UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE COMPOSTOS β -ENAMINO
CARBONÍLICOS E β -DICARBONÍLICOS

Marta Regina dos Santos Nunes
Tese de Doutorado

Orientadora: Helena Maria Carvalho Ferraz

SÃO PAULO

Outubro/2002

DEDALUS - Acervo - CQ

30100004924

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Nunes, Marta Regina dos Santos
N972c Ciclização eletrofílica de compostos β -enamino carbonílicos
e β -dicarbonílicos / Marta Regina dos Santos Nunes. -- São
Paulo, 2002.
216p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Ferraz, Helena Maria Carvalho

1. Compostos cíclicos 2. Reação eletrofílica : Química
orgânica I. T. II. Ferraz, Helena Maria Carvalho, orientador.

547.5

CDD

"Ciclização Eletrofílica de Compostos β -Enamino Carbonílicos e β -Dicarbonílicos"

MARTA REGINA DOS SANTOS NUNES

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química – Área: Química Orgânica.

Aprovada por:

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ

IQ – USP

(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. JOSEF WILHELM BAADER

IQ – USP

Profa. Dra. VERA LÚCIA PARDINI

IQ – USP

Profa. Dra. URSULA BROCKSOM

UFSCar

Prof. Dr. PAULO MARCOS DONATE

FFCLRP – USP

SÃO PAULO
11 DE OUTUBRO 2002.

A toda a minha família, representada na figura constante dos meus pais, Roberto e Vilma, e em especial à minha irmã e amiga Márcia, pelas incansáveis palavras de apoio, consolo nas horas de choro e incentivo quando o cansaço ameaçava abater-me.

Ao Flavinho....

*“ Quando se ama alguém, ama-se,
e quando não se tem nada mais para lhe dar.
Ainda se lhe dá amor.”*

por toda a ajuda e o amor que me deste...

AGRADECIMENTOS

Na minha opinião, esta é, provavelmente, a parte mais prazerosa e também uma das mais difíceis de uma tese. O prazer vem do fato de que, aqui chegando, o trabalho foi cumprido. E a dificuldade está na impossibilidade de traduzir em palavras toda a gratidão que tenho pelas pessoas que serão citadas a seguir.

À Helena Ferraz, o meu agradecimento especial, não somente pela orientação e pelas condições de trabalho, mas também por ter me recebido de braços abertos em seu grupo, e propiciado boas e divertidas horas felizes nas improvisações de fim de tarde.

Aos melhores colegas de laboratório, de ontem e de hoje, que alguém poderia ter: Patricinha, Andrea Liu, Andrea “Fofi” Luzia, Takeo, Andrea Aguilar, Borin (agregado) Fernando/ Beleza/Macabro, Luis Rogério, a doce Bombom, Erika, Marcus Vinícius, Claudia M., Claudia B., Raquel, Karina e, Luiz “Chefe” Fernando, é obvio!!!

A estas pessoas que, bem mais que colegas, foram essenciais na adaptação de uma “estrangeira” como eu:

- À My, pela ajuda na correção da tese, pela amizade iniciada e consolidada nestes quatro anos e que, acredito, continue por muitos anos;
- Ao Tiago, pelas farras gastronômicas e os cineminhas, pelos momentos de alegria e descontração durante todo este tempo; espero que não esqueças deles, pois eu não esquecerei;
- Ao Joaquim e família, pela ajuda no laboratório e por não ter deixado que eu esquecesse o sabor de um bom churrasco;
- Ao Luizinho, ex-companheiro de infortúnio, pelo carinho e o ombro nas horas de desespero (*o céu nos espera, amigo...*);

- À Dona Rosinha, provavelmente a pessoa mais simpática e bem-humorada que encontrei nos últimos anos, pelas boas risadas logo de manhã;
- À Grazi, a pessoa alegre, fiel e competente com quem tive o privilégio de compartilhar a bancada durante dois bons anos.

À minha amiga Bete, pelos anos de convívio (somam-se mais de cinco agora), divisão de despesas, almoços, planos, desilusões e alegrias.

Aos colegas dos laboratórios do Prof. Comasseto (“maninhos”) e Prof. Hélio (“Primeira Colônia de Santa Maria”) pela amizade e companheirismo.

Aos amigos dos blocos 11(superior e inferior), 12, 5 e 2, inicialmente denominados “turma do boliche”, pelas incríveis e inesquecíveis baladas no Blén Blén, com direito a subida no palco e tudo mais, né, Wendel ?!!!!

A todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho, em especial ao Renato (sentirei saudades da Sala São Paulo e dos jantares maravilhosos), à Alessandra e à Margarete de Passo Fundo/RS (minha amiga de todos os momentos).

Aos funcionários da Central Analítica , do xeróx, da Biblioteca e da Secretaria de Pós-graduação do Instituto de Química.

À CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Esta tese consiste do estudo de reações de ciclofuncionalização de compostos β -enamino carbonílicos e β -dicarbonílicos, contendo uma cadeia alquenílica nas posições α ou γ . Os eletrófilos empregados para este fim foram: iodo, brometo de fenilselenenila e tricloreto de p-metóxfeniltelúrio.

Os iodo- β -enamino ésteres e cetonas cíclicas, após desidroiodação mediada por base, levaram à formação dos correspondentes pirróis, indóis e aminobenzofuranos.

A ciclização dos β -ceto ésteres e β -dicetonas levou a enol éteres e benzofuranos funcionalizados. Estes resultados, juntamente com outros obtidos em nosso grupo de pesquisa, foram utilizados em um estudo comparativo entre reagentes de iodo, selênio e telúrio frente a reações de ciclização eletrofílica de substratos β -dicarbonílicos.

ABSTRACT

This thesis presents a study of the cyclofunctionalization of β -enamino carbonyl and β -dicarbonyl compounds, substituted by an alkenyl group at the α or γ positions. Iodine, phenyl-selenenyl bromide and *p*-methoxyphenyltellurium trichloride were employed as the electrophilic reagent.

The cyclic iodo- β -enamino esters and ketones, after base-promoted dehydroiodination, led to the corresponding pyrroles, indoles and aminobenzofurans.

The cyclization of the β -keto esters and β -diketones afforded five- and six-membered enol ethers and benzofuranones. These results, together with others previously obtained in our research group, allowed us to compare the behavior of the three above mentioned electrophiles toward the cyclofunctionalization of β -dicarbonyl substrates.

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

1. Introdução e Objetivos.....	01
1.1. Heterociclos Nitrogenados.....	01
1.2. Heterociclos Oxigenados.....	03
2. Síntese de Heterociclos Nitrogenados.....	06
2.1. Breve Revisão Bibliográfica.....	06
2.1.1. Enaminonas.....	06
2.1.2. Principais métodos de preparação de enaminonas.....	08
2.1.3. Compostos β -enamino carbonílicos em reações de ciclização eletrofílica e relacionadas.....	16
2.2. Resultados e Discussão.....	29
2.2.1. Alquilação de β -ceto ésteres.....	29
2.2.2. Alquilação de β -dicetonas.....	30
2.2.3. Preparação dos substratos β -enamino carbonílicos.....	31
2.2.4. Reações de iodociclofuncionalização dos β -enamino ésteres 13-15.....	33
2.2.5. Desidroalogenação dos iodo- β -enamino ésteres cíclicos 23 e 24.....	37
2.2.6. Reações das iodo- β -cetonas 17-22.....	38
2.2.7. Tentativas de selenociclofuncionalização dos β -enamino ésteres 13, 15 e 16.....	48
2.2.8. Reação de selenociclização da β -enamino cetonas 21.....	51

3. Síntese de Heterociclos Oxigenados.....	54
3.1. Breve Revisão Bibliográfica.....	54
3.1.1 Compostos β-dicarbonílicos em reações de selenociclofuncionalização.....	54
3.1.2. Reações de iodo e telurociclização de compostos β-dicarbonílicos.....	62
3.2. Resultados e Discussão.....	71
3.2.1. Introdução.....	71
3.2.2. Preparação dos materiais de partida.....	72
3.2.3. Reações de selenociclofuncionalização de compostos β-dicarbonílicos.....	73
3.2.4. Eliminação de selenóxido.....	81
3.2.5. Reações de iodo e telurociclofuncionalização de compostos β-dicarbonílicos.....	86
CONCLUSÕES.....	91
 4. Parte Experimental.....	 93
4.1. Preparação de Reagentes.....	94
4.2. Preparação dos β-ceto ésteres alquenilados.....	95
4.2.1. Alquilação do acetoacetato de etila na posição γ.....	95
4.2.2. Alquilação do acetoacetato de etila na posição α.....	97
4.2.3. Alquilação das β-dicetonas.....	100
4.3. Preparação dos β-enamino ésteres e β-enamino cetonas.....	102
4.4. Reações de iodociclização.....	107
4.4.1. Procedimento geral para ciclização dos β-enamino ésteres.....	107
4.4.2. Procedimento geral para ciclização das β-dicetonas.....	109
4.4.3. Ciclização do β-ceto éster 3.....	111
4.5. Reações de selenociclofuncionalização.....	113

4.6.	Reações de Iodociclicização/Desidroiadação das β -enamino cetonas.....	120
4.7.	Reações de desidroiadação.....	130
4.7.1.	Procedimento geral para os iodo- β -enamino ésteres.....	130
4.7.2.	Procedimento geral para as iodo-benzofuranonas.....	133
4.7.3.	Reação de desidroiadação do composto 60	136
4.8.	Reações de oxidação/eliminação dos selenóxidos.....	138
4.8.1.	Procedimento geral para preparação dos selenetos 54 e 55	138
4.8.2.	Procedimento geral para preparação dos selenetos 58 e 59	141
4.9.	Procedimento para telurociclofuncionalização da β -dicetona 9	143
ESPECTROS		146
REFERÊNCIAS		211

CAPÍTULO I - Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

1.1. Heterociclos nitrogenados

A unidade pirrólica ocorre em uma grande variedade de fármacos sintéticos, polímeros condutores¹, polímeros eletrônicos² e faz parte do esqueleto de muitos produtos naturais, tais como: clorofila, pigmentos da bile, alcalóides (pirrolizidínicos e indolizidínicos) e vitamina B₁₂.

Muitos pirróis substituídos mostram atividade biológica relevante (Figura 1). Estudos farmacêuticos de uma série de 1,2-diaril-pirróis (a) mostram que estas substâncias são inibidores potentes e seletivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), a qual tem importante função em processos inflamatórios.³ Outros estudos mostram que 1-fenil-3-(aminometil) pirróis (b), preparados a partir da anilina, são potenciais agentes antipsicóticos⁴, enquanto aroil(aminoacil) pirróis (c) demonstraram promissora atividade anticonvulsivante.⁵

Também as unidades indólicas e indolilquinônicas estão presentes, respectivamente, em alcalóides e mitomicinas. A partir de indóis 4-substituídos, originados de estruturas tais como (d), podem ser preparados mitomicinas e análogos, que são antibióticos antitumorais.⁶⁻⁸

Figura 1: (a) 1,2-diarilpirróis; (b) 1-fenil-3-(aminometil)pirróis; (c) aroil(aminoacil)pirróis; (d) oxotetraidroindóis

Devido a seus múltiplos usos e variadas atividades biológicas, a síntese destes tipos de sistemas tem sido intensamente investigada.⁹⁻¹³

Em vista do exposto, o objetivo da primeira parte desta tese consistiu do estudo da reação de ciclização eletrofílica de alquenil- β -enamino ésteres e cetonas, visando à obtenção de heterociclos nitrogenados.

1.2. Heterociclos Oxigenados

Os ácidos ionofóricos monocarboxílicos, tais como os mostrados na Figura 2, são uma classe de produtos naturais comumente chamados de antibióticos poliéteres. Eles têm atraído considerável atenção devido às suas múltiplas ações biológicas, dentre as quais destaca-se a capacidade de agir como transportadores de íons através de membranas biológicas (daí o nome de ionofóricos). Muitos destes antibióticos poliéteres são comercialmente importantes e seus valores, aliados às suas elaboradas estruturas, têm estimulado e atraído o interesse para a sua preparação.¹⁴

Figura 2: Antibióticos poliéteres

A estrutura destas moléculas é dominada pela presença de tetraidrofuranos 2,5-disubstituídos, bem como tetraidropiranos substituídos. Devido a isto, unidades furânicas e seus derivados têm sido usados como intermediários na síntese destes compostos.

O Ácido Nonático, por exemplo, é a estrutura monomérica de uma importante classe de antibióticos ionofóricos chamada Nonactina. Derivados tetraidrofurânicos contendo uma dupla ligação exocíclica, como o exemplo mostrado na Figura 3, podem ser usados como intermediários-chave na síntese do Ácido Nonático.¹⁵⁻²¹

Figura 3: Ácido Nonático e intermediários

Diversas metodologias para a preparação de derivados furânicos e pirânicos tem aparecido na literatura química.^{14,22} A construção estereocontrolada de anéis contendo oxigênio em sua estrutura, através da ciclização entre um grupo hidróxi ou alcóxi e uma dupla apropriada, mediada por reagentes eletrofílicos, é um interessante meio para a síntese de tetraidrofuranos e tetraidropiranos.²³⁻²⁷

As espécies eletrofílicas mais comuns nestas reações, que também podem ser chamadas de ciclofuncionalizações - a dupla atacada pode ser submetida a manipulações posteriores - são: Br^+ ou I^+ , $Hg(II)$, ϕS^+ e ϕSe^+ . Álcoois homoalílicos e bis-homoalílicos são os materiais de partida geralmente usados, porém, ácidos alquenóicos, uretanas olefínicas e derivados fenólicos também podem ser encontrados na literatura.

A descrição do uso de compostos β -dicarbonílicos como substratos não é encontrada com muita frequência e os primeiros estudos com estes substratos foram feitos utilizando reagentes de selênio como eletrófilos. Outro reagente eletrofílico usado é o I_2 e, numa escala bem menor, podem ser encontradas reações de telurociclofuncionalização utilizando-se estes substratos. Estes dois últimos eletrófilos foram objeto de intenso estudo em nosso grupo de pesquisa.

Assim sendo, o objetivo da segunda parte desta tese consistiu do estudo de reações de ciclização eletrofílica de β -ceto ésteres cetonas, utilizando reagentes de iodo, selênio e telúrio como eletrófilos, visando à obtenção de heterociclos oxigenados.

CAPÍTULO 2 - Síntese de Heterociclos Nitrogenados

2. Síntese de Heterociclos Nitrogenados

2.1. Breve Revisão Bibliográfica

2.1.1. Enaminonas

O termo enaminona é aplicado a compostos que contenham o sistema N-C=C-C=O, tal como ilustrado na Figura 4 (enaminona, enamina β-acilada, β-enamino cetona* ou β-acil enamina). O grupo acil presente no sistema serve para modular a estabilidade e a reatividade da unidade enamina, usualmente sensível à hidrólise e à oxidação. Enaminonas podem também ser vistas como amidas vinílogas, nas quais um fragmento vinílico foi introduzido (Figura 4), alterando os efeitos de carga e orbital do sistema, e provocando mudanças profundas na reatividade intrínseca destes compostos.²⁸

Figura 4: Estrutura básica das enaminonas

Esta analogia pode ser de grande utilidade quando se relacionam estruturas análogas mostradas na Figura 5, onde a interação existente entre o nitrogênio, a ligação π e os grupos funcionais retiradores de elétrons é estendida através da unidade vinílica. Dependendo das propriedades do substituinte na posição α/β , o sistema “push-pull” resultante (uretanas ou carbamatos ou β-enamino ésteres,

* Para fins de padronização e melhor compreensão, adotaremos no decorrer do texto os termos enaminona ou composto β-enamino carbonílico.

cianaminas, uréias, nitraminas e sulfonamidas) poderá ter diferentes propriedades, aumentando ou diminuindo a reatividade inerente à enaminona.²⁸

Figura 5: Estruturas análogas às enaminonas

A versatilidade e aplicabilidade de enaminonas em síntese orgânica se deve principalmente à sua habilidade em funcionar como sítios ambidentados nucleofílicos e eletrofílicos (Figura 6). A esperada nucleofilicidade do nitrogênio e do carbono α pode ser estendida ao grupo carbonila por conjugação (**A**, **B** e **C**). Em adição, a desprotonação com bases fortes e, em alguns casos, o tautomerismo induzido por ácido, favorecem a nucleofilicidade da posição α' ao nitrogênio (**D**). Além disso, o sistema pode também ter caráter “enona”, podendo atuar como acceptor eletrofílico em adições 1,2 e 1,4. (**E** e **F**). Esta multiplicidade de sítios vulneráveis ao ataque faz com que seja possível uma grande variedade de reações, podendo muitas vezes ser o resultado inesperado ou de difícil previsão.²⁸

Figura 6: Sítios ambidentados nucleofílicos e eletrofílicos

Enaminonas podem existir sob três formas tautoméricas: enol-imina (enol), ceto-imina (imina) e ceto-enamina (oxo) como mostrado na Figura 7. Estudos de RMN dos hidrogênios do carbono adjacente ao nitrogênio confirmaram ser a última (ceto-enamina) a forma predominante em solução²⁹, que recebe contribuição para a sua estabilização através de uma estrutura de ressonância adicional.

Figura 7: Formas tautoméricas das enaminonas

As enaminonas podem, ainda, adotar quatro conformações possíveis, como apresentados na Figura 8.

Figura 8: Possíveis conformações das enaminonas

2.1.2. Principais métodos de preparação de enaminonas

Enaminonas são compostos de grande interesse e uso em síntese orgânica, uma vez que as mesmas servem como precursores ou intermediários em síntese de produtos naturais^{28,30}, tais como os alcalóides pirrolizidínicos^{31,32} e indolizidínicos³³, entre outros. Por este motivo, um variado número de publicações que descrevem a sua preparação pode ser encontrado atualmente.

Greenhill e Lue³⁴, em um trabalho de revisão, fazem uma cobertura bastante abrangente das metodologias de preparação de enaminonas, especialmente de β -enamino cetonas e β -enamino ésteres.

A metodologia mais comum para a síntese de enaminonas envolve a reação direta entre amônia, ou uma amina primária ou secundária, e um composto dicarbonílico, em solvente aromático com remoção azeotrópica de água.³⁵ Esta metodologia pode não ser eficiente em alguns casos, como quando aminas fracamente básicas são utilizadas.³⁶ Neste caso, um éster vinílico, ou um cloreto de ácido vinílico ou um derivado sulfinílico, podem ser usados em substituição ao composto dicarbonílico (Esquema 1).^{36,37}

Esquema 1

Enaminonas derivadas de aminas com baixo ponto de ebulição podem, algumas vezes, ser preparadas a partir de acetato de amônio (forma ativa da amônia)³⁸, ou fazendo uso de complexos de ácido de Lewis e 1,3-dicetonas.³⁹

A preparação de enaminonas a partir de amina voláteis, como por exemplo, a dimetilamina (p.e 7 °C), requer longo tempo reacional ou o uso de reagentes dispendiosos. Mortl e colaboradores examinaram a reação de *N,N*-dialquil-*O*-trimetilsilil carbamato com acetilacetona e acetoacetato de etila, sem o uso de solvente, geralmente à temperatura ambiente, na preparação das correspondentes enaminonas (Esquema 2). O uso mínimo de dois equivalentes de silil carbamato é necessário na reação, uma vez que ele participa não somente da formação da enamina, como também tem ação desidratante.⁴⁰

Esquema 2

O uso de alumina ou Montmorillonite (K-10) na preparação de pirróis e pirazóis a partir de aminas primárias ou hidrazinas e 1,4 ou 1,3-dicetonas, foi descrito por Texier-Boullet e colaboradores.⁴¹ Neste trabalho, os autores também descrevem a preparação de enamino cetonas em condições brandas e rendimento quantitativo (Esquema 3). Procedimento similar foi usado na preparação de outros enamino ésteres e enamino cetonas alguns anos mais tarde.^{42,43}

Esquema 3

A preparação de enaminonas a partir de aminas primárias e compostos β-dicarbonílicos, utilizando água como solvente, foi descrita por Stefani e

colaboradores.⁴⁴ As reações ocorrem sob condições bastante simples, à temperatura ambiente, sem a necessidade de catalisadores nem de posterior purificação da enaminona formada (Esquema 4).

