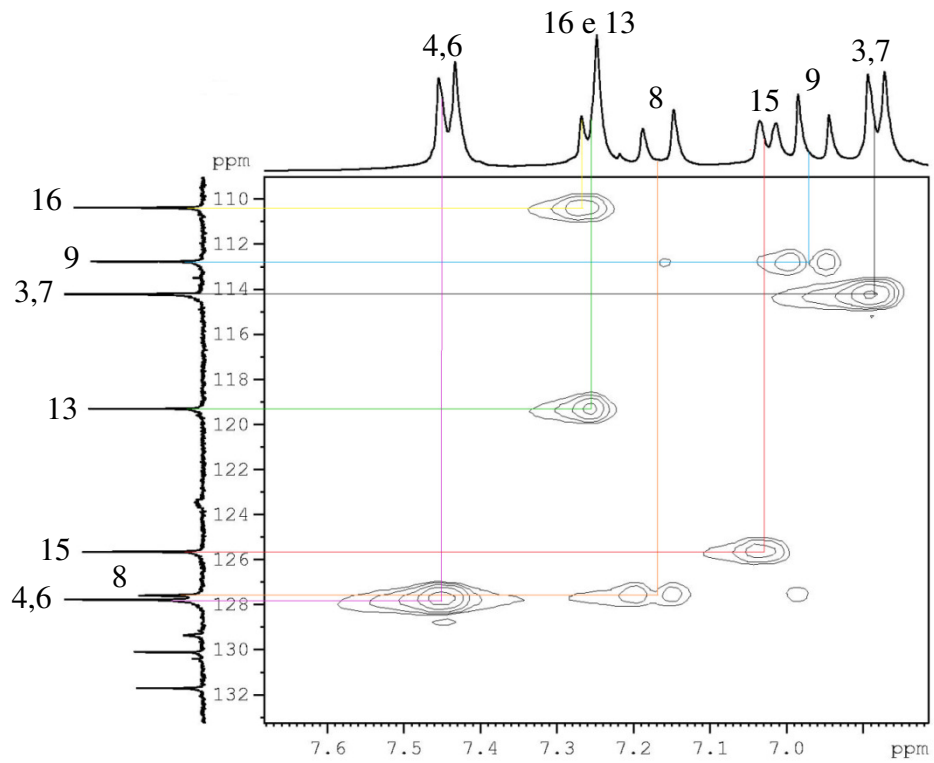


Figura 7. Expansão do espectro de HMQC do composto **2m**

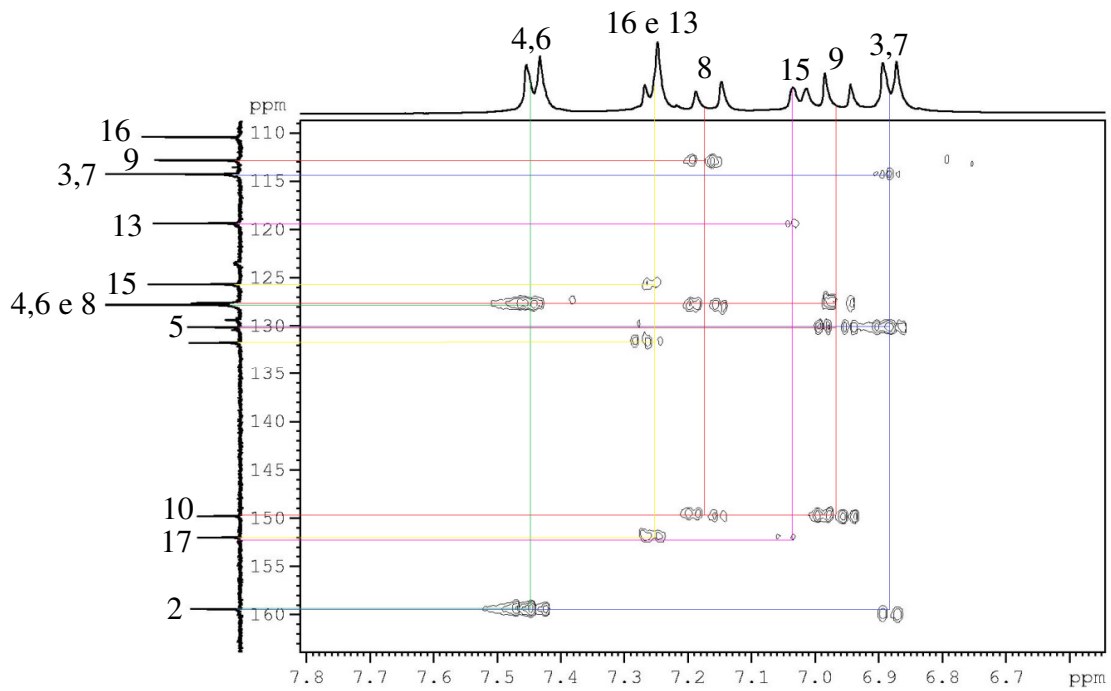


Figura 8. Expansão do espectro de HMBC do composto **2m**

Ainda, as estruturas dos produtos de carbociclicização **2a** e **2h** foram confirmadas por análises de raios-X (Figuras 9 e 10, respectivamente).

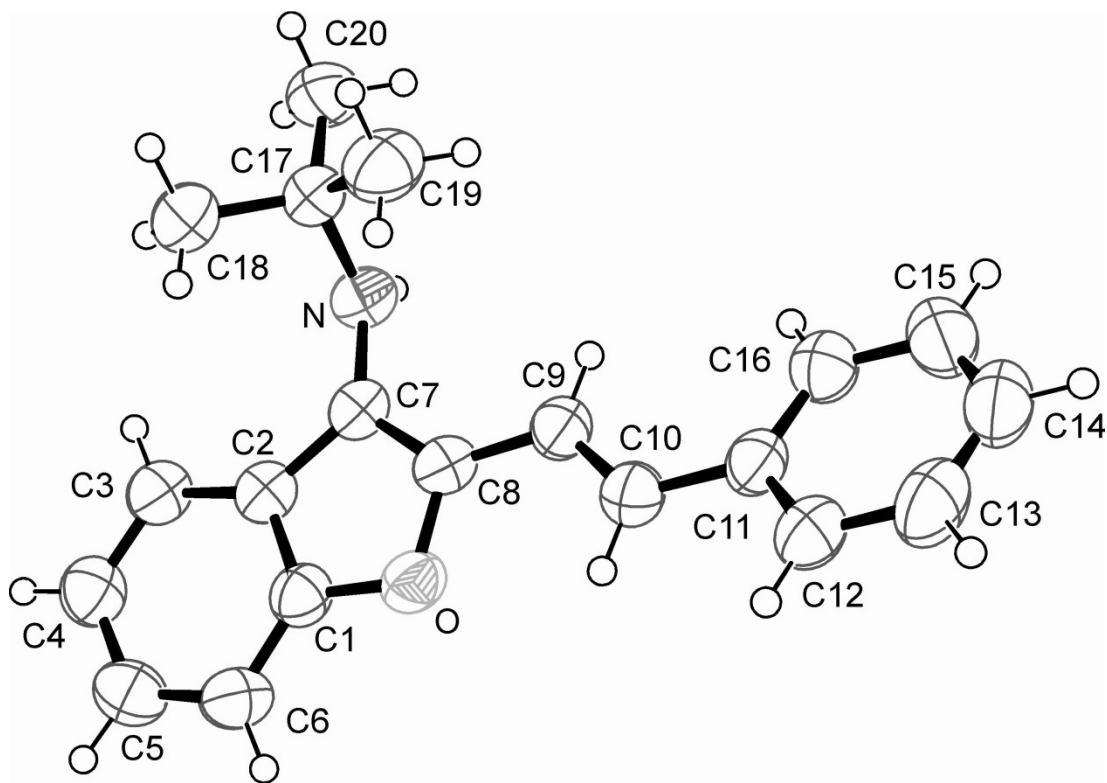


Figura 9. Difractometria de raio-X do composto **2a**

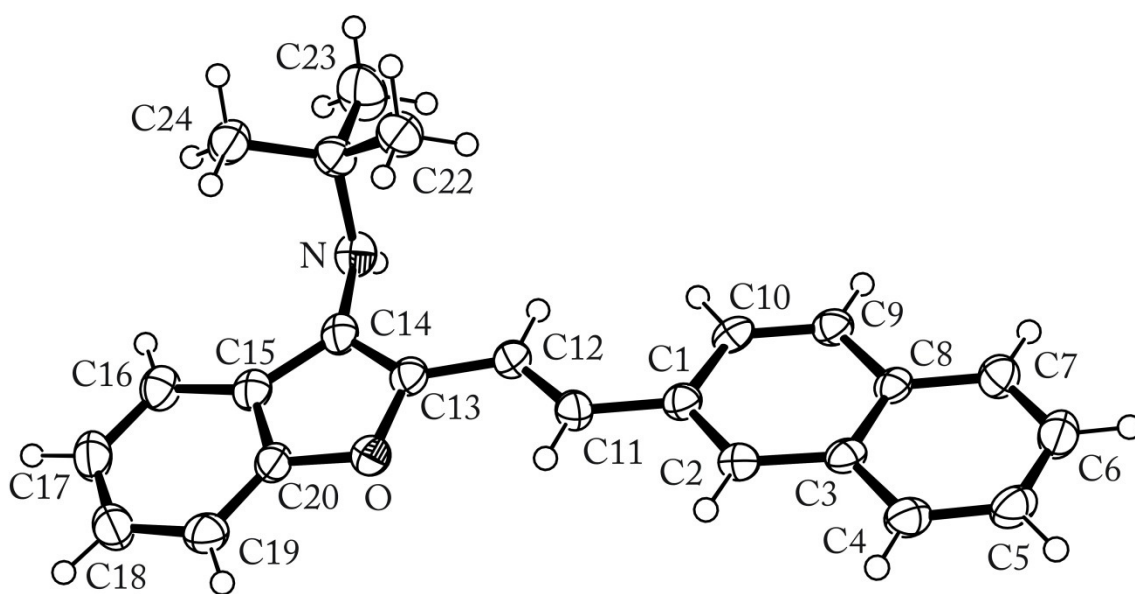
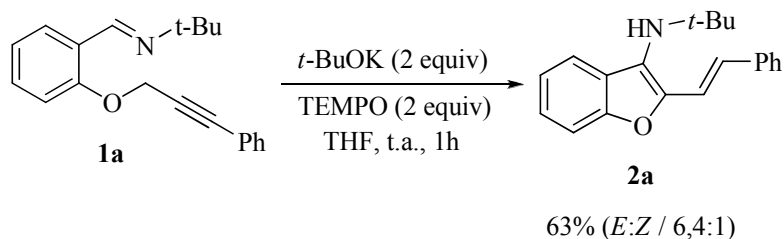


Figura 10. Difractometria de raio-X do composto **2h**

3.5 Mecanismo proposto para a reação de carbociclicização

A fim de avaliar se a reação de carbociclicização ocorre via um mecanismo radicalar, conduziu-se a mesma na presença de um inibidor radicalar. O produto de ciclização **2a** foi obtido na reação de ciclização do substrato **1a** na presença de TEMPO (Esquema 38), o que indica que o produto não é formado via mecanismo radicalar.



Esquema 39

A partir deste resultado, sugere-se um mecanismo iônico para a formação do produto de carbociclicização **2**.

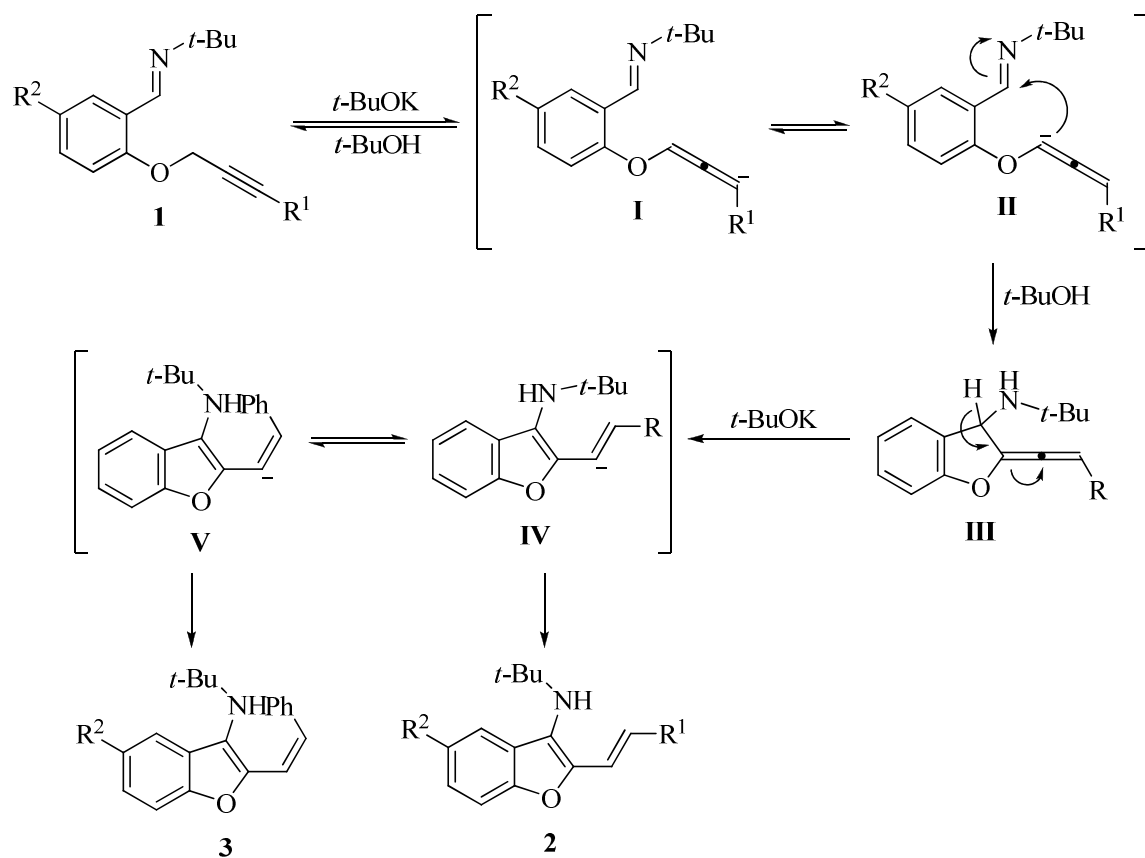
O mecanismo proposto para a formação do benzo[*b*]furano **2** (Esquema 39) ocorre em 4 etapas:

1^a Etapa: Abstração do hidrogênio propargílico de **1** pelo *t*-BuOK levando à formação do ânion alênico **I** o qual está em equilíbrio com **II**.

2^a Etapa: Ataque nucleofílico do ânion **II** ao carbono da imina levando à formação de **III**.

3^a Etapa: Abstração de um próton de **III** pelo *t*-BuOK levando à obtenção de **IV**, que está em equilíbrio com **V**.

4^a Etapa: Protonação de **IV** e **V** levando aos produtos (*E*)-benzo[*b*]furano **2** e (*Z*)-benzo[*b*]furano **3**, respectivamente.



Esquema 40

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando-se os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho e considerando-se os objetivos propostos inicialmente, é possível fazer algumas considerações pertinentes.

Desenvolveu-se uma metodologia para a síntese de (*E*)-3-*N*-*terc*-butilamino-2-alquenilbenzofuranos **2** através da reação de carbociclicização de 2-imino éteres fenil propargílicos **1** promovida por *t*-BuOK, sob condições brandas. Por meio desta metodologia, os benzo[*b*]furanos **2a-q** foram obtidos em moderados a bons rendimentos. Juntamente com os (*E*)-benzo[*b*]furanos observou-se a formação dos benzo[*b*]furanos de configuração *Z* **3** como produto minoritário de reação. Estes puderam ser totalmente ou parcialmente separados dos (*E*)-benzo[*b*]furanos por coluna cromatográfica.

Os materiais de partida **1a-r** requeridos foram facilmente obtidos pela reação de benzaldeídos adequados com excesso de *t*-BuNH₂.

A reação de ciclização não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes ligados ao anel aromático da tripla ligação uma vez que o uso de grupos doadores ou retiradores de elétrons forneceu os produtos em rendimentos semelhantes. No entanto, o baixo rendimento obtido na presença de um grupo retirador de elétrons em contraste ao alto rendimento obtido na presença de um grupo doador de elétrons no anel aromático da imina indicou que a reação sofre influência dos efeitos eletrônicos destes substituintes. Apesar dos resultados satisfatórios, a metodologia desenvolvida apresentou limitação quanto à utilização de substituintes alquílicos ligados diretamente à tripla ligação.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 200/400 MHz e 50/100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo dubleto, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo dubleto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

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

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.³⁸ O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF₂₅₄ de 0.25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos éteres propargílicos precursores dos substratos **1a**, **1c**, **1e-1l** e **1n-1r**³⁹

Em um balão de duas bocas de 50 mL, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o salicilaldeído apropriado (5 mmol) e acetonitrila (20 mL). Após, adicionou-se o brometo propargílico adequado (5 mmol) e K₂CO₃ (25 mmol). A mistura resultante foi refluxada por 4 horas. Após este tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente. Esta metodologia forneceu os respectivos éteres propargílicos em rendimentos que variaram de 40 -100%.

³⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

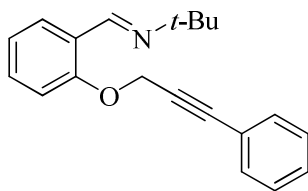
³⁹ Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos éteres propargílicos precursores dos substratos **1b**, **1d** e **1m**³⁹

Em um balão de duas bocas de 50 mL, provido de agitação magnética, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o benzaldeído apropriado (5 mmol), DMSO (10 mL), o iodeto arílico adequado (5 mmol) e Et₃N (7,5 mmol). Após, adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (1 mol %) e CuI (3 mol %). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 8 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente. Esta metodologia forneceu os respectivos éteres propargílicos em rendimentos que variaram de 69 - 74 %.

5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos 2-imino éteres fenil propargílicos **1a-1s**⁴⁰

O benzaldeído adequado foi adicionado a um tubo de Schlenck, provido de agitação magnética, juntamente com 10 equivalentes de *t*-BuNH₂. A mistura reagiu à temperatura ambiente por 24 horas. Após, a mesma foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi concentrado sob vácuo fornecendo o iminoalquino correspondente.

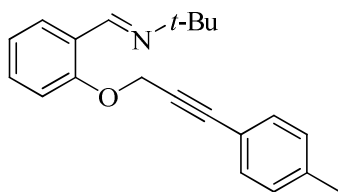


N-(2-(3-fenilprop-2-iniloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1a**).

Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 50,5-53,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8,75 (s, 1H); 8,00 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,47-7,20 (m, 6H); 7,15-6,95 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 156,9; 151,1; 131,7; 131,0; 128,6; 128,2; 127,1; 126,4; 122,1; 121,6; 112,9; 87,3; 83,8; 57,4; 57,2; 29,8. MS

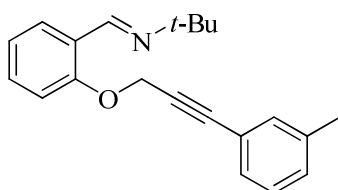
⁴⁰ Huang, Q.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 980.

(intensidade relativa) m/z : 291 (58); 276 (100); 259 (39); 235 (57); 206 (27); 178 (40); 115 (44). HRMS calculado para $C_{20}H_{22}NO$: 292,1701. Encontrado: 292,1711.



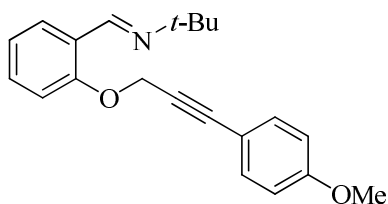
N-(2-(3-*p*-toluilprop-2-inoxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1b**).

Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 46-48 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,40-7,24 (m, 3H); 7,15-6,95 (m, 4H); 4,94 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz), δ (ppm): 157,0; 151,1; 138,8; 131,6; 131,0; 129,0; 127,1; 126,4; 121,6; 119,0; 113,0; 87,5; 83,1; 57,4; 57,3; 29,8; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 305 (82); 290 (100); 273 (59); 249 (58); 234 (58); 178 (49); 129 (49). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}NNaO$: 328,1677. Encontrado: 328,1683.



N-(2-(3-*m*-toluilprop-2-inoxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1c**).

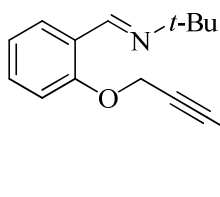
Isolado como um óleo viscoso laranja escuro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,00 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,35 (td, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,26-7,08 (m, 5H); 7,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 157,0; 151,2; 138,0; 132,3; 131,1; 129,6; 128,8; 128,2; 127,2; 126,6; 122,0; 121,7; 113,1; 87,6; 83,5; 57,5; 57,4; 28,8; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z : 305 (73); 290 (100); 273 (66); 249 (51); 234 (43); 205 (25); 189 (34); 178 (54); 129 (50). HRMS calculado para $C_{21}H_{24}NO$: 306,1858. Encontrado: 306,1862.



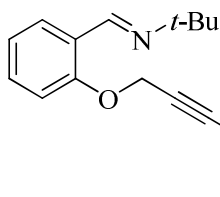
N-(2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-inoxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1d**).

Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 43,5-46,5 °C. RMN 1H ($CDCl_3$,

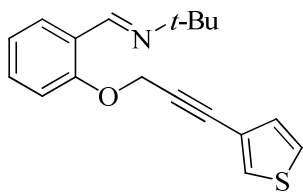
200 MHz), δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,00 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,43-7,28 (m, 3H); 7,16-6,95 (m, 2H); 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,94 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz), δ (ppm): 159,8; 156,9; 151,1; 133,1; 131,0; 127,1; 126,3; 121,5; 114,1; 113,8; 112,9; 87,3; 82,4; 57,4; 57,3; 55,1; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 321 (100); 306 (77); 289 (68); 264 (74); 250 (61); 178 (44); 165 (55); 145 (80). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 322,1807. Encontrado: 322,1827.



(1e). Isolado como um óleo laranja escuro. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,40-7,16 (m, 5H); 7,11-6,95 (m, 2H); 4,91 (s, 2H); 1,29 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 156,8; 151,1; 134,7; 132,9; 131,1; 128,6; 127,2; 126,4; 121,7; 120,6; 112,8; 86,2; 84,8; 57,5; 57,1; 29,8. MS (intensidade relativa) m/z : 325 (43); 310 (100); 269 (50); 234 (21); 189 (24); 178 (40); 57 (65). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}$: 326,1312. Encontrado: 326,1319.

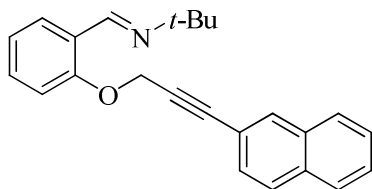


(1f). Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 53-56 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 8,00 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,42-7,32 (m, 3H); 7,11-6,94 (m, 4H); 4,95 (s, 2H); 1,29 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 162,7 (d, $J = 250,3$ Hz); 156,9; 151,0; 133,7 (d, $J = 8,8$ Hz); 131,0; 127,3; 126,6; 121,7; 118,2 (d, $J = 2,9$ Hz); 115,5 (d, $J = 22,0$ Hz); 113,1; 86,3; 83,6 (d, $J = 1,5$ Hz); 57,4; 57,3; 29,8. MS (intensidade relativa) m/z : 309 (52); 294 (100); 253 (57); 224 (25); 196 (23); 133 (28); 57 (47). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}$: 310,1607. Encontrado: 310,1620.



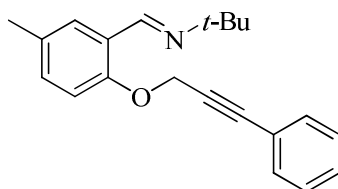
N-(2-(3-(tiofen-3-il)prop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1g**).

Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 51,5-54,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 8,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,49-7,19 (m, 3H); 7,15-6,96 (m, 3H); 4,95 (s, 2H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 156,9; 151,2; 131,1; 129,8; 129,5; 127,2; 126,4; 125,4; 121,7; 121,1; 112,9; 83,5; 82,6; 57,5; 57,2; 29,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 297 (84); 282 (100); 241 (59); 212 (39); 184 (29); 152 (38); 57 (62). HRMS calculado para C₁₈H₂₀NOS: 298,1266. Encontrado: 298,1270.



N-(2-(3-(naftalen-2-il)prop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1h**).

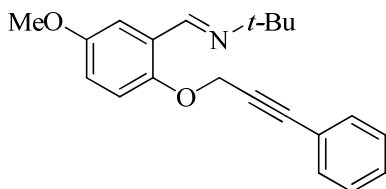
Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 62,5-65,5 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8,77 (s, 1H); 8,01 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,82-7,70 (m, 3H); 7,53-7,33 (m, 4H); 7,25-6,98 (m, 2H); 5,01 (s, 2H); 1,30 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 157,1; 151,2; 133,0; 132,8; 131,8; 131,1; 128,2; 128,0; 127,7 (2C); 127,3; 126,8; 126,7; 126,6; 121,8; 119,5; 113,2; 87,8; 84,2; 57,5 (2C); 29,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 341 (86); 326 (100); 309 (69); 284 (87); 239 (44); 165 (81); 57 (74). HRMS calculado para C₂₄H₂₄NO: 342,1858. Encontrado: 342,1865.



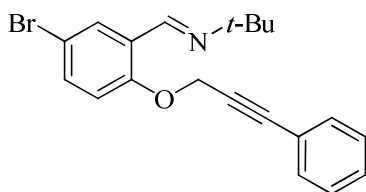
N-(5-metil-2-(3-fenilprop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1i**).

Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 60,0-62,5 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,47-7,35 (m, 2H); 7,33-7,23 (m, 3H); 7,19-7,10 (m, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,92 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 155,1; 151,4; 131,7; 131,6; 131,1; 128,6; 128,2; 127,3; 126,3; 122,2; 113,4; 87,3; 84,0; 57,7; 57,4; 29,8; 20,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 305 (56); 290 (100); 249

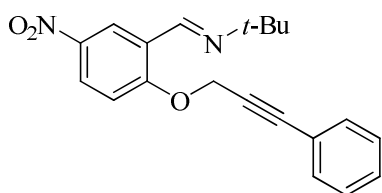
(49); 207 (79); 178 (38); 115 (47); 57 (49). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}NNaO$: 328,1677. Encontrado: 328,1690.



N-(5-metoxi-2-(3-fenilprop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1j**). Isolado como um óleo viscoso amarelo claro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8,72 (s, 1H); 7,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,43-7,34 (m, 2H); 7,30-7,22 (m, 3H); 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,91 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,88 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 1,28 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 154,6; 151,5; 150,9; 131,6; 128,5; 128,2; 127,7; 122,2; 117,6; 115,7; 110,6; 87,3; 84,1; 58,6; 57,4; 55,6; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 321 (80); 306 (100); 264 (61); 178 (23); 165 (36); 115 (28); 57 (51). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}NNaO_2$: 344,1626. Encontrado: 344,1630.

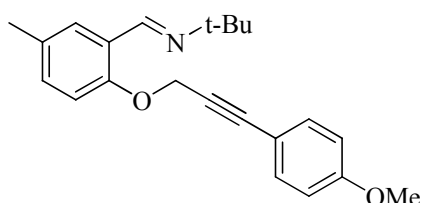


N-(5-bromo-2-(3-fenilprop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1k**). Isolado como um sólido branco. P.f.: 106,0-108,5 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8,26 (s, 1H); 8,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,45-7,35 (m, 3H); 7,32-7,22 (m, 3H); 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,93 (s, 2H); 1,28 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 155,9; 149,7; 133,4; 131,7; 129,9; 128,8; 128,4; 128,3; 122,0; 115,0; 114,7; 87,9; 83,2; 57,7; 57,5; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 371 (46); 354 (86); 313 (49); 234 (54); 178 (56); 115 (31); 57 (100). HRMS calculado para $C_{20}H_{20}BrNNaO$: 393,2727. Encontrado: 393,2730.



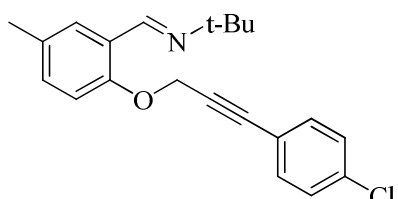
N-(5-nitro-2-(3-fenilprop-2-iniloxi)benzilideno)-*tert*-butilamina (**1l**). Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 141,0-143,5 °C. RMN 1H

(CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,87 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,9 Hz, 1H); 7,43-7,38 (m, 2H); 7,37-7,27 (m, 3H); 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 1,31 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 160,9; 148,8; 142,3; 131,7; 129,1; 128,4; 127,1; 126,2; 123,3; 121,6; 112,6; 88,7; 82,2; 58,1; 57,6; 29,6. MS (intensidade relativa) m/z : 336 (19); 321 (61); 280 (38); 253 (26); 178 (22); 115 (24); 57 (100). HRMS calculado para C₂₀H₂₀N₂NaO₃: 359,1372. Encontrado: 359,1380.



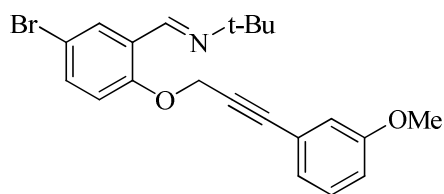
(2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-iniloxi)-5-metilbenzilideno)-

tert-butilamina (**1m**). Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 76-78 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,72 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,14 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,90 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,9; 155,2; 151,5; 133,2; 131,6; 131,0; 127,2; 126,2; 114,3; 113,9; 113,4; 87,3; 82,6; 57,8; 57,4; 55,2; 29,8; 20,4. MS (intensidade relativa) m/z : 335 (100); 320 (85); 303 (33); 279 (59); 264 (34); 145 (29); 57 (27). HRMS calculado para C₂₂H₂₅NNaO₂: 358,1783. Encontrado: 358,1791.

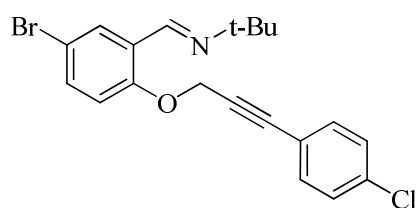


(2-(3-(4-clorofenil)prop-2-iniloxi)-5-metilbenzilideno)-*tert*-

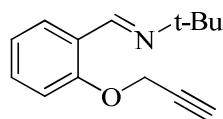
butilamina (**1n**). Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 104-106 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,71 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,15 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 4,91 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 155,0; 151,4; 134,7; 132,9; 131,6; 131,3; 128,6; 127,4; 126,4; 120,7; 113,4; 86,2; 85,1; 57,6; 57,5; 29,8; 20,4. MS (intensidade relativa) m/z : 339 (38); 324 (100); 283 (54); 248 (15); 207 (38); 189 (21); 149 (13); 57 (36). HRMS calculado para C₂₁H₂₂ClNNaO: 362,1288. Encontrado: 362,1293.



(5-bromo-2-(3-(3-metoxifenil)prop-2-iniloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1o**). Isolado como um sólido amarelo claro. P.f.: 75-77 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,62 (s, 1H); 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,43 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,02-6,80 (m, 4H); 4,93 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,27 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,4; 156,0; 149,7; 133,5; 130,0; 129,4; 128,6; 124,3; 123,0; 116,8; 115,4; 115,2; 114,8; 87,9; 83,1; 57,7; 57,6; 55,2; 29,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 400 (17); 386 (87); 367 (25); 345 (55); 264 (24); 165 (22); 145 (13); 57 (100). HRMS calculado para C₂₁H₂₃BrNO₂: 400,0912. Encontrado: 400,0923.

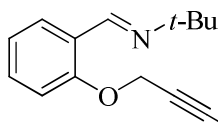


(5-bromo-2-(3-(4-clorofenil)prop-2-iniloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1p**). Isolado como um sólido branco. P.f.: 153-155 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,61 (s, 1H); 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,44 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,36-7,21 (m, 4H); 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 4,93 (s, 2H); 1,28 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 155,8; 149,7; 135,0; 133,5; 133,0; 130,0; 128,7; 128,5; 120,4; 115,0; 114,8; 86,8; 84,3; 57,8; 57,5; 29,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 405 (29); 390 (74); 349 (40); 281 (19); 207 (36); 176 (46); 57 (100). HRMS calculado para C₂₀H₂₀BrClNO: 404,0417. Encontrado: 404,0419.

