Índice Resumido

1. Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III) 7

1.1. INTRODUÇÃO 9
1.2. OBJETIVOS 16
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 17
1.3.1. Preparação e caracterização de alcoóis alílicos e derivados 17
1.3.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com iodo(III) 26
1.3.3. Caracterização dos produtos de oxidação dos alcoóis alílicos e derivados com iodo(III) . 51
1.4. CONCLUSÕES 69

2. Ciclização de alcoóis homoalílicos promovida por iodo(III) 71

2.1. INTRODUÇÃO 73
2.2. OBJETIVOS 76
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 77
2.3.1. Preparação e caracterização dos alcoóis homoalílicos 77
2.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo 81
2.3.3. Caracterização dos produtos da reação dos alcoóis homoalílicos com iodo hipervalente 95
2.4. CONCLUSÕES 104

3. Estudo do mecanismo de desproporção de DIB e de HTIB por IES-EM 105

3.1. INTRODUÇÃO 107
3.2. OBJETIVOS 111
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 112
3.3.1. Efeito do tempo 113
3.3.2. Efeito da temperatura da solução 131
3.3.3. Efeito da água 134
3.4. CARACTERIZAÇÃO DAS ESPÉCIES DE IODO POR IES-EM/EM 138
3.5. CONCLUSÕES 150

4. Parte Experimental 151

4.1. INFORMAÇÕES GERAIS 153
4.2. REAÇÕES DE EXPANSÃO DE ANEL PROMOVIDAS POR IODO(III) 154
4.2.1. Preparação dos alcoóis alílicos e derivados 154
4.2.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com HTIB 163
4.3. CICLIZAÇÃO DE ALCOÓIS HOMOALÍLICOS PROMOVIDA POR IODO(III) 180
4.3.1. Preparação dos alcoóis homoalílicos 180
4.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo. 187
4.4. ESTUDO DO MECANISMO DE DESPROPORÇÃO DE DIB E DE HTIB POR IES-EM 204

5. Espectros 205

6. Referências 385

Índice detalhado

1. Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III) 7

1.1. INTRODUÇÃO 9
1.2. OBJETIVOS 16
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 17
1.3.1. Preparação e caracterização de alcoóis alílicos e derivados 17
1.3.1.1. Preparação de alcoóis alílicos e derivados 17
1.3.1.2. Caracterização de alcoóis alílicos e derivados 22
1.3.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com iodo(III) 26
1.3.2.1. Oxidação de **48** com HTIB 26
1.3.2.2. Oxidação de **34** com HTIB 32
1.3.2.3. Oxidação de **69** com HTIB 37
1.3.2.4. Resumo das reações de oxidação de **34**, **48** e **69** com HTIB 38
1.3.2.5. Oxidação dos diferentes alcoóis alílicos e derivados sililados com HTIB 40
1.3.2.6. Resumo das reações de oxidação de **60**, **63**-**68** com HTIB 50
1.3.3. Caracterização dos produtos de oxidação dos alcoóis alílicos e derivados com iodo(III) . 51
1.3.3.1. Caracterização do dímero **73** da reação de hetero-Diels-Alder 51
1.3.3.2. Caracterização da cetolactona **87** 55
1.3.3.3. Caracterização do composto monometoxilado **88** 56
1.3.3.4. Caracterização do produto de oxidação benzílica **89** 57
1.3.3.5. Caracterização das dimetoxicetonas 58
1.3.3.6. Caracterização dos acetais **83** e **100** 62
1.3.3.7. Caracterização dos alcenos **103** e **106** 64
1.4. CONCLUSÕES 69

2. Ciclização de alcoóis homoalílicos promovida por iodo(III) 71

2.1. INTRODUÇÃO 73
2.2. OBJETIVOS 76
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 77
2.3.1. Preparação e caracterização dos alcoóis homoalílicos 77
2.3.1.1. Preparação dos alcoóis homoalílicos. 77
2.3.1.2. Caracterização dos alcoóis homoalílicos 80
2.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo 81
2.3.2.1. Reação dos alcoóis homoalílicos **124** e **128** com iodo(III) 81
2.3.2.2. Reação de **124** com DIB e iodo 83
2.3.2.3. Reação de **124** com iodo 87
2.3.2.4. Reação de alcoóis homoalílicos com DIB e iodo 88
2.3.2.4.1. Reação de alcoóis homoalílicos com 4,0 equivalentes de DIB e 0,5 equivalentes de iodo 88
2.3.2.4.2. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equivalentes de DIB e 20 mol% de iodo 89
2.3.2.5. Reações dos alcoóis homoalílicos com HTIB e iodo 90
2.3.2.6. Obtenção do derivado tetra-hidrofurânico hidroxilado **182** 94
2.3.3. Caracterização dos produtos da reação dos alcoóis homoalílicos com iodo hipervalente 95
2.3.3.1. Caracterização dos derivados tetra-hidrofurânicos metoxilados 95
2.3.3.2. Caracterização do 1-oxa-espiro[4,11]hexadecan-3-ol 99
2.3.3.3. Caracterização das oxetanas 100
2.3.3.4. Caracterização do iodeto **155** 102
2.4. CONCLUSÕES 104