Esquema 4

Segundo os autores, a provável explicação para a formação da enaminona em meio aquoso seria uma associação das suas formas tautoméricas e uma ligação hidrogênio. A forma predominante (ceto-enamina), poderia ser solvatada pela água, prevenindo desta forma a hidrólise da enaminona formada.

O uso de complexos de paládio como catalisadores na preparação de enaminonas também está descrito na literatura. Utilizando quantidades catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ na presença de benzoquinona, anilina e derivados reagem com metil vinil cetona ou acrilato de metila, fornecendo as enaminonas mostradas no Esquema 5, em rendimentos de moderados a bons.⁴⁵

Esquema 5

Existem algumas limitações quanto ao uso desta metodologia, uma vez que a reação é sensível ao substituinte da amina. Aminas primárias, como anilinas não

substituídas (exceto o-bromoanilina) não forneceram bons rendimentos. Benzilamina também não reage sob estas condições, pois a reação competitiva com a benzoquinona é mais rápida. Além disso, enonas conjugadas com substituintes volumosos não reagem, pois o aumento do impedimento estérico diminui a habilidade de coordenação com o paládio.

O possível mecanismo da reação é mostrado no Esquema 6.

Esquema 6

O uso do mesmo complexo $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ com trietilamina promoveu a desidratação de β -amino cetonas, levando à formação de (E)-enaminonas em excelentes rendimentos (Esquema 7).⁴⁶

Esquema 7

A reação é fortemente afetada pelo solvente, sendo que os melhores resultados foram obtidos em solvente polar e aprótico. A escolha da base também é de fundamental importância, uma vez que o uso de bases fracas como Na_2CO_3 , promove a formação de triacilbenzenos.

A reação se processa de maneira similar à apresentada no Esquema 8. A coordenação do complexo de $\text{Pd}(\text{II})$ com o enol das β -amino cetonas leva a um complexo π , o qual sofre inserção do paládio na dupla ligação, eliminando HX e levando à formação de um único confôrmero. Este confôrmero, onde o grupo carbonílico pode ocupar a posição *trans* em relação ao grupo amino, sofre *cis*-eliminação da espécie PdH , levando às (E)-enaminonas.

Esquema 8

Iminas α -metaladas são nucleófilos capazes de promover a formação de uma ligação carbono-carbono. Quando ânions imino (bases de Schiff metaladas), preparadas a partir das respectivas iminas, reagem com ésteres (alifáticos e aromáticos) a 0 °C em THF, enamino cetonas são obtidas em rendimentos de bons a moderados (Esquema 9).⁴⁷

Esquema 9

Para que a reação seja completa, existe a necessidade de um excesso de base, indicando que o segundo equivalente seja provavelmente utilizado para metalar o nitrogênio da imina, tão logo este seja formado. Outra possível explicação seria a existência de uma estrutura tetraédrica intermediária, estabilizada por uma coordenação intramolecular entre o lítio e o nitrogênio (Figura 9)

Figura 9: Coordenação intramolecular do Li com o N

Alguns anos mais tarde, Zhuo⁵¹ desenvolveu metodologia similar (condensação 120-140 °C em tubo selado) na preparação das N-aril-enaminonas que foram utilizadas em um estudo de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{17}O .

Na figura 10 são mostradas algumas das diversas enaminonas preparadas através destas metodologias.

Figura 10: Enaminonas preparadas por condensação direta na ausência de solvente

2.1.3. Compostos β -enamino carbonílicos em reações de ciclização eletrofílica e relacionadas

A reação de ciclização envolvendo um reagente eletrofílico e um substrato insaturado que possui um nucleófilo interno, onde ocorra concomitantemente a formação do anel a sua funcionalização, é chamada de ciclofuncionalização (Esquema 11). O termo foi usado pela primeira vez em 1977 por Clive e colaboradores⁵², os quais descrevem reações de ciclização de alil-fenóis, utilizando reagentes de selênio como eletrófilos. Atualmente, o termo é usado para designar

reações com as mesmas características, utilizando uma grande variedade de eletrófilos.

Esquema 11

Vários sistemas cíclicos (lactonas, éteres, tioéteres e heterociclos de nitrogênio) podem ser obtidos através desta metodologia. Apesar do grande número de publicações que descrevem o uso de substratos contendo nitrogênio em sua estrutura, tais como uretanas,⁵³ anilina e derivados,¹⁰ amidas,⁵⁴⁻⁵⁶ oximas,⁵⁷ sulfonamidas,⁵⁸ entre outros, apenas alguns poucos trabalhos descrevem o uso de enaminonas em reações de ciclização eletrofílica. Estes poucos trabalhos serão descritos a seguir.

Sais de mercúrio reagem diretamente com olefinas, na presença de compostos de hidrogênio ativo (HY), para fornecer uma grande variedade de organomercuriais β -heterossustituídos. Este tipo de reação, chamada de “solvomercuração”, envolve o ataque eletrofílico do mercúrio (II) à dupla ligação, gerando uma possível espécie carregada, seguida pelo ataque nucleofílico de HY (Esquema 12).

Esquema 12

Kibayashi e colaboradores,⁸⁰ aproveitando-se desta característica dos sais de mercúrio (tais como $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ e $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$), bem como do seu potencial de oxidação, desenvolveram uma metodologia geral para a síntese de heterociclos aromáticos de nitrogênio e oxigênio, a partir de 2-alil-enaminonas cíclicas, utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como reagente eletrofílico (Esquema 13).

Esquema 13

Os autores observaram que, dependendo do substituinte no nitrogênio, a reação pode seguir dois caminhos distintos, havendo uma competição entre os produtos de O-ciclização (oximercuração) e N-ciclização (aminomercuração). (Esquema 14).

Esquema 14

Como parte do estudo da reação de enaminonas com vários eletrófilos, Kascheres e Eberlin descreveram a reação de β -enamino cetonas e ésteres com ceto carbenos, derivados de diazo cetonas, estabilizados com cobre II.⁵⁹ A reação do ceto carbeno formado da decomposição de diazodifeniletanona na presença de acetilacetato de cobre II, com enaminonas acíclicas, em refluxo de dicloro metano, levou à formação dos pirróis (Esquema 15).

Esquema 15

Segundo os autores, o mecanismo provável da reação envolve o ataque eletrofílico do ceto carbeno ao nitrogênio e/ou carbono α do sistema enaminona, seguido da ciclização e perda de água.

Quando as enaminonas derivadas da dimedona ou da 1,3-cicloexanodiona, reagiram com diazofeniletanona sob as mesmas condições, o principal produto formado foi o da reação no nitrogênio. Mesmo após aquecimento de refluxo de tolueno, benzeno ou ácido acético, não ocorreu a transformação nos desejados pirróis, o que provavelmente se deve a uma ligação intramolecular entre o N-H e o oxigênio carbonílico.

Esquema 16

Porém, quando alguns dos produtos de reação no nitrogênio foram tratados com uma solução de KOH (hidróxido de potássio) em etanol, seguido de neutralização, ocorreu a formação dos pirróis em altos rendimentos (Esquema 17).

Esquema 17

Bobbit e colaboradores⁶⁰ descreveram a condensação de aminoacetaldeído dimetil acetal com dimedona ou 1,3-cicloexanodiona na preparação das enaminonas estáveis, as quais foram submetidas à reação de ciclização, em meio ácido, levando a oxo-4,5,6,7-tetraidroindóis em rendimentos razoáveis (33-65%) (Esquema 18).

Esquema 18

Procedimento similar também foi utilizado por Padmanabhan e col.^{61,62} na preparação de 4-oxo-4,5,6,7-tetraidroindóis. O tratamento da 2-acetonildimedona ⁶³ com aminas aromáticas e alifáticas em ácido acético, forneceu as correspondentes

indolonas com diversos substituintes na posição 1 (substituintes ligados ao nitrogênio), conforme mostrado no esquema 19.

Esquema 19

A ciclização intramolecular promovida por ácido (ácido polifosfórico) também foi utilizada por Proctor e McDonald na preparação de 2-metilindóis a partir de N-(2-cloroalil) enamionas (Esquema 20).⁶⁴

Esquema 20

A iodociclofuncionalização de compostos β -enamino carbonílicos foi objeto de intenso estudo em nosso grupo de pesquisa.

Os resultados obtidos por Payret-Arrúa⁶⁵, Oliveira⁶⁶ e Pereira⁶⁷ sobre a iodociclização de uma série de N-benzil- β -enamino ésteres e cetonas substituídas, seguida de desidrogenação mediada por base (DBU), são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Reação de iodociclicização^a/desidroiotação^b de N-benzil-β-enamino ésteres e cetonas 68,69

Entrada	Substrato	Produtos A ^a	Produtos B ^b
1		(78%)	(99%)
2		(84%)	(93%)
3		(60%)	(92%)
4		(72%)	(93%)
5		(84%)	(75%)
6		(72%)	(73%)

a) β-enamino ésteres: 1,1 eq. I₂, 1,1 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, Al₂O₃, t.a., 24hβ-enamino cetonas: 1,2 eq. I₂, 1,2 eq. Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24h

b) 2 eq. DBU, tolueno, refluxo, 4-22h

Sob condições de aquecimento, porém na ausência de base, alguns dos iodo- β -enamino ésteres (entradas 4 e 5 da tabela 1) sofreram desidroiodação e aromatização espontânea, levando a tetraidroindóis N-substituídos (Esquema 21). Estes resultados mostraram que a natureza dos produtos formados é uma dependência das condições reacionais utilizadas, ocorrendo uma mudança do mecanismo de eliminação de E_2 (meio básico) para E_1 (ausência de base). Esta proposta está em conformidade com a baixa reatividade de um iodeto primário (entrada 2), quando submetido às mesmas condições de E_1 (ausência de base).

Esquema 21

Nestes trabalhos, além dos exemplos de iodociclização apresentados na tabela 1, a β -alil-dimedona foi transformada na N-benzil-indolona correspondente em rendimentos razoáveis (Esquema 22). Devido à instabilidade da iodo- β -enamino-cetona intermediária, a mesma foi submetida ao tratamento com DBU na etapa seguinte, sem purificação prévia. Esta sequência constitui-se em uma interessante e promissora rota para a construção de oxotetraidroindóis, os quais são importantes unidades estruturais.^{13,70}

Esquema 22

A iodociclicização dos correspondentes N-isopropil- β -enamino ésteres também foi objeto de estudo em nosso grupo de pesquisa (Esquema 23).⁷¹ Os rendimentos destas reações foram significativamente mais baixos do que os análogos N-benzil substituídos.

Similarmente às eliminações com os compostos N-benzil substituídos, os produtos de iodociclicização foram submetidos a reação de desidroiotação, mediada por base (DBU). A otimização destes rendimentos está sendo estudada no momento (Fernanda Irene Bombonato, dissertação de mestrado em andamento).

Esquema 23

Além dos β -enamino ésteres alil e cicloexenil-substituídos, este trabalho⁷¹ apresenta as primeiras tentativas de iodociclicização de β -enamino ésteres homoalil-substituídos, que conduziram a anéis nitrogenados de seis membros. Contrariamente ao esperado, os compostos com substituinte homoalila não sofreram ciclicização (Esquema 24).

Posteriormente, a reação de iodociclicização/desidroiodação dos N-benzil β -enamino ésteres homoalílicos foi estudada por Pereira⁶⁷, fornecendo os surpreendentes resultados mostrados no esquema 24.

Esquema 24

A reação de algumas β -enamino cetonas, utilizando $\phi SeBr$ (brometo de fenilselenenila) como reagente eletrofílico, também foi estudada, e forneceu os produtos de α -selenilação em vez dos esperados produtos de selenociclicização (Esquema 25).⁶⁵

Esquema 25

i) 1,5 eq. ϕSeBr ; 1,5 eq. Et_3N ; CH_2Cl_2 , -78°C à t.a.; 6h

2.2. Resultados e Discussão

Uma vez que a maior parte dos materiais de partida necessários a este trabalho é intensamente utilizada pelo grupo, optou-se por fazer uma breve explanação da preparação dos mesmos. Maiores detalhes podem ser obtidos através da literatura indicada ou encontram-se descritos na parte experimental (Capítulo 4, pag.93).

2.2.1. Alquilação de β -ceto ésteres

A alquilação do acetoacetato de etila^{72a,b} nas posições α ou γ forneceu os β -ceto ésteres utilizados como materiais de partida na preparação dos correspondentes β -enamino ésteres.

Os β -ceto ésteres alquenilados na posição γ , cuja preparação envolve a formação de um diânion, foram obtidos em rendimentos razoáveis, conforme mostrado no esquema 26.

Esquema 26

Os β -ceto ésteres alquenilados na posição α foram preparados utilizando-se etóxido de sódio como base. As reações foram conduzidas à temperatura ambiente - exceto quando o 4-bromo-1-buteno, menos reativo, foi utilizado. Neste caso, a reação foi aquecida até a temperatura de refluxo do solvente pelo período de 16 horas, levando ao produto esperado em baixo rendimento (Esquema 27).

Esquema 27

2.2.2. Alquilação de β -dicetonas

As β -dicetonas foram obtidas em rendimentos razoáveis, empregando-se um método descrito na literatura⁷³(Esquema 28). Foi necessária uma modificação no método citado, devido à formação indesejada de produto dialquilado, geralmente em quantidades consideráveis. Alteramos então a proporção da dicetona (1:1), passando a utilizar um excesso (1,7:1) em relação ao agente alquilante, a fim de propiciar a maior formação do produto monoalquilado.

Outro problema encontrado foi a formação de produto de O-alkilação, detectado em grande proporção quando o brometo de cicloexenila foi utilizado como agente alquilante. O rendimento neste caso foi de apenas 33%.

Esquema 28

Através da análise de RMN de ^1H em CDCl_3 foi possível observar que as β -dicetonas encontram-se em maior proporção na forma enólica, o que não era esperado, uma vez que no equilíbrio ceto-enólico esperava-se que a forma dicetona fosse favorecida.^{73,74}

2.2.3. Preparação dos substratos β -enamino carbonílicos

Os procedimentos descritos por Texier-Boullet e col.⁴¹ e Braibante e col.⁴² para a preparação de β -enaminonas através da condensação do substrato dicarbonílico com a amina, utilizando alumina neutra como suporte sólido, já vinham sendo intensamente usados em nosso laboratório. Sendo assim, optou-se pela utilização deste método, devido à sua praticidade e ao uso de condições muito brandas para a obtenção das β -enaminonas.

As reações foram realizadas sob aquecimento entre 70 e 80 °C, utilizando-se alumina neutra previamente ativada à temperatura média de 100 °C. Os compostos β -enamino carbonílicos foram obtidos em rendimentos que variaram de 48-92% (Tabela 2).

Tabela 2 – Preparação dos β -enamino ésteres e cetonas 12-22^a

Substrato	Amina	Tempo Reacional	Produto	Rendimento ^b
ϕNH_2	18h		85%
ϕNH_2	8h		70%
ϕNH_2	5h		60%
ϕNH_2	12h		81%
BnNH_2	7h		48%
ϕNH_2	5h		72%
BnNH_2	2h		90%
ϕMeCHNH_2	4h		67%

Continuação da tabela 1

BnNH_2	2h		76%
BnNH_2	2h		60%
BnNH_2	8h		92%

a) Al_2O_3 , 70-80 °C; b) Rendimento determinado após purificação; c) Substrato gentilmente cedido por Tiago Vieira.

Os β -enamino ésteres, mais sensíveis à hidrólise, foram purificados através de destilação à pressão reduzida.

As β -enamino cetonas foram obtidas em melhores rendimentos (60 a 92%), apresentaram-se bem mais estáveis e puderam ser purificadas através de coluna cromatográfica, sendo observada, em alguns casos, a sua cristalização logo após a concentração da solução.

2.2.4. Reações de iodociclofuncionalização dos β -enamino ésteres 13-15

A obtenção de heterociclos nitrogenados funcionalizados é conseguida, basicamente, de duas maneiras: utilizando-se precursores já cíclicos e trabalhando-se na sua funcionalização ou partindo-se de substratos nitrogenados acíclicos insaturados e efetuando-se sua ciclofuncionalização.

A ciclofuncionalização de compostos β -enamino-carbônicos, utilizando-se iodo como eletrófilo, consiste de uma estratégia para a preparação de heterociclos nitrogenados que foi descrita há alguns anos por nosso grupo de pesquisa.

Estas reações acontecem quimio e regiosseletivamente, através de N-ciclicização intramolecular promovida por iodo na presença de base (controle cinético)(Esquema 29).

Esquema 29

Foram preparadas, desta forma, duas séries de heterociclos nitrogenados N-alkil substituídos (N-benzil⁶⁵⁻⁶⁷ e N-isopropil^{71,75}), conforme já descrito no item 2.1.3, deste capítulo.

Com o objetivo de realizar um estudo comparativo das influências que um substituinte aromático (N-fenil) poderia ter sobre a reatividade, bem como de estudar a generalidade destas ciclicações, foram efetuadas as reações de iodociclicização dos N-fenil- β -enamino ésteres 13-15.

Tendo em vista os resultados obtidos com substratos similares ((N-benzil⁶⁵⁻⁶⁷ e N-isopropil^{71,75}), iniciamos o estudo com os substratos 13 e 15, utilizando as mesmas condições reacionais anteriormente estabelecidas (Esquema 30).

Esquema 30

i) 1,1 eq. I_2 , 1,1 eq. $NaHCO_3$, Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , ta.

A formação dos iodo- β -enamino ésteres cíclicos **23** e **24** ocorreu em bons rendimentos. O tempo reacional foi significativamente menor do que o requerido para a formação dos análogos N-benzil (4 horas) e N-isopropil (16 horas). Este aumento na velocidade da reação, quando se passa de um N-substituinte alifático para um aromático, pode ser atribuído a efeitos eletrônicos do sistema.²⁸

Alumina neutra (Al_2O_3) foi usada para auxiliar a reação. A observação de que a adição de suporte sólido no meio reacional provocava melhoria significativa nas reações de ciclização eletrofílica foi feita por Pereira⁶⁷, durante seu trabalho de mestrado. De fato, ao realizar-se a reação nas mesmas condições reacionais, porém sem o uso de alumina neutra, a reação foi mais lenta e observou-se a formação de subprodutos de difícil separação.

Pereira também descreve várias tentativas de ciclização do N-benzil- β -enamino éster, análogo de **14**. A reação não forneceu o esperado anel de seis membros com dupla exocíclica, mas sim uma β -enamino lactona, conforme mostrado no esquema **31**.*

* Confira item 2.1.3., esquema 24, página 27.

Esquema 31

Visando ampliar estes estudos, algumas tentativas de preparação de β-enamino lactonas, utilizando os substratos N-fenil substituídos, foram realizadas.

O β-enamino éster **12**, impossibilitado de sofrer ciclização, por não possuir a cadeia alquenílica, foi o primeiro substrato testado. Sob diferentes condições experimentais (variações nas quantidades de I_2 e base), não houve formação da lactona. Da mesma forma, quando o substrato **14** foi testado, não se observou a formação de nenhum produto de ciclização, apenas a recuperação de parte do material de partida e produtos de decomposição.

Esquema 32

Devido a estes resultados, decidimos não investigar outros substratos.

2.2.5. Desidroalogenação dos iodo- β -enamino ésteres cíclicos **23** e **24**

Reações de desidroalogenação na presença de base, geralmente DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno) em refluxo de tolueno, fornecem as respectivas olefinas em bons rendimentos.^{76,77}

Com o objetivo de explorar sua potencialidade sintética, submetemos os iodo- β -enamino ésteres **23** e **24** às condições de reação mostradas no esquema **33**. Houve a formação direta dos pirróis **25** e **26** em altos rendimentos, devido à isomerização espontânea da dupla ligação inicialmente formada.

Esquema 33

Os resultados descritos nos itens **2.2.4.** e **2.2.5.** foram publicados juntamente com os de Pereira e Payret.⁶⁹

2.2.6. Reações de iodociclofuncionalização das β -enamino cetonas 17-22

Conforme anteriormente mencionado, um estudo preliminar realizado em nosso grupo de pesquisa mostrou a viabilidade do uso de ciclizações eletrofílicas mediadas por I_2 na construção de oxotetraidroindóis. Neste estudo, realizado por Payret-Arrúa⁶⁵ a β -alil-dimedona foi transformada na N-benzil-indolona correspondente em bons rendimentos (Item 2.1.3., esquema 22).