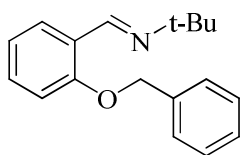


N-(2-(prop-2-iniloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1q**). Isolado como um óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8,69 (s, 1H); 7,98 (dd, *J* = 1,7 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,32 (td, *J* = 1,7 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,05-6,96 (m, 2H); 4,74 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H); 2,51 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 156,7; 151,0; 131,0; 127,3; 126,5; 121,8; 112,8; 78,4; 75,7; 57,5; 56,4; 29,8. MS (intensidade relativa) *m/z*:

215 (7); 200 (41); 158 (100); 146 (92); 130 (45); 105 (41); 57 (51). HRMS calculado para $C_{14}H_{17}NNaO$: 238,1208. Encontrado: 238,1217.



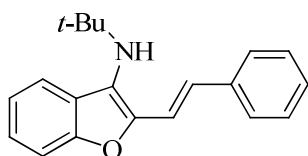
N-(2-(oct-2-iniloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1r**). Isolado como um óleo laranja escuro. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 8,70 (s, 1H); 7,97 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,35-7,29 (m, 1H); 7,05-6,94 (m, 2H); 4,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H); 2,20 (tt, $J = 2,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,49 (sex, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,38-1,23 (m, 13H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz), δ (ppm): 156,7; 150,7; 130,7; 126,8; 126,0; 121,0; 112,5; 88,1; 74,6; 57,1; 56,7; 30,6; 29,5; 27,8; 21,8; 18,4; 13,6. MS (intensidade relativa) m/z : 285 (12); 270 (23); 228 (66); 177 (67); 146 (100); 121 (99); 57 (61). HRMS calculado para $C_{19}H_{28}NO$: 286,2171. Encontrado: 286,2181.



N-(2-(benziloxi)benzilideno)-*terc*-butilamina (**1s**). Isolado como um óleo amarelo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8,79 (s, 1H); 7,98 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,44-7,21 (m, 6H); 6,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 5,08 (s, 2H); 1,28 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 157,8; 151,2; 136,9; 131,1; 128,4; 127,7; 127,1; 126,9; 126,2; 121,1; 112,7; 70,4; 57,3; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 267 (1); 252 (2); 210 (63); 195 (15); 146 (38); 91 (100); 57 (17). HRMS calculado para $C_{18}H_{21}NNaO$: 290,1521. Encontrado: 290,1527.

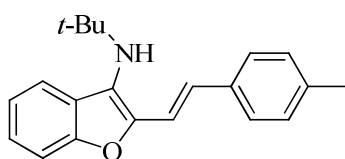
5.2.4 Procedimento geral para as reações de ciclização de 2-imino éteres fenil propargílicos promovidas por *t*-BuOK

Em um tubo de Schlenk, provido de agitação magnética, sob atmosfera de argônio, contendo o iminoalquino apropriado (0,5 mmol) e THF seco (3 mL) adicionou-se *t*-BuOK (0,112 g, 1 mmol). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente.



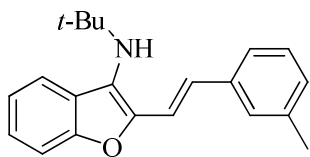
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-estirilbenzofurano (**2a**). Isolado como um

sólido amarelo claro. Rend.: 0,109 g (75%), P.f.: 80-83 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,56-7,47 (m, 3H); 7,43-7,31 (m, 3H); 7,30-7,15 (m, 4H); 7,12 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 2,49 (sl, 1H); 1,26 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,7; 149,3; 137,3; 128,7; 128,2; 127,7; 126,5; 124,7; 122,4; 119,7; 114,7; 111,0; 54,5; 30,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 291 (58); 235 (100); 206 (31); 178 (17); 120 (48); 102 (35); 77 (25); 57 (24). HRMS calculado para C₂₀H₂₁NNaO: 314,1521. Encontrado:314,1525.



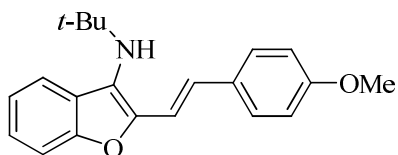
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-metilestiril)benzofurano (**2b**).

Isolado como um óleo pastoso amarelo. Rend.: 0,093 g (62%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,43-7,34 (m, 3H); 7,25-7,10 (m, 5H); 7,06 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 2,58 (sl, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,24 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,6; 149,5; 137,6; 134,5; 129,4; 129,3; 128,2; 126,5; 124,5; 124,2; 122,3; 119,6; 113,7; 110,9; 54,4; 30,6; 21,2. MS (intensidade relativa) *m/z*: 305 (73); 249 (100); 233 (17); 220 (26); 178 (12); 130 (24); 120 (27); 57 (18). HRMS calculado para C₂₁H₂₄NO: 306,1858. Encontrado: 306,1861.



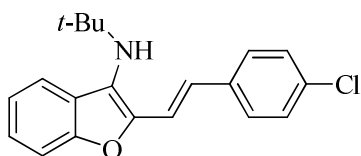
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(3-metilestiril)benzofurano (**2c**). Isolado

como um óleo pastoso amarelo. Rend.: 0,096 g (63%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,36-7,30 (m, 2H); 7,28-7,15 (m, 4H); 7,10 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 7,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,60 (sl, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,26 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,7; 149,4; 138,2; 137,2; 129,3; 128,6; 128,5; 128,3; 127,3; 124,6; 124,5; 123,7; 122,3; 119,6; 114,4; 111,0; 54,4; 30,6; 21,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 305 (76); 249 (100); 233 (18); 220 (20); 130 (29); 120 (32); 57 (18). HRMS calculado para C₂₁H₂₄NO: 306,1858. Encontrado: 306,1865.



(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-metoxiestiril)benzofurano (**2d**).

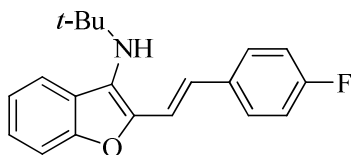
Isolado como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,107 g (67%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,52-7,43 (m, 3H); 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,27-7,14 (m, 3H); 6,98 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,40 (sl, 1H); 1,25 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,5; 153,5; 149,6; 130,0; 129,3; 127,8; 127,7; 124,3; 123,6; 122,3; 119,5; 114,2; 112,6; 110,8; 55,3; 54,5; 30,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 321 (88); 265 (100); 250 (43); 221 (17); 165 (12); 146 (11); 57 (10). HRMS calculado para C₂₁H₂₄NO₂: 322,1807. Encontrado: 322,1811.



(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-cloroestiril)benzofurano (**2e**).

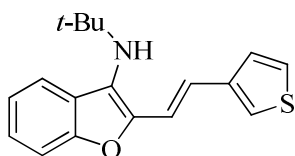
Isolado como um óleo viscoso amarelo. Rend.: 0,097 g (60%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,45-7,37 (m, 3H); 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,28-7,21 (m, 1H); 7,20-7,12 (m, 2H); 7,07 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 2,62 (sl, 1H); 1,25 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,6; 148,9; 135,7; 133,2; 128,9; 127,6; 126,6; 124,8; 122,4; 119,7; 115,1; 111,0; 54,5; 30,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 325 (51); 269 (100); 233 (31);

204 (14); 178 (10); 120 (55); 57 (17). HRMS calculado para C₂₀H₂₁ClNO: 326,1312. Encontrado: 326,1317.



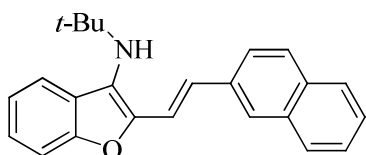
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-fluoroestiril)benzofurano (**2f**).

Isolado como um óleo pastoso amarelo. Rend.: 0,111 g (72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,53-7,34 (m, 5,5H); 7,28-7,11 (m, 4,7H); 7,07-6,92 (m, 4,2H); 6,53 (d, *J* = 12,7 Hz, 0,5H, 3f); 6,49 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,5H, 3f); 2,54 (sl, 1H); 1,26 (s, 9H); 1,21 (s, 4,5H, 3f). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 162,4 (d, *J* = 248,0 Hz); 162,1 (d, *J* = 247,0 Hz, 3f); 153,6; 153,3; 149,1; 147,4; 133,4 (d, *J* = 3,0 Hz); 133,3 (d, *J* = 3,0 Hz); 130,8 (d, *J* = 8,0 Hz, 3f); 129,2; 128,3; 128,1; 128,0 (d, *J* = 8,0 Hz); 126,9; 126,1; 124,8; 124,7; 124,5; 124,4; 122,3; 119,9; 119,6; 115,7 (d, *J* = 21,1 Hz); 115,6 (d, *J* = 1,5 Hz, 3f); 114,8 (d, *J* = 22,0 Hz, 3f); 114,4 (d, *J* = 2,2 Hz); 111,2 (3f); 111,0; 54,7; 54,5; 30,6; 30,5 (3f). MS (intensidade relativa) *m/z*: 309 (51); 253 (100); 224 (24); 120 (38); 57 (13). HRMS calculado para C₂₀H₂₀FNNaO: 332,1427. Encontrado: 332,1430.



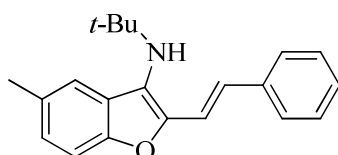
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)benzofurano (**2g**).

Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,084 g (57%), P.f.: 103-105 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,36-7,14 (m, 6H); 6,95 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 2,45 (sl, 1H); 1,25 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,6; 149,1; 140,0; 129,3; 126,2; 124,8; 124,5; 124,2; 122,7; 122,4; 122,3; 119,5; 114,7; 110,9; 54,5; 30,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 297 (97); 241 (65); 226 (100); 208 (50); 152 (13); 120 (21); 77 (15); 57 (17). HRMS calculado para C₁₈H₂₀NOS: 298,1266. Encontrado: 298,1274.



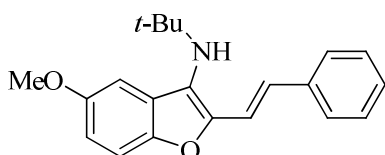
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(2-(naftalen-2-il)vinil)benzofurano

(2h). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,102 g (60%), P.f.: 113-116 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,84 (s, 1H); 7,81-7,68 (m, 4H); 7,53-7,35 (m, 5H); 7,27-7,14 (m, 3H); 2,60 (sl, 1H); 1,27 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 153,7; 149,3; 134,7; 133,7; 133,1; 129,2; 128,3; 128,2; 128,0; 127,7; 126,8; 126,3; 126,0; 124,7; 123,3; 122,4; 119,7; 114,8; 111,0; 54,5; 30,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 341 (75); 285 (73); 256 (20); 166 (100); 120 (36); 57 (16). HRMS calculado para C₂₄H₂₄NO: 342,1858. Encontrado: 342,1862.



(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-5-metil-2-estirilbenzofurano (**2i**). Isolado

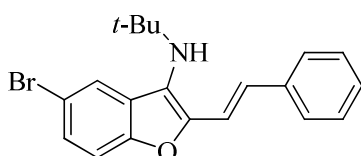
como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,114 g (75%), P.f.: 89-111 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 0,4H, 3i); 7,41-7,17 (m, 6,2H); 7,16-6,98 (m, 2H); 6,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3i); 6,50 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3i); 2,61-2,24 (m, 4,6H); 1,26 (s, 9H); 1,19 (s, 1,7H, 3i). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 152,1; 151,8 (3i); 149,4; 137,3; 131,8; 129,3; 128,9; 128,7; 128,5 (3i); 128,3 (3i); 128,0; 127,8; 127,6; 127,4; 126,5; 126,0; 125,9; 125,7 (3i); 124,4 (3i); 119,7 (3i); 119,4; 116,1 (3i); 114,7; 110,7 (3i); 110,5; 54,6 (3i); 54,5; 30,6; 30,4 (3i); 21,4 (2C). MS (intensidade relativa) *m/z*: 305 (68); 249 (100); 220 (17); 178 (10); 134 (35); 116 (18); 57 (16). HRMS calculado para C₂₁H₂₃NNaO: 328,1677. Encontrado: 328,1681.



(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-5-metoxi-2-estirilbenzofurano (**2j**).

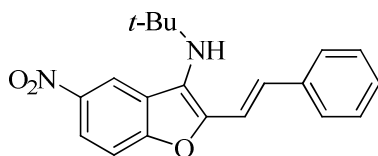
Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,117 g (73%), P.f.: 115,3-118,7 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 0,5H, 3j); 7,39-7,18 (m, 5,3H); 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,2H, 3j); 7,09 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 6,99-6,93 (m, 1,1H); 6,89-6,80 (m, 1H); 6,59 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3j); 6,49 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3j); 3,83 (s,

3H); 3,81 (s, 0,7H, 3j); 2,50 (sl, 1H); 1,26 (s, 9H); 1,18 (s, 2,5H, 3j). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 155,8; 155,7 (3j); 150,2; 148,6; 148,5 (3j); 148,4 (3j); 137,3 (3j); 137,2; 129,7; 129,5; 129,0; 128,9; 128,7; 128,1; 127,7; 127,5; 126,5; 125,9; 124,7; 116,1 (3j); 114,6; 113,4 (3j); 113,1; 111,6 (3j), 111,4; 102,6 (3j); 102,5; 55,9 (2C), 54,8 (3j); 54,6; 30,6; 30,4 (3j). MS (intensidade relativa) m/z : 321 (77); 265 (100); 221 (16); 167 (15); 150 (34); 116 (16); 57 (20). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$: 344,1626. Encontrado: 344,1630.



(*E*)-5-bromo-3-*N*-*tert*-butilamino-2-estirilbenzofurano (**2k**).

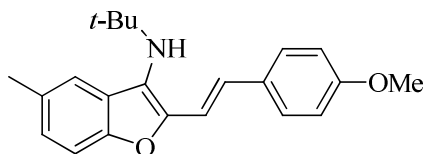
Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,137 g (74%), P.f.: 61,3-64,7 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,65-7,56 (m, 1,2H); 7,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,45-7,16 (m, 6,6H); 7,07 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,1H, 3k); 6,48 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,1H, 3k); 2,45 (sl, 1H); 1,24 (s, 9H); 1,16 (s, 2H, 3k). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 152,3; 152,0 (3k); 150,6; 148,9 (3k); 137,0 (3k); 136,9; 131,3; 130,6; 130,5 (3k); 129,1; 128,9; 128,7; 128,1; 127,9; 127,7; 127,3; 126,6; 125,0 (3k); 123,7; 122,6 (3k); 122,3; 115,6; 115,5 (3k); 114,1; 112,7 (3k); 112,4; 54,7 (3k); 54,5; 30,5; 30,4 (3k). MS (intensidade relativa) m/z : 371 (51); 313 (100); 233 (29); 204 (30); 178 (13); 116 (44); 57 (45). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}$: 392,0626. Encontrado: 392,0630.



(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-5-nitro-2-estirilbenzofurano (**2l**).

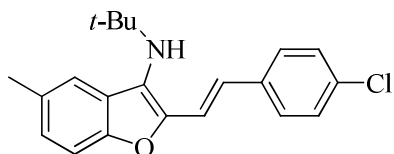
Isolado como um sólido laranja. Rend.: 0,067 g (40%), P.f.: 105-126 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,3H, 3l); 8,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 8,18 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H); 8,13 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 0,3H, 3l); 7,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,43-7,27 (m, 6,1H); 7,10 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,3H, 3l); 6,52 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,3H, 3l); 2,50 (sl, 1H); 1,29 (s, 9H); 1,19 (s, 2,7H, 3l). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 156,3; 156,1 (3l); 152,3; 150,6 (3l); 144,1; 143,9 (3l); 136,9 (3l); 136,5; 132,0; 130,4; 129,9; 129,1 (3l); 128,8; 128,7; 128,4; 128,2; 128,0 (3l); 126,8; 126,6 (3l); 124,5; 120,3; 120,2 (3l); 116,6 (3l); 116,0; 115,2 (3l); 113,5; 111,5 (3l) 111,2; 54,8

(3l); 54,7; 30,5; 30,4 (3l). MS (intensidade relativa) m/z : 336 (40); 280 (100); 234 (23); 204 (22); 165 (15); 116 (26); 57 (40). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_2O_3$: 337,1552. Encontrado: 337,1560.



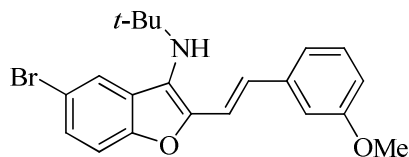
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-metoxiestiril)-5-

metilbenzofurano (**2m**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,107 g (64%), P.f.: 137-139 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,30-7,22 (m, 2H); 7,16 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,42 (s, 4H); 1,26 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 159,5; 152,0; 149,8; 131,7; 130,2; 129,5; 127,7; 127,6; 125,6; 123,6; 119,3; 114,3; 112,9; 110,4; 55,3; 54,4; 30,6; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 335 (93); 278 (100); 264 (40); 250 (24); 207 (11); 146 (9); 57 (17). HRMS calculado para $C_{22}H_{25}NNaO_2$: 358,1783. Encontrado: 358,1790.



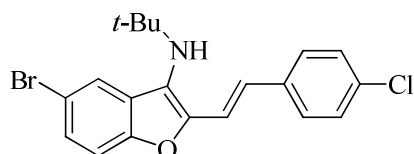
(*E*)-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-cloroestiril)-5-metilbenzofurano

(**2n**). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,130 g (77%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,45-7,37 (m, 2,8H); 7,31-7,24 (m, 5,0H); 7,17-7,00 (m, 3,8H); 6,51 (d, $J = 12,7$ Hz, 0,3H, 3n); 6,47 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,3H, 3n); 4,70 (sl, 0,2H, 3n); 2,45-2,40 (m, 3,8H); 2,20 (sl, 1H); 1,25 (s, 9H); 1,21 (s, 2,7H, 3n). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 152,1; 151,8 (3n); 149,1; 147,5 (3n); 135,8; 135,7 (3n); 133,1; 133,0 (3n); 131,8 (2C); 130,4; 129,1; 128,8; 128,2; 128,0; 127,6; 127,4; 126,4; 126,2 (2C); 126,1; 124,8; 119,6 (3n); 119,4; 116,2 (3n); 115,2; 110,8 (3n); 110,5; 54,7 (3n); 54,5; 30,6; 30,5 (3n); 21,3 (2C). MS (intensidade relativa) m/z : 339 (47); 283 (100); 247 (29); 207 (12); 134 (60); 115 (19); 57 (33). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}ClNO$: 340,1468. Encontrado: 340,1475.



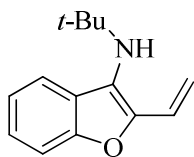
(*E*)-5-bromo-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(3-

metoxiestiril)benzofurano (**2o**). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,124 g (62%), P.f.: 106-112 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 0,1H, 3o); 7,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,29-7,16 (m, 3H); 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,08-6,97 (m, 2,1H); 6,81 (dd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,1H, 3o); 6,47 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,1H, 3o); 3,81 (s, 3H); 3,73 (s, 0,2H, 3o); 2,48 (sl, 1H); 1,23 (s, 9H); 1,16 (s, 0,6H, 3o). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,9; 159,3 (3o); 152,3; 150,4; 148,8 (3o); 138,3; 131,3; 130,4 (3o); 129,7; 129,0 (3o); 128,9; 127,4 (3o); 127,3; 125,2 (3o); 123,8; 122,6 (3o); 122,2; 121,6 (3o); 119,3; 115,7 (3o); 115,6; 115,5 (3o); 114,4; 113,9 (3o); 113,8 (3o); 113,4; 112,6 (3o); 112,4; 112,1; 55,1 (2C); 54,6 (3o); 54,5; 30,5; 30,3 (3o). MS (intensidade relativa) *m/z*: 401 (48); 343 (64); 263 (14); 198 (13); 146 (100); 131 (32); 57 (27). HRMS calculado para C₂₁H₂₃BrNO₂: 400,0912. Encontrado: 400,0913.



(*E*)-5-bromo-3-*N*-*tert*-butilamino-2-(4-

cloroestiril)benzofurano (**2p**). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,171 g (85%), P.f.: 149-162 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,63-7,54 (m, 1,2H); 7,44-7,19 (m, 7,2H); 7,14 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,2H, 3p); 7,02 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3p); 6,47 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,1H, 3p); 2,48 (sl, 1H); 1,23 (s, 9H); 1,19 (s, 2,5H, 3p). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 152,3; 152,0 (3p); 150,3; 148,7 (3p); 135,5 (3p); 135,4; 133,5; 133,3 (3p); 131,2; 130,3; 130,2 (3p); 128,9; 128,7 (3p); 128,0; 127,7; 127,6; 127,5; 125,6 (3p); 124,1 (3p); 122,5 (3p); 122,3; 115,7; 114,6; 112,7 (3p); 112,4; 54,7 (3p); 54,5; 30,5; 30,4 (3p). MS (intensidade relativa) *m/z*: 405 (42); 349 (100); 311 (11); 198 (23); 150 (11); 115 (16); 57 (38). HRMS calculado para C₂₀H₂₀BrClNO: 404,0417. Encontrado: 404,0420.



3-*N-tert*-butilamino-2-vinilbenzofurano (**2q**). Isolado como um óleo marrom

claro. Rend.: 0,09 g (84%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,75 (dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 11,2$ Hz, 1H); 5,87 (dd, $J = 17,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J = 11,2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 1,46 (sl, 1H); 1,22 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 153,5; 148,7; 129,0; 124,6; 124,0; 123,2; 122,3; 119,9; 113,4; 111,1; 54,4; 30,5. MS (intensidade relativa) m/z : 215 (29); 200 (5); 159 (100); 130 (57); 115 (4); 103 (8); 57 (8). HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}$: 238,1208. Encontrado: 238,1212.

5.2.5 Procedimento geral para a reação de carbociclicização do substrato **1a** promovida por *t*-BuOK na presença de TEMPO

Em um tubo de Schlenk, provido de agitação magnética, sob atmosfera de argônio, contendo o iminoalquino **1a** (0,145 g, 0,5 mmol), THF seco (3 mL) e TEMPO (0,156 g, 1 mmol) adicionou-se *t*-BuOK (0,112 g, 1 mmol). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente. Após purificação, os produtos **2a** e **3a** foram obtidos em 63% de rendimento em uma proporção de 6,4:1 de **2a:3a**.

6. ESPECTROS SELECIONADOS

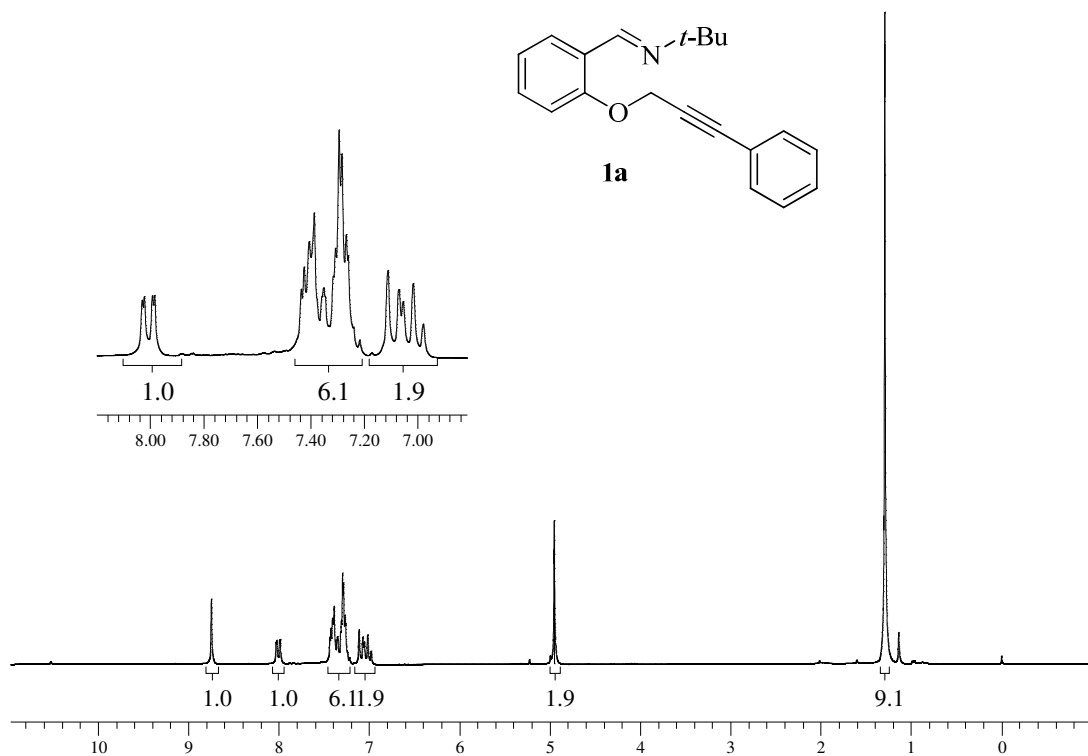


Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto **1a** em CDCl_3 a 200 MHz

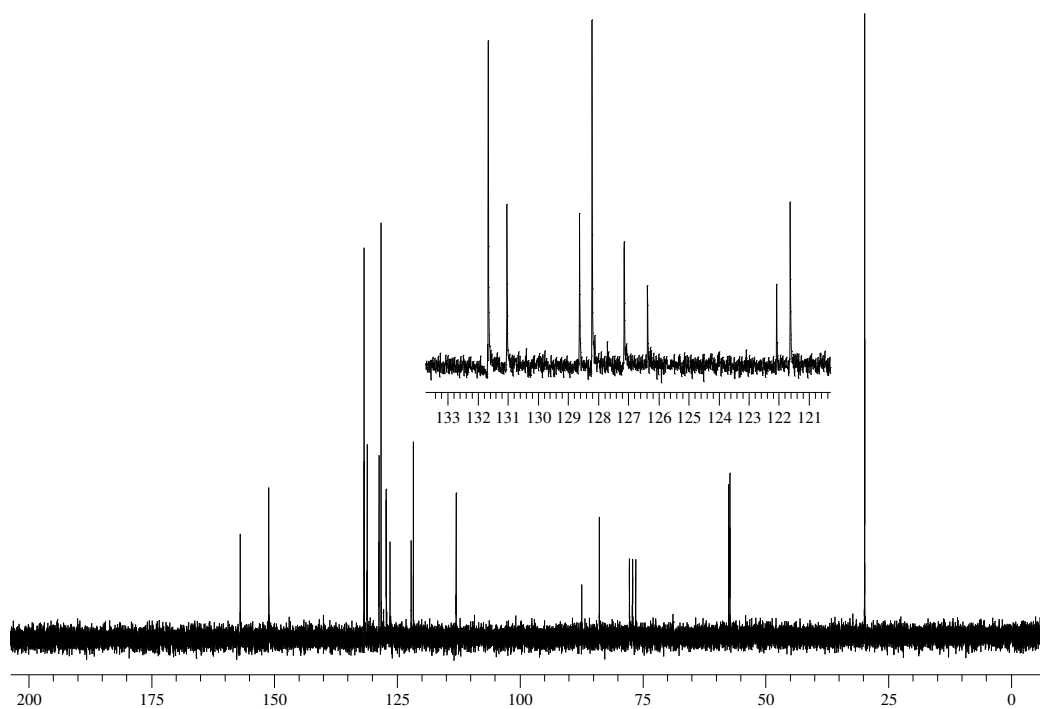


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 a 50 MHz

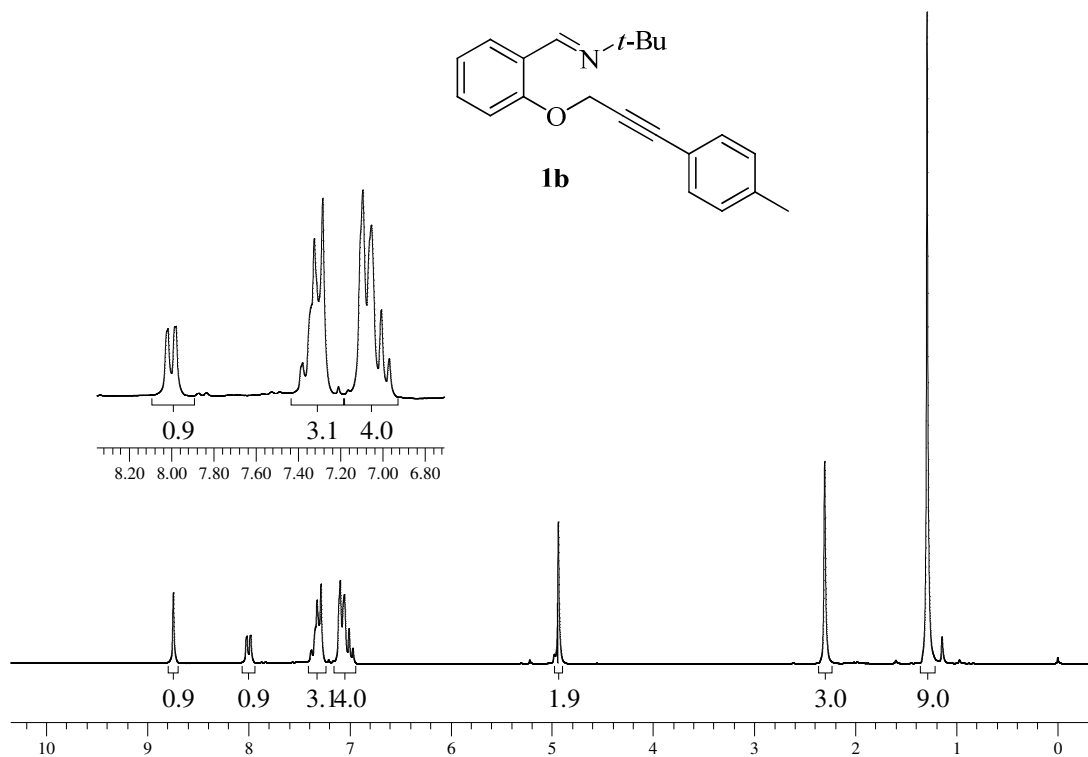


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **1b** em CDCl_3 a 200 MHz

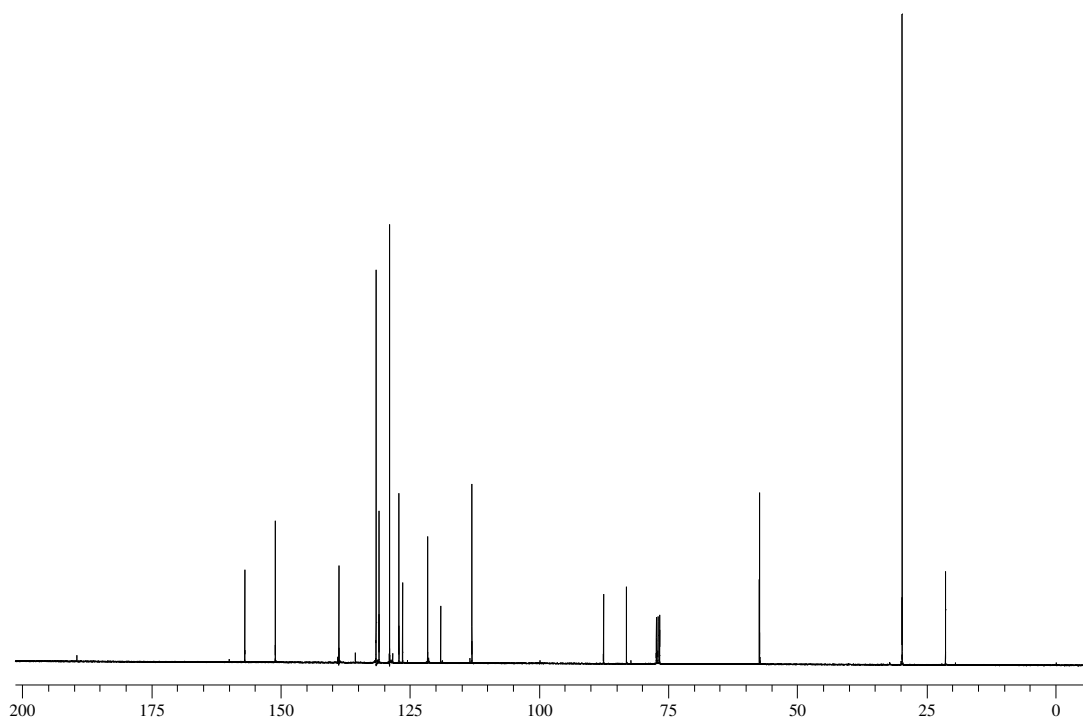


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1b** em CDCl_3 a 50 MHz

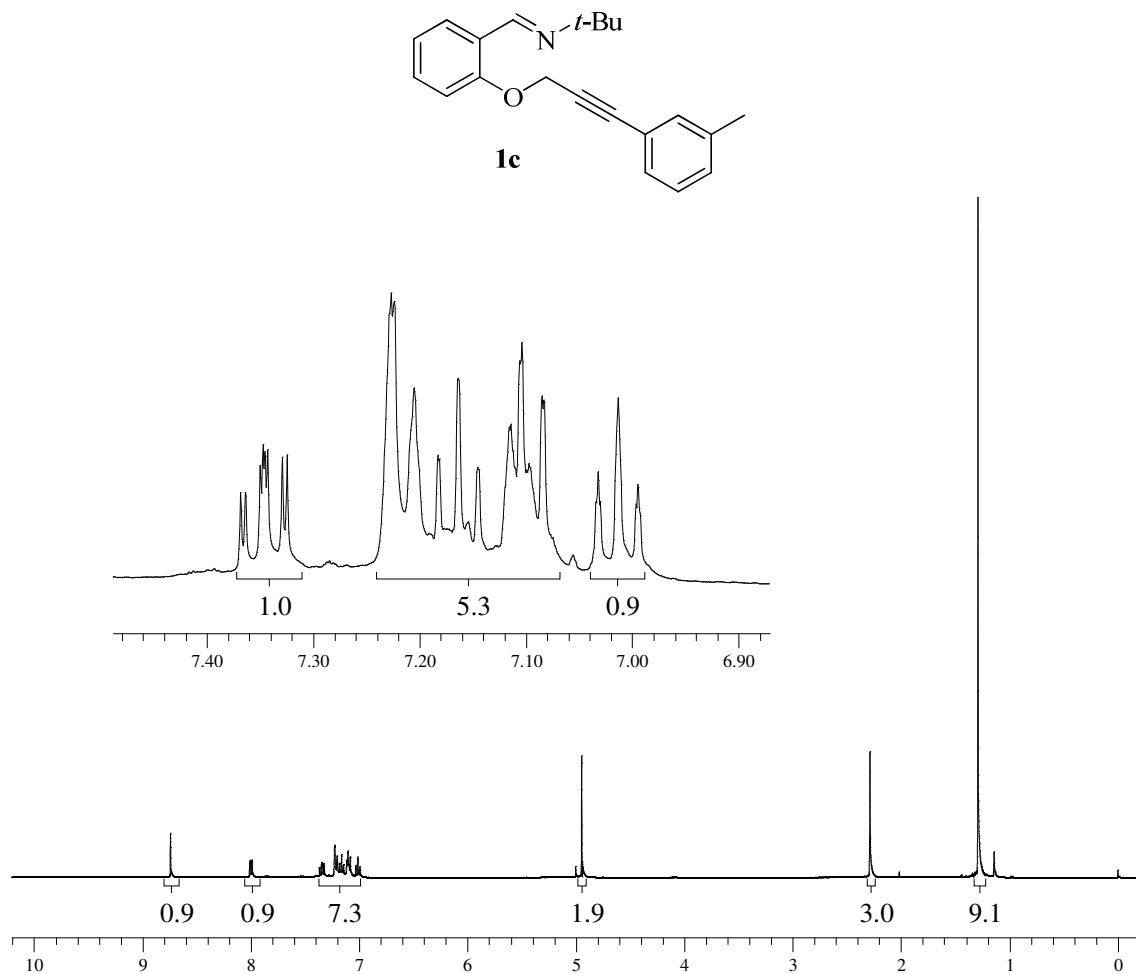


Figura 15: Espectro de RMN ^1H do composto **1c** em CDCl_3 a 400 MHz

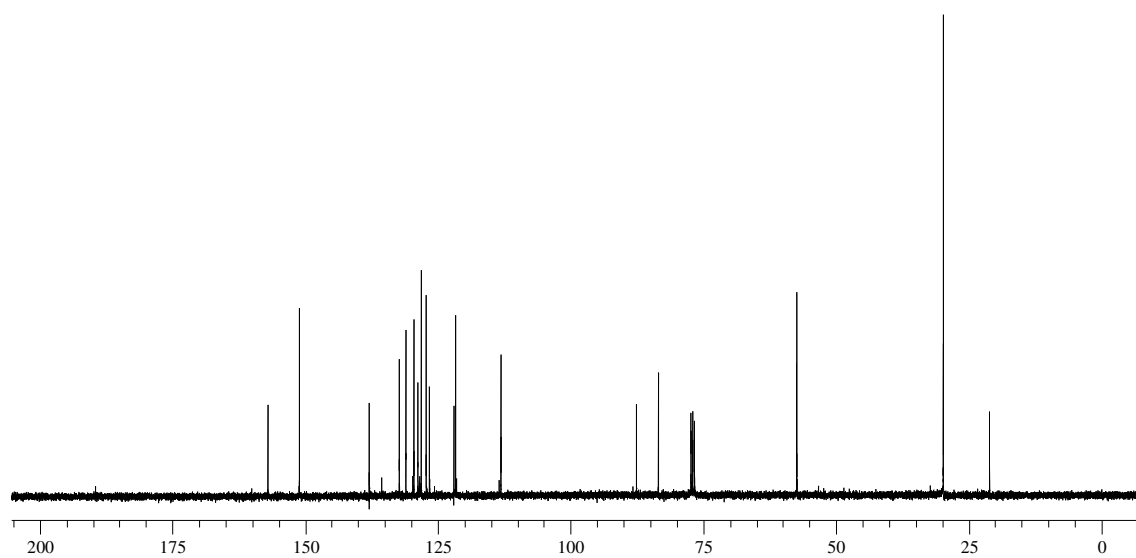


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** em CDCl_3 a 100 MHz

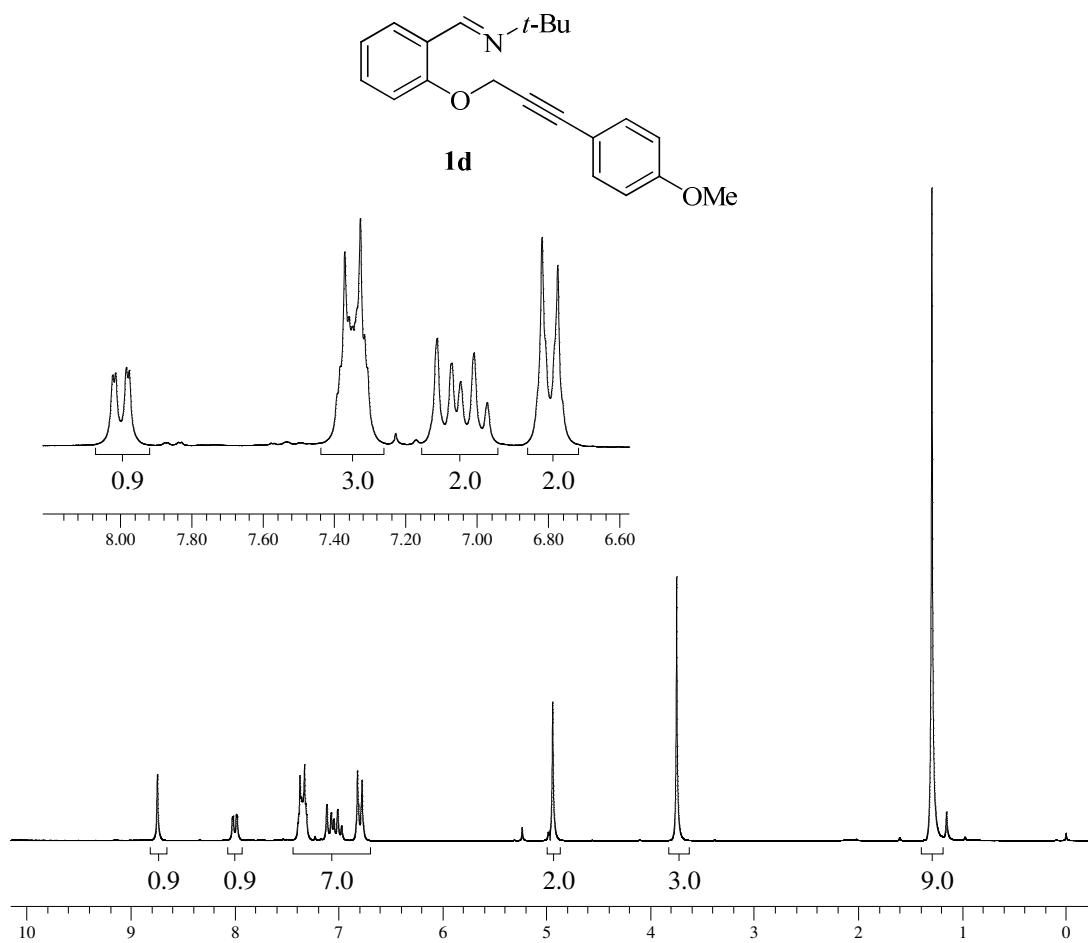


Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto **1d** em CDCl_3 a 200 MHz

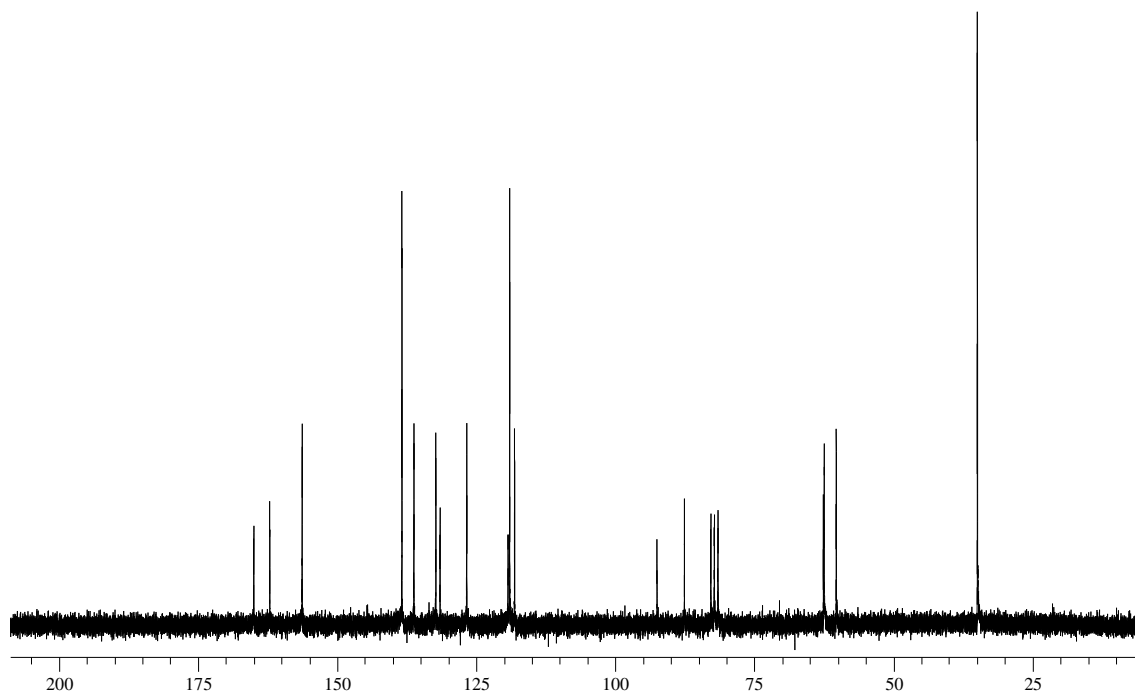


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1d** em CDCl_3 a 50 MHz

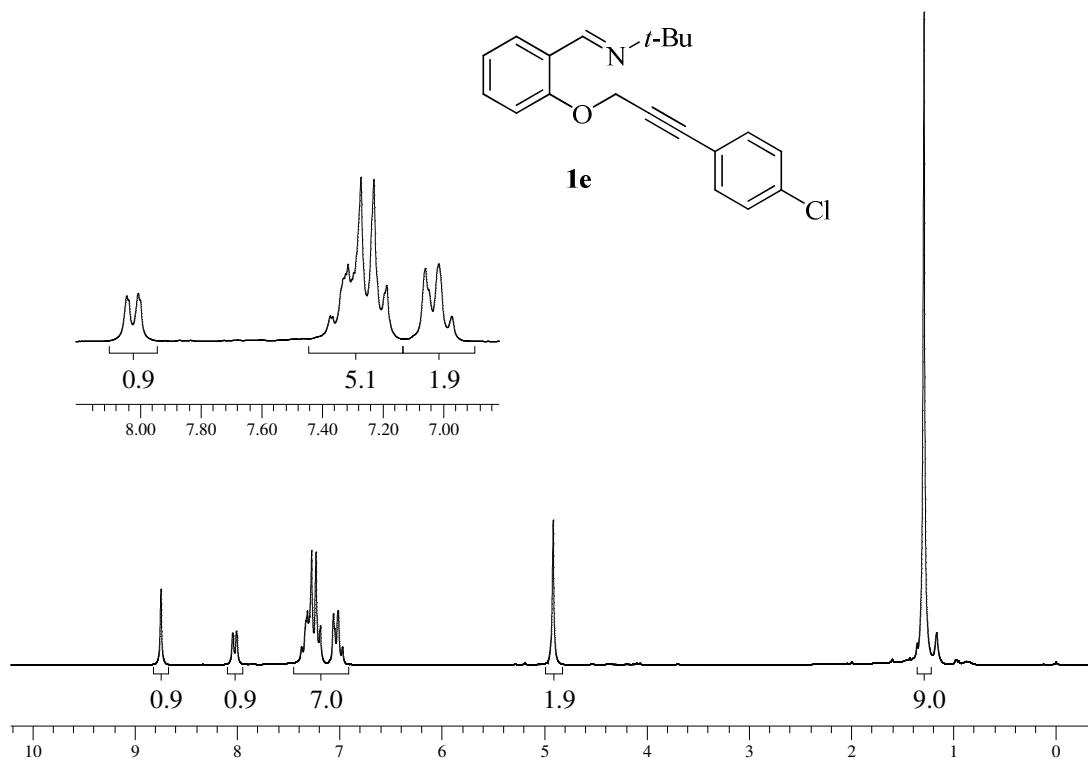


Figura 19: Espectro de RMN ^1H do composto **1e** em CDCl_3 a 200 MHz

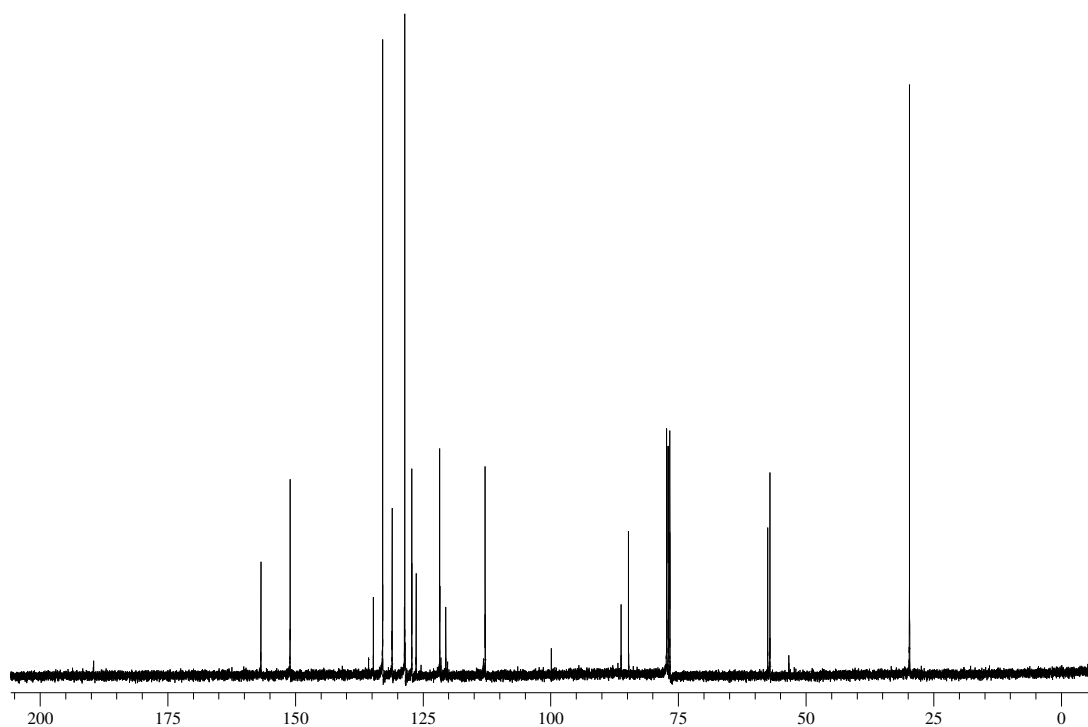


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1e** em CDCl_3 a 100 MHz

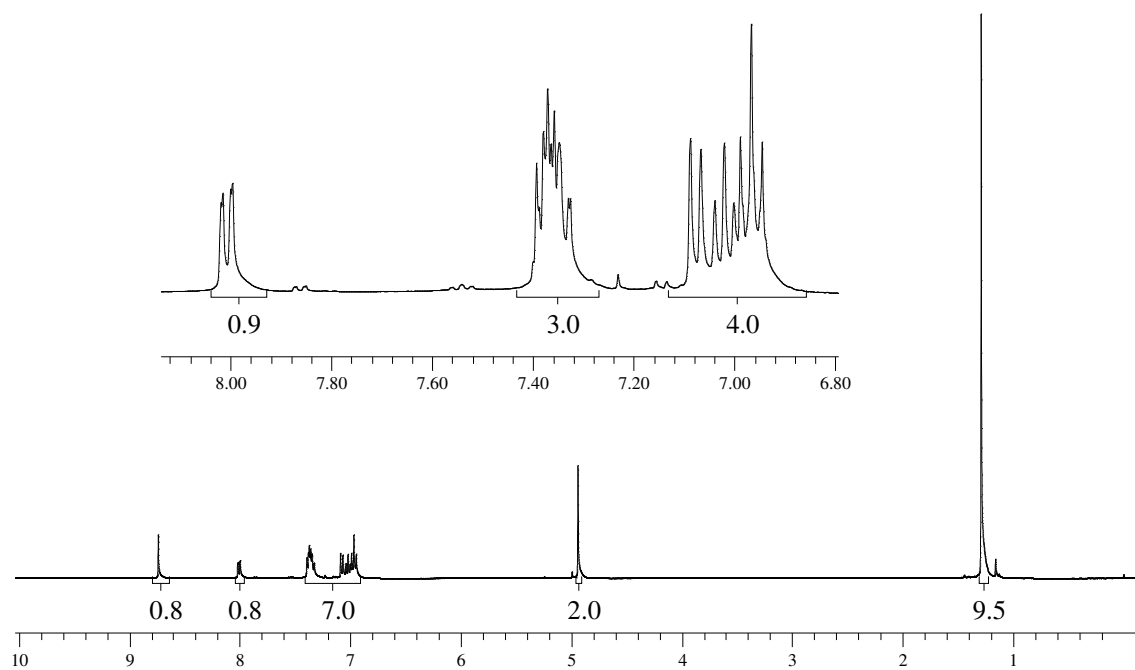
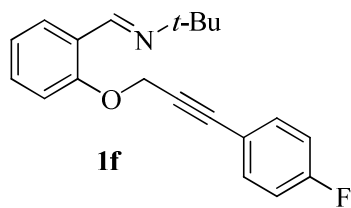


Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto **1f** em CDCl_3 a 400 MHz