Esta transformação, que constituiu uma rota promissora para a preparação de indóis e derivados, recebeu considerável atenção durante as nossas investigações sobre a iodociclofuncionalização de β -enamino cetonas.

A preparação de substratos do tipo genérico I seria de particular interesse, uma vez que a sua ciclização, seguida de eliminação de HI, poderia fornecer as indolonas II (Esquema 34).

Esquema 34

Desta maneira, a β -enamino cetona **18**, preparada conforme descrito no item 2.2.3. (tabela 2), foi submetida à reação de iodociclização, usando trietilamina como base e CH_2Cl_2 como solvente, procedimento este similar ao anteriormente utilizado.

O produto de iodociclicização se mostrou instável, sendo imediatamente submetido à desidroiotação sem purificação prévia (Esquema 35).

Esquema 35

Através da análise cuidadosa do espectro de RMN de ¹H, observou-se que, contrariamente à formação exclusiva da indolona **27** (como observado por Payret-Arrúa com o substrato **21**), houve a formação de mais dois produtos. Destes, o obtido em maior proporção (32% após isolamento), foi o aminobenzofurano **28**, proveniente de uma ciclicização no oxigênio. Constatamos também a formação de outro produto de O-ciclicização (8%), porém com um átomo de iodo ligado ao anel aromático. A posição exata do iodo no aminobenzofurano **29** não foi possível de ser determinada de maneira inequívoca.

Com relação a estes resultados inusitados é necessário considerar o fato de que os experimentos foram realizados com a β-enamino cetona **18**, que não possui substituintes ligados ao anel, diferentemente da **21**, preparada a partir da dimedona, que possui duas metilas na posição 5. Poder-se-ia atribuir esta diferença de comportamento à ocorrência de uma provável iotação de um dos intermediários, ou do próprio substrato **18**, na etapa de iodociclicização.

As reações de amins secundárias com haletos de fenilselenenila, onde ocorre o ataque do eletrófilo diretamente ao átomo de nitrogênio, gerando compostos do tipo **30**, foram descritas por Reich e Renga (Esquema 36).⁷⁸

Esquema 36

A exemplo do mostrado acima, a β -enamino cetona **18** poderia sofrer, inicialmente, um ataque do iodo ao átomo de nitrogênio, gerando uma iodoenamina do tipo **31**. A partir deste intermediário **31**, poder-se-ia propor, então, a formação da γ -iodoenaminona **34** (Esquema 37).

Esquema 37

Conforme o esquema acima a iodoenaminona intermediária **31** estaria em equilíbrio com a forma enol-enaminona **32**. Uma vez que **31** é uma amina terciária, este equilíbrio (enol-enamina) poderia ser favorecido, pois a passagem pela forma enol-imina não seria possível. A iodação intramolecular seria a etapa final para a formação da γ -iodoenaminona **34**.

Através desta proposta de mecanismo, seria possível encontrar uma explicação plausível para o fato de que justamente os produtos de reação que sofrem aromatização sejam os provenientes da ciclização no oxigênio,

diferentemente do curso da reação que levaria a uma indolona, onde o ataque ao iodônio é realizado pelo nitrogênio.

O mecanismo mostrado no esquema 37, onde há um equilíbrio entre **33** e **34**, poderia privilegiar o ataque do oxigênio ao iodônio formado (observe-se que são utilizados dois equivalentes de iodo na reação), fazendo com que ocorra a formação do intermediário iodociclizado, porém com um segundo átomo de iodo (ou mais) ligado ao anel de seis membros. Este, ao ser submetido às condições de eliminação de HI, levaria à formação do produto aromático resultante da O-ciclização (Esquema 38).

Esquema 38

A N-benzil-indolona (**27**) formada através da reação de N-ciclização seria proveniente de parte do material de partida que não sofre ataque do iodo ao nitrogênio (Esquema 39).

Esquema 39

O produto minoritário da reação, originar-se-ia de uma segunda iodação no anel de seis membros do intermediário **31**, a qual ocorreria na posição α' da carbonila através da forma enol-enamina **32** (Esquema 40).

Esquema 40

Com o objetivo de melhor entender o mecanismo dessas reações, decidimos fazer alguns testes com um modelo, a β -enamino cetona **22**, que não poderia sofrer ciclização, e forneceria, portanto, somente os produtos de iodação. Esperava-se obter um intermediário mais estável, que pudesse ser purificado e caracterizado, de modo a permitir uma definição do curso da reação.

Apesar do intermediário iodoado não ter sido identificado (tentativas de purificação levavam à decomposição), quando o produto bruto obtido foi tratado com

DBU, observou-se a formação de um produto aromático, o *m*-aminofenol **35**, com 50% de rendimento (Esquema 41).

Esquema 41

É importante esclarecer que não foi possível isolar e caracterizar nenhum dos intermediários provenientes das reações de iodociclicização de β -enamino cetonas. Todas as propostas de mecanismos têm como base os estudos de ciclicização eletrofílica de substratos nitrogenados encontrados na literatura ou os realizados em nosso grupo de pesquisa.

A reação de uma N-benzil- β -enamino cetona com ϕSeBr , descrita anteriormente (Item 2.1.3., Esquema 25), onde a γ -selenoenaminona foi obtida numa proporção de 19:1 em relação à α' -selenoenaminona, corrobora a suposição de que uma γ -iodoenaminona se formaria preferencialmente ou exclusivamente em relação a uma α' -iodoenaminona.

Além disso, o intermediário iodado da proposta mecanística apresentada no esquema 38, não seria nenhuma surpresa, pois a preparação da β -enamino lactona (vide esquema 31) somente é possível devido à formação de um iodo-enamino éster intermediário que sofreria um ataque intramolecular (Esquema 42).

Esquema 42

A aromatização de β -enamino ésteres através de uma polialogenação seguida de desidroalogenação também é encontrada na literatura. De Kimpe e colaboradores⁷⁹, descrevem a preparação de 3-cloroantranilatos através da halogenação de *N*-alquil-enamino ésteres. A reação passa pela formação do α,γ,γ -triclora- β -iminoéster **36**, que ao ser submetido ao tratamento com base, neste caso NaOR (R= Me ou Et), levou à formação dos 3-cloroantranilatos em rendimentos que variaram de 45-66% na etapa final (Esquema 43).

Esquema 43

Como pôde ser visto no Item 2.1.3, Kibayashi e col.⁸⁰, em uma reação de ciclização de 2-álil-3-aminocicloexenonas promovida por $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, utilizam

substratos similares (senão os mesmos) àqueles preparados por nós durante o decorrer do trabalho.

Os autores observaram que enamino cetonas secundárias não impedidas sofrem exclusivamente aminomercuração (N-ciclização), enquanto que, com enamino cetonas secundárias contendo grupamentos mais impedidos (ϕ ou Bn) ocorre oximercuração (O-ciclização), ou seja, o curso da reação é uma dependência do tipo de substituinte no nitrogênio.

Em vista disso, resolvemos testar outro substrato, com um substituinte mais volumoso ligado ao nitrogênio, a β -enamino cetona **19**, nas mesmas condições de reação de iodociclização estabelecidas (Esquema 44).

Esquema 44

A presença de um substituinte mais impedido não produziu diferenças significativas no curso da reação. Novamente, a exemplo dos resultados anteriores, houve a formação do produto de aromatização **38** (46%), além da N-metil-benzil-indolona **37** (31%).

Entretanto, uma análise na proporção dos produtos desta reação se faz necessária. Ocorreu a formação de aproximadamente 3:2 do aromático com relação à indolona, enquanto que, com a β -enamino cetona proveniente da benzilamina (**18**), a proporção é de aproximadamente 3:1. Em vista disto, pode-se concluir que um substituinte mais volumoso ligado ao nitrogênio não é suficiente para impedir a N-

ciclização, mas pode fazer com que o intermediário N-halogenado (análogo ao **31**) se forme em menor proporção.

Traços de aminobenzofuranos com um átomo de iodo ligado ao anel aromático foram observados, porém em quantidades que impediram a sua caracterização.

O composto **38**, proveniente de O-ciclização, após a sua purificação e recristalização, teve a estrutura confirmada através de análise por difração de Raio X (Figura 11).*

Figura 11: Diagrama ORTEP de **38**

A fim de estabelecer se o impedimento estérico poderia ser um fator importante nestas reações, modificações na porção alquenila das enamionas foram introduzidas. Sendo assim, a β -enamino cetona **20**, com um grupamento mais volumoso (cicloexenila) na posição α , foi testada nas mesmas condições anteriores (Esquema **45**).

* Análise realizada pelo Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector, Departamento de Química/Universidade Federal de São Carlos.

Esquema 45

O padrão de substituição da dupla ligação (dissubstituída em vez de monossubstituída), teve efeito significativo no curso da reação, levando exclusivamente à formação de produtos de O-ciclização. Novamente, a posição do átomo de iodo no anel aromático não pôde ser determinada. Acreditamos, com base nos espectros de RMN, que o mais provável seja a formação do composto **40**, com o átomo de iodo em *orto* à amina.

Finalmente, um substrato possuindo um substituinte aromático (fenila) ligado ao nitrogênio, a β -enamino cetona **17**, foi testado (Esquema 46).

Esquema 46

Neste exemplo, ocorreu a formação da N-fenil-indolona **41** e do aminobenzofurano **42**, respectivamente, em 17% e 60%. Como pode ser observado, também houve uma mudança na proporção dos produtos, ou seja, um aumento do produto O-ciclizado. Tal fato indica que o efeito eletrônico do grupo fenila poderia estar relacionado com a formação predominante de um intermediário halogenado.

2.2.7. Tentativas de selenociclofuncionalização dos β -enamino ésteres 13, 15 e 16

Em estudo preliminar, Payret-Arrúa⁶⁵ observou que a reação de alquênil β -enaminonas acíclicas com brometo de fenilselenenila, em presença de trietilamina, levou à formação de selenoenaminonas (Item 2.1.3., Esquema 25). Como os exemplos testados, além de serem somente dois, foram efetuados de maneira apenas exploratória, resolveu-se retomar estes estudos, para melhor análise dos resultados.

Ao contrário dos derivados de cetonas, os β -enamino ésteres apresentam a forma tautomérica enol-enamina em menor extensão. Portanto, ao se fazer reagir estes substratos alquênidos com brometo de fenilselenenila, esperava-se que a preferência do ataque do eletrófilo fosse à ligação dupla da cadeia alquênica. Desta forma, obter-se-ia, por ataque intramolecular do nucleófilo interno, o heterociclo nitrogenado desejado, como mostrado no esquema 47.

Esquema 47

Uma vez que a oxidação-eliminação de seleneto é uma reação ampla e se processa em condições brandas, levando à olefina em ótimos rendimentos, o emprego de um eletrófilo de selênio seria vantajoso, já que a sua eliminação levaria

aos correspondentes derivados pirrólicos, pirrolidínicos, piridínicos ou tetraidroindólicos, dependendo da substituição e do tamanho da cadeia alquenílica.

Com o objetivo de obter os mesmos produtos de eliminação de HI dos iodo- β -enamino ésteres, submetemos os β -enamino ésteres **13**, **15** e **16** (Esquema **48**) às condições reacionais para ciclização de substratos nitrogenados com reagentes de selênio.⁸¹

Primeiramente, utilizamos cloreto de fenilselenenila como reagente eletrofílico, o qual descartamos logo nos primeiros experimentos, pois observamos que ocorria rápida decomposição do reagente no meio reacional, com a formação de disseleneto de difenila, bem como a liberação de HCl, o que catalisava a hidrólise dos β -enamino ésteres de partida.

Na tentativa de obter melhores resultados, passamos a utilizar o brometo de fenilselenenila, reagente selenilante de maior estabilidade. Os resultados obtidos com os substratos **13** e **15** mostraram que, novamente, ocorreu a hidrólise dos β -enamino ésteres aos correspondentes β -ceto ésteres. Estes, em seguida, sofreram a reação de selenociclização. Os rendimentos não puderam ser calculados, uma vez que ocorreu concomitantemente a formação de diversos subprodutos de reação.

Além de **13** e **15**, o β -enamino éster N-benzilado (**16**) também foi testado, desta vez utilizando-se um ácido de Lewis como catalisador. Neste caso, ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos, mostrando que, sob estas condições, a reação de N-ciclização de β -enamino ésteres não é favorecida (Esquema **48**).

Esquema 48

O sucesso das reações de ciclização eletrofílica envolvendo materiais de partida que contenham nitrogênio como nucleófilo depende muito da estrutura destes substratos.

Anilinas simples quando tratadas com haletos de arenilselenenila sofrem substituição preferencial em *para* ao anel aromático ou os produtos isolados são aqueles provenientes do ataque no nitrogênio.⁸²

Já as reações de amins secundárias cíclicas e alquenil amins contendo substituintes elétron-atraentes no nitrogênio forneceram bons resultados de ciclização eletrofílica (Esquema 49).^{53,55,83-86}

Esquema 49

No entanto, nenhum exemplo sobre o uso de β -enamino ésteres ou cetonas como substratos foi por nós encontrado na literatura.

2.2.8. Reação de selenociclização da β -enamino cetona 21

Em vista das dificuldades encontradas com os β -enamino ésteres **13**, **15** e **16**, decidimos estudar a ciclização da enaminona **21**, sabidamente mais resistente à hidrólise.

A reação de ciclização ocorreu em excelente rendimento, sendo formado, no entanto, somente o produto de ciclização no oxigênio. A estrutura do imino derivado **43** foi confirmada após hidrólise, por comparação do espectro de ^1H -RMN do produto obtido (**44**) com o espectro de uma amostra autêntica, preparada por ciclização direta da β -dicetona **8** (Esquema 50).

Esquema 50

Quando o átomo de nitrogênio está incorporado em substratos que contenham outros átomos nucleofílicos (como no exemplo acima - neste caso o oxigênio), o resultado da reação não pode ser previsto com facilidade, uma vez que reações competitivas podem mudar o seu curso.

Em alguns casos, como descrito em dois trabalhos de Toshimitsu e col.^{56,87} relativos à reação de alquênil amidas com haleto de fenilselenenila, ocorre

exclusivamente a formação de produto de O-ciclização (Esquema 51). Os autores atribuem a captura seletiva do intermediário selenônio pelo oxigênio a uma maior nucleofilicidade deste com relação ao átomo de nitrogênio.

Esquema 51

Não foi possível estabelecer mecanismos definitivos que elucidem os problemas relativos à ciclização eletrofílica promovida por reagentes de selênio. Após várias tentativas de relacionar os resultados obtidos em nossos estudos com os encontrados em literatura, acreditamos que estas dificuldades possam ser atribuídas a uma soma de fatores intrínsecos a cada substrato estudado.

Até o momento, pelo menos, a preparação de derivados pirrólicos e indólicos através da selenociclização de substratos β -enamino carbonílicos parece tratar-se de uma alternativa pouco viável.

CAPÍTULO 3 - Síntese de Heterociclos Oxigenados

3. Síntese de Heterociclos Oxigenados

3.1. Breve Revisão Bibliográfica

3.1.1. Compostos β -dicarbonílicos em reações de selenociclofuncionalização

A adição de cátions fenilselênio a compostos insaturados vem sendo largamente usada na etapa crucial de muitas transformações sintéticas importantes. Devido a sua grande versatilidade e funcionalidade, o interesse neste tipo de reagentes vem crescendo nas últimas décadas, desde o primeiro exemplo do uso destes em reações de ciclização, descrito por Petragnani e Campos em 1960.^{88,85}

Os reagentes mais comuns utilizados para efetuar reações de adição a compostos insaturados são os comercialmente disponíveis haletos de fenilselenenila (cloreto e brometo). Contudo, algumas vezes a presença de ânions haleto é responsável por processos indesejáveis, tais como a adição de íon haleto e diminuição na estereosseletividade. Neste caso, pode ser feita a substituição por outros reagentes, como os estáveis N-fenilselenoftalimida (N-PSP) e N-fenilselenosuccinimida (NPSS).^{89,90}, ou agentes selenilantes que não possuam contraíons nucleofílicos como SbF_6^- , PF_6^- ⁹¹ ou CF_3SO_2^- , este último é gerado *in situ* a partir do cloreto de fenilselenenila e trifluorometanossulfonato de prata⁹²⁻⁹⁴.

Além destes, mais recentemente, diversos outros reagentes podem ser encontrados na literatura.⁹⁵ Dentre estes, o reativo sulfato de fenilselenenila, gerado por clivagem oxidativa do disseleneto de difenila com peroxidissulfato de amônia, e os disselenetos quirais usados em síntese assimétrica, merecem ser destacados.^{26,85,96}

O primeiro trabalho da reação de ciclofuncionalização de espécies β -dicarbonílicas contendo substituintes alquenila encontrado na literatura foi realizado por Ley e colaboradores, utilizando N-PSP (N-fenilselenoftalimida) como agente de ciclização.⁹⁰ Neste trabalho, os autores descrevem a ciclização de uma série de β -ceto ésteres e um exemplo de uma β -dicetona (derivada da dimedona), sob condições experimentais bastante simples, utilizando vários catalisadores (Esquema 52).

Esquema 52

Continuação do esquema 52

Na maioria dos exemplos estudados os produtos de ciclização no oxigênio se formaram exclusivamente. Entretanto, sob condições ácidas, o substrato derivado da dimedona deu origem a uma mistura de produtos, proveniente de O e C-ciclização (aproximadamente 1:1), enquanto que na presença de ZnI_2 somente a ciclização no carbono foi detectada. Os autores não explicaram as mudanças do curso da reação com a troca do catalisador.

Em um trabalho posterior, utilizando um outro agente de selenilação, desta vez com contraíons não nucleofílicos (SbF_6^- e PF_6^{2-}), os autores realizaram a ciclização dos mesmos substratos apresentados no esquema 52. A exemplo da rota anterior, os β -ceto ésteres forneceram os produtos provenientes de ciclização no oxigênio, porém em rendimentos inferiores.

O β -ceto éster mostrado na equação 1 (Esquema 53), diferentemente do resultado anterior, levou ao produto proveniente de ciclização no oxigênio. Além destes, foram incluídos os resultados obtidos com outros três substratos, os quais haviam falhado nas tentativas de ciclização pela rota anterior. Os produtos obtidos destes substratos (equações 2, 3 e 4) foram provenientes somente de C-ciclização.⁹¹

Esquema 53

Ley e colaboradores realizaram ainda um estudo complementar das selenociclicações de β-ceto ésteres substituídos, porém com o grupamento fenilselênio na posição α.⁹⁷ Estes substratos foram submetidos às mesmas condições reacionais utilizando N-PSP e catalisadores ácidos (SnCl_4 ou ácido *p*-toluenosulfônico). As ciclicações ocorrem através de um rearranjo inicial do grupo fenilselênio e posterior ciclicização eletrofílica que, dependendo do ácido de Lewis utilizado, pode ser *via* forma enólica dos β-ceto ésteres, levando a produtos de O-ciclicização, ou se dar através do átomo central da unidade β-ceto éster, levando a produtos de C-ciclicização.

Esquema 54

Os resultados obtidos mostram que a formação dos produtos de O-ciclização é favorecida quando o ácido *p*-toluenossulfônico é usado como catalisador ou quando a reação é isolada após um curto período reacional (produto cinético). Entretanto, a C-ciclização é preferencial quando um ácido de Lewis mais forte (SnCl_4) é o catalisador empregado ou quando a reação é realizada em períodos reacionais mais longos (produto termodinâmico). Como os exemplos estudados foram muitos e a maioria dos β -ceto ésteres foram objeto de trabalhos anteriores, serão mostrados apenas os resultados com os substratos novos (Esquema 55).

Esquema 55

Tiecco e colaboradores realizaram a selenociclização dos análogos de alguns β -ceto ésteres estudados por Ley (vide esquema 52), entre outros substratos β -dicarbonílicos, utilizando sulfato de fenilselenenila como agente eletrofílico.⁸⁵ Em um trabalho posterior, os autores realizaram a eliminação de selenóxido destes substratos (à exceção de quando $R=Me$ e $R^1=COMe$), que após isomerização forneceram furanos em rendimentos razoáveis.⁹⁸ Os resultados obtidos nestes dois trabalhos são mostrados no esquema 56.