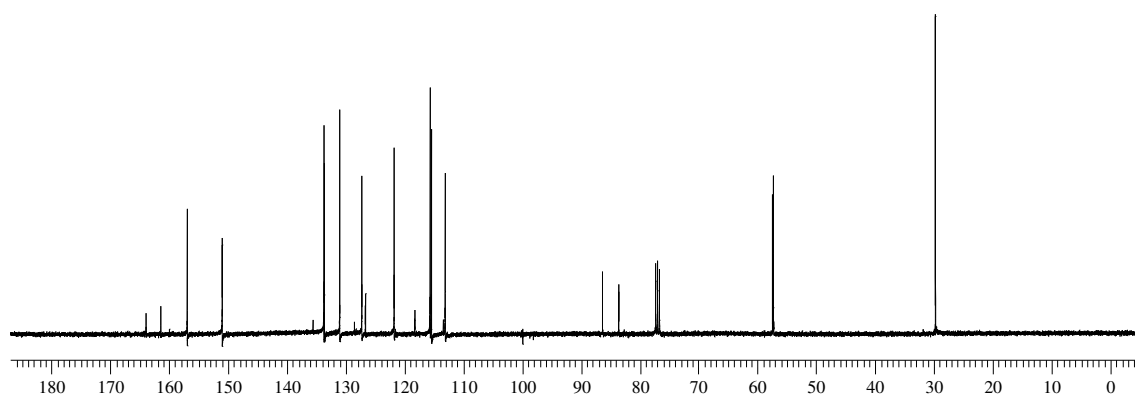


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1f** em CDCl_3 a 100 MHz

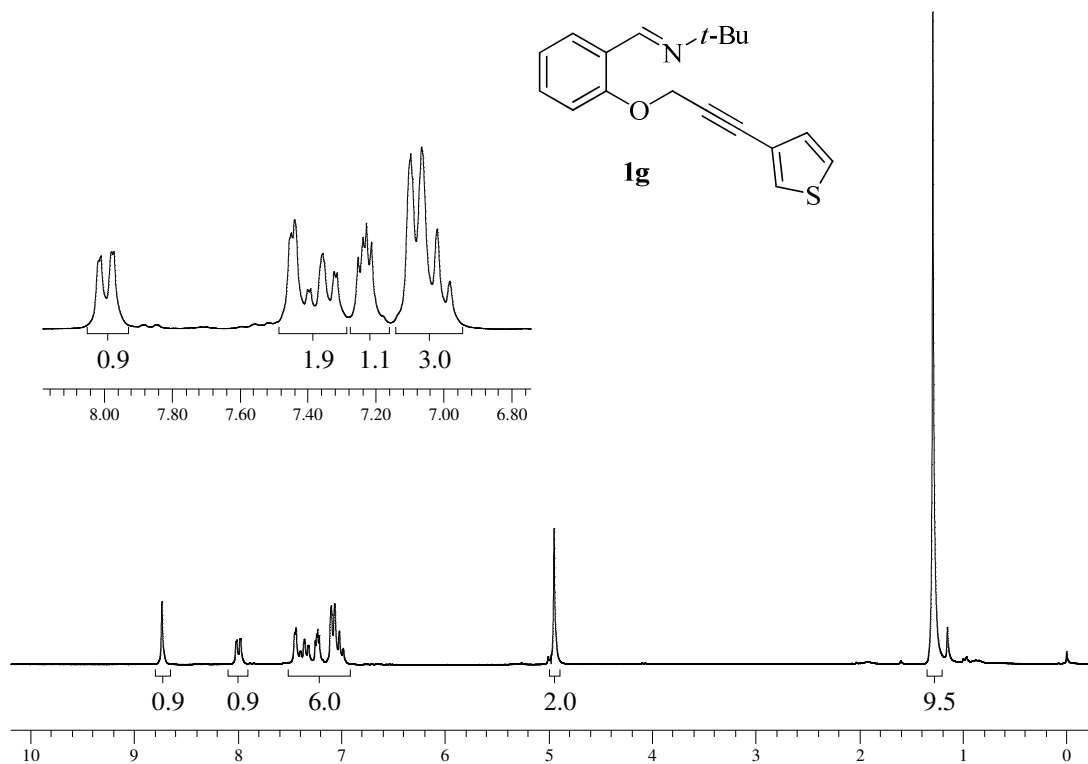


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **1g** em CDCl_3 a 200 MHz

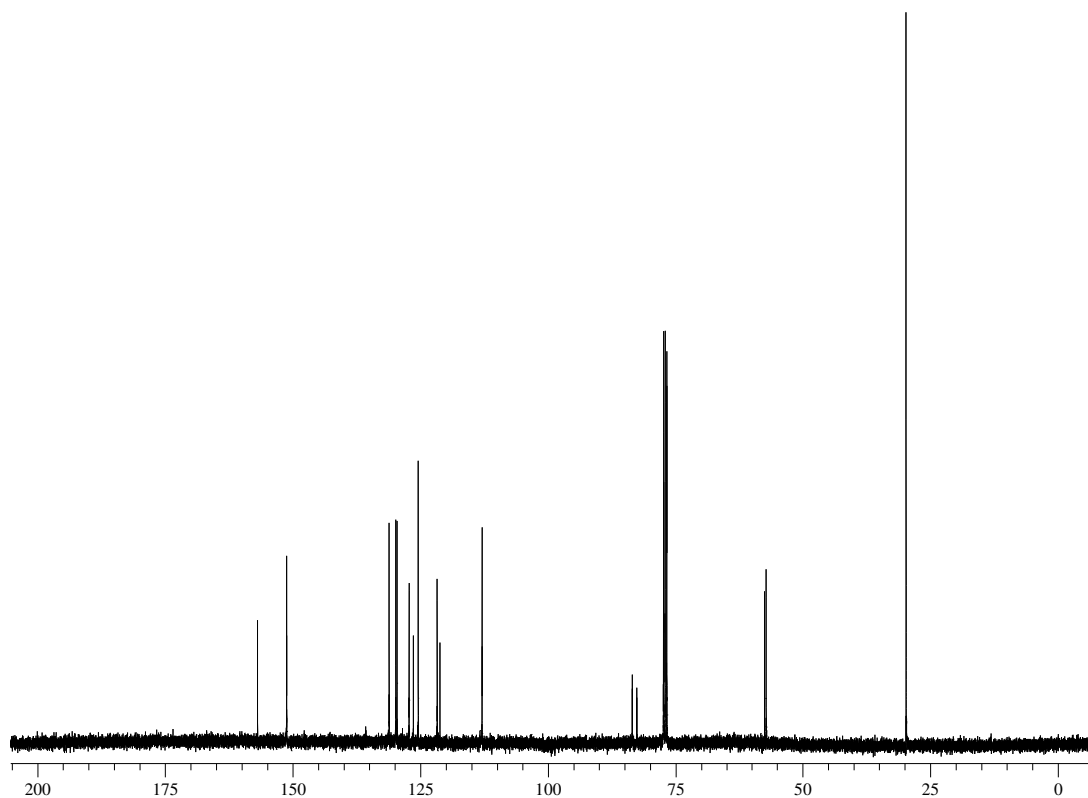


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1g** em CDCl_3 a 100 MHz

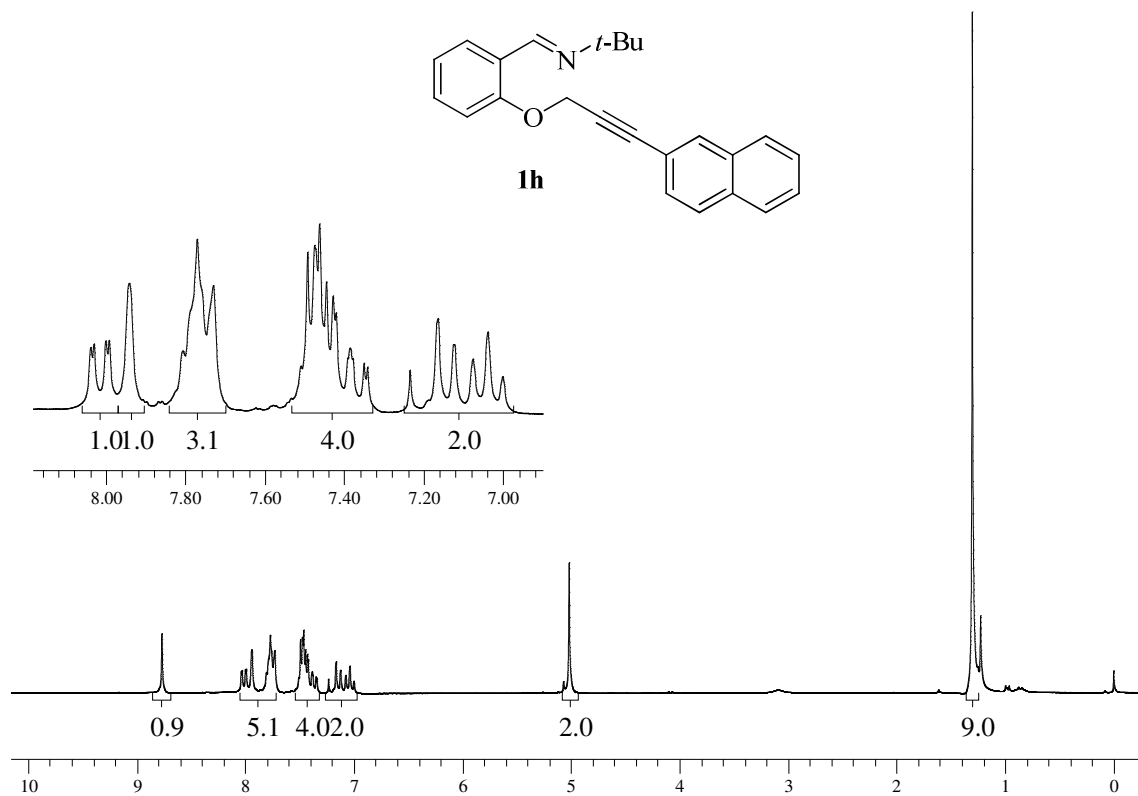


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **1h** em CDCl_3 a 200 MHz

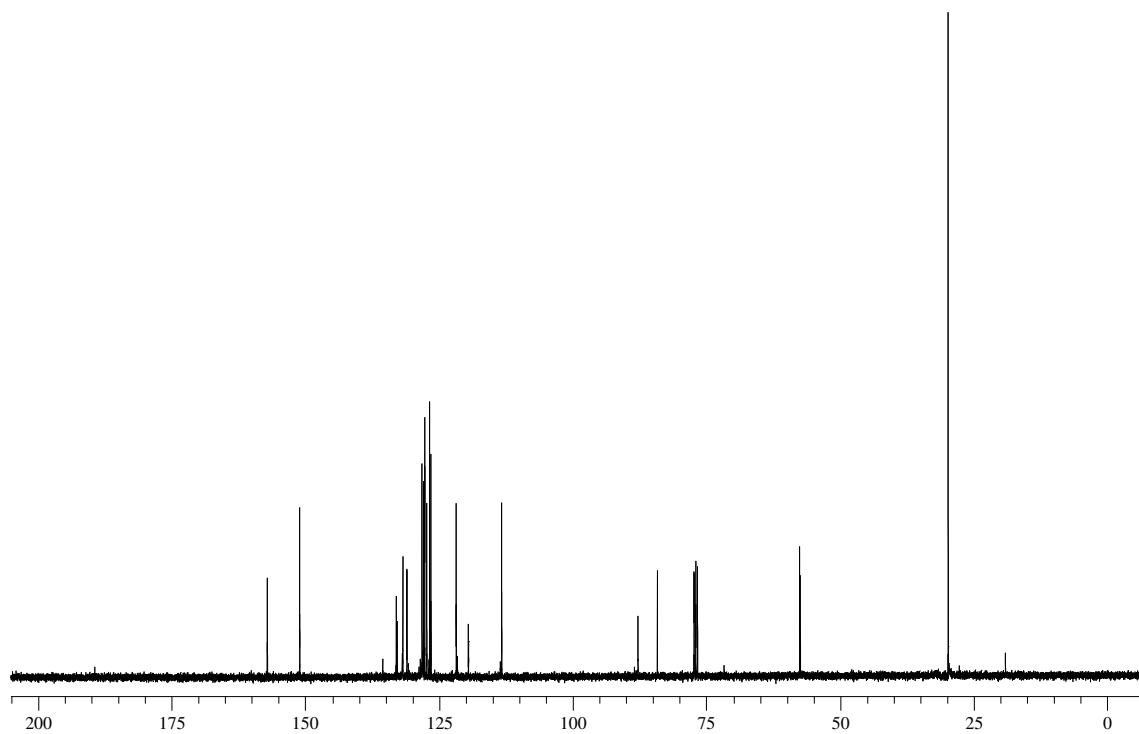


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1h** em CDCl_3 a 100 MHz

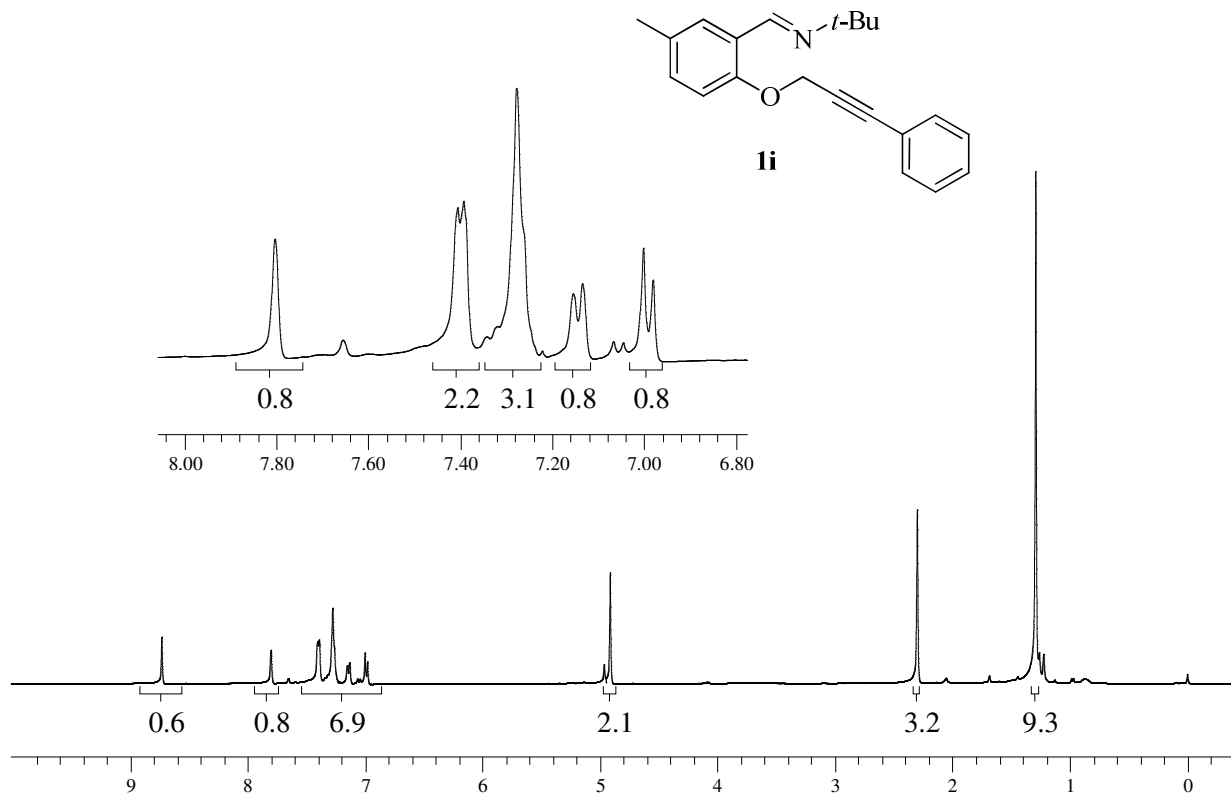


Figura 27: Espectro de RMN ¹H do composto **1i** em CDCl₃ a 400 MHz

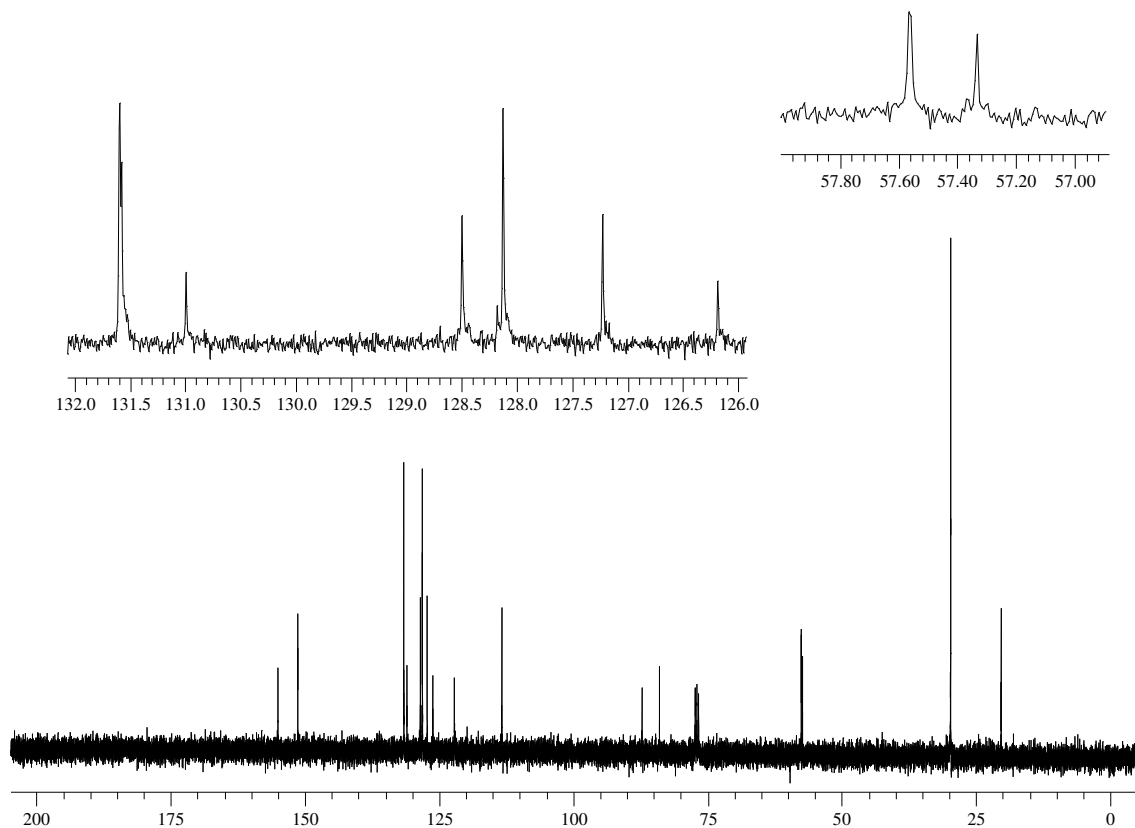


Figura 28: Espectro de RMN ¹³C do composto **1i** em CDCl₃ a 100 MHz

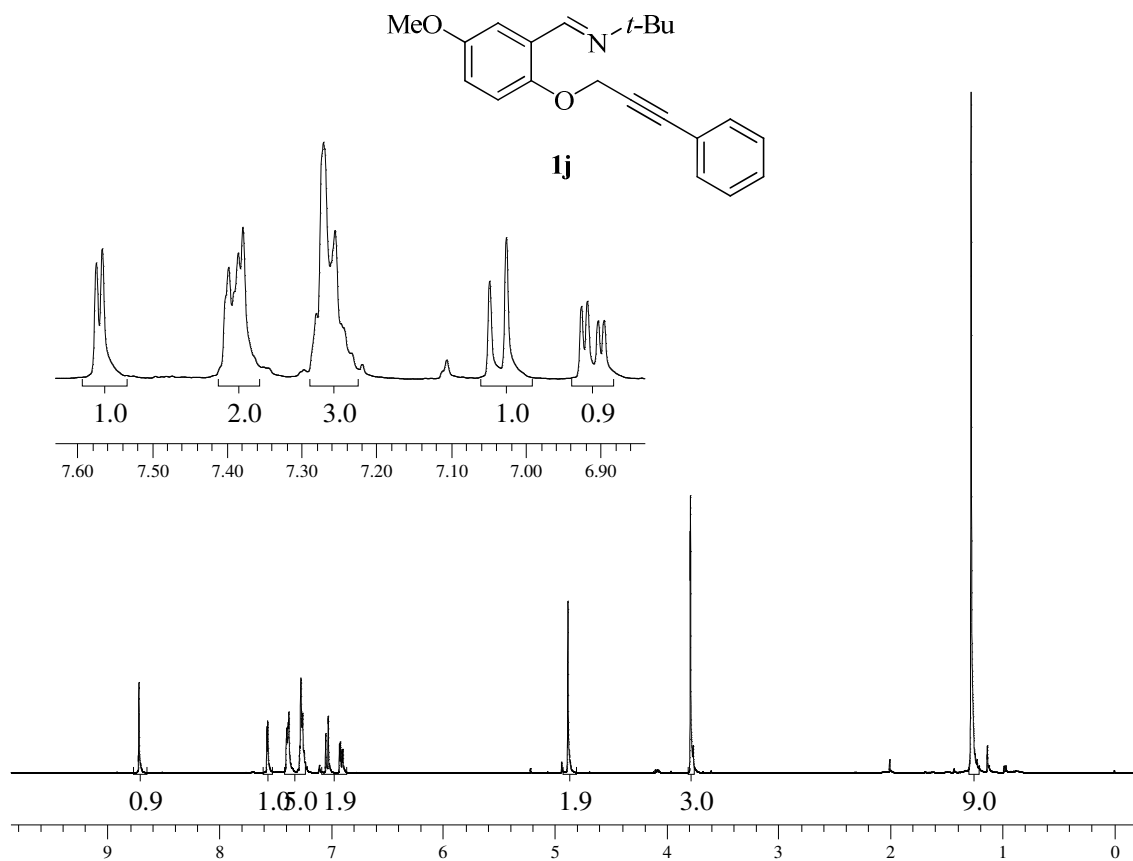


Figura 29: Espectro de RMN ^1H do composto **1j** em CDCl_3 a 400 MHz

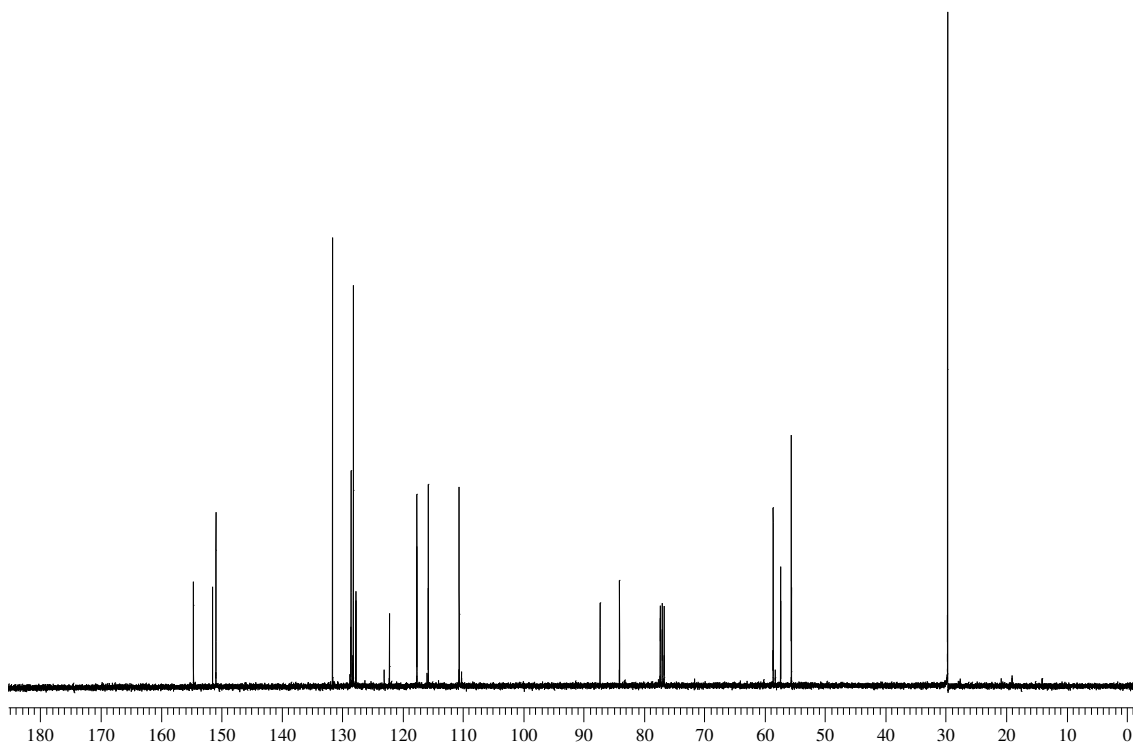


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1j** em CDCl_3 a 100 MHz

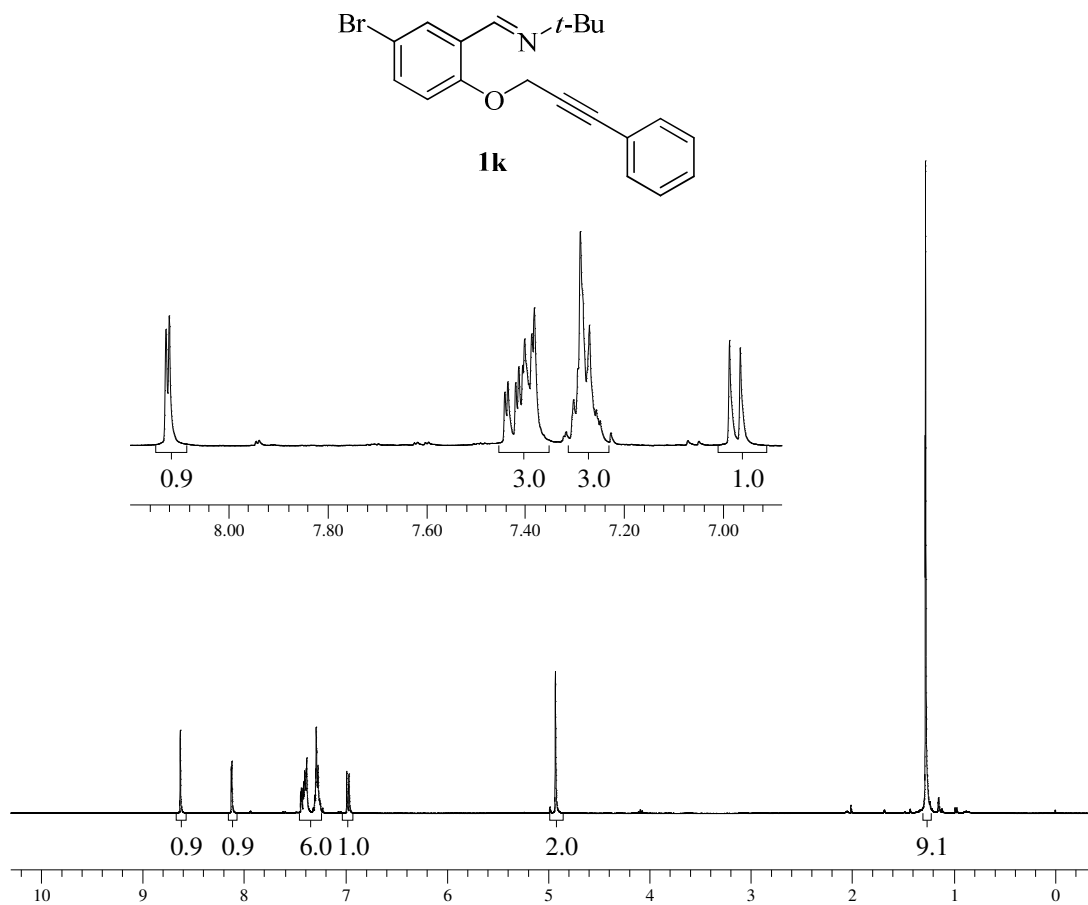


Figura 31: Espectro de RMN ¹H do composto **1k** em CDCl₃ a 400 MHz

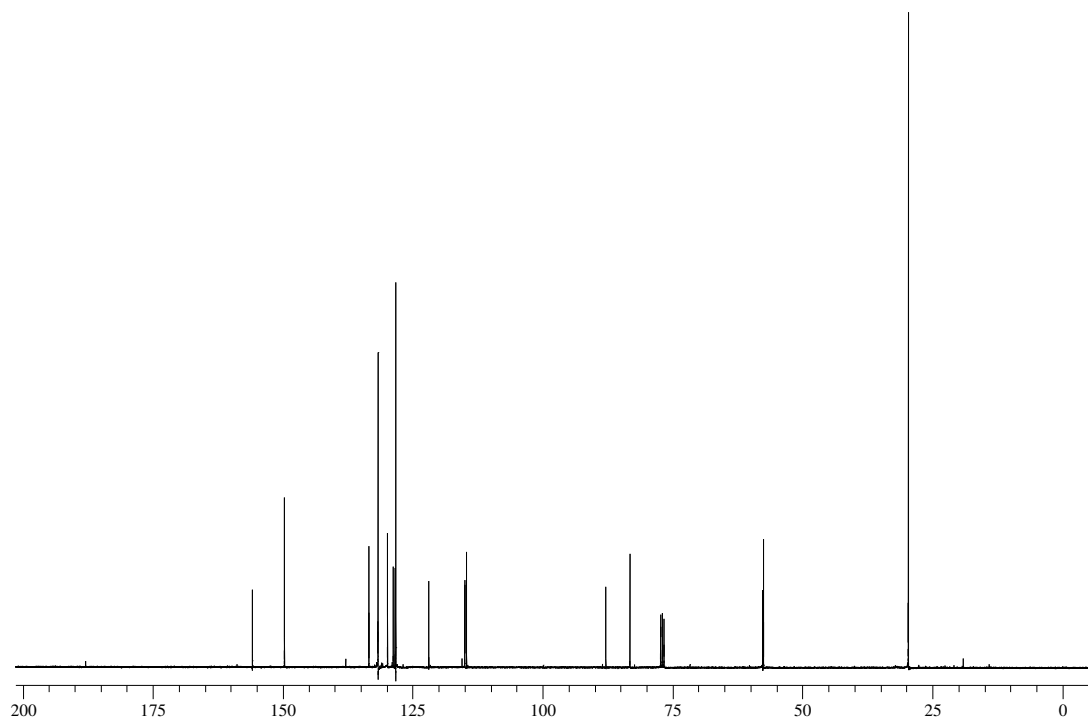


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C do composto **1k** em CDCl₃ a 100 MHz

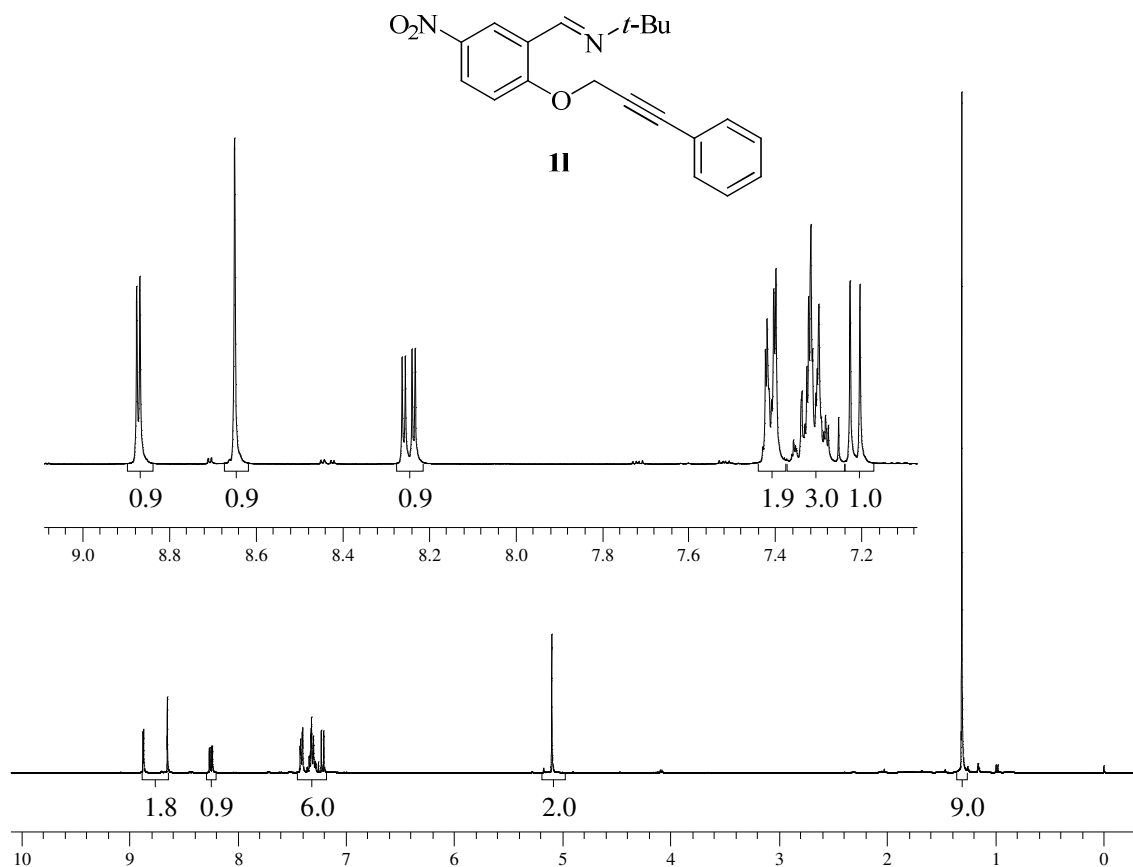


Figura 33: Espectro de RMN ^1H do composto **11** em CDCl_3 a 400 MHz

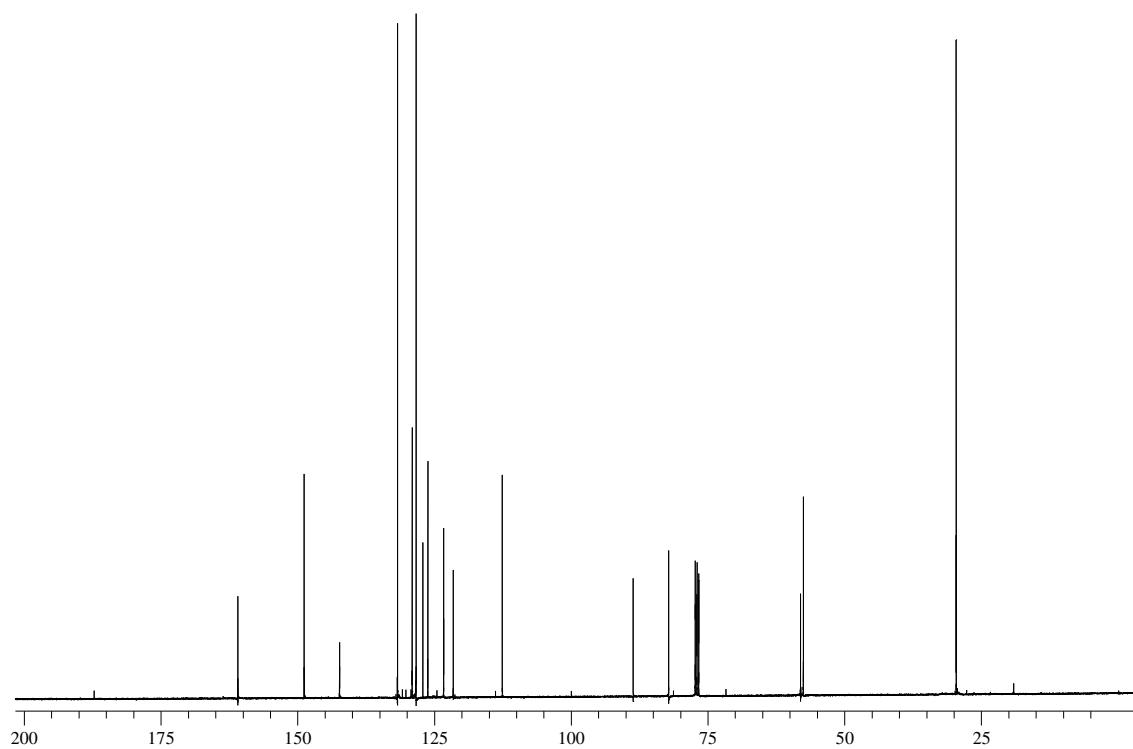


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 100 MHz

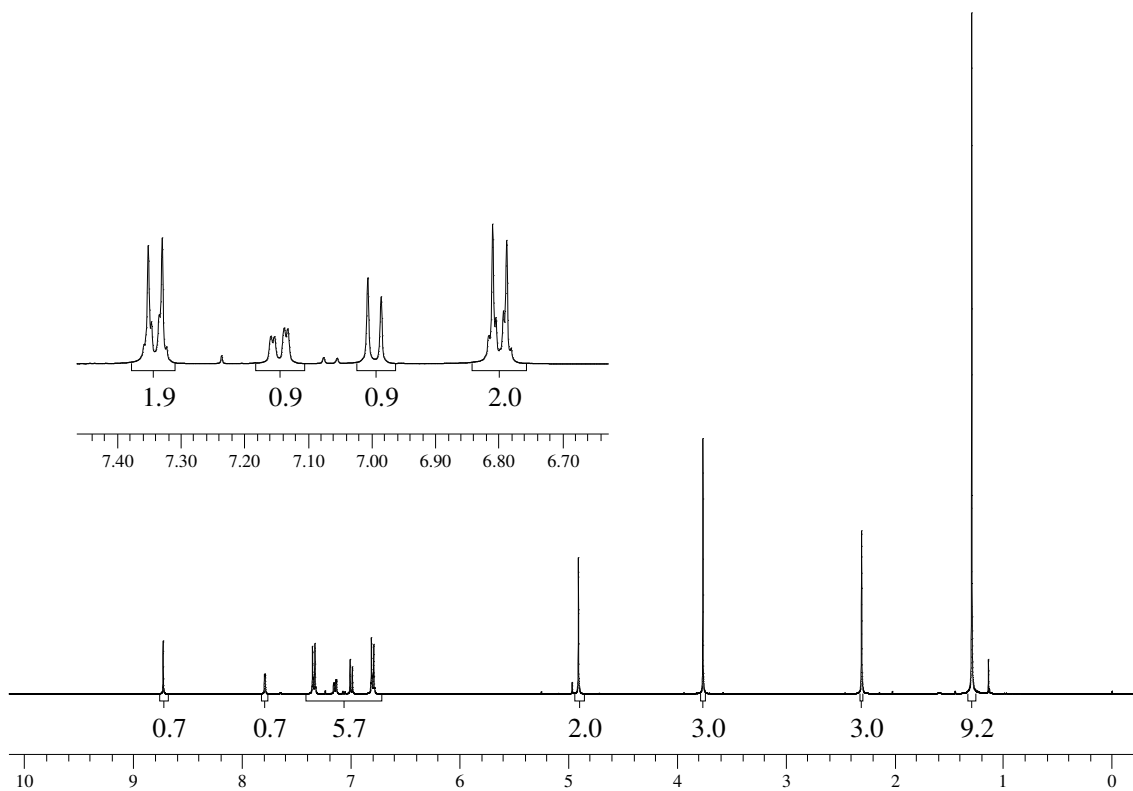
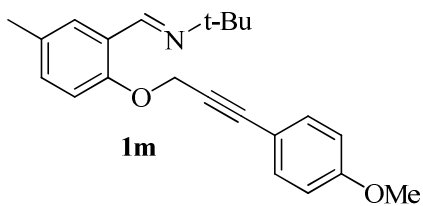


Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto **1m** em CDCl_3 a 400 MHz

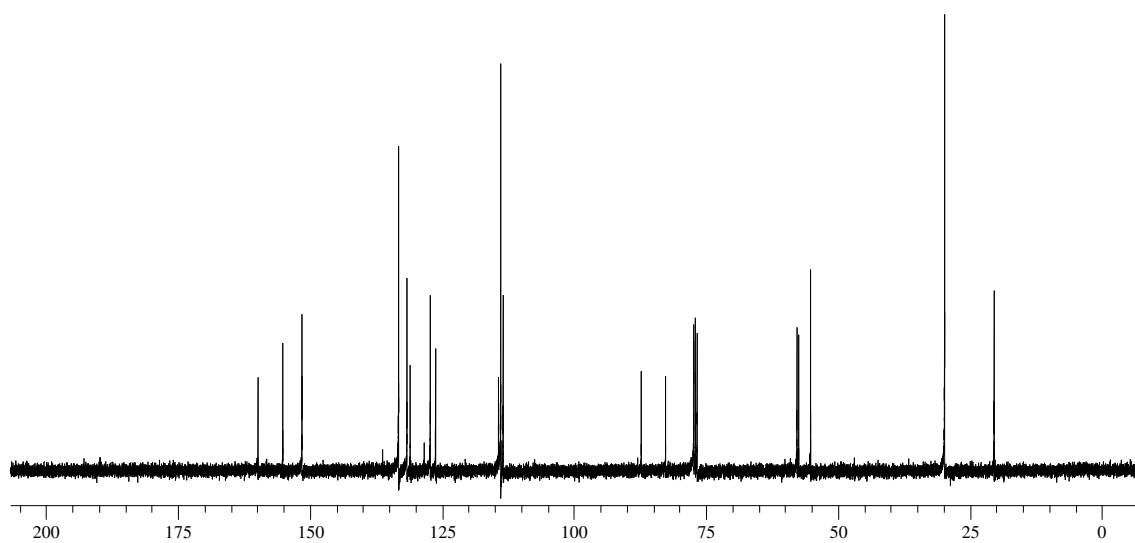


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1m** em CDCl_3 a 100 MHz

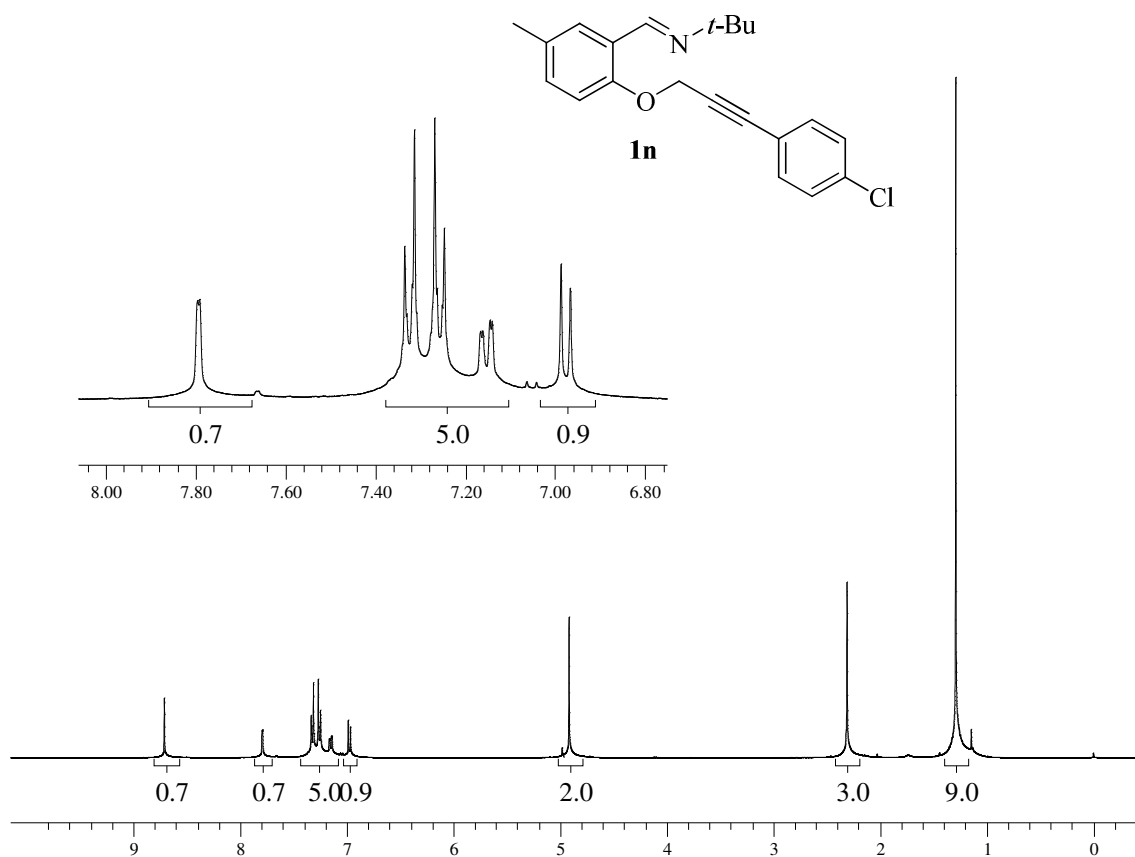


Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto **1n** em CDCl_3 a 400 MHz

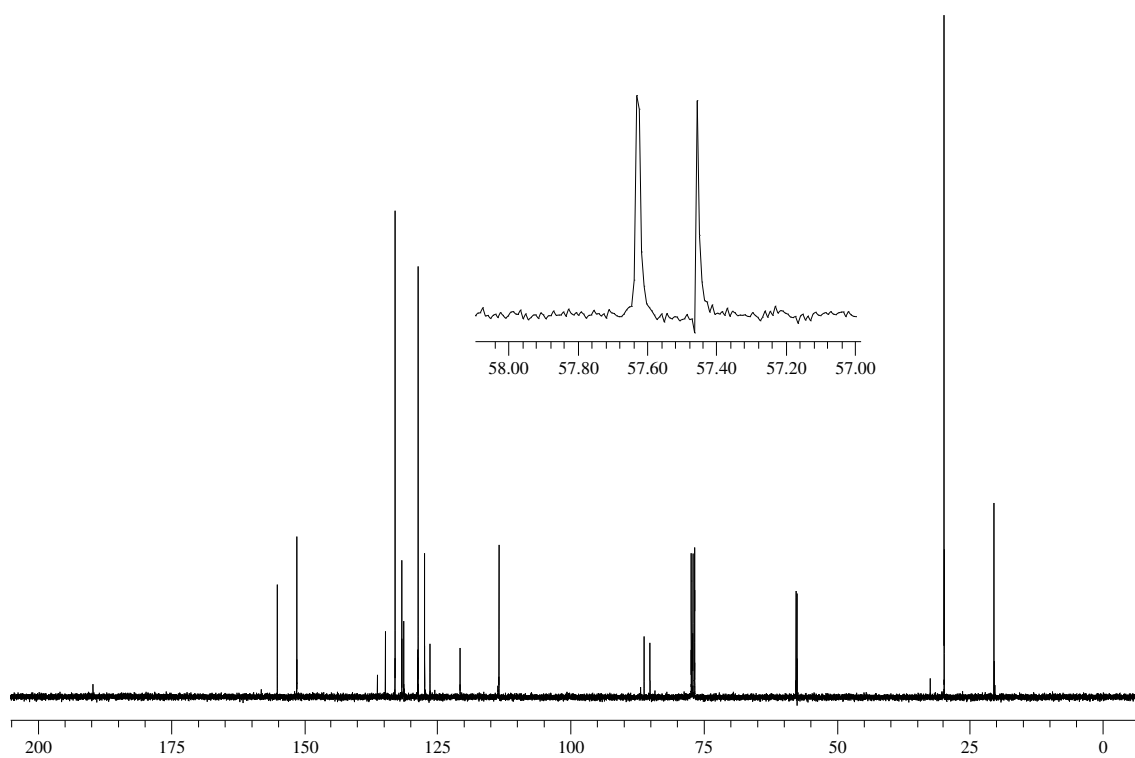


Figura 38: Espectro de RMN ^1H do composto **1n** em CDCl_3 a 100 MHz

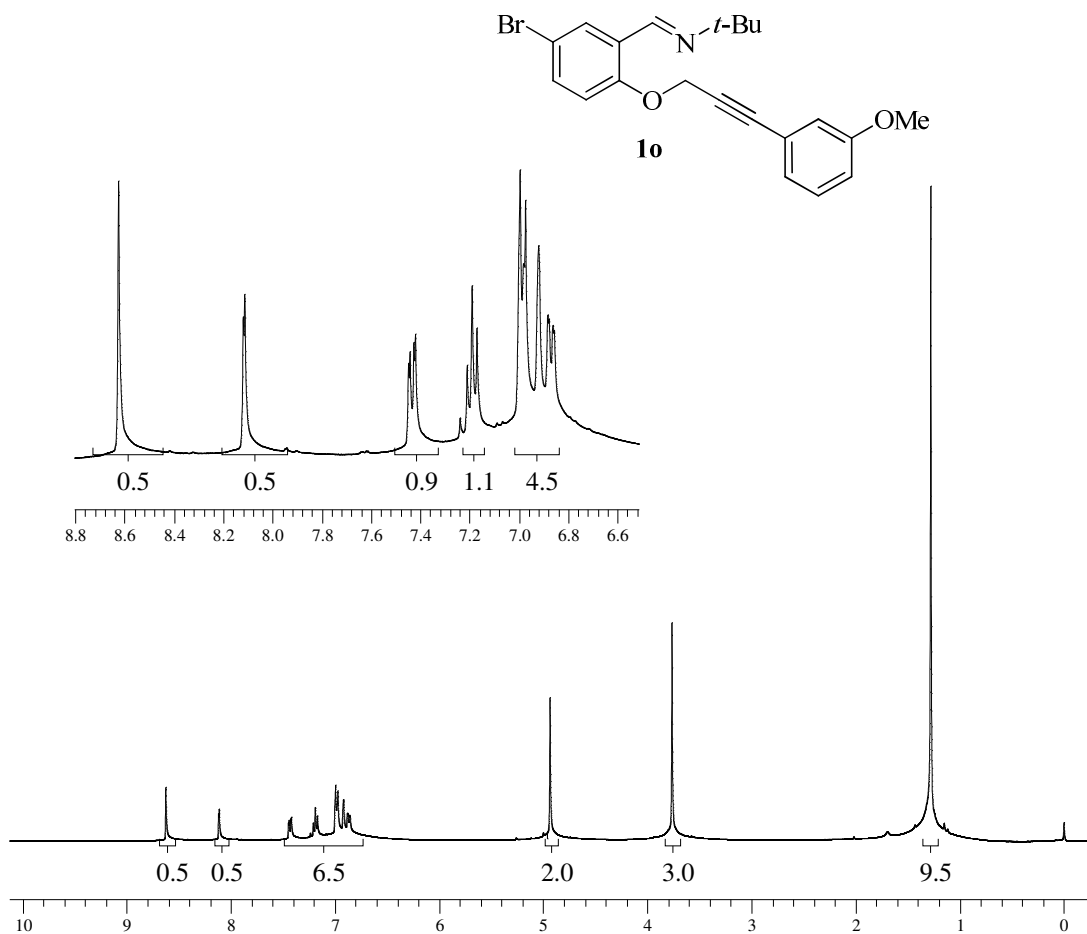


Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto **1o** em CDCl_3 a 400 MHz

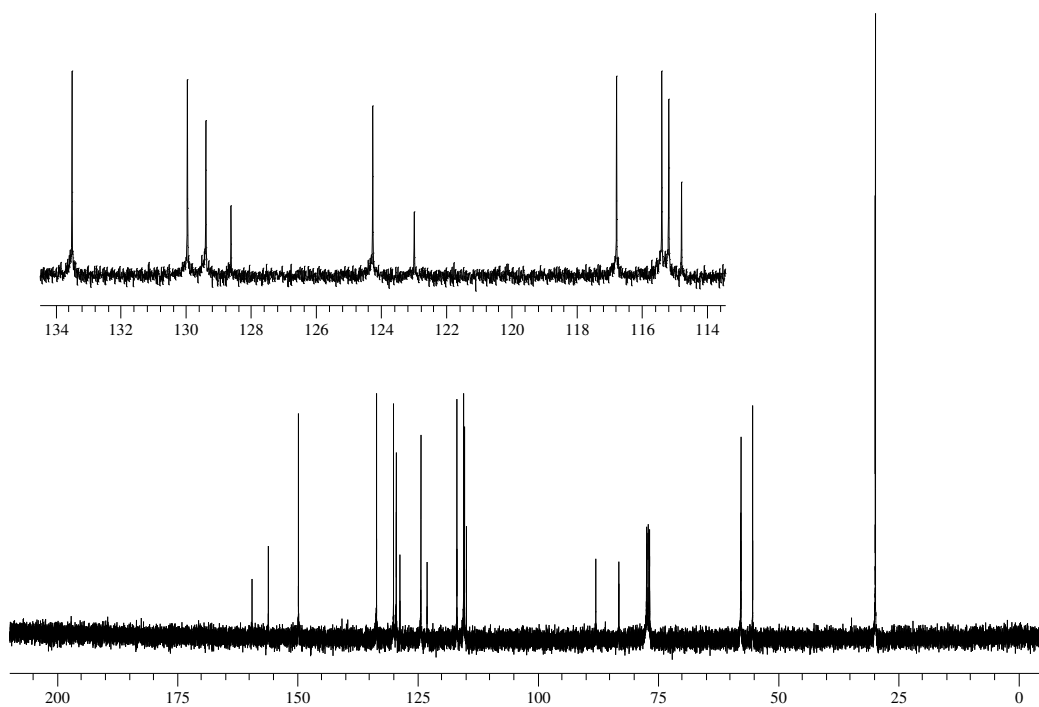


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1o** em CDCl_3 a 100 MHz

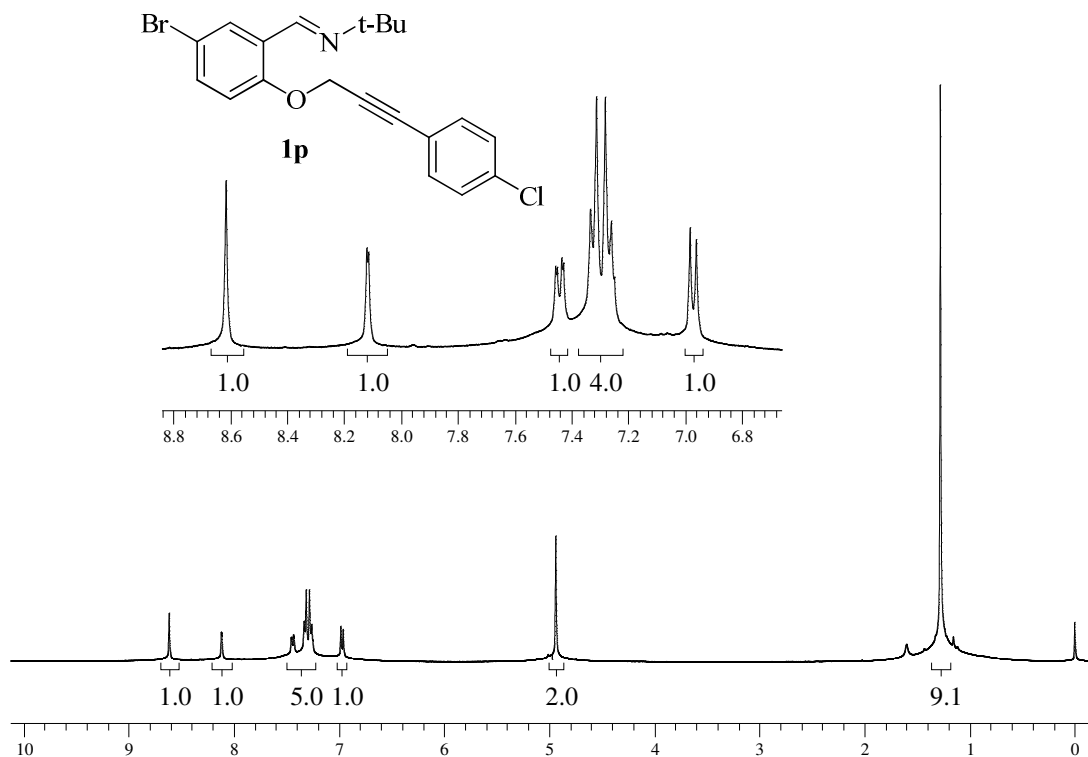


Figura 41: Espectro de RMN ^1H do composto **1p** em CDCl_3 a 400 MHz

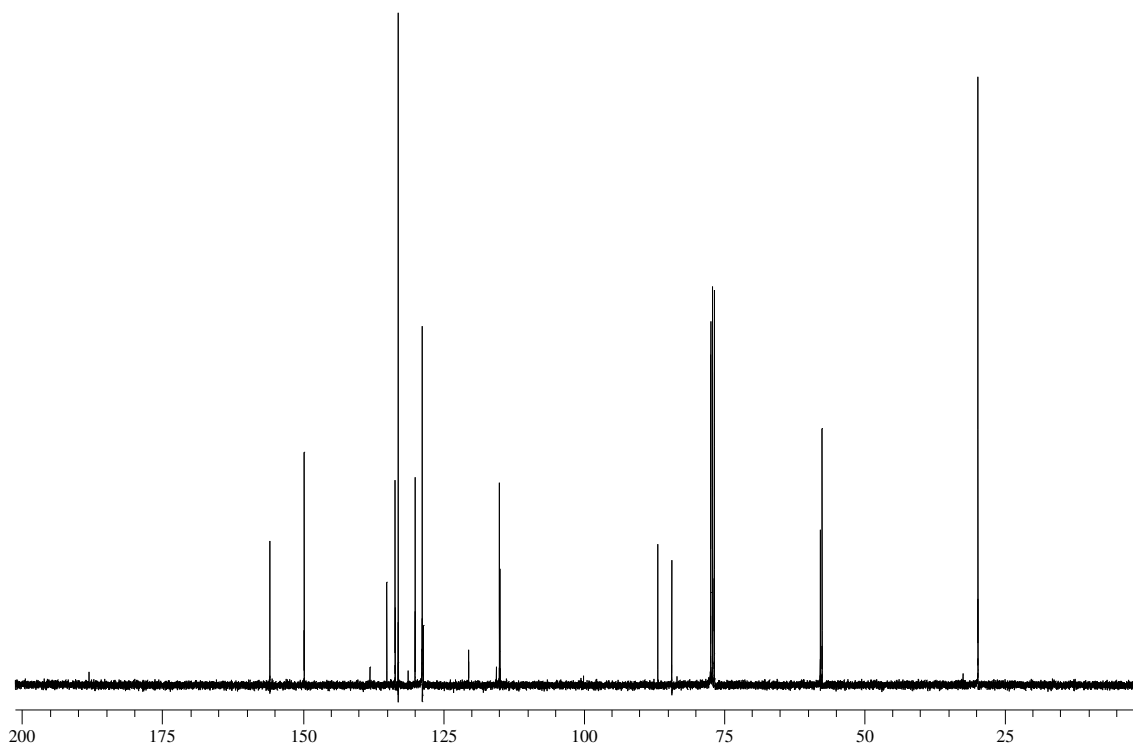


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1p** em CDCl_3 a 100 MHz

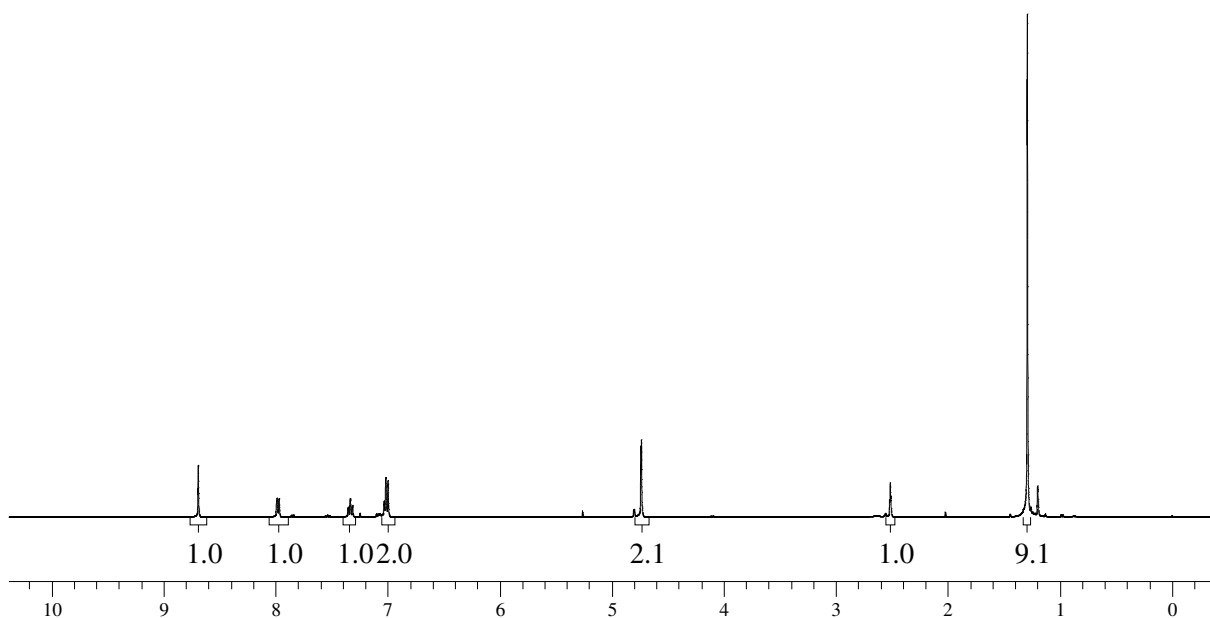
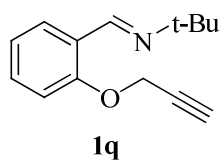


Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto **1q** em CDCl_3 a 400 MHz

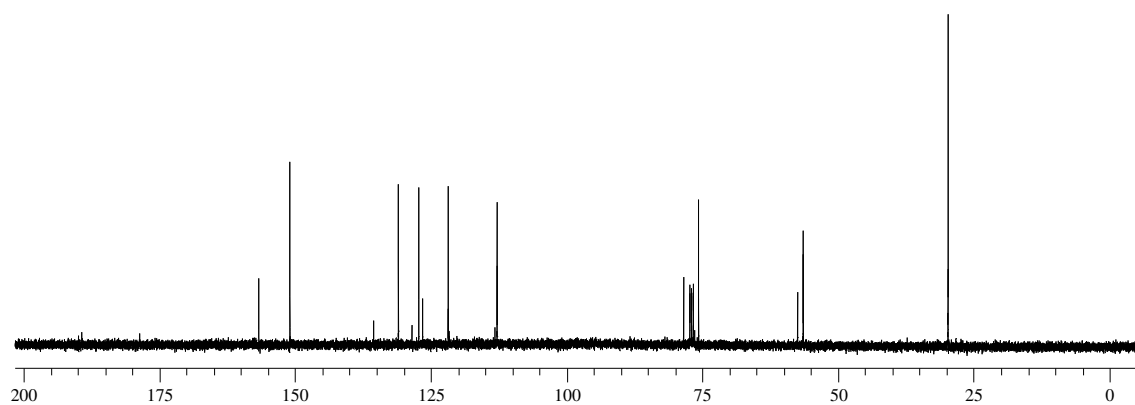


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1q** em CDCl_3 a 100 MHz

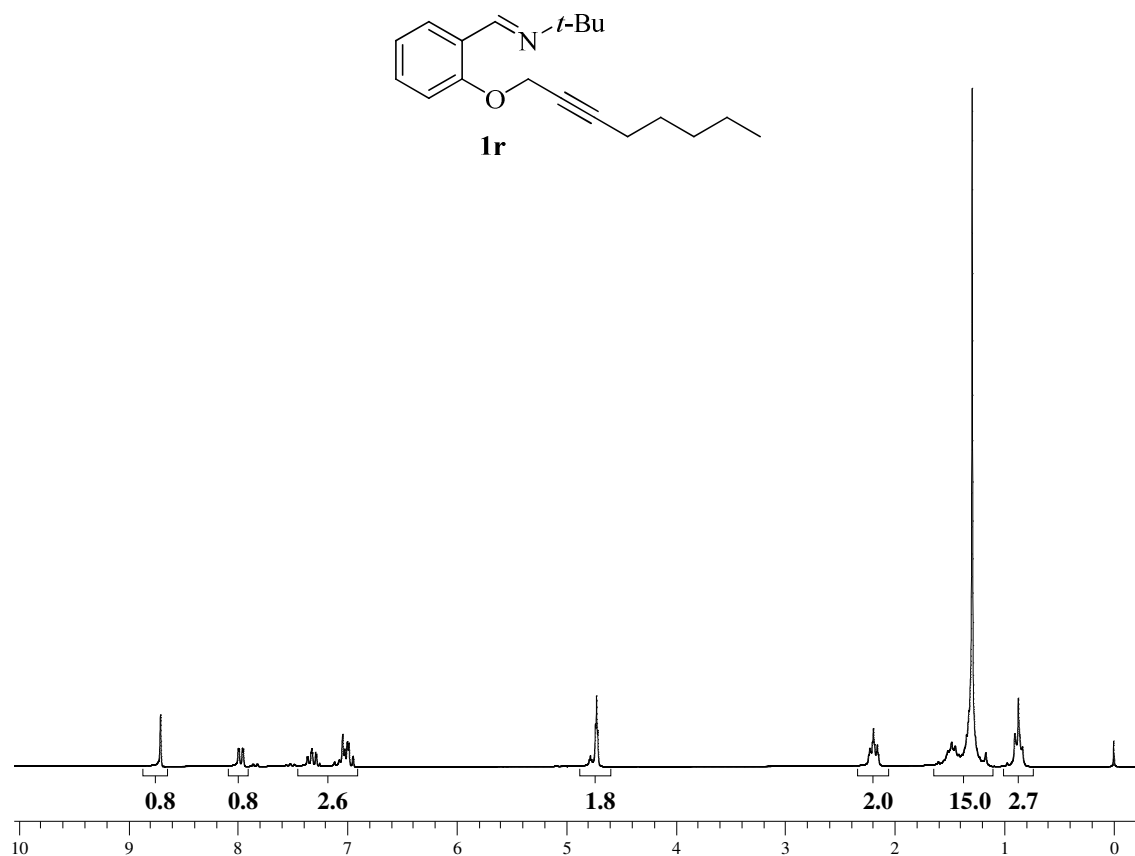


Figura 45: Espectro de RMN ^1H do composto **1r** em CDCl₃ a 400 MHz

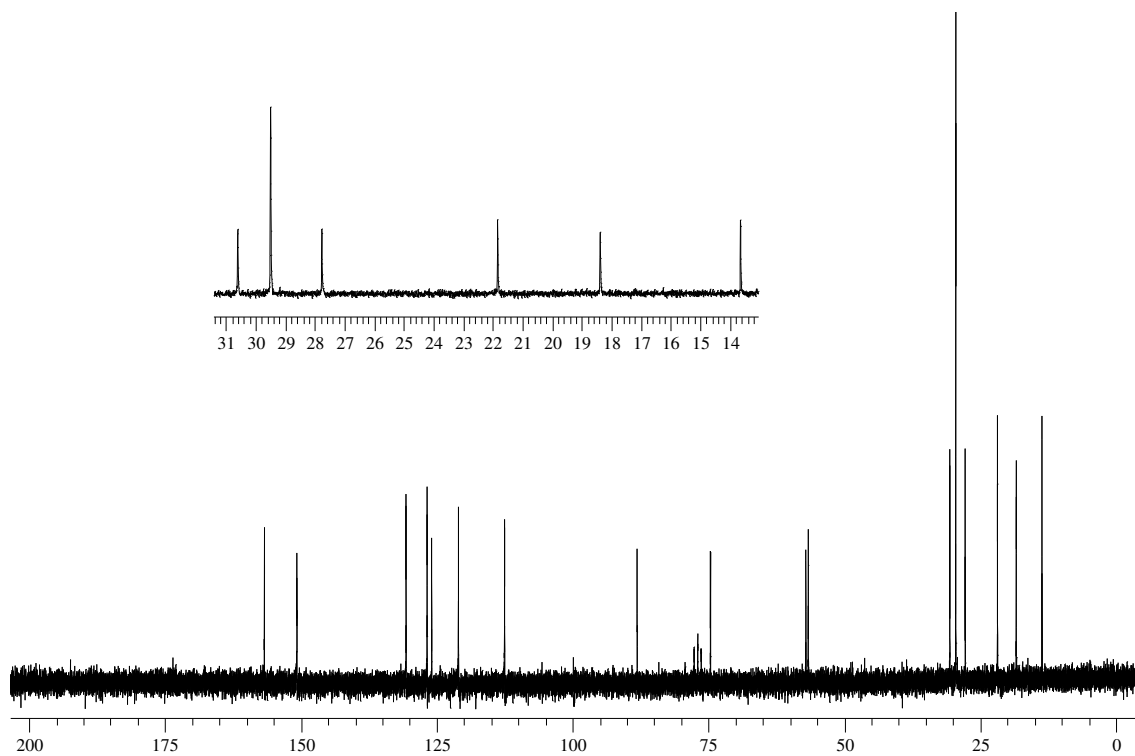


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1r** em CDCl₃ a 100 MHz

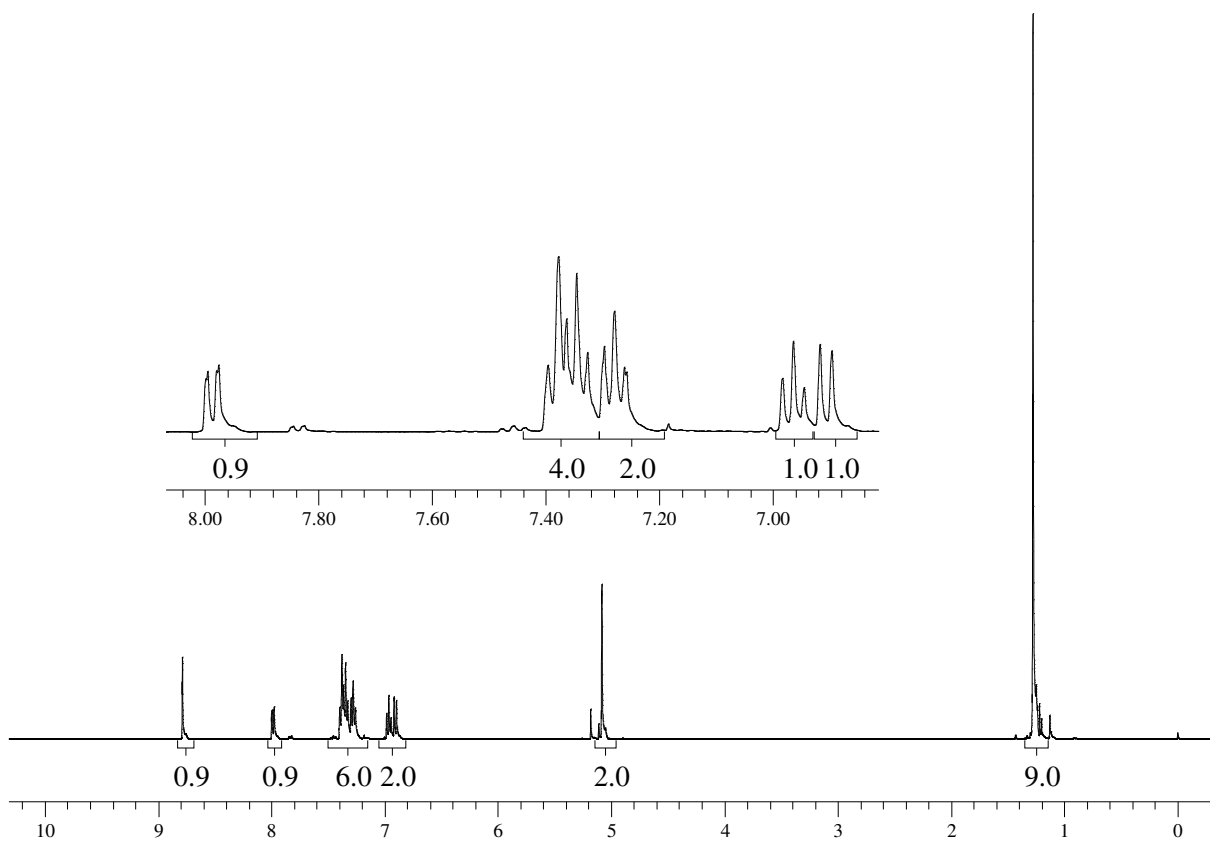
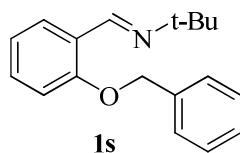