Esquema 56

Os rendimentos das reações na etapa de ciclização foram obtidos na faixa de 37 a 77%. A geometria representada pelos autores para a dupla ligação dos tetraidrofuranos preparados nos dois trabalhos foi sempre Z, porém nenhuma discussão quanto à estereoquímica das reações foi realizada.

Os selenetos foram oxidados aos correspondentes selenóxidos com peróxido de hidrogênio em metanol, e, após refluxo do selenóxido em uma mistura de benzeno e NaHCO_3 (solução a 10%) os produtos de eliminação foram obtidos em rendimentos que variaram de 48-81% para as duas etapas. O mérito desta parte do trabalho está no fato de que a eliminação direta de selenetos primários se processa

em condições bastante difíceis, geralmente na presença de bases orgânicas, e ocorre a formação concomitante de subprodutos indesejáveis.^{99,100}

A conversão para os produtos aromáticos se processa em condições brandas: sob tratamento com Amberlyst à temperatura ambiente ou DBU a 50 °C por algumas horas. Os rendimentos foram na faixa de 65-76%.

A síntese de tetridofuranos 2,4,5-trissubstituídos *via* ciclização eletrofílica, mediada por N-PSP, também foi realizada.¹⁰¹ A proteção da hidroxila presente no β-ceto éster de partida, feita com cloreto de t-butil-dimetil-silano, foi essencial para que a ciclização ocorresse (Esquema 57).

Esquema 57

O N-PSP também foi utilizado na síntese do ácido (*cis*-6-metiltetraidropiran-2-il) acético, um produto natural isolado da *Viverra civetta*.^{102,103}

A reação foi realizada à temperatura ambiente, utilizando traços de SnCl₄, e forneceu uma mistura dos isômeros com dupla ligação endo- e exocíclica em 84% e 57%, respectivamente (quando R=Me e Bn). O tratamento do material de partida com quantidades maiores do catalisador (1 eq.) levou à formação de um produto carbocíclico em 83% de rendimento. A redução e posterior hidrogenação do

tetraidropirano (R=Me) forneceu o éster correspondente, que em seguida foi hidrolisado. Na tentativa de simplificar esta rota os autores também realizaram a combinação de duas etapas de redução com uma reação final de desproteção (R=Bn). No esquema 58 são mostrados os resultados deste trabalho.

Esquema 58

- i) N-PSP-SnCl₄ (1,1:0,01), CH₂Cl₂, 2h, t.a.; ii) N-PSP-SnCl₄ (1,1:1,0), CH₂Cl₂, 30 min, t.a.;
 iii) *n*Bu₃SnH, AIBN, tolueno, 1h, refluxo; iv) H₂, Raney-níquel, 100atm, EtOH, 20h, 60 °C;
 v) NaOH(10%), MeOH-H₂O, 15 min, refluxo.

Weiler e Alderdice¹⁰⁴ realizaram o tratamento de um β -ceto éster trissubstituído com cloreto de fenilselenenila, obtendo produtos de adição à dupla

ligação ou de ciclização no carbono, dependendo das condições reacionais empregadas (Esquema 59).

Esquema 59

Quando a adição do cloreto de fenilselenenila foi realizada em MeCN ou CH_2Cl_2 , ocorreu uma mistura de produtos contendo predominantemente o produto proveniente da adição preferencial à dupla ligação. Entretanto, a adição de um ácido de Lewis (cloreto de alumínio) e vigorosa agitação da suspensão em CH_2Cl_2 , levou à formação do produto de ciclização em 84% de rendimento.

3.1.2. Reações de iodo e telurociclização de compostos β -dicarbonílicos

Scettri e colaboradores⁷⁷ descrevem a obtenção de furanos 2,3,5-trissubstituídos através da iodoeterificação regio e estereosseletiva de compostos 2-alquenil-1,3-dicarbonílicos. Os substratos foram submetidos ao tratamento com I_2 sob condições de controle cinético, utilizando Na_2CO_3 (anidro) em solução de CH_2Cl_2 .

Os diidrofuranos assim obtidos foram posteriormente tratados com DBU (1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno) em refluxo de benzeno. Alguns compostos mostraram uma tendência significativa a sofrer aromatização durante a etapa de eliminação de HI. Os outros substratos, após isomerização catalisada por ácido sob condições brandas, levaram aos furanos 2,3,5-trissubstituídos. Os rendimentos, em todas as etapas, foram bastante altos, como mostrado no esquema 60.

Esquema 60

Em uma extensão destes estudos, Antonioletti e colaboradores¹⁰⁵ descrevem a obtenção regioselectiva de furanos 2,3,4,5-tetrassubstituídos. A eficiência da reação independe da natureza dos substituintes na cadeia alquenilica (R³ e R⁴), uma vez que os rendimentos foram altos em todos os exemplos estudados (Esquema 61).

Esquema 61

Produtos	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendimento ^a
a	Me	OMe	φ	H	87%
b	Me	OMe	Me	H	70%
c	Me	OMe	Me	Me	80%
d	φ	OEt	Me	Me	90%
e	φ	φ	Me	Me	92%
f	Et	Et	Me	Me	95%
g	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Me	Me	92%

^aRendimento global a partir do β-ceto éster

Resultados diferentes foram observados pelos autores quando a dupla ligação está inserida num sistema cíclico (Esquema 62). Neste caso, o regioisômero obtido após eliminação com DBU não sofreu aromatização.

Esquema 62

Stefani e colaboradores¹⁰⁶ realizaram a iodociclofuncionalização de β-ceto ésteres alquilados nas posições α e γ (Esquema 63).

Esquema 63

Os produtos obtidos nestas reações foram todos resultantes da ciclização da cadeia alquênica em α (rota **a**), não sendo observada a formação do produto proveniente da ciclização da cadeia em γ (rota **b**) em nenhum dos casos (Esquema 64).

Esquema 64

A ciclofuncionalização de β -ceto ésteres e β -dicetonas utilizando eletrófilos de iodo e telúrio também foi objeto de estudo em nosso grupo de pesquisa.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

A habilidade que reagentes de telúrio possuem em promover reações de ciclofuncionalizações como substratos foi pouco descrita na literatura. Os principais substratos utilizados nestes trabalhos são as hidróxi olefinas.¹¹⁰⁻¹¹² Além destes, ácidos carboxílicos e álcoois insaturados também podem sofrer telurociclizações. Porém, somente há alguns anos foi investigado o uso de derivados 1,3-dicarbonílicos (ésteres e cetonas).

O primeiro trabalho de telurociclofuncionalização, utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos como substratos, foi realizado em nosso grupo de pesquisa. Neste trabalho, derivados β -dicetônicos e um β -ceto éster foram tratados com tricloreto de *p*-metóxfeniltelúrio, fornecendo os produtos mostrados na tabela 3.¹⁰⁹

Tabela 3– Telurociclofuncionalização de compostos 1,3-dicarbonílicos^a

Substrato	Produto	Rendimento
		94%
		90%
	Mistura Complexa	—
		80%
		93%

^aTodas as reações foram refluxadas em clorofórmio durante 6 horas
Ar= *p*-metóxfenil

A viabilidade das reações de telurociclofuncionalizações de compostos β -dicarbonílicos pode ser avaliada pelos altos rendimentos obtidos para a maior parte dos substratos. Em vista disso, e das reações terem sido realizadas de maneira apenas preliminar, este estudo foi retomado por Sano¹⁰⁸ alguns anos mais tarde.

Com a intenção de realizar um estudo comparativo, além das reações de telurociclofuncionalização, foram realizadas reações de iodociclização de uma série de β -ceto ésteres alquenilados. Os resultados iniciais deste estudo, relatados na tese de doutorado de Sano, estão resumidos no esquema 65.^{107,108}

Esquema 65

Continuação do esquema 65

i) 1,5 eq. I_2 , 1,5 eq. Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , t.a.

ii) 1,2 eq. ArTeCl_3 , CHCl_3 , refluxo ($\text{Ar} = p\text{-Me}\phi$)

^a Várias condições experimentais

Além dos substratos acima mostrados, foram também realizadas as reações resumidas nos esquemas 66 e 67.

Esquema 66

Esquema 67

Finalmente, foram também realizadas por Sano as reações de desidroiadação mostradas no esquema 68.¹⁰⁸

Esquema 68

A desidroiotação da mistura isomérica dos produtos de ciclização mostrados no esquema 66 levou aos seguintes resultados (Esquema 69).

Esquema 69

^a Várias condições experimentais

Conforme mostrado no esquema acima, não houve a formação do produto de eliminação quando a mistura isomérica mostrada na primeira equação foi submetida a várias condições experimentais. Entretanto, pode-se observar a isomerização do anel de cinco membros para o de seis no meio reacional. Na segunda equação foi isolado somente o produto de eliminação do anel de cinco membros. Neste caso, ocorreu a isomerização do anel de seis membros para o de cinco e em seguida, a eliminação.

A redução da ligação C-Te de um dos teluro-éteres obtidos foi realizada utilizando hidreto de tri-n-butilestanho. Inicialmente, a fim de facilitar este procedimento, foi realizada a redução da ligação Te-Cl (Esquema 70).¹⁰⁷

Esquema 70

3.2. Resultados e Discussão

3.2.1. Introdução

Conforme mostrado no capítulo II, item 2.2.7, esquema 48, a tentativa de selenociclização do β -enamino éster **15** utilizando brometo de fenilselenenila como reagente eletrofílico, levou à hidrólise do substrato e, em seguida, à ciclização do correspondente β -ceto éster. Além deste, outro N-fenil- β -enamino éster também foi testado, não havendo a formação do produto esperado.

O resultado obtido nestas reações acabou despertando o nosso interesse em iniciar um estudo sobre a viabilidade da selenociclização de compostos β -dicarbonílicos empregando brometo de fenilselenenila como eletrófilo.

Com este propósito, foi realizada, inicialmente, a reação do β -ceto éster **5**, que levaria a uma amostra autêntica do principal produto da reação do β -enamino éster **15** (Esquema 71). As condições reacionais foram as mesmas utilizadas nas tentativas de selenociclização dos compostos β -enamino carbonílicos.

Esquema 71

A reação forneceu o enol éter **45** em bom rendimento, após duas horas de reação à temperatura ambiente. O composto obtido nesta reação não é inédito, pois Ley et al.⁹⁰ descrevem a sua preparação utilizando N-PSP e três catalisadores diferentes, em rendimentos que variaram de 76-81%. Mais tarde, os mesmos

autores, empregando $\phi\text{Se}^+\text{SBF}_6$, obtiveram-no em 70% de rendimento.⁹¹ Finalmente, a partir do rearranjo de alquenil- α -fenilseleno- β -ceto ésteres,⁹⁷ utilizando N-PSP e SnCl_4 , este mesmo composto foi obtido em 79%. Estes trabalhos encontram-se descritos no item 3.1.1., deste capítulo.

A reação do β -ceto éster com brometo de fenilselenenila demonstrou ser uma alternativa viável para a síntese de enóis éteres. O rendimento obtido está dentro da faixa de resultados anteriores e as condições reacionais empregadas foram bastante brandas (uso de reagente eletrofílico acessível, temperatura ambiente, sem a necessidade de catalisadores), especialmente se comparado a algumas das metodologias mencionadas.

Outro aspecto importante neste trabalho, seria a sua utilização na complementação de um estudo comparativo sobre o uso de eletrófilos de iodo e telúrio em reações de ciclização de compostos β -dicarbonílicos, descrito no capítulo anterior.^{108,109}

A inclusão de β -dicetonas alqueniladas no estudo destas reações seria de particular interesse, uma vez que estes substratos não haviam sido estudados anteriormente.

Sendo assim, uma série de β -ceto ésteres e β -dicetonas alqueniladas foi submetida às reações de selênio e iodociclofuncionalização.¹¹³

3.2.2. Preparação dos materiais de partida

Os substratos utilizados durante este trabalho foram os β -ceto ésteres alquenilados em γ (**2** e **3**), juntamente com os alquenilados em α (**5**, **6** e **7**), cuja preparação está relatada no item 2.2.1., do capítulo anterior. Foi preparado, ainda, o β -ceto éster **46**, mostrado no esquema **72**, conforme procedimento descrito no item citado.

Esquema 72

As β -dicetonas alqueniladas **8** e **9** foram preparadas conforme item 2.2.2. do mesmo capítulo.

3.2.3. Reações de selenociclofuncionalização de compostos β -dicarbonílicos

Conforme já mencionado, são poucos os exemplos encontrados na literatura de reações de selenociclofuncionalização de compostos β -dicarbonílicos. Com menos frequência ainda, são encontrados exemplos de substratos com dupla ligação di- ou trissubstituídas. Por este motivo, os primeiros substratos testados foram os β -ceto ésteres **4** e **6**, contendo uma dupla ligação dissustituída, inéditos em reações de selenociclofuncionalização.

No esquema 73, está o resultado obtido na reação do β -ceto éster **4**.

Esquema 73

Contrariamente ao resultado obtido com I_2 , onde o rendimento foi alto (85%), o biciclo **47** foi obtido somente em rendimento moderado (57%). Nos experimentos

realizados empregando tricloreto de p-metóxfeniltelúrio como eletrófilo, ocorreu a decomposição do reagente de telúrio e a formação de uma mistura complexa de produtos.

O mecanismo da reação, o qual acontece *via* uma adição trans-díaxial à dupla ligação, é determinante para definir a estereoquímica do produto obtido (Esquema 74).

Esquema 74

Conforme mostrado no esquema 74, o produto 47 pode adotar duas conformações, com o grupo ϕSe - em axial ou em equatorial.

A análise de RMN de ^1H deste composto, bem como a comparação com produtos de iodociclicação de análogos nitrogenado⁶⁷ e oxigenado¹⁰⁸ preparados anteriormente, indicam que a conformação mais provável é aquela onde o grupo ϕSe - encontra-se em axial (Figura 12).

H-C.4 - 2,60-2,70 δ (m)
 H-C.8 - 4,47 δ (q, J= 4,9 Hz)
 H-C.9 - 4,59 δ (t, J= 4,9 Hz)

H-C.4 - 2,51-2,58 δ (m)
 H-C.8 - 4,40 δ (q, J= 5,7 Hz)
 H-C.9 - 3,83 δ (t, J= 5,7 Hz)

H-C.4 - 2,55-2,60 δ (m)
 H-C.8 - 3,54 δ (q ap, J= 4,9 Hz)
 H-C.9 - 4,38 δ (t ap, J= 4,9 Hz)

Figura 12: Conformação do bicyclo **47** e dos análogos iodo-derivados

As constantes de acoplamento de 4,9 Hz do H-C.8 com o H-C.9 e H-C.7, são mais compatíveis com a conformação do H-C.8 em equatorial, ou seja com o eletrófilo em axial. Se H-C.8 estivesse em axial, esperar-se-ia que as constantes (pelo menos duas) fossem maiores.

De maneira similar, a selenociclização do β -ceto éster **6** levou à formação do bicyclo **48** em rendimento comparável ao obtido com iodo (86%) e um pouco melhor do que o obtido com o reagente de telúrio (65%).

Esquema 75

A estereoquímica do produto obtido (fusão *cis* dos anéis), como mencionado anteriormente, é consequência do mecanismo da reação (Esquema **76**).

Esquema 76

Novamente, por comparação com os análogos de oxigênio¹⁰⁸ e nitrogênio⁶⁷ obtidos por iodociclização, é possível sugerir que a provável conformação adotada para o composto **48** é aquela onde eletrófilo está em axial (Figura 13).

H-C.4 - 3,19 δ (q, J=7,7 Hz)
 H-C.8 - 4,55-4,59 δ (m)
 H-C.9 - 4,73 δ (dd, J= 7,7 e 4,9 Hz)

H-C.4 - 3,07-3,13 δ (m)
 H-C.8 - 4,74 δ (sl)
 H-C.9 - 3,73 δ (d, J= 7,7Hz)

H-C.4 - 3,14 δ (ddl, J=15,0 e 7,5 Hz)
 H-C.8 - 3,66 δ (ddl, J=10,5 e 4,5 Hz)
 H-C.9 - 4,49 δ (dd, J= 7,5 e 4,5 Hz)

Figura 13: Conformação do biciclo **48** e dos análogos iodo-derivados

O aparecimento de sinais duplicados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do bicyclo **48** foi atribuído, a princípio, a um rotâmero do produto ciclizado, também observado nos espectros dos análogos de iodo e telúrio. Entretanto, a presença de um sistema AB na região de 4,33 δ ($J = 10,3$ Hz), nos levou a uma análise mais cuidadosa dos produtos de reação.

Apesar de inúmeros esforços empregados na tentativa de separação do subproduto não identificado, não foi obtido êxito. Pelo contrário, os processos empregados com vistas à separação dos produtos (coluna cromatográfica de sílica gel e flash) acabaram por enriquecer a mistura com o subproduto, como pode ser visto no espectro de RMN de ^1H .

Payret-Arrúa⁶⁵ depois de diversas tentativas de ciclização da alquenil N-benzil- β -enamino cetona, observou a formação de um produto di-iodado, quando um grande excesso de iodo foi utilizado (Esquema 77).

Esquema 77

O espectro de ^1H -RMN desta enaminona cíclica di-iodada apresenta um sistema AB em 4,50 δ ($J = 9,3$ Hz) referente aos hidrogênios do carbono vizinho ao iodo, muito similar ao observado no espectro do subproduto selenociclizado obtido por nós.

O cálculo das integrais dos sinais na região de 7,26-7,60 δ , referente aos hidrogênios aromáticos ligados ao selênio, parece não indicar a presença de um grupamento fenilselênio a mais no produto formado. Em vista disso, sugerimos que o subproduto formado possa tratar-se de um composto bromado, conforme mostrado na figura 14.

Figura 14: Subproduto bromado, contaminante do produto **48**

A formação deste subproduto poderia ser atribuída à presença de impurezas no brometo de fenilselenenila, tais como o tribrometo, ou então a um desproporcionamento do próprio reagente eletrofílico no meio reacional, levando à formação de Br_2 . Um provável mecanismo é mostrado no esquema **78**.

Esquema 78

Com o objetivo de estender esta metodologia à síntese de tetraidropiranos, foram testados os β -ceto ésteres **7** e **2**, com a cadeia alquênica respectivamente nas posições α e γ (Esquema **79**).

Esquema 79

A formação do tetraidropirano **50**, proveniente da ciclização do β -ceto éster **7**, ocorreu em rendimento razoável. Entretanto, na reação de ciclização do β -ceto éster **2**, ocorreu a formação do hemiacetal **52**, provavelmente como resultado da hidratação da dupla ligação durante o “work up” da reação. Produto similar havia sido observado nas reações deste substrato com tricloreto de *p*-metóxfeniltelúrio (item 3.1.2., esquema 67).

Deve-se mencionar que a ciclização do β -ceto éster **2** levaria aos mesmos produtos de ciclização obtidos por Ley e colaboradores (**51** e **51'**).^{102,103} Porém, em nenhum dos experimentos realizados, mesmo após diversas variações nas condições reacionais, foi observada a formação destes tetraidropiranos. Concluimos, então, que o produto obtido por Ley tratava-se, na realidade, do composto **52**. Como a mistura obtida por estes autores foi analisada somente pelo espectro de 60 MHz de RMN de ^1H , o hidrogênio da hidroxila foi interpretado como sendo o da dupla ligação de **51'**.

É necessário esclarecer que a identificação inequívoca de **52** somente pôde ser feita por nós através dos espectros de ^{13}C RMN; no espectro de DEPT, o sinal do

carbono em 95,9 δ desaparece, mostrando tratar-se de um carbono tetrassubstituído, e não trissubstituído como o da dupla ligação de **51'** (observe-se que o deslocamento químico calculado para ambos os carbonos em questão é semelhante).

Tiecco et al.⁸⁵ também observaram a formação de um hemiacetal quando sulfato de fenilselenenila, tendo metanol como solvente, foi utilizado na selenociclização do β -ceto éster **5** (Esquema 80). Porém, segundo os autores, neste caso, a formação do produto se deve a participação do solvente na etapa de ciclização.

Esquema 80

No β -ceto éster **46**, que possui a dupla ligação trissubstituída, o fechamento do anel pode ocorrer no carbono mais substituído (regra Markovnikov) gerando um anel de seis membros (6-*endo*) ou, então, formar um anel de cinco membros, proveniente de um fechamento 5-*exo* (preferível, segundo as regras de Baldwin)¹¹⁴.