Figura 47: Espectro de RMN ^1H do composto **1s** em CDCl_3 a 400 MHz

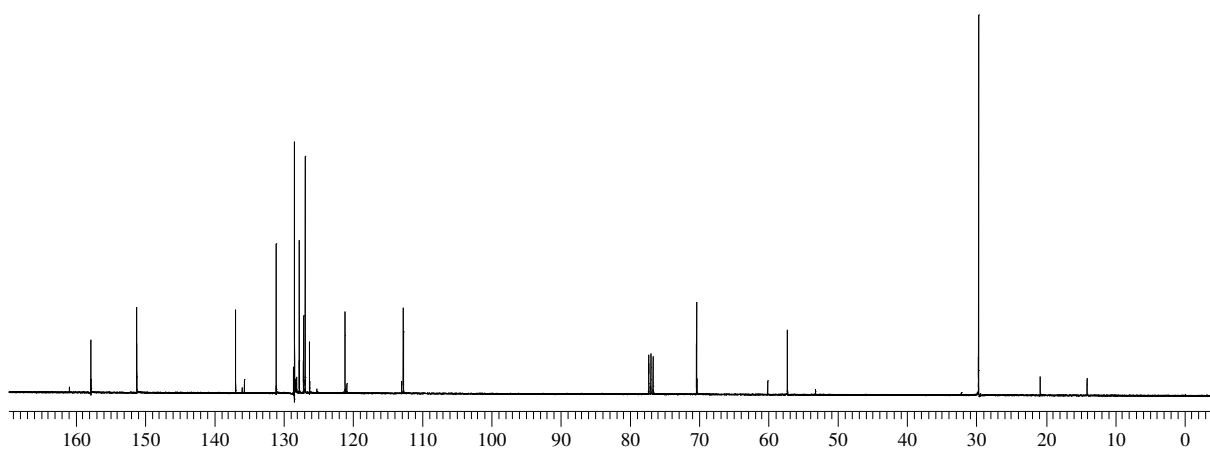


Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1s** em CDCl_3 a 100 MHz

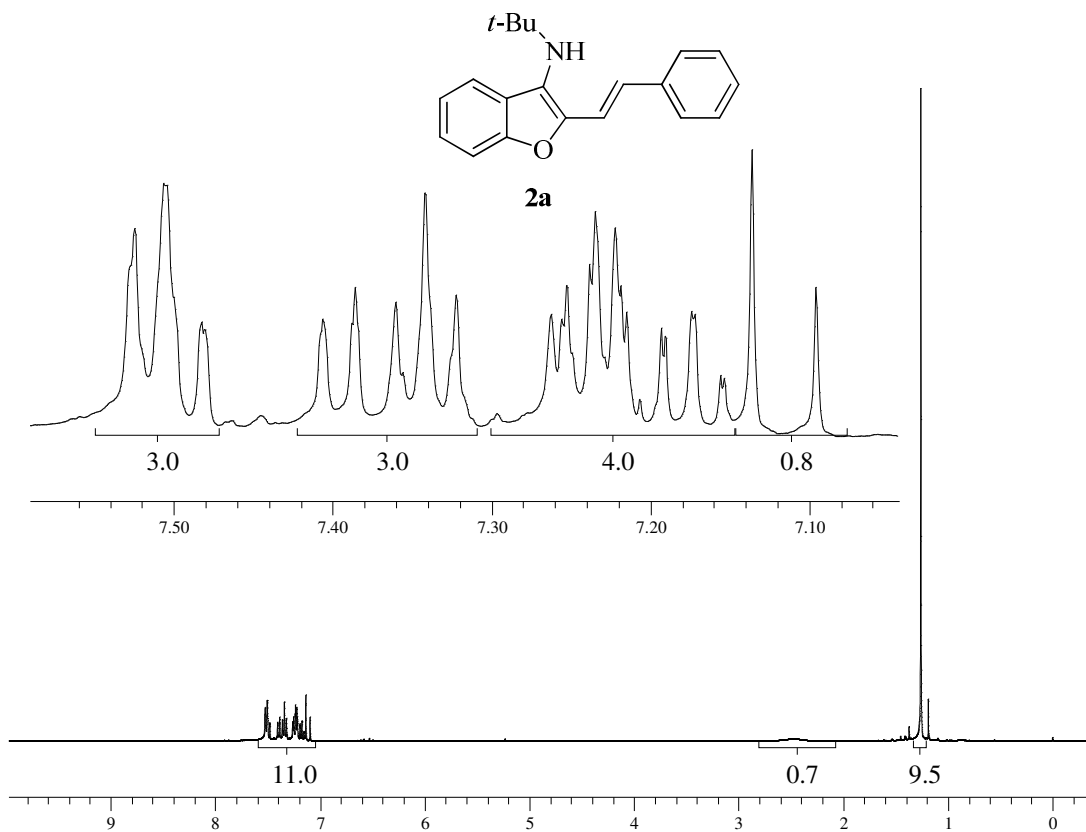


Figura 49: Espectro de RMN ¹H do composto **2a** em CDCl₃ a 400 MHz

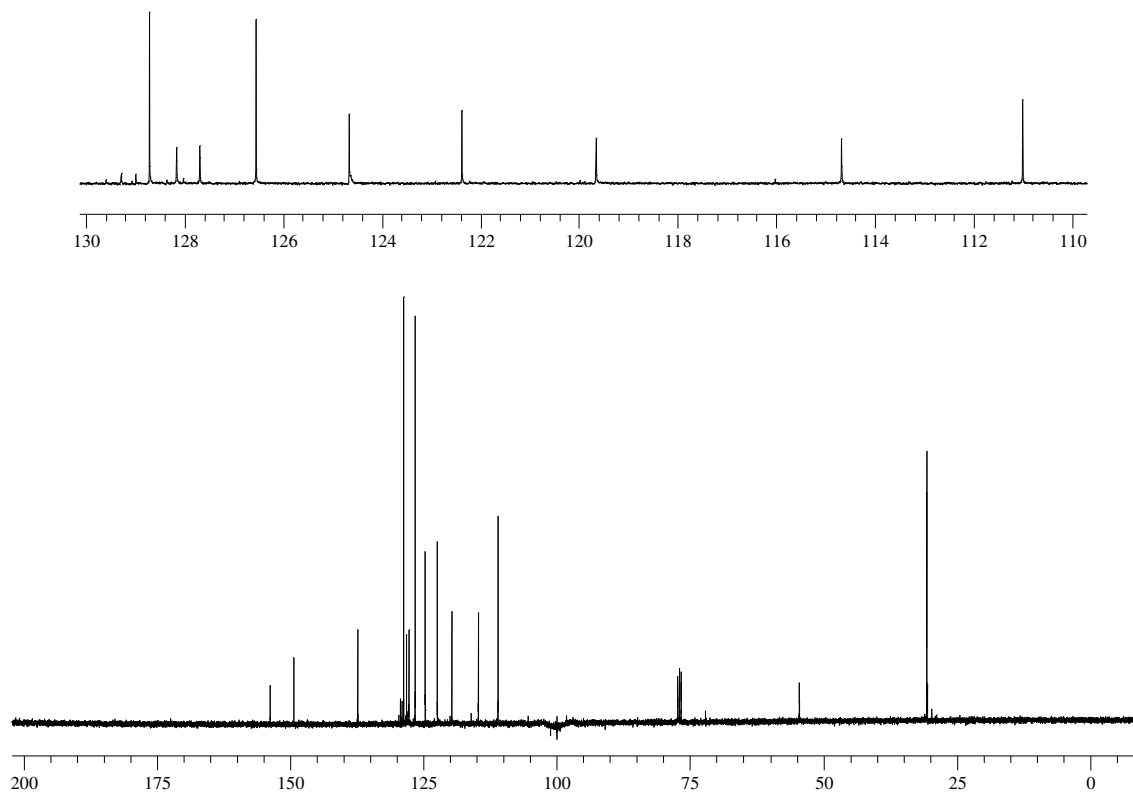


Figura 50: Espectro de RMN ¹³C do composto **2a** em CDCl₃ a 100 MHz

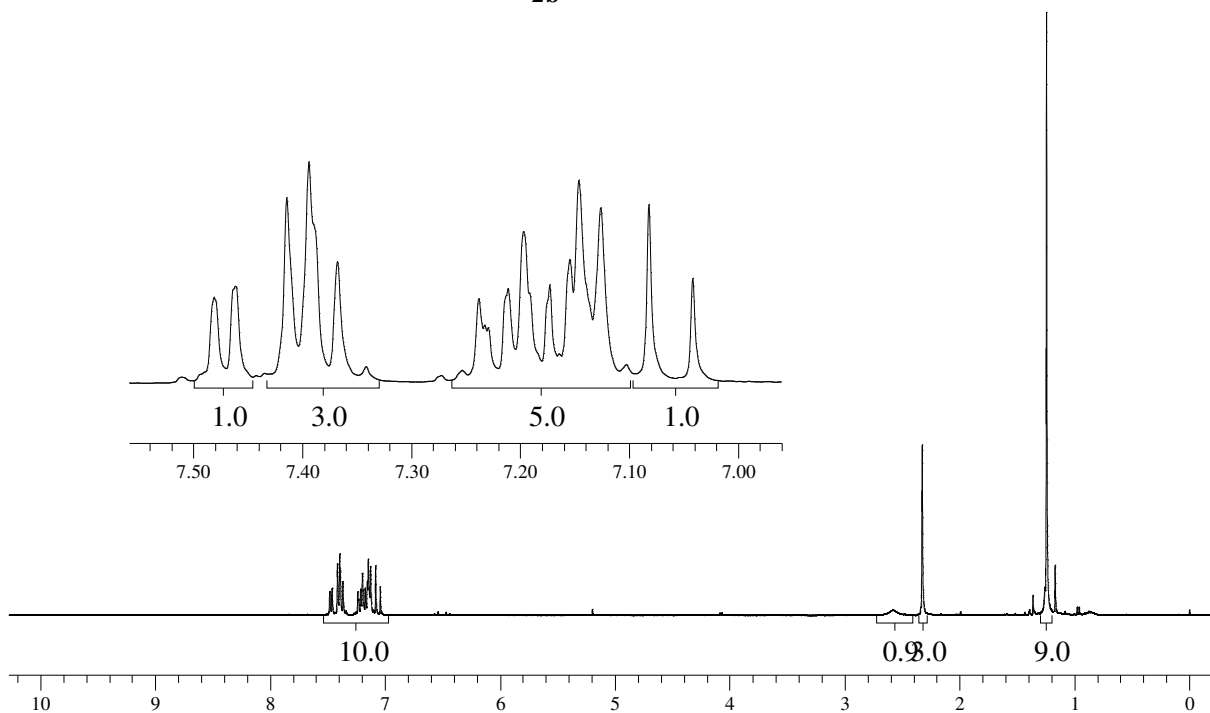
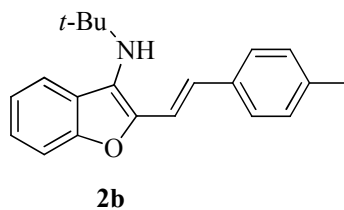


Figura 51: Espectro de RMN ¹H do composto **2b** em CDCl₃ a 400 MHz

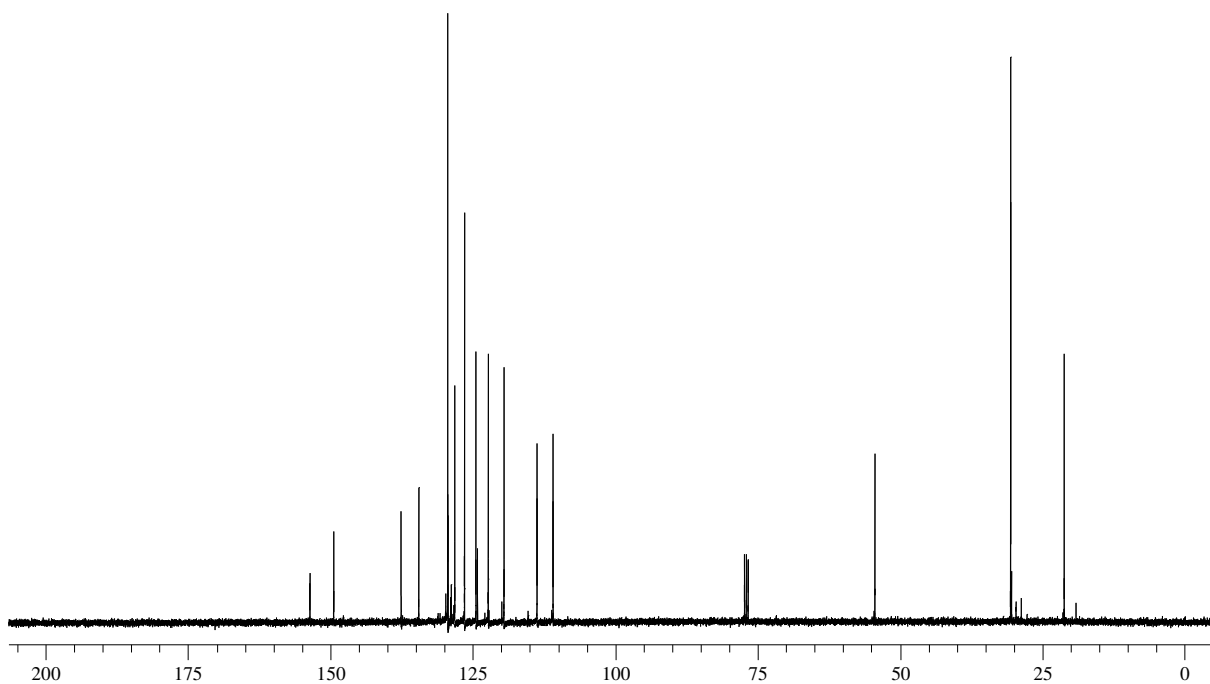


Figura 52: Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** em CDCl₃ a 100 MHz

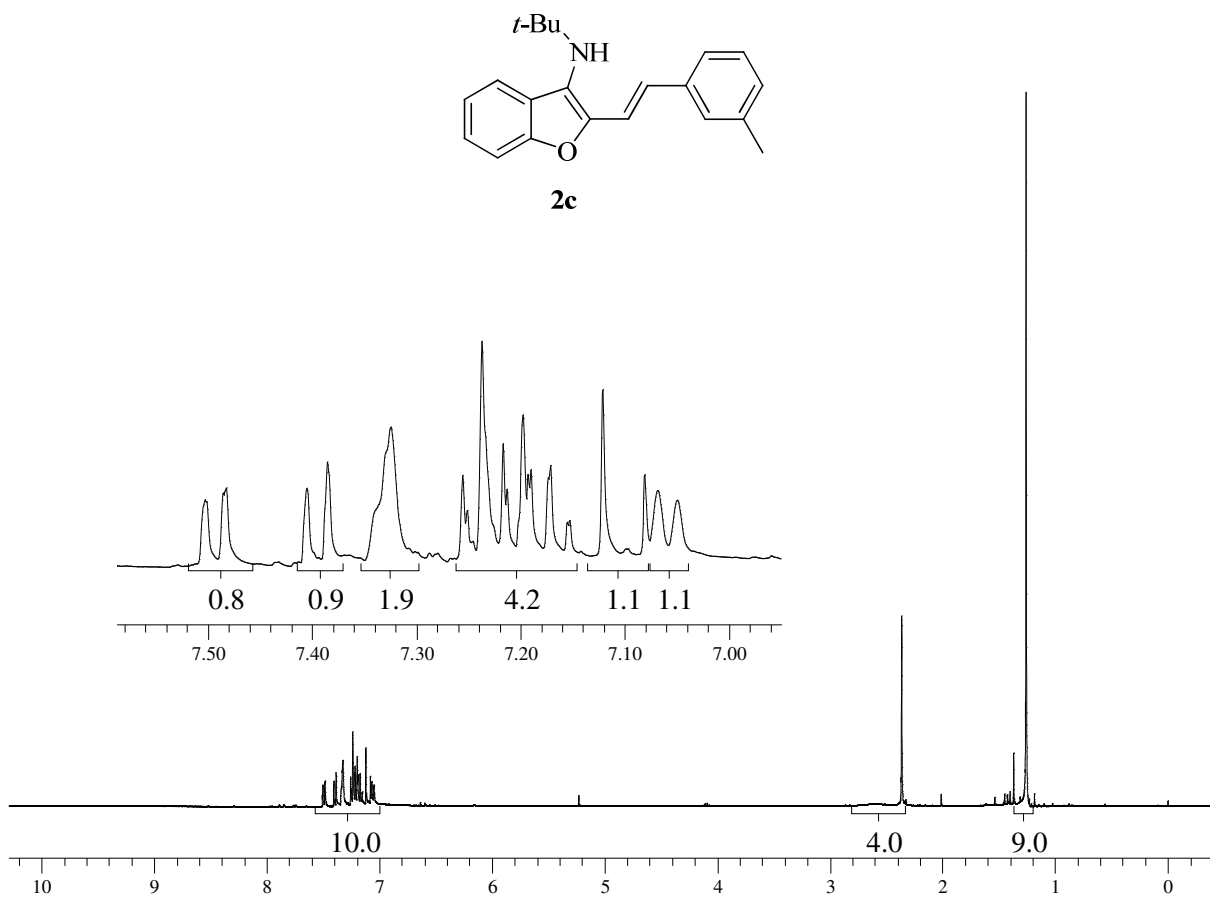


Figura 53: Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400 MHz

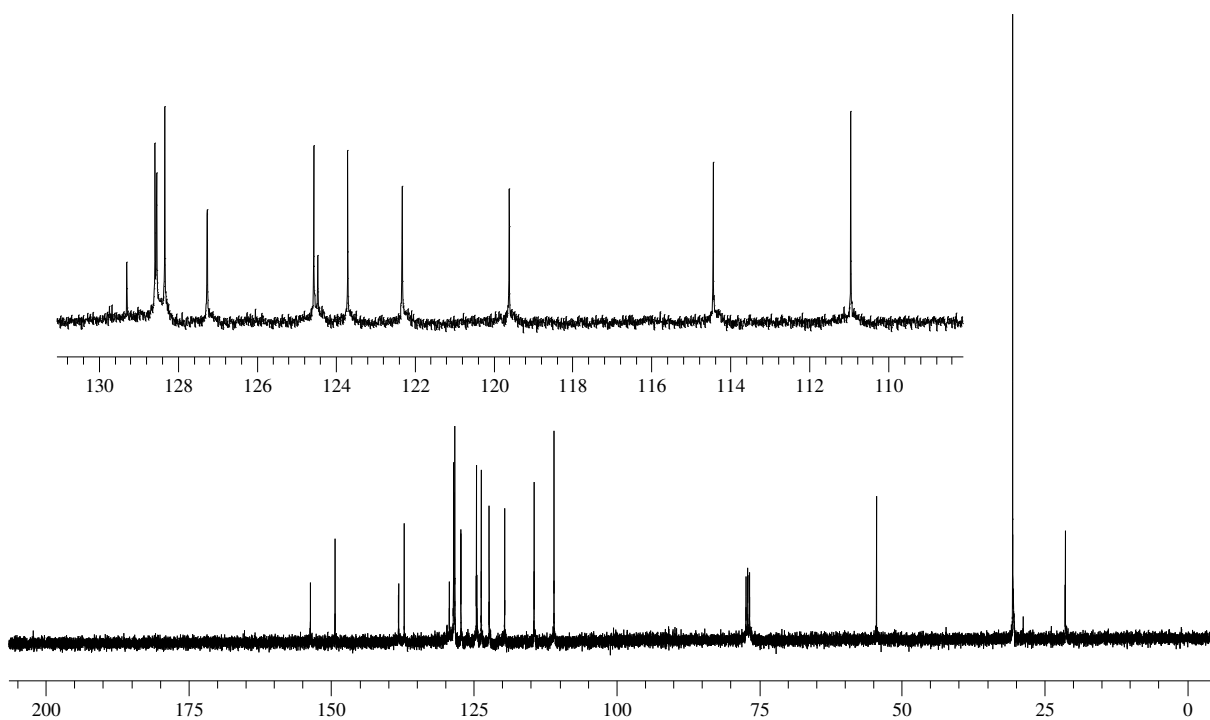


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 100 MHz

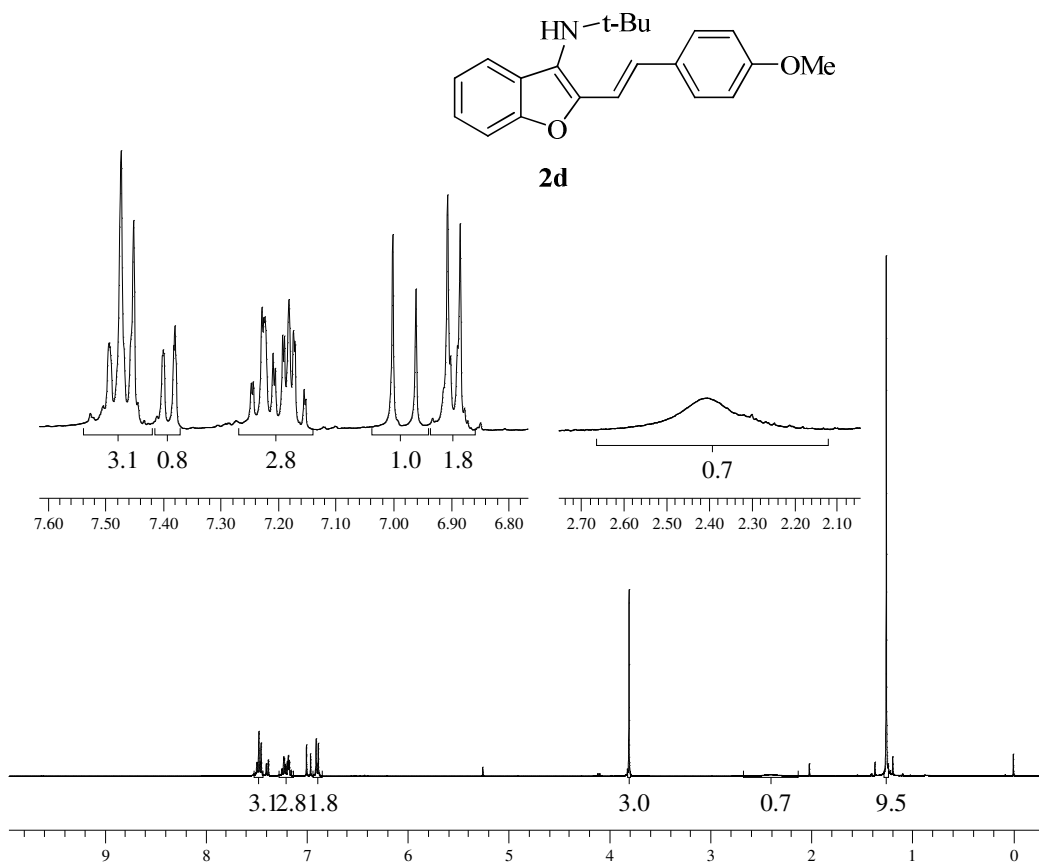


Figura 55: Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400 MHz

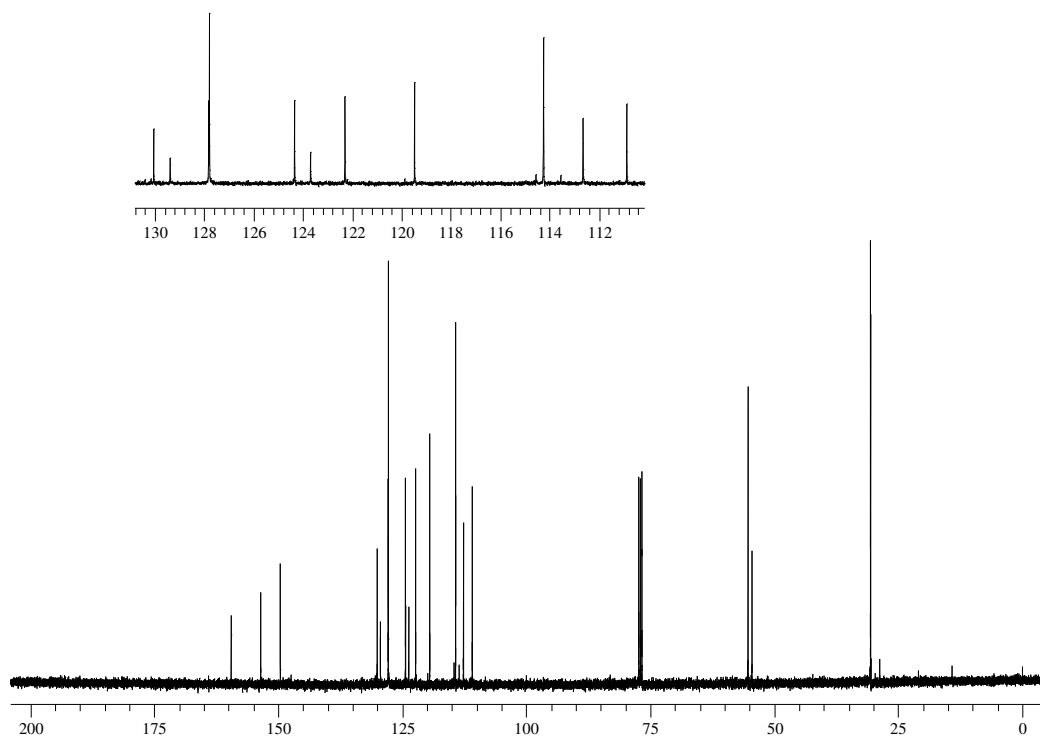


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz

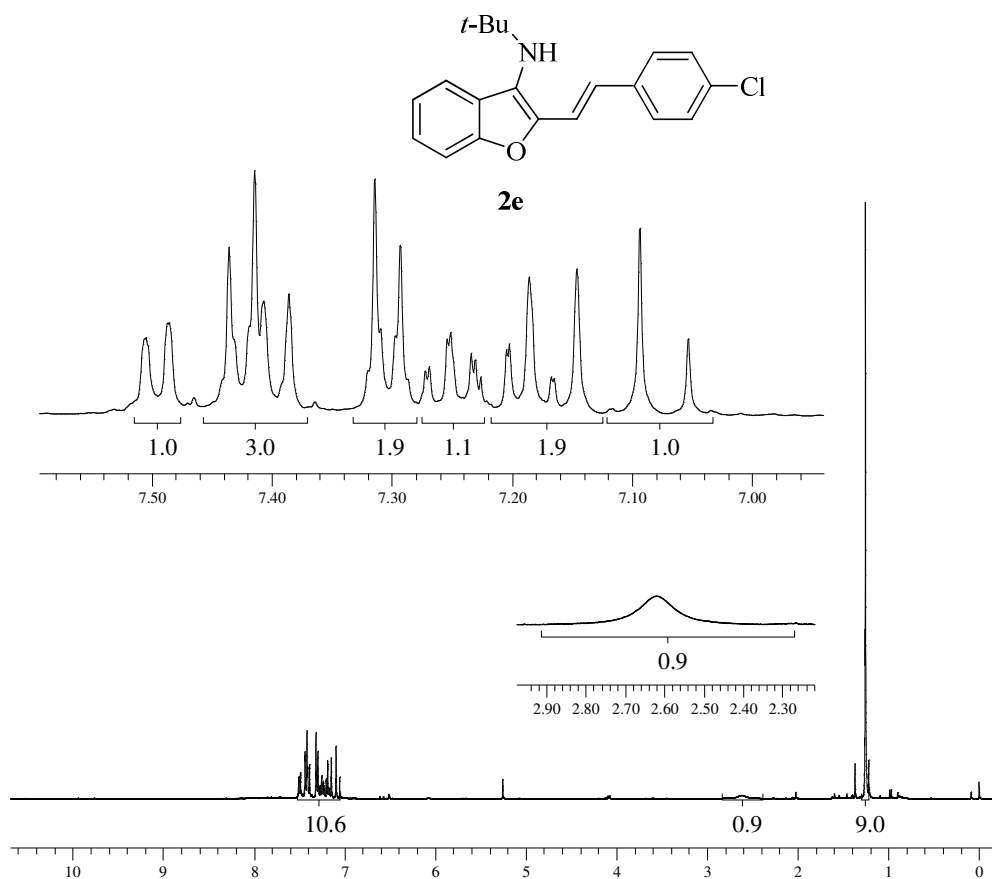


Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 400 MHz

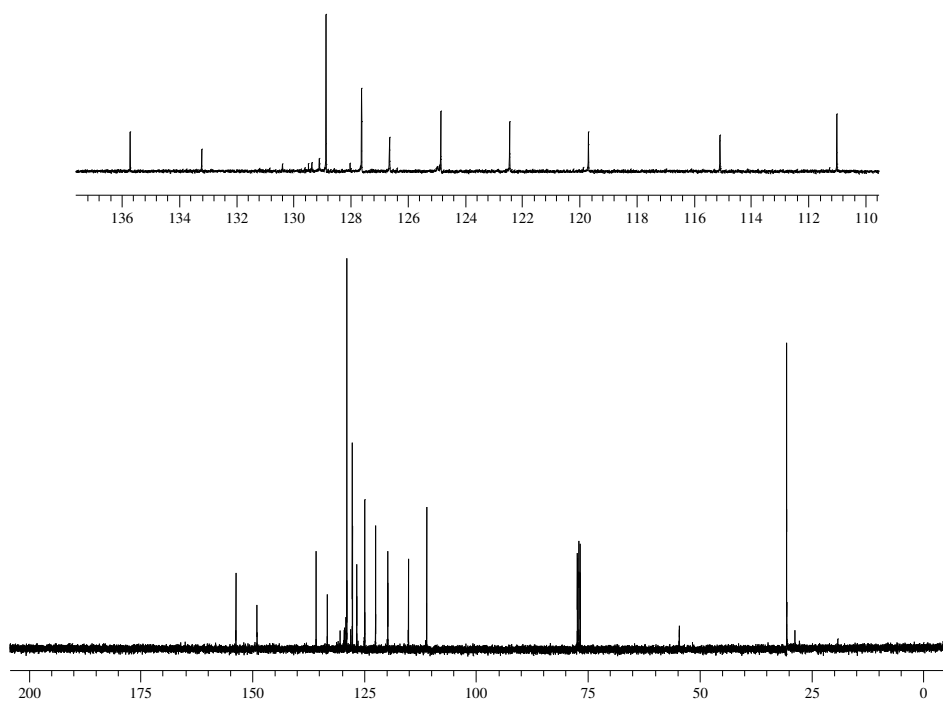


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 100 MHz

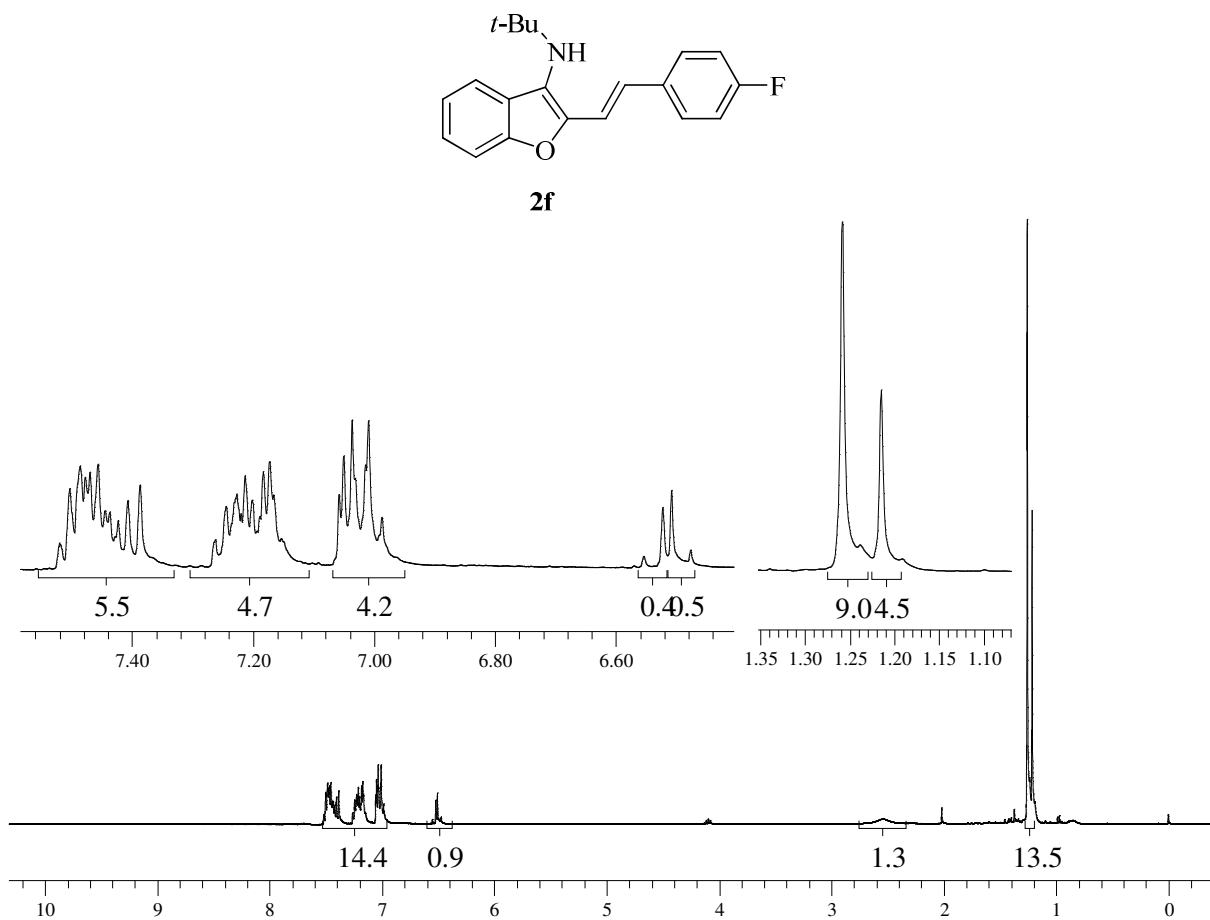


Figura 59: Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 400 MHz

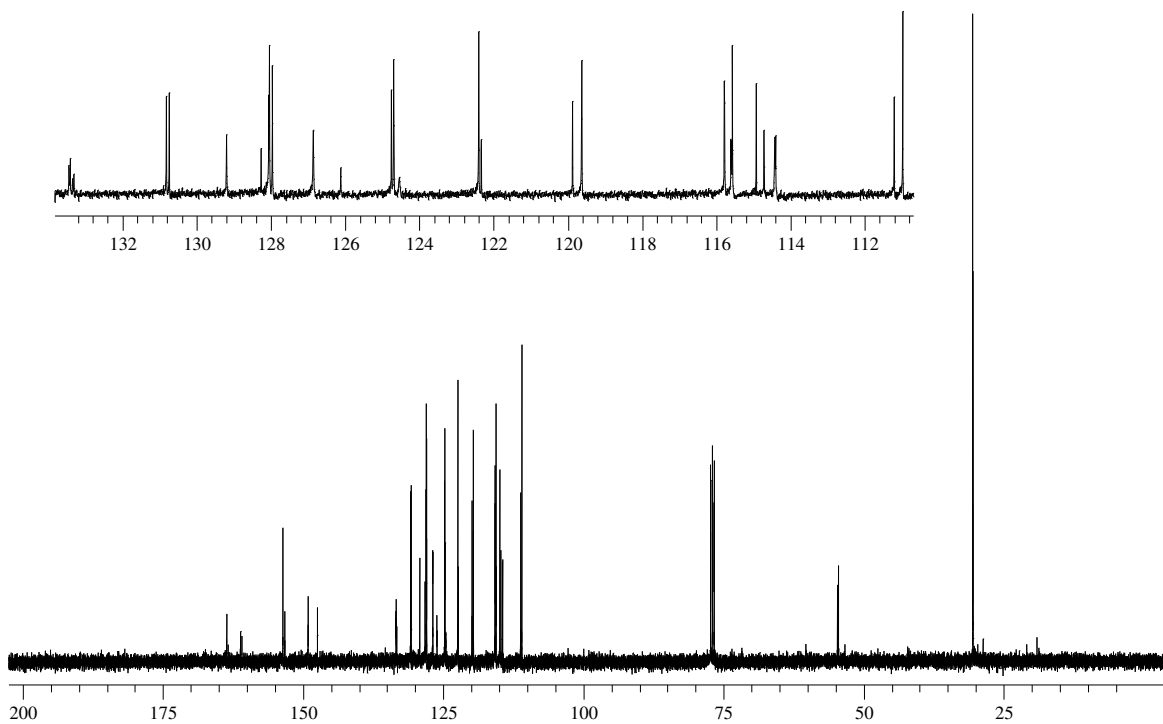


Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz

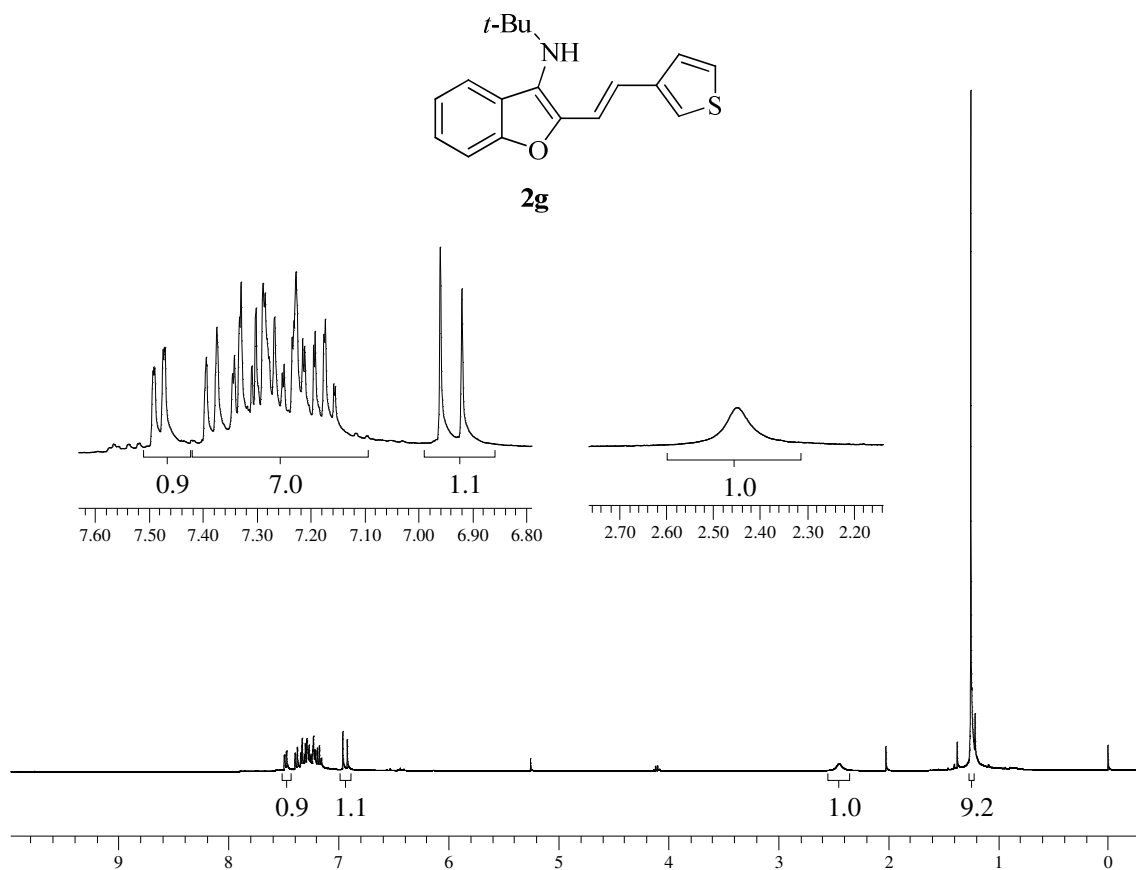


Figura 61: Espectro de RMN ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 400 MHz

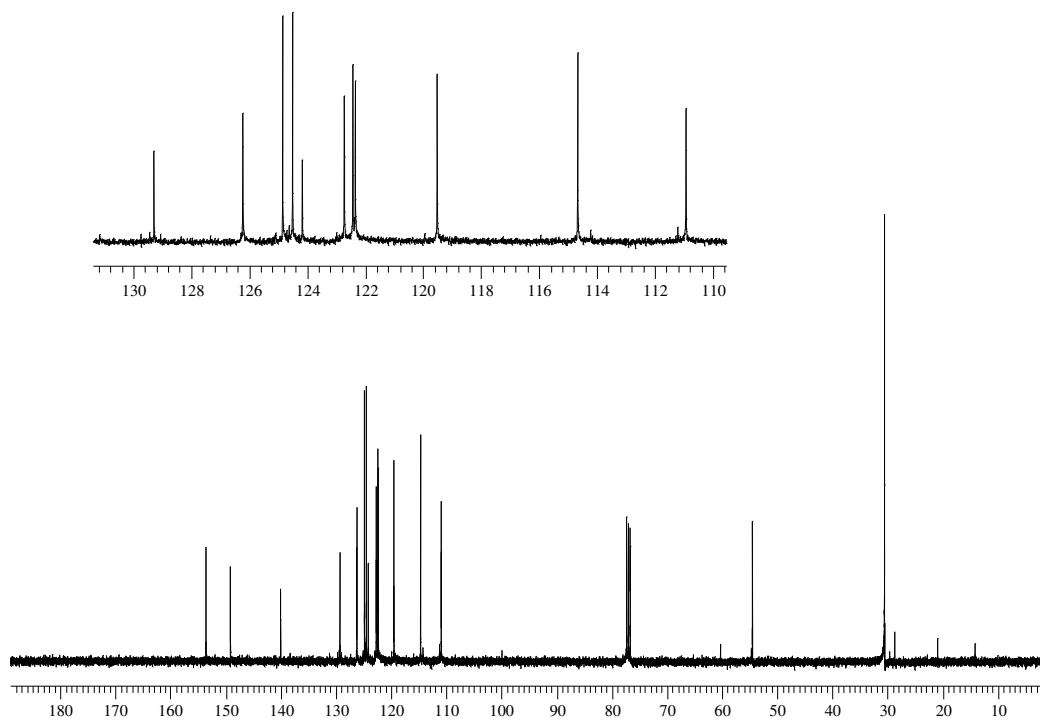


Figura 62: Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** em CDCl₃ a 100 MHz

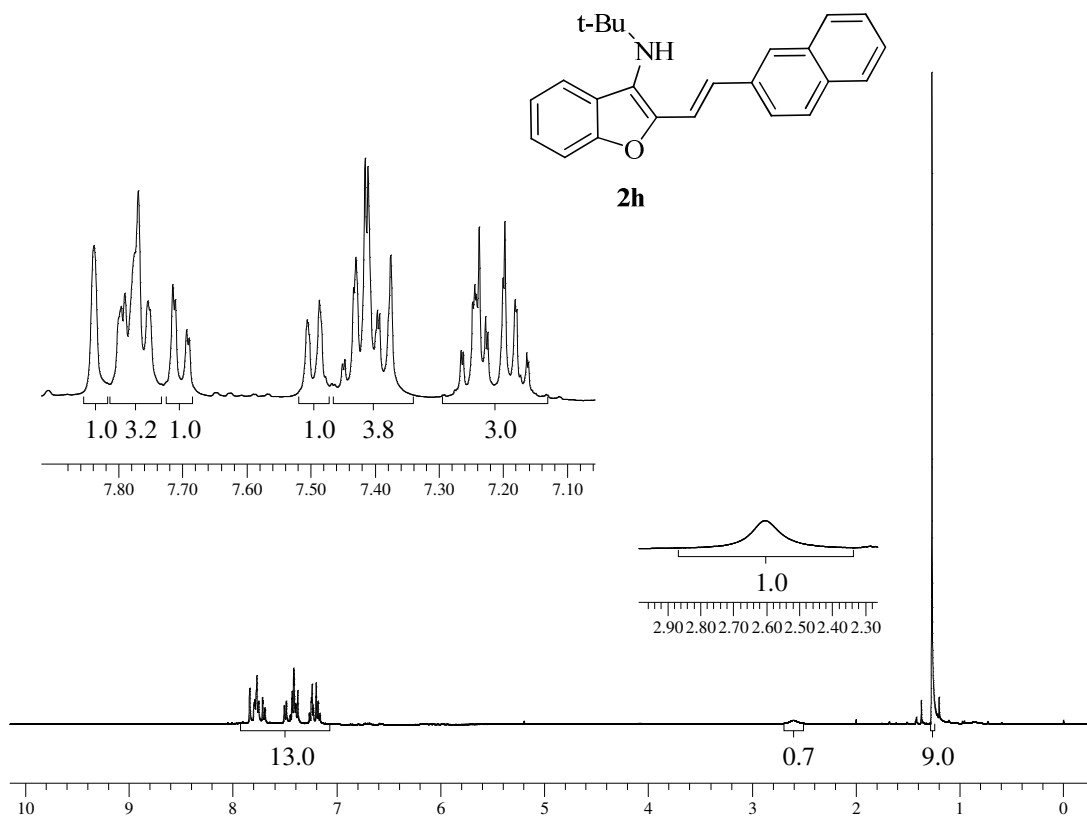


Figura 63: Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 400 MHz

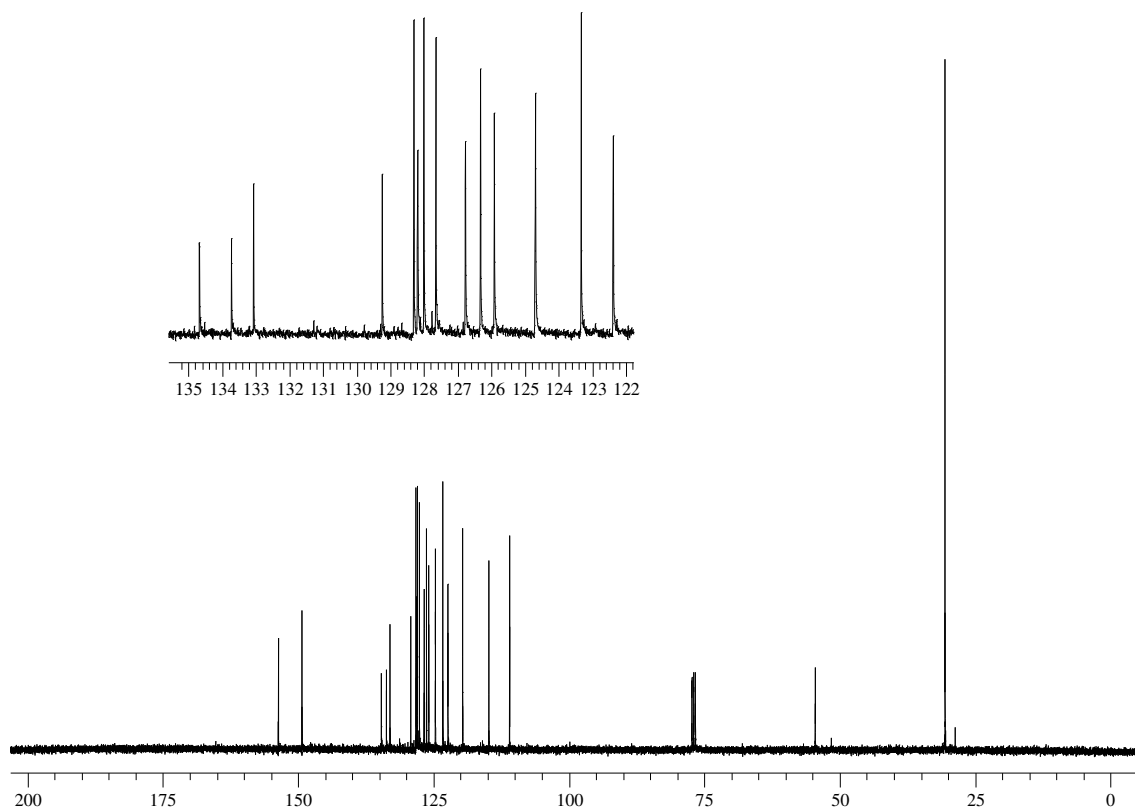


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 100 MHz

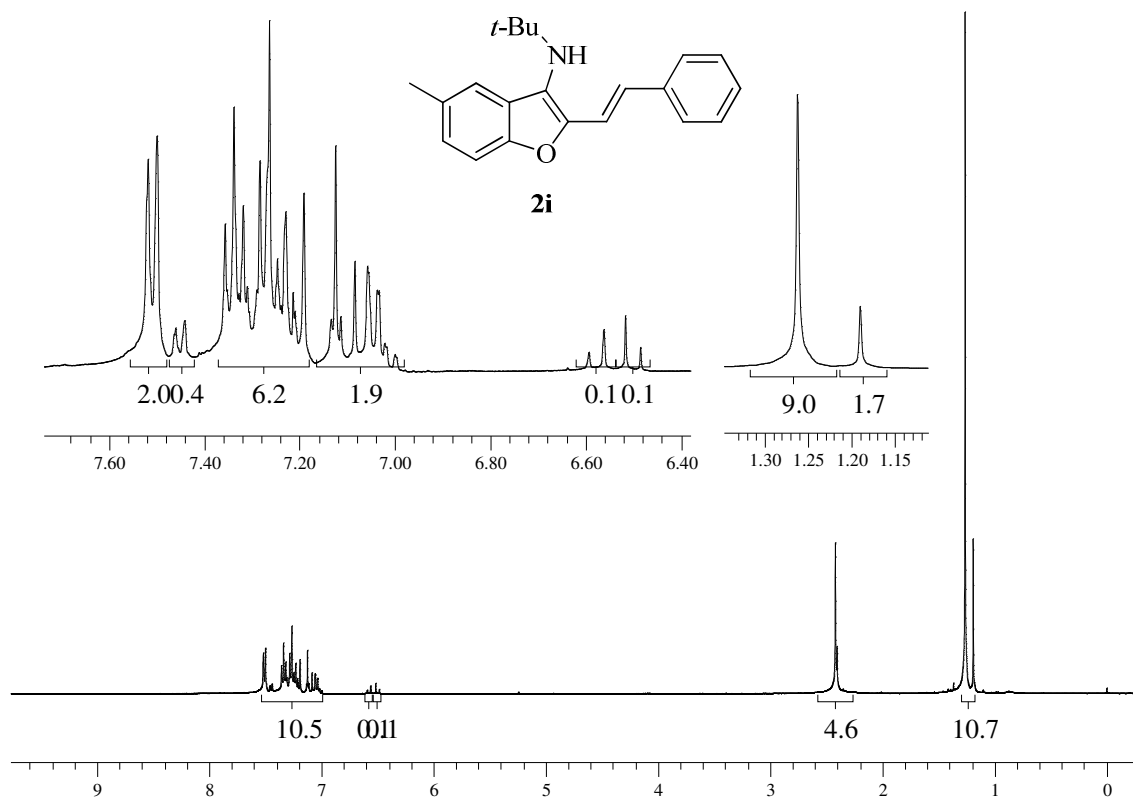


Figura 65: Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 400 MHz

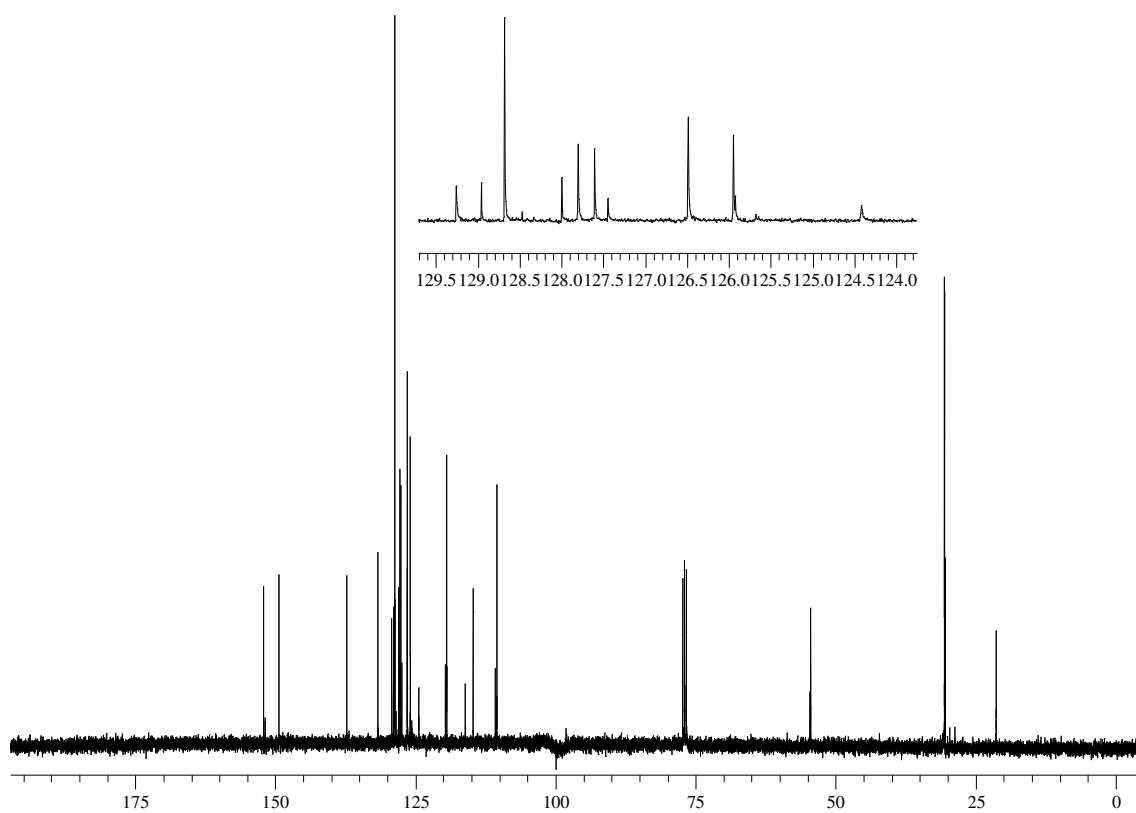


Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 a 100 MHz

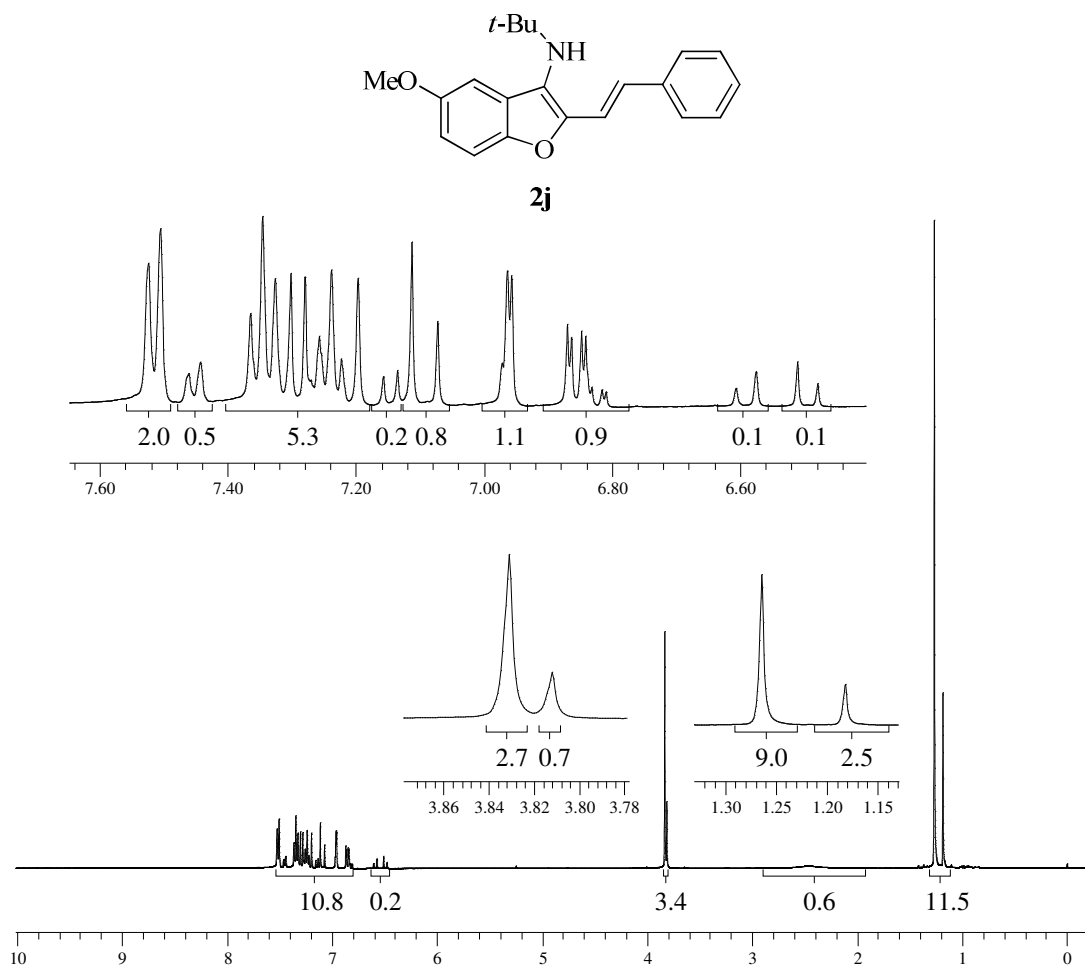


Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 400 MHz

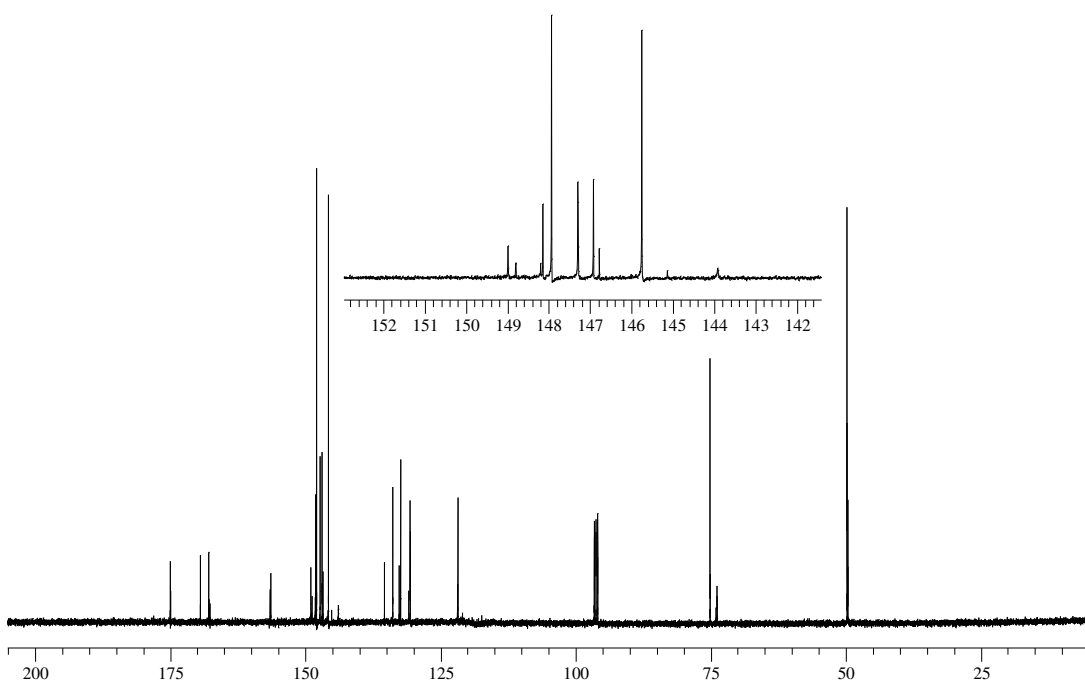


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100 MHz

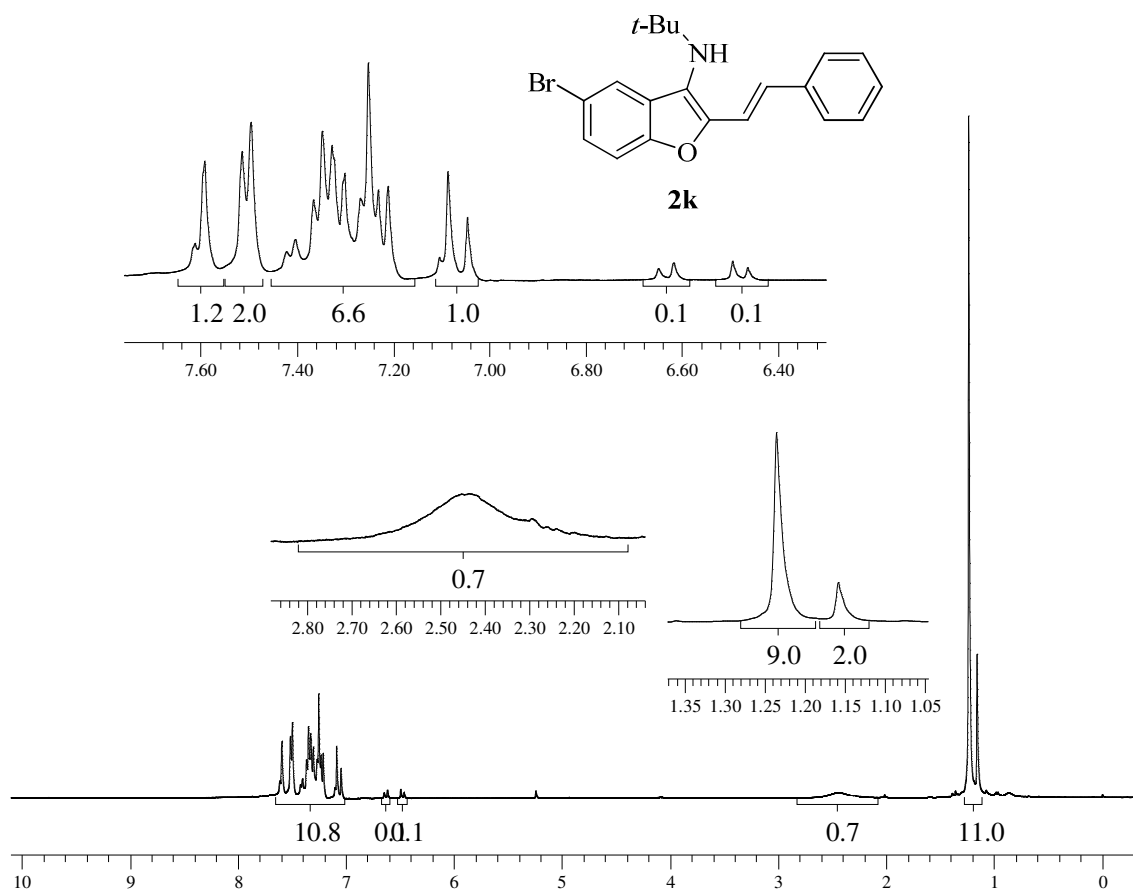


Figura 69: Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 a 400 MHz

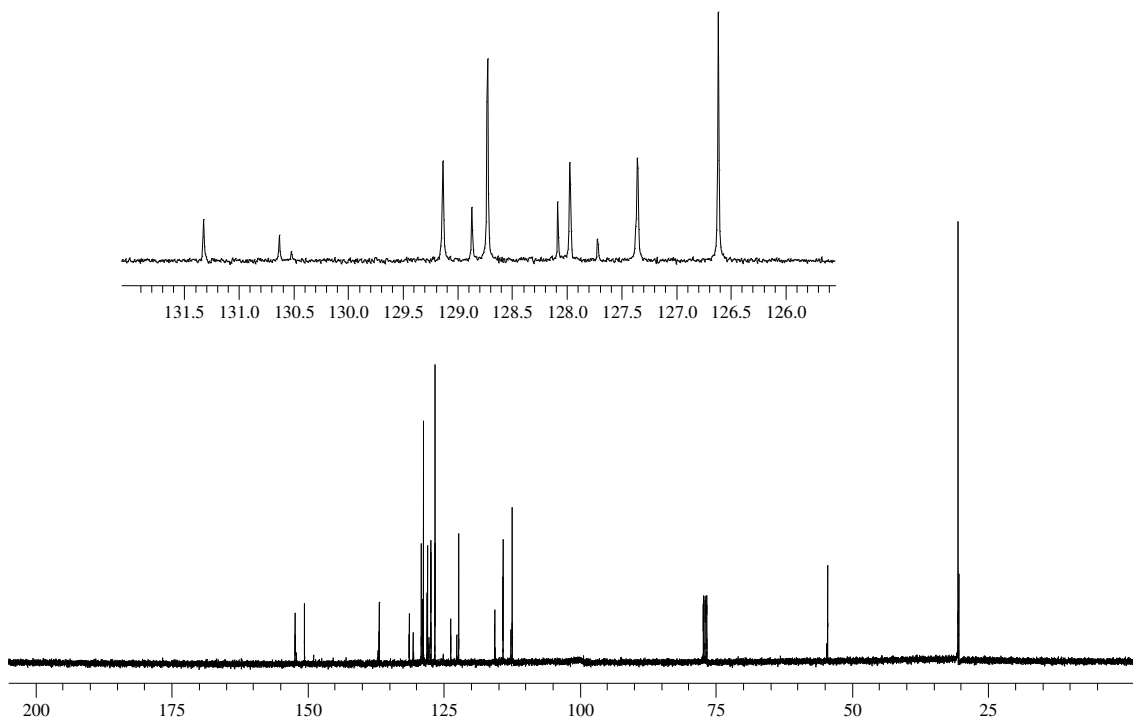


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 a 100 MHz

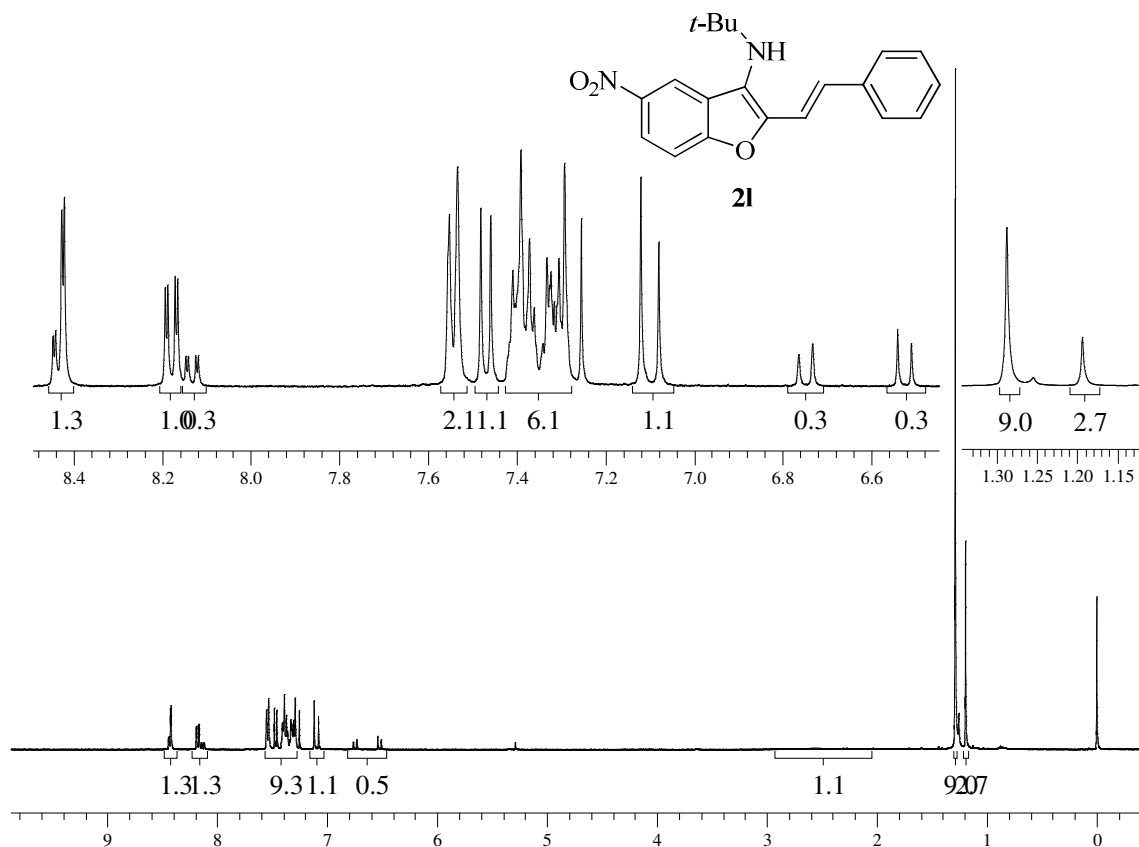


Figura 71: Espectro de RMN ^1H do composto **21** em CDCl_3 a 400 MHz

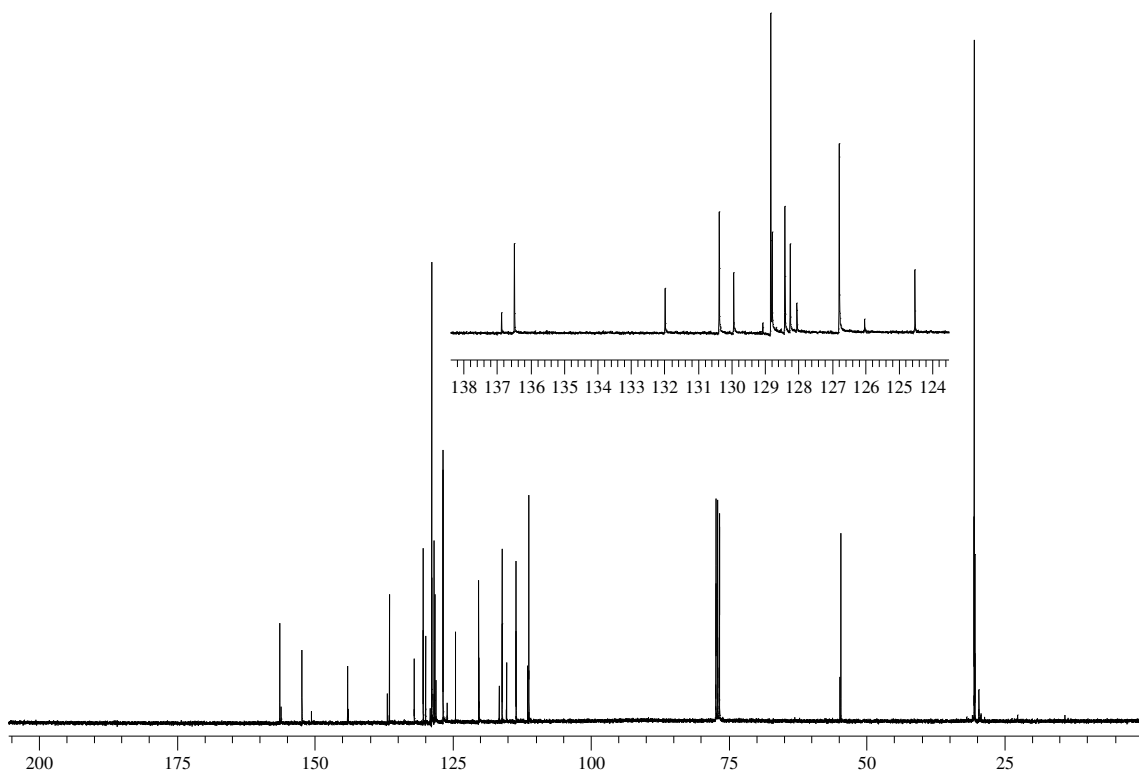


Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C do composto **21** em CDCl_3 a 100 MHz