Conforme foi descrito no item anterior, a iodociclização deste substrato levou a uma mistura isomérica dos enóis éteres de cinco e de seis membros, onde o produto majoritário foi o proveniente do fechamento 6-*endo* (orientação Markovnikov). Sendo assim, a fim de observar qual seria a orientação preferida na reação de selenociclização, submetemos este substrato às condições anteriormente estabelecidas. Entretanto, nas várias condições experimentais testadas, somente foi observada uma mistura complexa de produtos da reação (Esquema 81).

Esquema 81

*Várias condições experimentais

O comportamento das β -dicetonas **8** e **9** em reações de selenociclofuncionalização promovidas por brometo de fenilselenenila foi distinto dos β -ceto ésteres testados anteriormente. Além do fato de que somente um equivalente do reagente eletrofílico foi necessário para que os biciclos **44** e **53** fossem isolados em altos rendimentos, a reação completou-se em apenas 15 minutos, conforme mostrado no esquema **82**.

Esquema 82

3.2.4. Eliminação de selenóxido

Uma das reações mais conhecidas para a formação de duplas ligações é a de oxidação-eliminação de selenetos, a qual fornece olefinas, geralmente em bons rendimentos. A reação ocorre através de eliminação *syn* do selenóxido (Esquema **83**)

Esquema 83

Os reagentes oxidantes e os procedimentos comumente usados neste processo são: H_2O_2 (30%)/THF à temperatura ambiente; $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow$ temperatura ambiente; $\text{NaIO}_4/\text{EtOH}$ à temperatura ambiente ou, ainda, RCO_3H .

Por ser o mais simples, optamos por utilizar o primeiro procedimento citado. Sendo assim, o seleneto **47** foi tratado com um excesso de H_2O_2 (30%) em THF, levando aos produtos de ciclização mostrados no esquema **84**.

Esquema 84

A reação levou a uma mistura isomérica, onde o produto predominante foi o enol éter com a dupla ligação exocíclica.

O seleneto **48**, ao ser submetido às mesmas condições reacionais, forneceu o produto de eliminação **55** em 90% de rendimento.

Esquema 85

Através da análise do espectro de RMN de ^1H do produto de eliminação, constatamos a presença de um contaminante, que, a exemplo do seleneto **48**, apresenta um sistema AB na região de 4,38 δ ($J = 10,3$ Hz). Também no espectro de massa deste produto, observou-se a existência de dois picos moleculares com a mesma intensidade em 286 (M^{+*}) e 288 ($M + 2$), o qual atribuímos ao produto **56** (Figura 15).

Figura 15: Subproduto bromado, contaminante do produto de eliminação

Novamente, diversas dificuldades foram encontradas na separação deste contaminante, o que propiciou o enriquecimento do mesmo na mistura originalmente isolada.

Sharpless e colaboradores, nos primeiros trabalhos relatados sobre estudos da eliminação de selenetos, descrevem as dificuldades encontradas na eliminação de selenóxidos primários, como, por exemplo, o alquil seleneto **57**, que sob tratamento com H_2O_2 , após 16 horas à temperatura ambiente, levou à olefina correspondente em apenas 6% de rendimento.⁹⁹

Esquema 86

O baixo rendimento da reação foi atribuído à predominância do hidrato em solução, em vez do selenóxido. Após a adição de um agente desidratante (MgSO_4) no meio reacional, a olefina foi formada em 77% de rendimento após 2,5 horas de reação.

Muitos β -oxi-selenóxidos são termicamente instáveis e facilmente dão origem à eliminação *syn* de ácido selenênico fornecendo os alcenos correspondentes. A eliminação é também regiosseletiva, ocorrendo longe do átomo de carbono ao qual o oxigênio está ligado (Esquema 87).⁹⁸

Esquema 87

A explicação mais satisfatória para este fato é que o selenóxido assume uma orientação antiparalela em relação ao par de elétrons do oxigênio. De fato, β -oxi-selenóxidos terminais, cuja eliminação somente pode ocorrer pela abstração do átomo de hidrogênio ligado ao carbono no qual o oxigênio (função) está ligado, são estáveis e podem ser isolados. A eliminação, nestes casos, requer condições drásticas e ocorre concomitantemente a formação de subprodutos indesejáveis.⁹⁸

Uma vez que os selenetos **44** e **53**, obtidos através da selenociclofuncionalização das respectivas β -dicetonas, são primários, eles não

sofrem eliminação sob condições usuais, fato que pôde ser constatado após diversos experimentos realizados (H_2O_2 , MCPBA ou $t\text{-BuOOH}$).

Optamos então por realizar esta eliminação em duas etapas, conforme procedimento descrito por Tiecco et al.⁹⁸ A reação de oxidação com excesso de H_2O_2 forneceu os respectivos selenóxidos, que foram imediatamente tratados (produto bruto) com DBU em benzeno, levando aos produtos de eliminação (Esquema 88).

Esquema 88

Os produtos de eliminação foram isolados, a partir do seleneto, com rendimentos, respectivamente, de 57% e 56% para as duas etapas. Em nenhum dos casos foram observados produtos de isomerização da dupla ligação.

3.2.5. Reações de iodo e telurociclofuncionalização de compostos β -dicarbonílicos

A parte inicial do trabalho que será apresentada neste sub-item constitui não somente uma extensão do estudo de reações de ciclofuncionalização promovidas por eletrófilos de selênio, iodo e telúrio, bem como de uma complementação do trabalho de tese de Myrian Kazumi Sano, descrito no item anterior.

A diversidade de substratos utilizados por Sano nas reações de iodociclofuncionalizações já teria sido satisfatória para um estudo comparativo com outros eletrófilos.¹⁰⁸ Entretanto, o insucesso nas tentativas de iodociclização do β -ceto éster **3** nos incentivou a realizar novos testes com este substrato. O resultado desta ciclização seria particularmente interessante, uma vez que nas reações promovidas por selênio e telúrio este substrato levou a hemicetais.

Sendo assim, empregando-se condições reacionais similares às utilizadas por Sano, porém variando-se a base utilizada (Na_2CO_3 por NaHCO_3), obtivemos o resultado mostrado no esquema **89**.

Esquema 89

Similarmente às reações com brometo de fenilselenenila e tricloreto de *p*-metoxi feniltelúrio, o principal produto de reação foi o hemicetal **60**. O uso de quantidades maiores de I_2 favorece a formação do subproduto di-iodado **61**, enquanto o uso de quantidades menores, a fim de evitar a formação deste subproduto, diminui a velocidade de consumo do material de partida, fazendo com que, mesmo após diversas horas de reação, ele não seja completamente consumido.

A configuração relativa dos hemicetais **51** e **60**, resultantes, respectivamente, das reações de seleno e iodociclicização, não pode ser determinada, devido a um equilíbrio envolvendo hidratação/desidratação em solução de CDCl_3 . Além disso, pode ser observada nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos, a presença de produtos secundários, os quais foram identificados como os β -ceto ésteres **62** e **63**, resultantes da hidrólise dos respectivos hemicetais (Figura 16).

Figura 16 : β -ceto ésteres resultantes da hidrólise dos hemicetais **52** e **60**

A iodociclicização das β -dicetonas alqueniladas **8** e **9** levou à formação dos respectivos produtos iodo-ciclizados **64** e **65** em bons rendimentos (Esquema 90).

Esquema 90

As condições utilizadas para desidroiotação dos compostos obtidos foram as mesmas anteriormente estabelecidas em nosso grupo de pesquisa, empregando-se DBU e tolueno.

A tentativa de desidroiadação do hemiacetal **60** levou à formação dos compostos mostrados no esquema **91**.

Esquema 91

As estruturas do cetalo bicíclico **66** e do epóxido **67** foram determinadas por comparação do espectro de RMN de ^1H com análogos metilados, já descritos na literatura.¹¹⁵

Um mecanismo possível para a formação destes compostos pode ser visto no esquema **92**.

Esquema 92

A iodo-benzofuranona **65**, ao ser submetida às condições de desidroiadação forneceu a benzofuranona **68**, como resultado da isomerização do produto inicialmente formado no meio reacional (Esquema **93**).

Esquema 93

O comportamento da iodo-benzofuranona 64 frente à reação de desidroiadação foi bastante interessante, como mostrado no esquema 94.

Esquema 94

Como complementação dos estudos realizados anteriormente, a β -dicetona 9 foi submetida às condições de ciclização estabelecidas por Sano, utilizando tricloreto de *p*-metóxfeniltelúrio. A reação aconteceu muito rapidamente, fornecendo o produto 70 em rendimento bruto de 81%, e com excelente pureza (esquema 95).

Esquema 95

Os principais resultados apresentados no item **3.2** foram recentemente publicados, juntamente com os de Sano (descritos no item **3.1.2**).¹¹⁶

CONCLUSÕES

A ciclofuncionalização de N-fenil- β -enamino ésteres, utilizando iodo como eletrófilo, mostrou ser uma metodologia bastante eficiente na síntese de heterociclos nitrogenados, a exemplo de resultados anteriores no nosso grupo de pesquisa. A posterior retirada do eletrófilo, realizada sob condições brandas, levou a pirróis em altos rendimentos.

As tentativas de aplicação desta metodologia à síntese de indolonas revelaram um diferente comportamento das β -enamino cetonas (derivadas da 1,3-cicloexanodiona) em relação aos β -enamino ésteres. Houve predominância de O-ciclização sobre N-ciclização, ocorrendo aromatização dos produtos durante a reação de desidroiotação.

Este resultado, somado ao fato de que foi necessário o uso de excesso de iodo para que todo o substrato fosse consumido, nos permitiu sugerir um provável mecanismo para a reação: deve haver uma complexação inicial do nitrogênio com o eletrófilo, o qual é em seguida transferido para o carbono do anel. Entretanto, não foi possível concluir se essa reação se passa antes ou concomitantemente à iodociclização.

O estudo da ciclização eletrofílica de compostos 1,3-dicarbonílicos, empregando iodo, brometo de fenilselenenila e tricloreto de p-metoxifeniltelúrio como eletrófilos, permitiu estabelecer comparações quanto ao comportamento destes 3 reagentes .

De uma forma geral, sob as condições empregadas, a iodociclofuncionalização forneceu os melhores resultados na síntese de heterociclos oxigenados, enquanto que o uso de brometo de fenilselenenila como eletrófilo somente é eficiente quando substratos com dupla ligação mono e dissustituída são utilizados. O uso de reagente de telúrio se mostrou bastante limitado, uma vez que boa parte das reações realizadas levou à formação de misturas complexas de produtos. Apenas substratos contendo dupla ligação monossustituídas forneceram resultados satisfatórios.

CAPÍTULO 4- Parte Experimental

4. PARTE EXPERIMENTAL

As reações foram acompanhadas utilizando o cromatógrafo a gás modelo HP 6890, bem como cromatografia de camada delgada analítica (Merck).

Os pontos de fusão foram determinados nos aparelhos Electrothermal série IA 9100 e Buchi B-545.

Os espectros de RMN foram realizados utilizando os aparelhos Varian INOVA-300, Bruker AC-200, Bruker DPX-300 e DPX-500 MHz. Todas as amostras foram preparadas utilizando-se CDCl_3 como solvente e TMS (tetrametilsilano) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em ppm (partes por milhão).

As microanálises, bem como os espectros de massa (EM), foram realizadas pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP-São Paulo, utilizando, respectivamente, os aparelhos Perkin Elmer-2400/CHN e CGMS-QP5050A.

As análises de HRMS foram realizadas em um VG Autospec/Fission Instrument (UNICAMP).

Os espectros no IR foram realizados em um aparelho Perkin-Elmer 1750-FT.

As purificações em coluna de sílica gel foram efetuadas utilizando sílica gel da Merck (70-230 mesh), ou Acros (200-400 mesh).

Os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme métodos usuais.¹¹⁷

Para fins de atribuição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , a numeração dos compostos foi feita arbitrariamente.

4.1. Preparação de Reagentes

Disseleneto de Difenila

Em um balão munido de condensador de refluxo, agitador mecânico e funil de adição, contendo aparas de magnésio (27,0 g; 1,1 mol), cristais de iodo e éter etílico anidro (100 mL) adicionou-se uma solução de bromobenzeno (26,0 g; 0,17 mol) em éter etílico (60 mL). Após alguns minutos sob agitação, adicionou-se lentamente (refluxo brando) uma solução de bromobenzeno (131,0 g; 0,83 mol) em éter etílico (400 mL). Após praticamente todo o magnésio ter sido consumido, iniciou-se a adição de selênio (79,0 g; 1 mol) em pequenas porções, durante 30 minutos. A solução foi deixada sob refluxo por uma hora. Em seguida adicionou-se lentamente solução saturada de cloreto de amônio até neutralização da solução (durante a neutralização a solução foi mantida sob banho de gelo).

A mistura reacional permaneceu em repouso durante a noite e foi então extraída com acetato de etila (5 x 100 mL) e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, obtendo-se um sólido amarelo.

Rendimento: 93,6g - 60% (recristalizado de hexano).

Brometo de Fenilselenenila

A uma solução de disseleneto de difenila (30,0 g; 96,2 mmol) em clorofórmio (200 mL), sob agitação magnética e a temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, uma solução de bromo (4,9 mL; 96,2 mmol) em clorofórmio (10 mL) durante 30 minutos. Evaporou-se o solvente até cerca de 60 mL e adicionou-se éter de petróleo seco. Deixou-se a solução em repouso durante a noite a temperatura ambiente, separando-se o brometo de fenilselenenila sob a forma de cristais.

Rendimento: 29,0g - 82%

1-Bromo-2-Cicloexeno¹¹⁸

N-bromosuccinimida (14,2 g, 80 mmol) recristalizada de água¹¹⁷ (proporção, 1 NBS:10 H₂O) foi adicionada a uma solução de cicloexeno recém destilado de CaH₂

(400 mmol, 41 mL) em 60 mL de CCl₄ seco, em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi refluxada por 15 horas, quando houve a precipitação de succinimida. A solução foi filtrada, sendo o CCl₄ e o excesso de cicloexeno removidos no evaporador rotatório.

O produto foi então submetido à destilação sob pressão reduzida (35 °C a 0,45 mmHg).

Rendimento: 9,0 g - 70%

4.2. Preparação dos β -ceto ésteres alquenilados

4.2.1. Alquilação do acetoacetato de etila na posição γ ^{72a}

Procedimento Geral

A uma solução de NaH (55 mmol) em THF (125 mL), sob N₂ e a 0°C, foi adicionado acetoacetato de etila (50 mmol) gota a gota e a mistura reacional foi agitada durante 10 minutos. A seguir foi adicionado n-BuLi (50 mmol) e a solução foi agitada por mais 10 minutos (cor laranja), então adicionou-se gota a gota o brometo de alquenila (55 mmol). Esta mistura reacional foi agitada por mais 15 minutos à temperatura ambiente (observou-se mudança de coloração). A reação foi interrompida com uma solução de 10 mL de ácido clorídrico concentrado em 25 mL de água. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaCl até pH neutro e secado com MgSO₄. A purificação foi feita por destilação fracionada à pressão reduzida.

3-oxo-6-heptenoato de etila (2)

Purificação: Destilação a vácuo, 55 °C/0,35 mmHg.

Rendimento: 71%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C.2	4,21 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.4	3,45 (s, 1H)
H-C.6	2,66 (t, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.7	2,31-2,40 (m, 2H)
H-C.8	5,71-5,91 (m, 1H)
H-C.9	4,97-5,10 (m, 2H)

3-oxo-7-octenoato de etila (3)

Purificação: Destilação a vácuo, 70°C/0,55 mmHg

Rendimento: 60%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.4	3,43 (s, 1H)
H-C.6	2,55 (t, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.7	2,04-2,11 (m, 2H)
H-C.8	1,66-1,76 (m, 2H)
H-C.9	5,70-5,82 (m, 1H)
H-C.10	4,96-5,05 (m, 2H)

4-(ciclo-hex-2'-enil)-3-oxo-butanoato de etila (4)

Purificação: Destilação a vácuo, 110°C/0,6 mmHg

Rendimento: 60%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.4	3,43 (s, 1H)
H-C.6	2,53 (d, 2H, J= 6,3 Hz)
H-C.7	2,62-2,72 (m, 1H)
H-C.8	1,66-1,76 (m, 2H)
H-C.9	5,70-5,82 (m, 1H)
H-C.10,11 e 12	1,5 – 2,0 (m, 6H)

4.2.2. Alquilação do acetoacetato de etila na posição α^{72b} **Procedimento Geral**

A um balão de duas bocas, munido de um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados etanol absoluto (10 mL) e sódio metálico recém cortado (0,02 atg). Após o sódio ter sido completamente consumido, foi adicionado acetoacetato de etila (20 mmol), e em seguida adicionou-se o brometo de alquenila (22 mmol) permanecendo o sistema sob agitação até consumo máximo do material de partida. A seguir, o brometo de sódio precipitado foi filtrado e lavado com etanol absoluto. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído em acetato de etila e lavado com água destilada para retirar o restante do brometo de sódio. O produto foi purificado por destilação.

O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia gasosa.

2-acetil-4-pentenoato de etila (5)

Tempo Reacional : 5 horas

Purificação: Destilação a vácuo 55 °C/0,35 mmHg

Rendimento: 91%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.4	3,52 (t, 1H, J= 7,5 Hz)
H-C.6	2,24 (s, 3H)
H-C.7	2,59 (t, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.8	5,68-5,80 (m, 1H)
H-C.9	5,03-5,14 (m, 2H)

2-acetil-2-(ciclo-hex-2'-enil)-acetato de etila (6)

Tempo Reacional : 2 horas

Purificação: Destilação a vácuo 100 °C/0,80 mmHg

Rendimento: 82%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.4	3,34-3,39 (m, 1H)
H-C.6	2,24 (s, 1H)
H-C.7	2,9 -3,3 (m, 1H)
H-C.8	5,75-5,80 (m, 1H)
H-C.9	5,41-5,52 (m, 1H)
H-C.10,11e 12	1,5 – 2,2 (m, 6H)

2-acetil-5-metil-4-hexenoato de etila (46)

Tempo Reacional : 2 horas

Purificação: Destilação a vácuo 60 °C/0,5 mmHg

Rendimento: 60%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,19 (q, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.4	3,43 (t, 1H, J= 7,5 Hz)
H-C.6	2,23 (s, 3H)
H-C.7	2,54 (t, 2H, J= 7,2 Hz)
H-C.8	4,99-5,05 (m, 1H)
H-C.10	1,63 (s, 3H)
H-C.11	1,68 (s, 3H)

2-acetil-5-hexenoato de etila (7)

Procedimento: Idem ao para alquilação em α, porém após a adição do brometo de homoalila (4-bromo-1-buteno), a reação foi mantida sob refluxo do solvente por 16 horas.

Purificação: Destilação a vácuo, 70°C/0,55 mmHg

Rendimento: 53%

RMN ¹H (300 MHz) CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,28, (t, 3H, J= 7,1 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,1Hz)
H-C.4	3,45 (t, 1H, J= 7,1 Hz)
H-C.6	2,23 (s, 3H)
H-C.7 e 8	1,90-2,14 (m, 4H)
H-C.9	5,71-5,80 (m, 1H)
H-C.10	4,99-5,06 (m, 2H)

4.2.3. Alquilação das β -dicetonas⁷³

Procedimento Geral

A um balão munido de agitador magnético, adicionou-se um excesso da β -dicetona (17 mmol), juntamente com uma solução de KOH 20% (4,4 mL). Adicionou-se Cu^0 (0,03g) e em seguida brometo de alquênica (10 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente, sendo em seguida filtrada (retirada de Cu^0) e lavada com éter etílico e H_2O . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e evaporada sob vácuo. Purificação em coluna cromatográfica tendo como eluente acetato/hexano (4:6) para retirarada do material de partida e após recristalização em acetona/hexano.