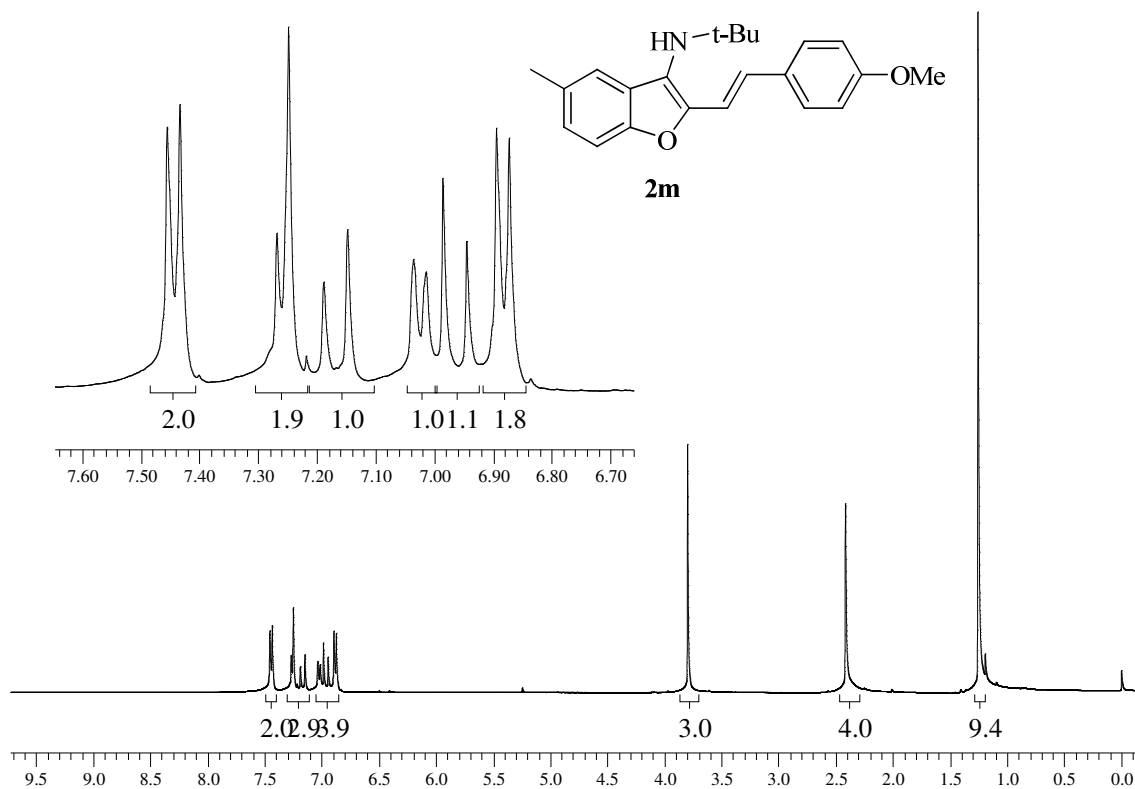


Figura 73: Espectro de RMN ¹H do composto **2m** em CDCl₃ a 400 MHz

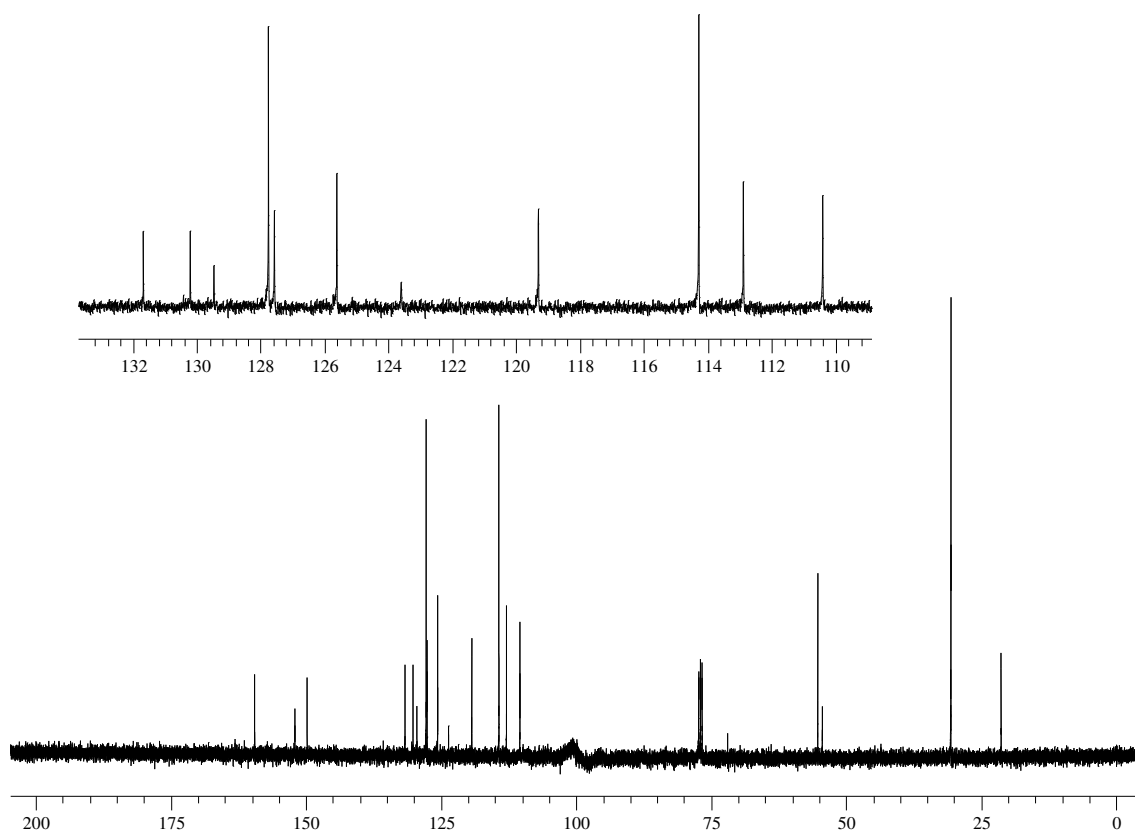


Figura 74: Espectro de RMN ¹³C do composto **2m** em CDCl₃ a 100 MHz

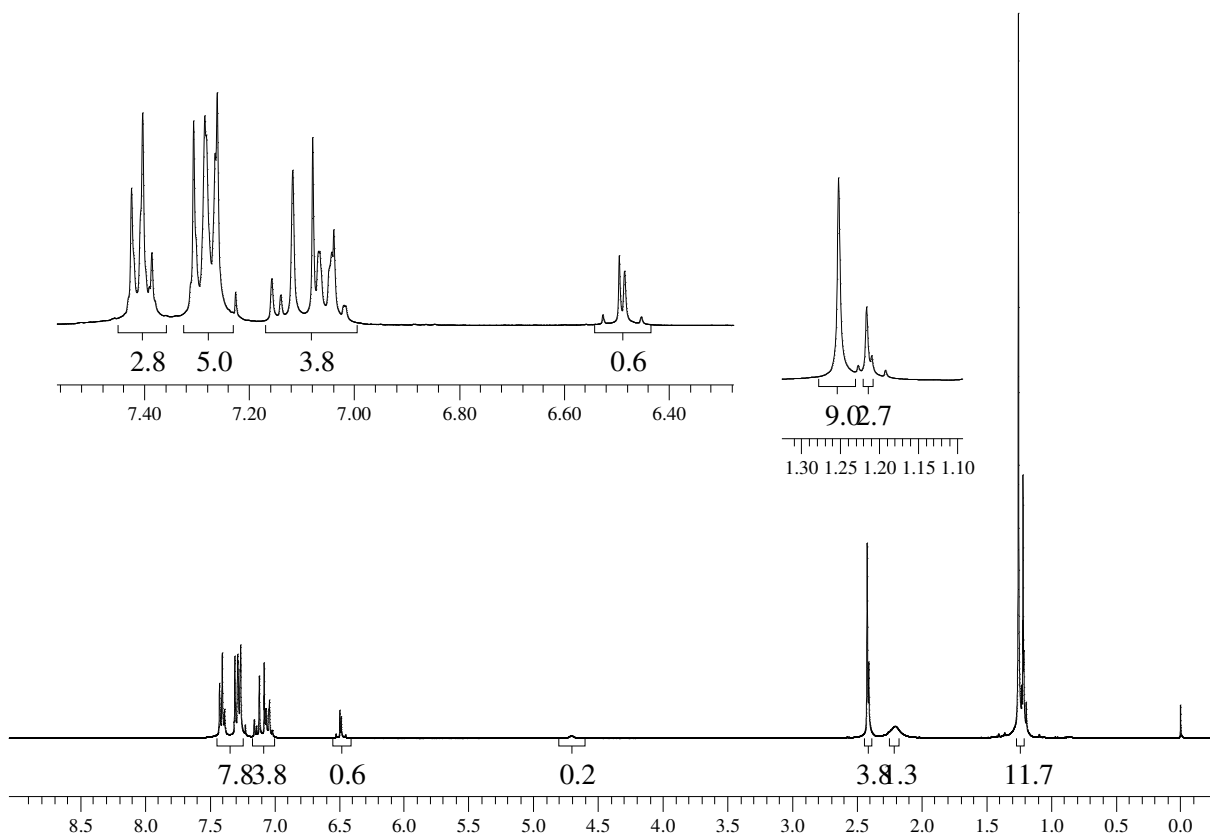
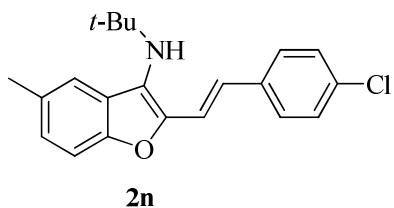


Figura 75: Espectro de RMN ^1H do composto **2n** em CDCl_3 a 400 MHz

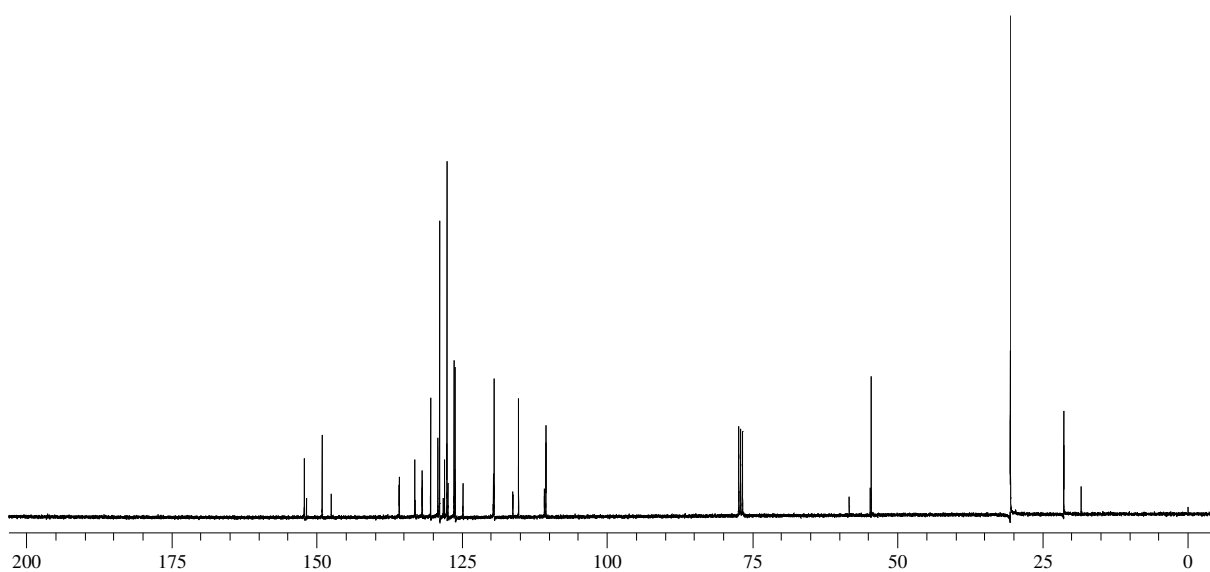


Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2n** em CDCl_3 a 100 MHz

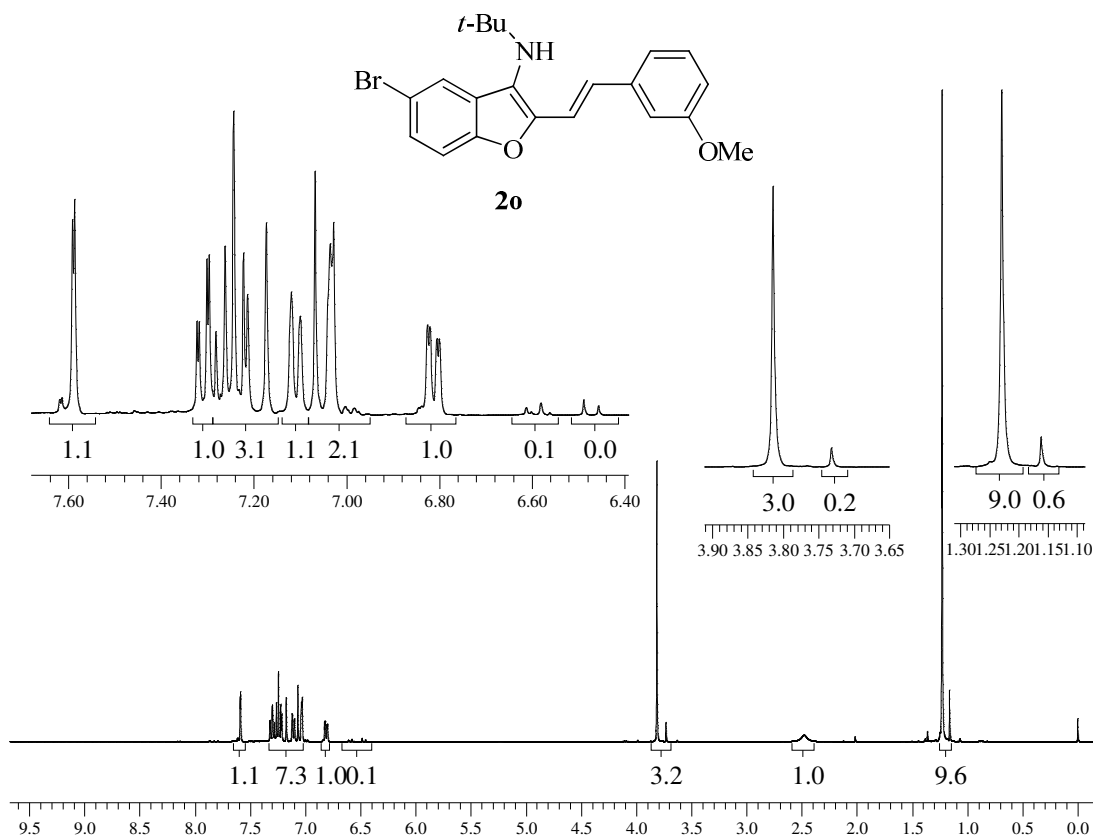


Figura 77: Espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz

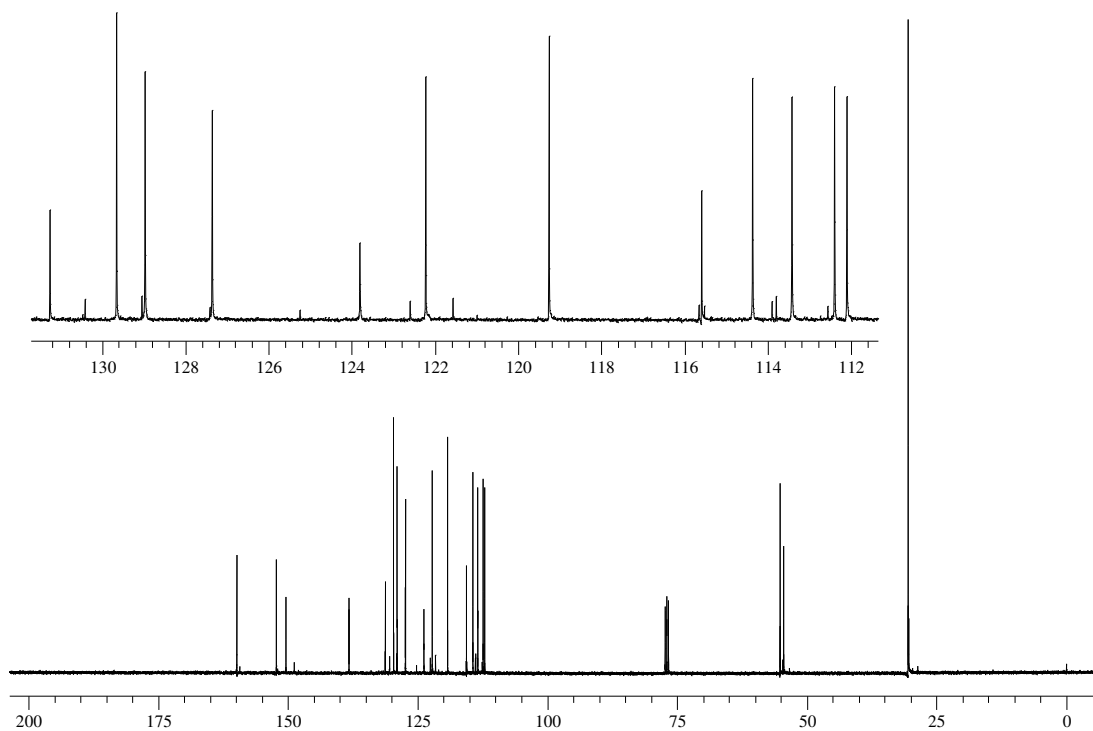


Figura 78: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2o** em CDCl_3 a 100 MHz

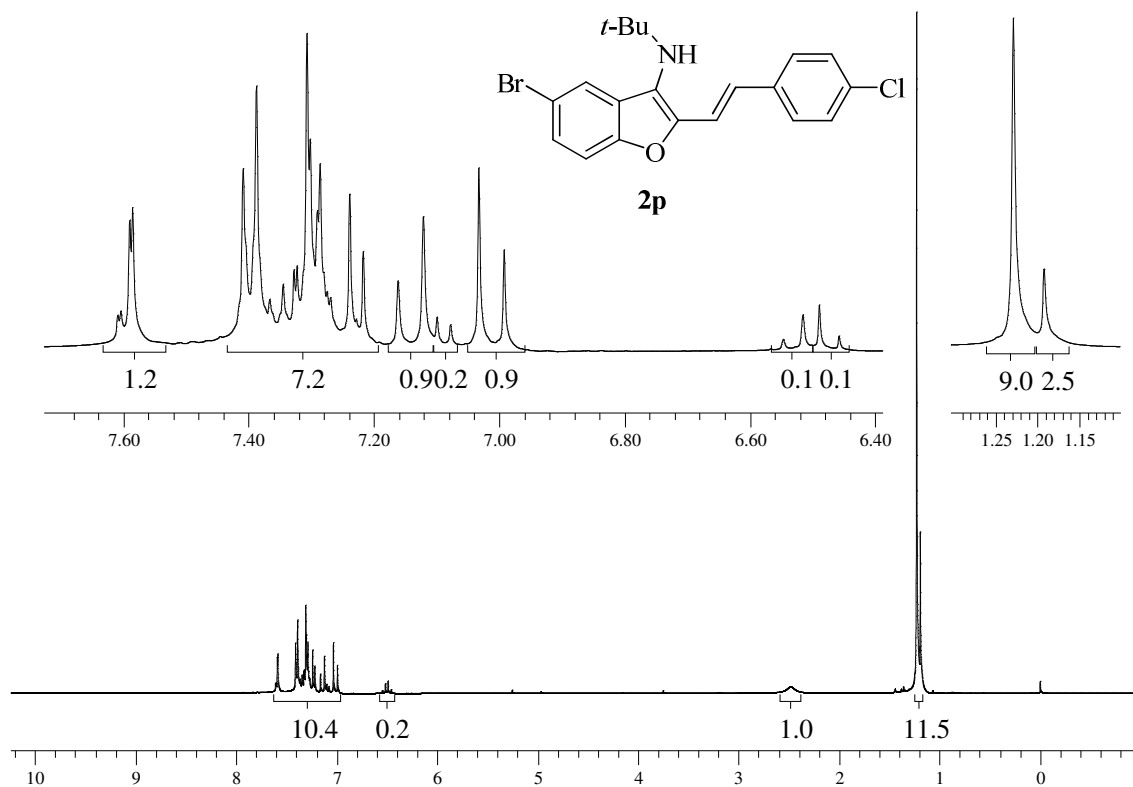


Figura 79: Espectro de RMN ¹H do composto **2p** em CDCl₃ a 400 MHz

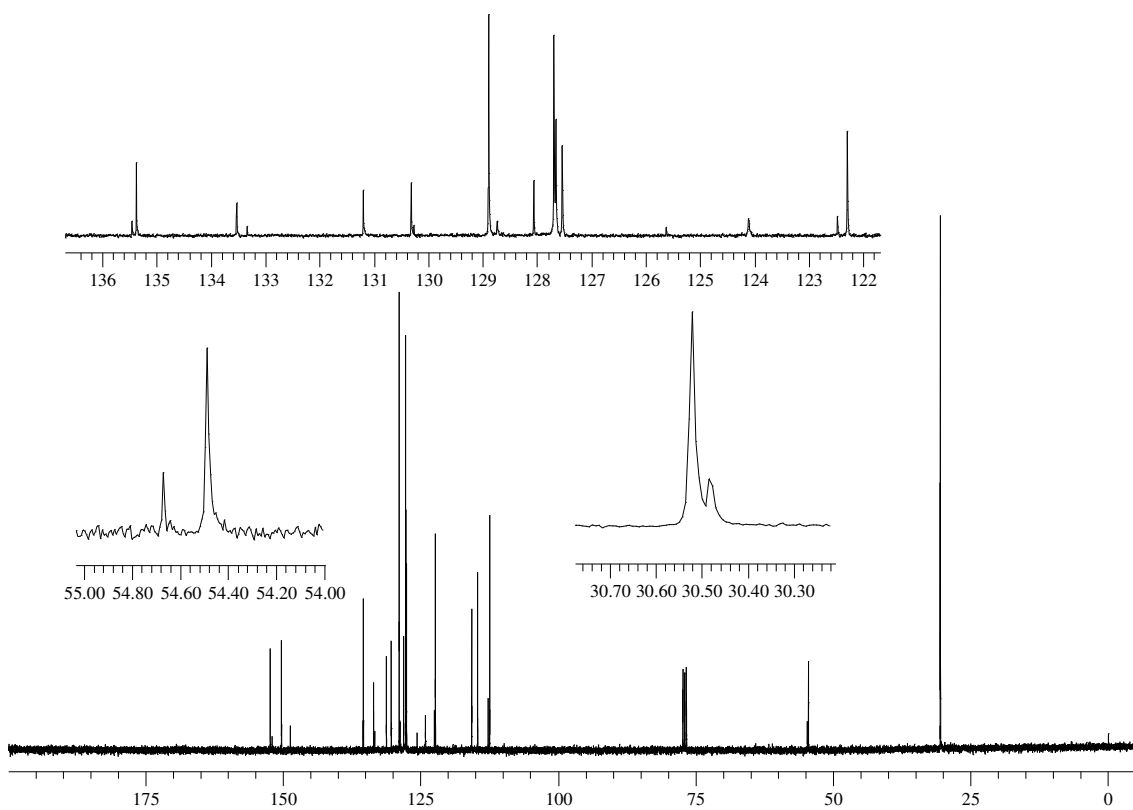


Figura 80: Espectro de RMN ¹³C do composto **2p** em CDCl₃ a 100 MHz

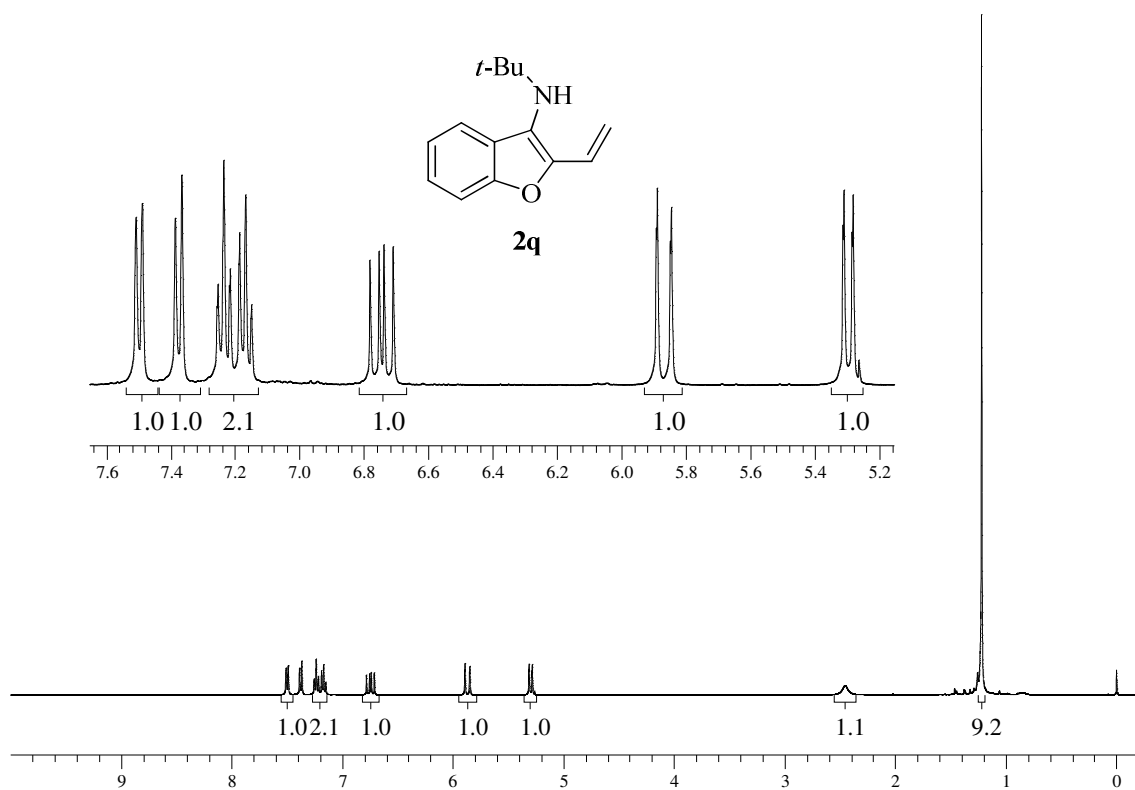


Figura 81: Espectro de RMN ^1H do composto **2q** em CDCl_3 a 400 MHz

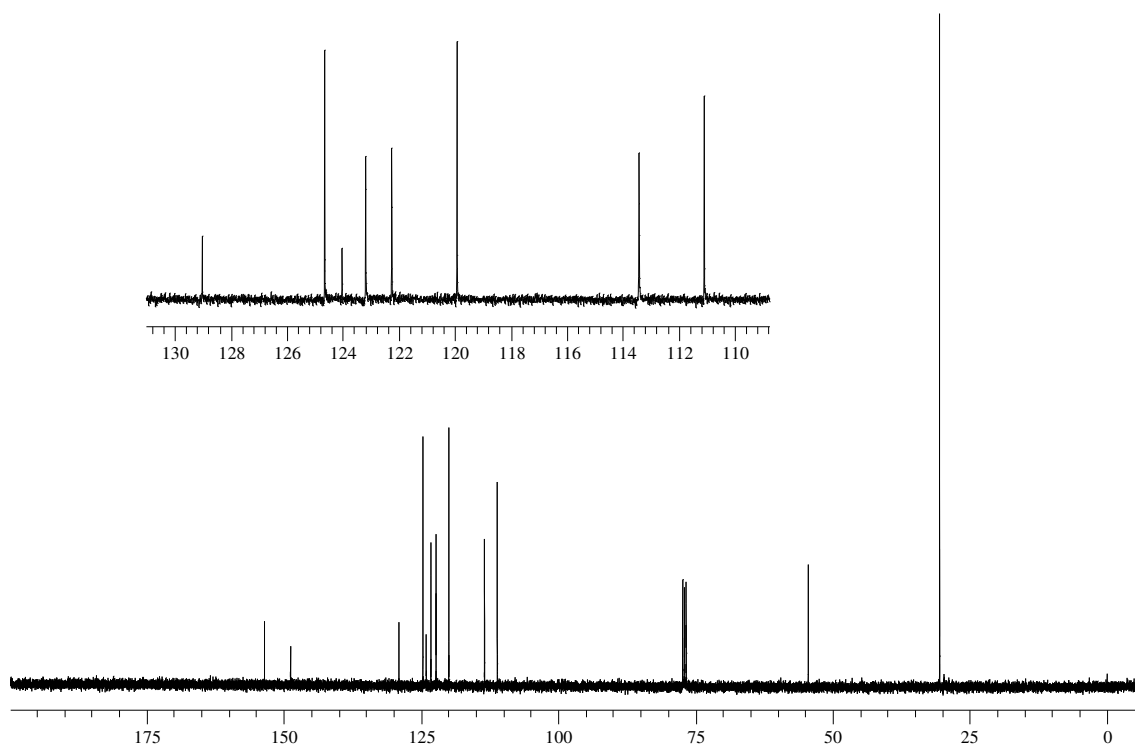


Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2q** em CDCl_3 a 100 MHz

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meinwald, J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 305.
2. Pham, C.-D.; Weber, H.; Hartmann, R.; Wray, V.; Lin, W.; Lai, D.; Proksch, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2230.
3. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
4. (a) Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Furukawa, H.; Naruto, S.; Sugano, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 455. (b) 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. (c) Flynn, B. L.; Gill, G. S.; Grobelny, D. W.; Chaplin, J. H.; Paul, D.; Leske, A. F.; Lavranos, T. C.; Chalmers, D. K.; Charman, S. A.; Kostewicz, E.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Hamel, E.; Jung, M. K.; Kremmidiotis G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6014.
5. (a) Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Rageb, E. A.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3672. (b) Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 110.
6. (a) Shankerrao, S.; Bodke, Y. D.; Mety, S. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1163. (b) Rangaswamy, J.; Kumar, H. V.; Harini, S. T.; Naik, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4773. (c) Chen, Y.; Wei, X.; Xie, H.; Deng, H. **2008**, *71*, 929.
7. 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.
8. (a) Xu, F.; Zhang, Y.; Wang, J.; Pang, J.; Huang, C.; Wu, X.; She, Z.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Lin, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1251. (b) Liu, Y.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2152. (c) La Clair, J. J.; Rheingold, A. L.; Burkart, M. D. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2045.
9. Kao, C.-L.; Chern, J.-W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6772.
10. (a) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972. (b) Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.*

2011, 6713. (c) Grimaldi, T. B.; Godoi, B.; Roehrs, J. A.; Sperança, A.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2646. (d) Gai, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6072. (e) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952.

11. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

12. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.

13. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.

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

15. Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tet. Lett.* **2011**, *52*, 6800.

16. Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967.

17. Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.

18. (a) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127 (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.

19. Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

20. Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.

21. (a) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280.

22. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.

23. Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713.

24. Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecochea J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.
25. Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.
26. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
27. Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7336.
28. Yuana, F.-Q.; Hana, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 537.
29. Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803.
30. Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409.
31. Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248.
32. Hu, J.; Wu, L.-Y.; Wang, X.-C.; Hu, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, X.-Y.; Yang, S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 351.
33. Park, K. K.; Jeong, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545.
34. (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.
35. (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.
36. (a) Freeman, F.; Lu, H.; Zeng, Q. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4350. (b) Kanazawa, C.; Goto, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5248. (c) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1529.

37. (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.

38. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

39. Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.

40. Huang, Q.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 980.