2-alil-3-hidróxi-5,5-dimetil-cicloex-2-enona (8)

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 73%

RMN ^1H (300 MHz) CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.4 e 6	2,54 (s, 4H)
H-C.7 e 8	2,33 (s, 6H)
H-C.9	3,11 (dl, 2H, $J = 6,3$ Hz)
H-C.10	5,74-5,91 (m, 1H)
H-C.11	4,98-5,15 (m, 2H)

2-alil-3-hidróxi-cicloex-2-enona (9)

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 70%

RMN ^1H (300 MHz) CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.4	2,48 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz)
H-C.5	1,97 (quinteto, 2H, $J = 3,9$ Hz)
H-C.6	2,47 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz)
H-C.7	3,10 (d, 2H, $J = 3,7$ Hz)
H-C.8	5,77-5,87 (m, 1H)
H-C.9	4,98-5,17 (m, 2H)

2-cicloexenil-3-hidróxi-cicloex-2-enona (10)

Tempo Reacional: 4h

Rendimento: 33%

RMN ^1H (300 MHz) CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.4 e 6	2,36-2,43 (m, 4H)
H-C.5,10,11e 12	1,26-2,46 (m, 12H)
H-C.7	3,68-3,73 (m, 1H)
H-C.8	5,76-5,84 (m, 1H)
H-C.9	6,07-6,14 (m, 1H)
H-O	7,25 (sl, 1H)

4.3. Preparação dos β -enamino ésteres e β -enamino cetonas^{41, 42}

Procedimento geral

Anilina ou benzilamina destilada (20 mmol) foi agitada juntamente com uma suspensão do β -ceto éster ou da β -dicetona (10 mmol) em Al_2O_3 (~4,0 g). A reação foi mantida sob aquecimento de 70-80°C. Após os tempos indicados nos esquemas, a mistura reacional foi então filtrada e lavada com CH_2Cl_2 seco e o filtrado foi evaporado.

A separação do excesso da amina e material de partida remanescente, na série dos β -enamino ésteres, foi feita por destilação fracionada à pressão reduzida. As β -enamino cetonas, mais estáveis, foram purificadas por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de acetato de etila/hexano (4:6) como eluente.

3-N-Fenilamino-3-Butenoato de Etila (12)

Tempo reacional: 18h

Rendimento: 85%

RMN ^1H (200 MHz) CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 3H, J= 6,8 Hz)
H-C.2	4,14 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.4	4,69 (s, 1H)
H-C.6	1,98 (s, 1H)
$\text{H}\phi$	7,05-7,35 (m, 5H)

3-N-Fenilamina- 2,7-Octadienoato de Etila (14)

Tempo reacional: 5h

Rendimento: 60%

RMN ¹H (200 MHz)**CDCl₃ - TMS**

próton	δ
H-C.1	1,29 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C.2	4,15 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.4	4,73 (s, 1H)
H-C.6	2,27-2,34 (m, 2H)
H-C.7	1,5 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.8	1,93-2,03 (m, 2H)
H-C.9	5,54-5,78 (m, 1H)
H-C.10	4,93-4,98 (m, 2H)
H-C. ϕ	7,06-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (50 MHz)**CDCl₃ - TMS**

carbono	δ
1	14,8
2	59,0
3	170,9
4	85,6
5	163,3
6	33,3
7	27,4
8	31,8
9	137,9
10	115,4
ϕ	125,3; 125,5; 129,3; 139,5

3-N-Fenilamina- 2,6-Heptadienoato de Etila (13)

Tempo reacional: 8h

Rendimento: 70%

RMN ¹H (200 MHz)**CDCl₃ - TMS**

próton	δ
H-C.1	1,29 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C.2	4,15 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.4	4,74 (s, 1H)
H-C.6	2,36-2,44 (m, 2H)
H-C.7	2,14-2,21 (m, 2H)
H-C.8	5,60-5,82 (m, 2H)
H-C.9	4,89-4,98 (m, 2H)
H-C. ϕ	7,07-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (50 MHz)**CDCl₃ - TMS**

carbono	δ
1	14,7
2	58,9
3	170,7
4	85,5
5	162,4
6	31,9
7	31,8
8	136,8
9	115,6
ϕ	125,1; 125,4 129,2; 139,3

2-Alil-3-N-Fenilamina-2-Butenoato de Etila (15)

Tempo reacional: 12h

Rendimento: 81%

RMN ¹H (200 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C.2	4,16 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.6	2,01 (s, 3H)
H-C.7	3,05-3,08 (m, 2H)
H-C.8	5,65-5,95 (m, 2H)
H-C.9	4,92-5,06 (m, 2H)
H-C.φ	7,13-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (50 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	14,2
2	59,3
3	170,7
4	94,1
5	157,0
6	14,6
7	31,5
8	137,7
9	113,5
φ	124,5;124,8; 129,0;140,1

2-Alil-3-N-Fenilamina-Ciclohex-2-enona (17)

Tempo reacional: 5h

Rendimento: 70%

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.4	2,40 (t, 2H, J=6,5 Hz)
H-C.5	1,92 (q, 2H, J=6,5 Hz)
H-C.6	2,49 (t, 2H, J=6,1 Hz)
H-C.7	3,24 (dl, 2H, J=6,0 Hz)
H-C.8	5,78-5,86 (m, 1H)
H-C.9	5,09-5,17 (m, 2H)
H-C.φ	7,02-7,36 (m, 5H)
N-H	6,02 (sl, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	195,1
2	109,0
3	159,6
4	27,0
5	22,0
6	36,6
7	27,3
8	136,4
9	114,7
φ	124,5;125,3 129,2;138,7

2-Alil-3-N-Benzilamina-Ciclohex-2-enona (18)

Tempo reacional: 2h

Rendimento: 90%

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.4	2,33 (t, 2H, J=6,6 Hz)
H-C.5	1,87-1,96 (m, 2H)
H-C.6	2,45 (t, 2H, J=6,3 Hz)
H-C.7	3,16 (d, 2H, J=5,7 Hz)
H-C.8	5,68-5,80 (m, 1H)
H-C.9	4,97-5,03 (m, 2H)
H-C.10	4,43 (d, 2H, J= 6,0 Hz)
H-C.φ	7,21-7,39 (m, 5H)
N-H	5,25 (sl, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	194,1
2	106,7
3	162,0
4	25,4
5	21,2
6	36,0
7	27,1
8	136,6
9	114,4
10	47,0
φ	126,6;127,6; 128,9; 138,1

2-Alil-3-N-(1'-Fenil-Etilamina)-Ciclohex-2-enona (19)

Tempo reacional: 4h

Rendimento: 67%

RMN ¹H (200 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.4, 5 e 6	1,68-2,48 (m, 6H)
H-C.7	3,14-3,30 (m, 2H)
H-C.8	5,73-5,86 (m, 1H)
H-C.9	5,08-5,18 (m, 2H)
H-C.10	4,60-4,69 (m, 2H)
H-C.11	1,48 (d, 3H, J= 6,7 Hz)
H-C.φ	7,18-7,37 (m, 5H)
N-H	

RMN ¹³C (50 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	194,4
3	162,3
4	25,9
5	21,1
6	36,2
7	27,5
8	137,0
9	114,7
10	52,9
11	25,0
Cφ	125,4;127,2; 129,0; 144,4

2-Metil-3-N-Benzilamina-Ciclohex-2-enona (22)

Tempo reacional: 2h

Rendimento: 76%

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.4	2,43 (t, 2H, J=6,5 Hz)
H-C.5	1,85-1,93 (m, 2H)
H-C.6	2,30 (t, 2H, J=6,0 Hz)
H-C.7	1,74 (s, 3H)
H-C.8	4,47 (t, 2H, J=6,0 Hz)
H-N	5,04 (sl, 1H)
H-C.φ	7,24-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	194,8
2	105,2
3	161,1
4	25,3
5	21,3
6	36,2
7	7,67
8	47,1
φ	126,8; 127,7; 129,0; 138,5

2-(2'-Cicloexenil)-3-N-Benzilamina-Ciclohex-2-enona (20)

Tempo reacional: 2h

Rendimento: 60%

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.4	2,33 (t, 2H, J=6,0 Hz)
H-C.5	1,86-1,95 (m, 2H)
H-C.6	2,44 (t, 2H, J=6,0 Hz)
H-C.7	4,00-4,08 (m, 1H)
H-C. 8, 9 e 10	1,40-2,00 (m, 6H)
H-C.11	5,62-5,70 (m, 1H)
H-C.12	5,74-5,81 (m, 1H)
H-C.13	4,38 (d, 2H, J= 6,0 Hz)
H-C.φ	7,20-7,43 (m, 5H)
N-H	5,85-5,92 (m, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	194,5
2	112,6
3	162,1
4	26,2
5	22,9
7	31,1
8	26,2
9	21,6
10	25,0
11	129,1
12	133,3
13	47,3
φ	127,1;128,0; 128,9;138,3

4.4. Reações de Iodociclicização

4.4.1. Procedimento geral para ciclização dos β -enamino ésteres

A uma solução dos β -enamino ésteres acíclicos (1mmol) em CH_2Cl_2 anidro (15 mL), foram adicionados NaHCO_3 (1,1 mmol), I_2 (1,1 mmol) e Al_2O_3 (1g). A solução foi agitada à temperatura ambiente pelos tempos que estão especificados nos esquemas. Extraíu-se com acetato de etila, lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 , Na_2SO_4 e NaCl . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório.

1-Fenil-(E)-2-carbetóximetileno-5-Iodometilpirrolidina (23)

Tempo Reacional: 30 min

Purificação: Recristalização de etanol

Rendimento: 86%

p.f.: 122-124 °C

IV (KBr) ν_{max} 2979, 1685, 1604 cm^{-1}

Análise Elemental ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{INO}_2$):

Calc.: C: 48,49; H: 4,85 e N: 3,77

Exp.: C: 48,62; H: 4,68 e N: 3,94

RMN ^1H (200 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton

δ

H-C.3	3,29-3,45 (m, 2H)
H-C.4a	1,90-2,07 (m, 1H)
H-C.4b	2,28-2,45 (m, 1H)
H-C.5	3,90-4,10 (m, 1H)
H-C.6a	3,04(dd, 1H, J= 10,2 e 6,6 Hz)
H-C.6b	3,23(dd, 1H, J= 10,2 e 2,2 Hz)
H-C.7	4,54 (s, 1H)
H-C.9	4,04 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.10	1,19 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C. ϕ	7,22-7,47 (m, 5H)

RMN ^{13}C (50 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono

δ

2	165,2
3	30,3
4	28,1
5	64,5
6	10,5
7	81,7
8	168,9
9	58,3
10	14,5
ϕ	127,3; 127,5; 129,8; 138,7

1-Fenil-2-Metil -3-Carbetóxi -5-Iodometil -4,5-Diidropirrol (24)

Tempo Reacional: 1h

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (5:1) como eluente

Rendimento: 73% (sólido, instável!)

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 2978, 1678, 1590 cm^{-1}

RMN ^1H (200 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.4a	2,66 (ddd, 1H, J= 15,1, 8,1 e 1,5 Hz)
H-C.4b	3,06-3,21 (m, 1H)
H-C.5	4,02-4,25 (m, 1H)
H-C.6 ^a	3,25 (dd, 1H, J= 10,3 e 2,9 Hz)
H-C.6b	3,13 (dd, 1H, J= 10,3 e 7,3 Hz)
H-C.7	2,07 (s, 3H)
H-C.9	4,17 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.10	1,29 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C. ϕ	7,13-7,43 (m, 5H)

RMN ^{13}C (50 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
2	157,5
3	98,5
4	35,2
5	64,2
6	11,3
7	14,6
8	166,7
9	58,7
10	13,8
ϕ	126,8; 127,3; 129,4; 140,2

4.4.2. Procedimento geral para ciclização das β -dicetonas

A uma solução das β -dicetonas (1mmol) em CH_2Cl_2 anidro (15 mL), foram adicionados NaHCO_3 sólido (1,1 mmol), I_2 (1,1 mmol) e Al_2O_3 (1g). A solução foi agitada à temperatura ambiente pelos tempos que estão especificados nos esquemas. Extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 , Na_2SO_4 e NaCl . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório.

2-Iodometil-3,5,6,7-tetraidro-2H-benzofuran-4-ona (65)

Tempo Reacional: 3h

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (6:4) como eluente

Rendimento: 85%

p.f.: 74-77 °C

EM (m/z): 278 (M^{+}), 250, 151(100), 123

IV (KBr) ν_{max} 2950, 1633, 1617 cm^{-1}

Análise Elemental ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{I O}_2$):

Calc.: C: 38,87 e H: 3,99

Exp.: C: 38,96 e H: 4,29

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton

δ

H-C.2	4,80-4,89 (m, 1H)
H-C.3a	2,99 (ddt, 1H, J= 14,8; 10,0 e 1,9 Hz)
H-C.3b	2,60 (ddt, 1H, J=14,8; 6,7 e 1,9 Hz)
H-C.6	2,43-2,48 (m, 2H)
H-C.7	2,05 (quinteto, 2H, J= 6,3 Hz)
H-C.8	2,35 (t, 2H, J= 6,3 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono

δ

2	83,5
3	36,4
4	112,9
5	195,4
6	32,6
7	23,8*
8	21,6*
9	176,7
10	8,14

*Sinais podem estar trocados

2-Iodometil-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetraidro-2H-benzofuran-4-ona (64)

Tempo Reacional: 30 min

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (6:4) como eluente

Rendimento: 69% (óleo viscoso)

EM (m/z): 306 (M^{+}), 250, 179(100), 123

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 2959, 1627 cm^{-1}

Análise Elementar ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$):

Calc.: C: 43,16 e H: 4,94

Exp.: C: 43,17 e H: 4,96

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.2	4,80-4,85 (m, 1H)
H-C.3a	2,99 (ddt, 1H, $J=14,8; 10,0$ e $1,9$ Hz)
H-C.3b	2,60 (ddt, 1H, $J=14,8; 6,7$ e $1,9$ Hz)
H-C.6	2,22 (s, 2H)
H-C.8	2,30 (sl, 2H)
H-C.10	3,35 (d, 2H, $J=5,3$ Hz)
H-C.11 e 12	1,11 (s, 6H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
2	83,4
3	32,4
4	111,4
5	194,5
6	50,9
7	34,1
8	37,7
9	175,5
10	8,6
11	28,8
12	28,5

4.4.3. Ciclização do β -ceto éster 3

A uma solução do β -ceto éster (1mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 mL) foi adicionado NaHCO_3 sólido (4 mmol), I_2 (4 mmol) e Al_2O_3 (~1g). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 6h, sendo então extraída com acetato de etila e lavada com as soluções saturadas de NaHSO_4 e NaCl . A seguir, a fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada. Purificação por coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9,5:0,5) como eluente, forneceu os produtos **60** e **61** em 55% e 27% de rendimento, respectivamente.

2-Iodometil-6-hidróxi-6'-carbetóximetil tetraidropirano (**60**)

Rendimento: 55% (óleo)

EM (m/z): 328 (M^{++}), 311 ($\text{M} - 18$), 183, 41(100)

IV (Filme) ν_{max} 3455, 2942, 1712 cm^{-1}

HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_4$):

Calc.: 328,01716

Exp.: 328,01533

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.1	1,31 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.2	4,16-4,30 (m, 2H)
H-C.4	2,64 e 2,55 (2d, 2H, $J = 15$ Hz)
H-C.6, 7 e 8	1,57-2,02 (m, 6H)
H-C.9	3,89-3,87 (m, 1H)
H-C.10a	3,09 (dd, 1H, $J = 10,0$ e 6,9 Hz)
H-C.10b	3,16 (dd, 1H, $J = 10,0$ e 5,1 Hz)
H-O	5,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,4
2	61,3
3	172,1
4	45,3
5	95,9
6	34,4
7	18,6
8	30,8
9	69,9
10	10,4

* Sinais de menor intensidade: composto **63**

2-Iodometil-5-iodo-6-hidróxi-6'-carbetóximetil tetraidropirano (61)

Rendimento: 27% (óleo viscoso)

EM (m/z): 454 (M^{+}), 322, 133, 67(100)

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 3450, 2931, 1696 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.1	1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz)
H-C.2	4,22 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz)
H-C.4	2,56 e 3,19 (2d, 2H, $J = 15$ Hz)
H-C.6	3,96 (ddd, 1H, $J = 12,8; 4,5$ e $2,1$ Hz)
H-C.7a	1,70-1,78 (m, 1H)
H-C.7b	2,20-2,29 (m, 1H)
H-C.8a	1,17-1,51 (m, 12H)
H-C.8b	2,50-2,70 (m, 1H)
H-C.9	4,0-4,1 (m, 1H)
H-C.10a	3,05 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $6,8$ Hz)
H-C.10b	3,10 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $5,1$ Hz)
H-O	5,63 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,2
2	61,4
3	172,2
4	44,1
5	95,4
6	32,4
7	31,9
8	34,4
9	69,2
10	8,7

4.5. Reações de Selenociclicização

Procedimento geral

A uma solução de THF (5 mL) e brometo de fenilselenenila (2 mmol para os β -ceto ésteres; 1,5 mmol p/ as β -dicetonas) sob atmosfera de N_2 , foi adicionado gota a gota o composto β -dicarbonílico (1 mmol) diluído em THF (5 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. A extração foi feita com acetato de etila/ H_2O e lavagem da fase orgânica com solução saturada de NH_4Cl e $NaCl$. Secagem da fase orgânica com $MgSO_4$ e evaporação sob vácuo.

(3a β H-7a β H-7 α H)2,3,4,5,6,7,3a,7a-octaidro-2-carbetóximileno-7-fenilseleno benzofurano (47)

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 57% (óleo)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

EM (m/z): 366 (M^{+}), 209, 163(100)

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 2934, 1701, 1643 cm^{-1}

Análise Elementar ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Se}$):

Calc.: C: 59,18 e H: 6,07

Exp.: C: 58,84 e H: 6,06

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton

δ

H-C.1	1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.2	4,11 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.4	5,30 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz)
H-C.6	2,90-3,13 (m, 2H)
H-C.7	2,55-2,60 (m, 1H)
H-C.8, 9 e 10	1,20-2,00 (m, 6H)
H-C.11	3,54 (q ap, 1H, $J = 4,9$ Hz)
H-C.12	4,38 (t ap, 1H, $J = 4,9$ Hz)
H-C. ϕ	7,26-7,58 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono

δ

1	14,4
2	59,1
3	168,4
4	91,4
5	175,3
6	36,9
7	34,0
8	26,1
9	20,4
10	26,1
11	42,2
12	84,3
ϕ	127,7; 128,6
	129,1; 134,5

(3 α H-7 α H-7 β H)4,5,6,7,3a,7a-hexaidro-2-metil-3-carbetóxi-7-fenilseleno benzofurano (48)

Tempo Reacional: 10h

Rendimento: 80% (óleo)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1)

EM (m/z): 366 (M^{+}), 209, 163(100)

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 2935, 1698, 1638 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.1	1,27 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz)
H-C.2	4,11-4,22 (m, 2H)
H-C.5	3,14 (ddl, 1H, $J = 15,0$ e $7,5$ Hz)
H-C.6a	1,29-1,39 (m, 1H)
H-C.6b	1,78-1,86 (m, 1H)
H-C.7	1,46-1,55 (m, 2H)
H-C.8	1,94-2,05 (m, 2H)
H-C.9	3,66 (ddl, 1H, $J = 10,5$ e $4,5$ Hz)
H-C.10	4,49 (dd, 1H, $J = 7,5$ e $4,5$ Hz)
H-C.12	2,15 (d, 3H, $J = 1,0$ Hz)
H-C. ϕ	7,26-7,60 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,4*
2	59,3
3	168,2
4	109,6
5	41,7
6	27,1**
7	19,6
8	27,4**
9	39,2
10	85,5
11	166,1
12	14,5*
ϕ	127,8; 128,9; 129,1; 134,7

* Sinais podem estar trocados

** Sinais podem estar trocados

2-Fenilselenometil-5-carbetóxi-6-metil-2,3-diidropirano (50)

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 65% (óleo)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

EM (m/z): 340 (M^{+}), 183, 137, 43(100)

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 2931, 1703, 1623, 1270 cm^{-1}

Análise Elementar ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se}$):

Calc.: C: 56,64 e H: 5,94

Exp.: C: 56,36 e H: 5,92

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.1	1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz)
H-C.2	4,14 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz)
H-C.6	2,18 (s, 3H)
H-C.7a	2,23-2,26 (m, 1H)
H-C.7b	2,37-2,41 (m, 1H)
H-C.8a	1,60-1,66 (m, 1H)
H-C.8b	2,00-2,06 (m, 1H)
H-C.9	4,00-4,05 (m, 1H)
H-C.10a	3,00 (dd, 1H, $J = 12,7$ e $6,7$ Hz)
H-C.10b	3,19 (dd, 1H, $J = 12,7$ e $6,0$ Hz)
H.C.φ	7,24-7,54 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,3
2	59,6
3	168,9
4	101,3
5	164,2
6	20,2
7	21,1
8	26,3
9	75,7
10	31,7
φ	127,2; 129,1; 130,0; 132,8

2-Fenilselenometil-6-hidróxi-6'-carbetóximetil tetraidropirano (52)

Tempo Reacional: 4h

Rendimento: 38% (óleo)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

EM (*m/z*): 340 (M - 18), 183, 95(100)

IV (Filme) $\nu_{\max}$ 3457, 2939, 1739, 1714 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.1	1,30 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, J= 7,1 Hz)
H-C.4	2,53 e 2,62 (2d, 2H, J= 15,1 Hz)
H-C.6, 7 e 8	1,19-1,96 (m, 6H)
H-C.9	4,10-4,18 (m, 1H)
H-C.10a	2,90 (dd, 1H, J= 12,0 e 5,6 Hz)
H-C.10b	3,02 (dd, 1H, J= 12,0 e 7,3 Hz)
H-C.φ	7,19-7,28 (m, 2H) e 7,46-7,54 (m, 3H)
H-O	4,92 (d, 1H, J= 2,5 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,1
2	60,9
3	172,3
4	45,1
5	95,4
6	34,2
7	18,5
8	30,6
9	69,7
10	33,6
φ	126,5; 128,9; 132,3; 133,0

* Sinais de menor intensidade: composto 62

6,6-Dimetil-2-fenilselenometil-3,5,6,7-tetraidro-2H-benzofuran-4-ona (44)

Tempo Reacional: 15 minutos

Rendimento: 80%

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (8:2) como eluente

p.f.: 47-48 °C

EM (*m/z*): 336 (*M*⁺), 179(100), 123

IV (filme) ν_{max} 2955, 1625, 1221 cm^{-1}

Análise Elementar ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$):

Calc.: C: 60,90 e H: 6,01

Exp.: C: 60,66 e H: 5,89

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.2	4,93-5,02 (m, 1H)
H-C.3 ^a	2,61(ddt, 1H, J= 14,7; 10,0 e 1,6 Hz)
H-C.3b	2,96 (ddt, 1H, J=14,7; 6,9 e 1,6 Hz)
H-C.6 e 8	2,20 (sl, 4H)
H-C.10 ^a	3,21 (dd, 1H, J= 12,7 e 5,7 Hz)
H-C.10b	3,08 (dd, 1H, J= 12,7 e 6,7 Hz)
H-C.11-12	1,08 (s, 6H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	84,5
3	32,8*
4	111,4
5	194,6
6	50,9
7	34,0
8	37,3
9	175,8
10	31,6*
11	28,6
12	28,7
φ	127,5; 129,1; 129,2; 133,3

*Sinais podem estar trocados

2-Fenilselenometil-3,5,6,7-tetraidro-2H-benzofuran-4-ona (53)

Tempo Reacional: 15 minutos

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (8:2) como eluente

Rendimento: 83%

p.f.: 69-70 °C

EM (m/z): 308 (M^{+*}), 151(100), 95

IV (filme) $\nu_{\max}$ 2935, 1613, 1228 cm^{-1}

Análise Elementar($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$):

Calc.: C: 58,64 e H: 5,25

Exp.: C: 58,15 e H: 5,08

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 – TMS

próton	δ
H-C.2	4,89-4,99 (m, 1H)
H-C.3a	2,62(ddt, 1H, J= 14,7; 10,0 e 1,6 Hz)
H-C.3b	2,96 (ddt, 1H, J=14,7; 6,9 e 1,6 Hz)
H-C.6 e 8	2,32 (t, 4H, J= 6,5 Hz)
H-C.7	2,00 (quinteto, 2H, J= 6,5 Hz)
H-C.10a	3,07 (dd, 1H, J= 12,7 e 5,8 Hz)
H-C.10b	3,21 (dd, 1H, J= 12,7 e 5,9 Hz)
H-C.φ	7,25-7,55 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
2	84,2
3	36,2
4	112,7
5	195,2
6	32,5
7	23,7*
8	21,5*
9	176,7
10	31,6
φ	127,3; 128,9; 129,1; 133,1

*Sinais podem estar trocados

4.6. Reações de Iodociclicização/Desidroiodação das β -enamino cetonas

Procedimento geral

a) A um balão munido de tubo secante, contendo a β -enamino cetona (1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), foram adicionados Et_3N (2 mmol) e I_2 (2 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente pelos tempos indicados nos esquemas. A seguir, a reação foi interrompida e o extrato orgânico foi lavado com as soluções saturadas de Na_2SO_4 e NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi usado diretamente na etapa seguinte **(b)** sem purificação prévia.

(b) A uma solução do produto bruto obtido em **(a)** (1 mmol) em MeCN (10 mL) foi adicionado DBU (2 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo pelos tempos indicados nos esquemas (monitoramento por CG). Logo em seguida, a solução foi filtrada para retirada do precipitado sólido formado, diluída em CH_2Cl_2 e lavada em solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

Compostos 27 e 28

1-Benzil-2-metil -1,5,6,7-tetraidro-indol-4-ona (27)¹²

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (7:3) como eluente

Rendimento: 12% (óleo viscoso)

EM (*m/z*): 239 (*M*⁺), 211, 183, 91(100)

IV (filme) $\nu_{\max}$ 3489, 2942, 1651

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.3	6,35 (sl, 1H)
H-C.6	2,64 (t, 2H, J= 6,3 Hz)
H-C.7	2,05-2,14 (m, 2H)
H-C.8	2,47 (dd, 2H, J= 5,9 e 6,9 Hz)
H-C.10	5,03 (s, 2H)
H-C.11	2,14 (d, 3H, J= 0,7 Hz))
H-C.φ	6,91-6,94 (m, 2H)
	7,27-7,36 (m, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	136,6
3	103,7
4	120,0
5	194,2
6	37,6
7	23,7*
8	22,0*
9	144,2
10	47,2
11	12,1
φ	125,6; 127,6;
	129,0; 130,9

*Sinais podem estar trocados

Benzil-(2-Metil-benzofuran-4-il)-amina (28)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

Rendimento: 32%

p.f.: 67,8 - 67,9 °C

EM (*m/z*): 237 (*M*⁺), 146(100), 91

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 3411, 1599, 1501

Análise Elementar (C₁₆H₁₅NO):

Calc.: C: 80,98; H: 6,37; N: 5,90

Exp.: C: 80,92; H: 6,55; N: 5,91

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.3	6,24 (sl, 1H)
H-C.6	6,37 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.7	7,03 (t, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.8	6,85 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.10	4,41 (s, 2H)
H-C.11	2,40 (d, 3H, J= 1,0 Hz)
H-C. ϕ	7,25-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	139,2
3	99,0
4	116,8
5	155,5*
6	103,4
7	124,3
8	101,3
9	153,2*
10	48,5
11	14,0
ϕ	127,3; 127,6; 128,7; 140,9

*Sinais podem estar trocados

Compostos 37 e 38

2-Metil-1-(1-fenil-etil)-1,5,6,7-tetraidro-indol-4-ona (37)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (6:4) como eluente

Rendimento: 31% (óleo viscoso)

EM (m/z): 253 (M^{+*}), 149, 105(100)

IV (filme) $\nu_{\max}$ 3470, 2942, 1653

HRMS ($C_{17}H_{19}NO$):

Calc.: 253,14666

Exp.: 253,14665

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

próton	δ
H-C.3	6,31 (s, 1H)
H-C.6	2,59-2,68 (m, 2H)
H-C.7	1,93-2,10 (m, 2H)
H-C.8	2,30-2,42 (m, 2H)
H-C.10	2,13 (d, 3H, $J = 1,1$ Hz)
H-C.11	5,49 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.12	1,88 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz)
H-C. ϕ	7,04-7,08 (m, 2H)
	7,26-7,37 (m, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

carbono	δ
2	140,7
3	104,3
4	120,4
5	194,0
6	37,6
7	23,9*
8	23,4*
9	143,5
10	13,3
11	53,1
12	19,2
ϕ	125,9: 127,4; 128,7: 130,7

*Sinais podem estar trocados

(2-Metil-benzofuran-4-il)-(1-fenil-etil)-amina (38)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9,5:0,5) como eluente

Rendimento: 46%

p.f.: 91,7 - 91,8 °C

EM (*m/z*): 251 (*M*⁺), 147, 105(100)

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 3457, 2944, 1717, 1207

Análise Elementar (C₁₇H₁₇NO):

Calc.: C: 81,24; H: 6,82; N: 5,57

Exp.: C: 81,13; H: 6,84; N: 5,56

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.3	6,33 (sl, 1H)
H-C.6	6,15 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.7	6,90 (t, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.8	6,78 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.10	2,42 (d, 3H, J= 1,0 Hz)
H-C.11	4,62 (q, 1H, J= 6,7 Hz)
H-C.12	1,57 (d, 3H, J= 6,7 Hz)
H-N	3,8-4,5 (sl, 1H)
H-C. ϕ	7,18-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	139,9
3	99,0
4	116,8
5	153,2*
6	104,4
7	124,2
8	101,0
9	155,5*
10	14,0
11	53,7
12	24,8
ϕ	125,8; 126,9; 128,6; 144,9

*Sinais podem estar trocados

Compostos 39 e 40

Benzil-(5a, 8, 9, 9a-tetraidro-dibenzofuran-1-il) amina (39)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

Rendimento: 57%

p.f.: 85,6 - 87,3 °C

EM (*m/z*): 277 (*M*⁺)(100), 186, 91

IV (KBr) ν_{max} 3422, 2926, 1613, 1505

HRMS (*C*₁₉*H*₁₉*NO*):

Calc.: 277,14666

Exp.: 277,14666

RMN ¹H (300 MHz)

CDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.2	4,80-4,83 (m, 1H)
H-C.3	6,06-6,11 (m, 1H)
H-C.4	6,16-6,21 (m, 1H)
H-C.5	1,90-2,18 (m, 2H)
H-C.6a	1,26-1,40 (m, 1H)
H-C.6b	1,90-2,18 (m, 1H)
H-C.7	3,08-3,17 (m, 1H)
H-C.10	6,27 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.11	6,99 (t, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.12	6,22 (d, 1H, J= 8,0 Hz)
H-C.14a	4,40 (d, 1H, J= 14,0 Hz)
H-C.14b	4,34 (d, 1H, J= 14,0 Hz)
H-C.φ	7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)

CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	78,0
3	133,3
4	127,3
5	23,6
6	23,6
7	38,4
8	115,7
9	144,8
10	103,8
11	124,1
12	100,5
13	159,5
14	48,3
φ	127,3; 128,6; 129,3; 139,3

Benzil-(2-iodo-5a, 8, 9, 9a-tetraidro-dibenzofuran-1-il) amina (40)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (8,5:1,5) como eluente

Rendimento: 23%

p.f.: 117,0 - 118,0 °C

EM (m/z): 403 (M^+), 312, 91(100)

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 3438, 1593, 1493

Análise Elementar ($C_{19}H_{18}INO$):

Calc.: C: 56,59; H: 4,50; N: 3,47

Exp.: C: 56,66; H: 4,74; N: 3,48

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

próton	δ
H-C.2	4,88-4,91 (m, 1H)
H-C.3 e 4	6,11-6,24 (m, 2H)
H-C.5	1,89-2,21 (m, 2H)
H-C.6a	1,23-1,43 (m, 1H)
H-C.6b	1,89-2,06 (m, 1H)
H-C.7	3,24-3,31 (m, 1H)
H-C.11 e ϕ	7,25-7,37 (m, 6H)
H-C.12	6,05 (d, 1H, J = 8,5 Hz)
H-C.14a	4,38 (d, 1H, J = 14,2 Hz)
H-C.14b	4,32 (d, 1H, J = 14,2 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

carbono	δ
2	78,0
3	134,5
4	123,2
5	23,5
6	23,5
7	39,6
8	116,0
9	145,0
10	60,3
11	137,5
12	106,6
13	159,5
14	48,2
ϕ	123,7; 127,4; 128,7; 138,9

Composto 41 e 42

2-Metil-1-fenil-1,5,6,7-tetraidro-indol-4-ona (41)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (8:2) como eluente

Rendimento: 17%

p.f.: 153,0 - 154,0 °C

EM (*m/z*): 225 (*M*⁺), 197, 169(100)IV (filme) $\nu_{\max}$ 2938, 1650, 1468Análise Elementar (C₁₅H₁₅NO):

Calc.: C: 79,97; H: 6,71; N: 6,22

Exp.: C: 79,90; H: 6,56; N: 6,32

RMN ¹H (300 MHz)CDCl₃ - TMS

próton	δ
H-C.3	6,38 (s, 1H)
H-C.6	2,48 (t, 2H, J= 6,0 Hz)
H-C.7	2,05-2,10 (m, 2H)
H-C.8	2,53 (t, 2H, J= 6,0 Hz)
H-C.10	2,05 (s, 3H)
H-C. ϕ	7,21-7,54 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)CDCl₃ - TMS

carbono	δ
2	137,2
3	103,6
4	120,3
5	194,1
6	37,9
7	22,7*
8	23,9*
9	144,3
10	12,4
ϕ	127,5; 128,6; 129,4; 131,3

*Sinais podem estar trocados

(2-Metil-benzofuran-4-il)-fenil-amina (42)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9,5:0,5) como eluente

Rendimento: 60%

p.f.: 58,0 - 60,0 °C

EM (m/z): 223 (M^{+})(100), 131, 77, 65

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 3405, 3386, 1595, 1514

Análise Elementar ($C_{15}H_{13}NO$):

Calc.: C: 80,69; H: 5,87; N: 6,27

Exp.: C: 80,21; H: 5,99; N: 6,26

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

próton	δ
H-C.3	6,20 (sl, 1H)
H-C.6, 7	
8 e ϕ	6,88-7,27 (m, 8H)
H-C.10	2,39 (d, $J = 1,0$ z, 3H)
N-H	5 – 6 (sl, 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

carbono	δ
2	143,4
3	100,4
4	117,6
5	154,1*
6	111,5
7	117,6
8	104,8
9	155,9*
10	14,0
ϕ	120,8; 123,7; 129,2; 135,2

*Sinais podem estar trocados

3-Benzilamina-2-metil-fenol (35)

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (9:1) como eluente

Rendimento: 50%

p.f.: 102,0 - 104,0 °C

EM (m/z): 213 (M^{+}), 106, 91(100)

IV (filme) ν_{max} 3426, 1594, 1478, 1129

Análise Elementar ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$):

Calc.: C: 78,84; H: 7,09; N: 6,57

Exp.: C: 78,66; H: 7,29; N: 6,60

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.4	6,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
H-C.5	6,93 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz)
H-C.6	6,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
H-C.7	2,05 (s, 3H)
H-C.8	4,35 (s, 2H)
H-C. ϕ	7,23-7,36 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	153,6
2	108,1
3	147,6
4	105,0
5	127,2
6	103,5
7	8,8
8	48,7
ϕ	126,8; 127,5; 128,6; 139,3

4.7. Reações de Desidroiadação

4.7.1. Procedimento geral para preparação dos iodo- β -enamino ésteres

A uma solução do iodo- β -enamino éster (1 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado DBU (2 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo pelos tempos indicados nos esquemas (monitoramento por CG). Logo em seguida, a solução foi filtrada para retirada do precipitado sólido formado, foi então diluída em CH_2Cl_2 e lavada em solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

1-Fenil-5-metil-2-carbetoximetilpirrol (25)

Tempo Reacional: 1h

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (4:1) como eluente

Rendimento: 99% (óleo)

EM (m/z): 243 (M^{+}), 170 (100)

IV (filme) $\nu_{\max}$ 2981, 1738, 1500, 1157

Análise Elementar ($C_{15}H_{17}NO_2$):

Calc.: C: 74,05; H: 7,04 e N: 5,76

Exp.: C: 73,67; H: 7,34 e N: 5,83

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

próton	δ
H-C.3	6,01 (d, 1H, $J = 2,94$ Hz)
H-C.4	5,98 (br, 1H)
H-C.6	1,94 (s, 3H)
H-C.7	3,34 (s, 2H)
H-C.9	3,93 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz)
H-C.10	1,06 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz)
H-C. ϕ	7,11-7,41 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

carbono	δ
2	129,8
3	107,8
4	106,3
5	125,1
6	12,9
7	33,1
8	170,7
9	60,5
10	14,0
ϕ	128,0; 128,5; 129,0; 138,3

1-Fenil-2,5-dimetil-3-carbetoxipirrol (26)

Tempo Reacional: 2h

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (4:1) como eluente

Rendimento: 80%

p.f.: 42-44 °C

EM (*m/z*): 243 (*M*⁺), 214(100), 170IV (KBr) ν_{max} 1974, 1686, 1217Análise Elementar (C₁₅H₁₇NO₂):

Calc.: C: 74,05; H: 7,04 e N: 5,76

Exp.: C: 73,88; H: 6,89 e N: 5,66

RMN ¹H (300 MHz)**CDCl₃ – TMS**

próton	δ
H-C.4	6,37 (s, 1H)
H-C.6	1,97 (s, 3H)
H-C.7	2,29 (s, 3H)
H-C.9	4,28 (q, 2H, J= 7,3 Hz)
H-C.10	1,34 (t, 3H, J= 7,3 Hz)
H-C. ϕ	7,15-7,54 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz)**CDCl₃ – TMS**

carbono	δ
2	137,7
3	111,4
4	107,5
5	128,6
6	12,5*
7	12,3*
8	165,6
9	59,1
10	14,5
ϕ	128,1; 128,4; 129,3; 136,0

* Sinais podem estar trocados

4.7.2. Procedimento geral para preparação das iodo-benzofuranonas

A uma solução do iodo-benzofuranona (1 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado DBU (2 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo pelos tempos indicados nos esquemas (monitoramento por CG). Logo em seguida, a solução foi filtrada para retirada do precipitado sólido formado, foi então diluída em CH_2Cl_2 e lavada em solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

2-metil-5,6,7-trihidro-benzofuran-4-ona (**68**)⁶³

Tempo Reacional: 4h

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (7,5:2,5) como eluente.

Rendimento: 87% (óleo denso)

EM (m/z): 150 (M^{+*}), 122, 94(100)

IV (filme) ν_{max} 2889, 1668, 1235

Análise Elementar($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$): Amostra higroscópica!

Calc.: C: 71,98 e H: 6,71

Exp.: C: 71,43 e H: 6,55

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.3	6,23 (sl, 1H)
H-C.6	2,82 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz)
H-C.7	2,15 (quinteto, 2H, $J = 6,3$ Hz)
H-C.8	2,46 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz)
H-C.10	2,29 (sl, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
2	152,5
3	101,8
4	122,0
5	194,4
6	37,5
7	23,2*
8	22,6*
9	165,8
10	13,2

*Sinais podem estar trocados

Compostos 69 e 70

Tempo Reacional: 2 ou 12 horas

Purificação: Coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato (7,5:2,5) como eluente.

Rendimento: 71% (óleo)

2,6,6-Trimetil-6,7-diidro-5H-benzofuran-4-ona (69)⁶²

EM (m/z): 178 (M^{+*}), 122(100), 94

IV (filme) $\nu_{\max}$ 2957, 1672, 1434, 1226

Análise Elementar ($C_{11}H_{14}O_2$):

Calc.: C: 74,13; H: 7,92

Exp.: C: 73,92; H: 7,91

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

próton	δ
H-C.3	6,23 (s, 1H)
H-C.6	2,69 (s, 2H)
H-C.8	2,34 (s, 2H)
H-C.10	2,29 (s, 3H)
H-C.11 e 12	1,13 (s, 6H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

carbono	δ
2	152,8
3	101,8
4	120,7
5	193,8
6	51,9
7	35,1
8	37,3
9	165,0
10	13,3
11 e 12	28,5

6,6-Dimetil-2-metileno-3,5,6,7-tetraidro-benzofuran-4-one (58)EM (m/z): 178 (M^{+}), 122(100), 94IV (filme) $\nu_{\max}$ 2957, 1668, 1455, 1025Análise Elementar ($C_{11}H_{14}O_2$):

Calc.: C: 74,13; H: 7,92

Exp.: C: 73,37; H: 7,80

RMN 1H (300 MHz) **$CDCl_3$ - TMS**

próton	δ
H-C.3	3,49 (quinteto ap, 2H, $J=2,5$ Hz)
H-C.6	2,26 (sl, 2H)
H-C.8	2,37 (t, 2H, $J=2,5$ Hz)
H-C.10	4,76 (q ap, 1H, $J=2,5$ Hz)
H-C.10b	4,42 (q ap, 1H, $J=2,5$ Hz)
H-C.11 e 12	1,13 (sl, 6H)

RMN ^{13}C (75 MHz) **$CDCl_3$ - TMS**

carbono	δ
2	161,0
3	37,1
4	113,0
5	193,7
6	51,0
7	34,2
8	29,4
9	174,2
10	88,2
11 e 12	28,7

4.7.3. Reação de desidroiodação do composto 60

3-oxo-7,8-epoxi-octanoato de etila (67)

Rendimento: 26% (óleo)

EM (m/z): 200 (M^{+}), 155, 115(100), 88

IV (filme) $\nu_{\max}$ 2984, 2938, 1742, 1715 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.1	1,28 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.2	4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.4	3,42 (s, 2H)
H-C.6	2,64 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.7 e 8	1,40-1,84 (m, 1H)
H-C.9	2,87-2,94 (m, 1H)
H-C.10a	2,45-2,48 (m, 1H)
H-C.10b	2,73-2,76 (m, 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,0
2	61,3
3	167,1
4	49,2
5	202,2
6	42,3
7	19,8
8	31,6
9	51,8
10	46,6

Obs: os sinais de menor intensidade no espectro de ^{13}C de **67** são atribuídos à contaminação da amostra pelo composto **66**.

4.8. Reações de oxidação/eliminação dos selenóxidos

4.8.1. Procedimento geral para preparação dos compostos 54 e 55

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética e tubo secante, dissolveu-se o seleneto (1 mmol) em THF (10 mL). Em seguida adicionou-se gota a gota H_2O_2 30% (2 mmol), e deixou-se a reação agitando à temperatura ambiente. A extração da fase orgânica foi feita com acetato de etila e lavagem com solução saturada NaCl, logo depois secou-se com MgSO_4 e evaporou-se sob vácuo. Purificação em coluna cromatográfica tendo como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (0,3:9,7).

2-metil-3-carbetóxi-3a,4,5,7a-tetraidro-benzofurano (55)

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 90% (óleo)

EM (m/z): 208 (M^+), 161 (100), 115

IV (filme) ν_{max} 2940, 1705, 1028

RMN ^1H (300 MHz)

CDCl_3 - TMS

próton	δ
H-C.1	1,29 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz)
H-C.2	4,14-4,29 (m, 2H)
H-C.5	2,99-3,13 (m, 1H)
H-C.6 e 7	1,87-2,19 (m, 4H)
H-C.8	6,18-6,21 (m, 1H)
H-C.9	5,92-5,99 (m, 1H)
H-C.10	4,71-4,74 (m, 1H)
H-C.12	2,19 (d, 3H, $J = 1,0$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

CDCl_3 - TMS

carbono	δ
1	14,4*
2	59,2
3	168,3
4	107,8
5	40,1
6	24,9
7	23,0
8	123,2
9	134,5
10	78,0
11	164,1
12	14,3*

*Sinais podem estar trocados

Compostos 54 e 54'

Rendimento: 83%

Tempo reacional: 3h

(3aβH-7aβH-7αH)2,3,4,5,3a,7a-hexaidro-2-carbetóximetileno-benzofurano (54)

RMN ¹H (500 MHz)^aCDCl₃ – TMS

próton	δ
H-C.1	1,25 (t, 2H, J= 7,1 Hz)
H-C.2	4,13 (q, 2H, J= 7,1 Hz)
H-C.4	5,29 (sl, 1H)
H-C.6	3,16-3,21 (m, 2H)
H-C.7	2,39-2,46 (m, 1H)
H-C.8a	1,68-1,75 (m, 1H)
H-C.8b	1,29-1,41 (m, 1H)
H-C.9	1,96-2,20 (m, 2H)
H-C.10	5,85-5,88 (m, 1H)
H-C.11	6,09-6,11 (m, 1H)
H-C. 12	4,64 (sl, 1H)

RMN ¹³C (125 MHz)^aCDCl₃ - TMS

carbono	δ
1	14,4
2	59,1
3	168,7
4	90,0
5	175,5
6	36,7
7	34,3
8	23,3*
9	23,1*
10	123,3
11	133,9
12	78,2

*Sinais podem estar trocados

^a espectros efetuados com uma amostra enriquecida de 54.

(3a β H-7a β)4,5,3a,7a-tetraidro-2-carbetóximetil-benzofurano (54') **RMN ^1H (300 MHz)^b****CDCl₃ - TMS**

próton	δ
H-C.1	1,24 (t, 2H, J= 7,1 Hz)
H-C.2	4,14 (q, 2H, J= 7,1 Hz)
H-C.4	3,10-3,20 (m, 2H)
H-C.6	5,9-6,0 (m, 1H)
H-C.7	2,52-2,60 (m, 1H)
H-C.8a	1,59-1,65 (m, 1H)
H-C.8b	1,25-1,32 (m, 1H)
H-C.9	1,90-2,20 (m, 2H)
H-C.10	5,83-5,86 (m, 1H)
H-C.11	5,99-6,05 (m, 1H)
H-C. 12	4,75 (sl, 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz)^b**CDCl₃ - TMS**

carbono	δ
1	14,0
2	61,1
3	168,7
4	38,7
5	137,0
6	128,0
7	35,2
8	22,7*
9	22,6*
10	122,9
11	134,2
12	79,6

*Sinais podem estar trocados

^b valores observados nos espectros da mistura de 4:1 (54:54')

4.8.2. Procedimento geral para preparação dos compostos 58 e 59.

(a) Um excesso de H_2O_2 30% (2 mmol) foi adicionado a uma mistura do seleneto (1 mmol) em metanol seco (10 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com H_2O , em seguida a fase orgânica foi secada com MgSO_4 e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

(b) A uma solução do selenóxido obtido no item **(a)** (1 mmol) em benzeno (10 mL) foi adicionado DBU (0,2 mmol) e a mistura foi agitada a uma temperatura entre 50-60 °C. Extração com acetato de etila, H_2O e solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se sob vácuo. Purificação em coluna cromatográfica tendo como eluente acetato de etila/hexano (3:7).

6,6-Dimetil-2-metileno-3,5,6,7-tetraidro-benzofuran-4-ona (58)

Rendimento: 57% (para as duas etapas)

Caracterização e Dados Espectroscópicos: pag. 135

2-Metileno-3,5,6,7-tetraidro-benzofuran-4-ona (59)

Rendimento: 56% (para as duas etapas)

EM (m/z): 150 (M^{+}), 122, 94(100)

IV (KBr) $\nu_{\max}$ 3444, 2949, 1679, 1456

Análise Elementar ($C_{15}H_{17}NO_2$): Amostra higroscópica!

RMN 1H (300 MHz)

$CDCl_3$ – TMS

próton	δ
H-C.3	3,47 (quinteto ap, 2H, $J = 2,7$ Hz)
H-C.6	2,39 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz)
H-C.7	2,09 (quinteto, 2H, $J = 6,6$ Hz)
H-C.8	2,49-2,55 (m, 2H)
H-C.10a	4,76 (q ap, 1H, $J = 2,7$ Hz)
H-C.10b	4,41 (q ap, 1H, $J = 2,7$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$CDCl_3$ - TMS

carbono	δ
2	160,8
3	29,5
4	114,5
5	194,2
6	36,5
7	23,2
8	21,6
9	175,3
10	88,0

4.9. Procedimento para telurociclização da β -dicetona 9

A um balão munido de condensador de refluxo, contendo tricloreto de *p*-metóxfeniltelúrio (2,4 mmol) e clorofórmio seco (30 mL) foi adicionado a β -dicetona **9** (2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 45 minutos, sendo então filtrada em uma pequena coluna de sílica gel para remover o excesso do reagente de telúrio, utilizando hexano/aceto (7:3) como eluente. O produto puro foi obtido em 81% de rendimento.

Estas reações não podem ser acompanhadas por cromatografia a gasosa. Uma vez que o tricloreto de *p*-metóxfeniltelúrio não dissolve no clorofórmio, um bom indício de que a reação ocorreu é quando o reagente que estava suspenso desaparece, ou seja, a reação torna-se límpida. O acompanhamento também pode ser feito em cromatografia em camada delgada, utilizando hexano/acetato (7:3) como eluente.

2-*p*-metóxifenil-dicloro-telurometil-3,5,6,7-tetraidro-2*H*-benzofuran-4-ona (70)EM (m/z): 457 (M^{+}), 386, 237, 151(100)IV (KBr) $\nu_{\max}$ 2919, 1646, 1580Análise Elementar ($C_{16}H_{18}Cl_2O_3Te$):

Calc.: C: 42,07; H: 3,97

Exp.: C: 41,77; H: 4,12

RMN 1H (300 MHz) **$CDCl_3$ – TMS**

próton	δ
H-C.2	5,58-5,61 (m, 1H)
H-C.3a	2,66-2,68 (m, 1H)
H-C.3b	3,10-3,20 (m, 1H)
H-C.6	2,43-2,63 (m, 2H)
H-C.7	2,05-2,11 (m, 2H)
H-C.8	2,36-2,40 (m, 2H)
H-C.10a	3,80-3,91 (m, 2H)
H-C.O	3,86 (s, 3H)
H-C.m	7,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)
H-C.o	8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz) **$CDCl_3$ - TMS**

carbono	δ
2	79,5
3	36,5
4	112,7
5	195,6
6	32,8
7	23,8*
8	21,6*
9	176,2
10	57,4
OCH ₃	55,3
ϕ (m,i, o, p)	115,8;119,3; 135,0;162,4;

* Sinais podem estar trocados

ESPECTROS

Espectro de ^1H - RMN do composto 25 (CDCl_3 , 200 MHz)

Espectro de ¹³C - RMN do composto 25 (CDCl₃, 50 MHz)

Espectro de ^{13}C - RMN do composto **27** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de ^1H - RMN do composto **37** (CDCl_3 , 300 MHz)

Espectro de ^1H - RMN do composto **38** (CDCl_3 , 300 MHz)

Espectro de ^{13}C - RMN do composto 40 (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de ¹H - RMN do composto **41** (CDCl₃, 300 MHz)

Espectro de ^{13}C - RMN do composto 47 (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de ^{13}C - RMN do composto **48** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de ¹H - RMN do composto **53** (CDCl₃, 300 MHz)

Espectro de ^{13}C - RMN do composto **55** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de ¹H - RMN do compostos **58** (CDCl₃, 300 MHz)

Espectro de ¹³C - RMN do composto **61** (CDCl₃, 75 MHz)

98670-0—

Espectro de ^1H - RMN do composto **68** (CDCl_3 , 300 MHz)

Espectro de ¹³C - RMN do composto 68 (CDCl₃, 75 MHz)

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- (1) Gimenez, I. F.; Alves, O. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 167-168.
- (2) D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715-6718.
- (3) Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Currie, J. L.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619-1633.
- (4) Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; Wasley, J. W. F.; Meade, R.; Woodruff, K. H.; Huston, K.; Ross, P. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4950-4952.
- (5) Carson, J. R.; Carmosin, R. J.; Pitis, P. M.; Vaught, J. L.; Almond, H. R.; Stables, J. P.; Wolf, H. H.; Swinyard, E. A.; White, S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1578-1584.
- (6) Edstrom, E. D. *Synlett* **1995**, 49-50.
- (7) Edstrom, E.; Y, T.; Jones, Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7035-7038.
- (8) Rapoport, H.; Luly, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2859-2866.
- (9) Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411-454.
- (10) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Pfefferkorn, J. A., .; Cao, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2966-2967.
- (11) Matsumoto, M.; Ozaki, O.; Hatanaka, N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3169-3172.
- (12) Martinelli, M. J.; Hutchison, D. R.; Nayyar, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2887-2890.
- (13) Martinelli, M. J.; Hutchison, D. R.; Nayyar, N. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 982-991.
- (14) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362.
- (15) Bartlett, P. A.; Jernsted, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1607-1610.
- (16) Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304-5311.
- (17) Solladié, G.; Dominguez, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3898-3901.
- (18) Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 79-88.
- (19) Takano, S.; Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Saijo, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1333-1336.

- (20) Kim, B. H.; Lee, J. Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 571-588.
- (21) Guillaumont, A. J.; Deschenaux, P. F. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1861-1864.
- (22) Joullié, M. M.; Semple, J. E. *Heterocycles* **1980**, 14, 1825-1870.
- (23) Taguchi, T.; Oda, Y.; Kitagawa, O.; Inoue, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8256-8263.
- (24) Knight, D. W.; Barks, J. M.; Bew, S. P.; Middleton, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 22, 4447-4451.
- (25) Knight, D. W.; Weingarten, G. G.; Barks, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3469-3476.
- (26) Uemura, S.; Nishibayashi, Y.; Srivastava, S. K.; Takada, H.; Fukuzawa, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 2321-2322.
- (27) Gruttadauria, M.; Aprile, C.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2213-2215.
- (28) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979-988.
- (29) Naringrekar, V. H.; Stella, V. J. *J. Pharm. Chem. Sci.* **1990**, 79, 138-146.
- (30) Stille, J. R.; Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613-1620.
- (31) Pinnick, H. W.; Chang, Y. H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4662-4663.
- (32) Rapoport, H.; Petersen, J. S.; Fels, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4539-4547.
- (33) Howard, A. S.; Gerrans, G. C.; Michael, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1713-1715.
- (34) Greenhill, J. V.; Lue, P. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1997**, 67, 207-343.
- (35) Greenhill, J. V. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2699-2702.
- (36) Greenhill, J. V.; Dixon, K. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1976**, 2211-2214.
- (37) Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.
- (38) Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S. *Synthesis* **1983**, 902-903.
- (39) Geribaldi, S.; Azzaro, M.; Videau, B. *Synthesis* **1981**, 880-881.
- (40) Mortl, M.; Kardon, F.; Knausz, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8937-8939.
- (41) Texier-Boullet, F.; Klein, B.; Hamelin, J. *Synthesis* **1986**, 5, 409-411.

-
- (42) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Salvatore, S. J. S. A. *Quím. Nova* **1990**, *13*, 67-68.
- (43) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Synthesis* **1994**, *9*, 898-900.
- (44) Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O. *Synthesis* **2000**, 1526-1528.
- (45) Hegedus, L. S.; Bozell, J. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2561-2563.
- (46) Murahashi, S. I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3285-3290.
- (47) Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Synthesis* **1990**, 895-897.
- (48) Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 269-280.
- (49) Kibayashi, C.; Yuasa, Y.; Iida, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1074-1080.
- (50) Kibayashi, C.; Yuasa, Y.; Iida, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938-2942.
- (51) Zhuo, J. C. *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 311-322.
- (52) Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Curtis, N. J.; Kiel, W. A.; Wong, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 725-727.
- (53) Clive, D. L. J.; Farina, V.; Singh, A.; Wong, C. K.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2120-2126.
- (54) Izumi, T.; Sugano, M.; Konno, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 899-904.
- (55) Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1724-1729.
- (56) Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2018-2026.
- (57) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Marini, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1989-1993.
- (58) Cossy, J.; Tresnard, L.; Belotti, D.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 251-254.
- (59) Kascheres, C.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2084-2086.
- (60) Bobbitt, J. M.; Kulkarni, C. L.; Dutta, C. P.; Kofod, H.; Chiong, K. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *49*, 3541-3544.
- (61) Ramadas, S. R.; Ramana, D. V.; Padmanabhan, S. *Tetrahedron* **1978**, 1119.
- (62) Ramadas, S. R.; Padmanabhan, S. *Current Science* **1979**, *48*, 52-53.
- (63) Stetter, H.; Lauterbach, R. *Chem. Ber.* **1962**, 40-45.
- (64) Proctor, G. R.; McDonald, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 1446-1450.

-
- (65) Payret-Arrúa, M. E. *Tese de Doutorado*, **1996** IQ-USP.
- (66) Oliveira, E. O. *Dissertação de Mestrado*, **1995** IQ-USP.
- (67) Pereira, F. L. C. *Dissertação de Mestrado*, **1997** IQ-USP.
- (68) Ferraz, H. M. C.; Oliveira, E. O.; Payret-Arrua, M. E.; Brandt, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7357-7359.
- (69) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; Payret-Arrúa, M. E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915-10924.
- (70) Blache, Y.; Sinibaldi-Troin, M. E.; Hichour, M.; Benezech, V.; Chavignon, O.; Gramain, J. C.; Teulade, J. C.; Chapat, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1959-1970.
- (71) Ellensohn, R. *Dissertação de Mestrado*, **1996** IQ-USP.
- (72) a) Weiler, L.; Huckin, S. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1086.
b) Ranu, B. C.; Bhar, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 365-368.
- (73) Barrios, H.; Rock, M. C.; Salmon, M.; Walls, F. *Bol. Inst. Quím. Univ. México* **1969**, *21*, 146-.
- (74) Garbisch Jr, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1696.
- (75) Bombonato, F. I. *Dissertação de Mestrado em andamento*.
- (76) Das, B.; Achab, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 391-392.
- (77) Scettri, A.; Antonioletti, R.; Bonadies, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4987-4990.
- (78) Reich, H. J.; Renga, J. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3313-3314.
- (79) De Kimppe, N.; Stevens, C. V.; Kesteleyn, B.; Alonso, E. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7685-7692.
- (80) Kibayashi, C.; Yuasa, Y.; Iida, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3591-3594.
- (81) Wilson, W. R.; Sawicki, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 287-291.
- (82) Klayman, D. L.; Gunther, W. H. H. *"Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology"* **1973**, Wiley-Interscience, New York, 108.
- (83) Ward, D.; Cooper, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5999-6002.
- (84) Clive, D. L. J.; Wong, C. K.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 379-380.
- (85) Tiecco, M.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 429-434.

- (86) Tiecco, M. *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry-Modern Development in Organic Synthesis* 2000, Ed. Springer: Heidelberg, 7-54.
- (87) Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 530-531.
- (88) Campos, M. M.; Petragnani, N. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 317-320.
- (89) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704.
- (90) Ley, S. V.; Jackson, W. P.; Morton, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1028-1029.
- (91) Ley, S. V.; Jackson, W. P.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1173-1174.
- (92) Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4297-4298.
- (93) Murata, S.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 849-852.
- (94) Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4415-4416.
- (95) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1411-1448.
- (96) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1-28.
- (97) Ley, S. V.; Jackson, W. P.; Morton, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2601-2604.
- (98) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1349-1354.
- (99) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979-1982.
- (100) Krief, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Labar, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1141-1144.
- (101) Ley, S. V.; Brussani, G.; Wright, J. L.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 303-307.
- (102) Ley, S. V.; Lygo, B.; Molines, H.; Morton, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1982**, 1251-1252.
- (103) Ley, S. V.; Lygo, B.; Molines, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2403-2405.
- (104) Weiler, L.; Alderdice, M. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2239-2241.

-
- (105) Antonioletti, R.; Cecchini, C.; Ciani, B.; Magnanti, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9019-9022.
- (106) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Valduga, C. J.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4977-4980.
- (107) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Scalfo, A. C. *Synlett* **1999**, 567-568.
- (108) Sano, M. K. *Tese de Doutorado*, **1999** IQ-USP.
- (109) Ferraz, H. M. C.; Comasseto, J. V.; Borba, E. B.; Brandt, C. A. *Quím. Nova* **1992**, 15, 298-301.
- (110) Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; Petragnani, N.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5611-5614.
- (111) Ogura, F.; Hu, N. X.; Aso, Y.; Otsubo, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1281-1284.
- (112) Ogura, F.; Hu, N. X.; Aso, Y.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4391-4397.
- (113) Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2001**, 172, 153-158.
- (114) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734-738.
- (115) Weiler, L.; Sum, P. E. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1475-1480.
- (116) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4122-4126.
- (117) Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; Perrin, D. R. *"Purification of Laboratory Chemicals"* **1966**, Pergamon Press.
- (118) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis* **1978**, Willey, J., Ed. New York, p. 78.