3. Estudo do mecanismo de desproporção de DIB e de HTIB por IES-EM 105

3.1. INTRODUÇÃO 107
3.2. OBJETIVOS 111
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 112
3.3.1. Efeito do tempo 113
3.3.1.1. Desproporção do DIB em função do tempo 113
3.3.1.2. Desproporção do HTIB em função do tempo 122
3.3.2. Efeito da temperatura da solução 131
3.3.3. Efeito da água 134
3.4. CARACTERIZAÇÃO DAS ESPÉCIES DE IODO POR IES-EM/EM 138
3.5. CONCLUSÕES 150

4. Parte Experimental 151

4.1. INFORMAÇÕES GERAIS 153
4.2. REAÇÕES DE EXPANSÃO DE ANEL PROMOVIDAS POR IODO(III) 154

4.2.1. Preparação dos alcoóis alílicos e derivados *154*
4.2.1.1. Procedimento geral de preparação de brometo de vinil magnésio.[119] 154
4.2.1.2. Procedimento geral para preparação do 1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (**44**). 154
4.2.1.3. 6-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (**54**) 155
4.2.1.4. 7-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (**55**) 155
4.2.1.5. 5,7-Dimetil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (**56**). 155
4.2.1.6. 4-Metil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (**57a** e **57b**). 156
4.2.1.7. 1-Vinil-1-indanol (**58**) 156
4.2.1.8. 5-Vinil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzociclo-hepten-5-ol (**59**). 156
4.2.1.9. 1-Vinil-ciclohexanol (**60**) 157
4.2.1.10. Procedimento geral de preparação do álcool protegido (1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano com HMDS/I_2 (**34**). 157
4.2.1.11. (6-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (**63**). 158
4.2.1.12. Procedimento modificado de preparação do álcool protegido (7-metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano com HMDS/I_2 (**64**). 158
4.2.1.13. (5,7-Dimetil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (**65**): 159
4.2.1.14. (4-Metil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (**66a** e **66b**). 159
4.2.1.15. (1-Vinil-indan-1-ilóxi)-trimetilsilano (**67**) 160
4.2.1.16. (5-vinil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzociclohepten-5-ilóxi)- trimetilsilano (**68**). 161
4.2.1.17. Preparação do 1-metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno (**69**). 161
4.2.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com HTIB *163*
4.2.2.1. Oxidação de **48** com 1,0 equiv. de HTIB. 163
4.2.2.2. Oxidação de **48** com 1,5 equiv. de HTIB (80). 169
4.2.2.3. Oxidação de **48** com 2,5 equiv. de HTIB (80). 170
4.2.2.4. Método geral de oxidação de **34** com 2,5 equiv. de HTIB. 170
4.2.2.5. Oxidação de **34** com 1,0 equiv. de HTIB (73). 171
4.2.2.6. Oxidação do dímero **67** com $RuCl_3$ / $NaIO_4$ 171
4.2.2.7. Oxidação de **34** com 1,0 equiv. de HTIB (88). 172
4.2.2.8. Oxidação de **34** com 2,5 equiv. de HTIB com PM 3Å e $NaHCO_3$. 173
4.2.2.9. Oxidação de **69** com 2,5 equiv. HTIB. 173
4.2.2.10. Oxidação de **65** com 2,5 equiv. HTIB. 174
4.2.2.11. Método geral de oxidação de **65** com 2,5 equiv. de HTIB catalisado por APTS. 174
4.2.2.12. Oxidação de **64** com 2,5 equiv. HTIB. 175
4.2.2.13. Oxidação de **63** com 2,5 equiv. HTIB. 175
4.2.2.14. Oxidação de **63** com 2,5 equiv. HTIB catalisado por APTS. 176
4.2.2.15. Oxidação de **66a** e **66b** com 2,5 equiv. HTIB. 176
4.2.2.16. Oxidação de **68** com 2,5 equiv. HTIB. 178
4.2.2.17. Oxidação de **68** com 2,5 equiv. HTIB catalisado por APTS. 179
4.2.2.18. Reação de **68** com APTS. 179
4.3. CICLIZAÇÃO DE ALCOÓIS HOMOALÍLICOS PROMOVIDA POR IODO(III) 180
4.3.1. Preparação dos alcoóis homoalílicos *180*
4.3.1.1. Procedimento geral de preparação de brometo de alil magnésio. 180
4.3.1.2. Procedimento geral para preparação do 1-alilciclo-hexanol (**124**) 180
4.3.1.3. 1-Alil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol (**128**): 180
4.3.1.4. 1-Alilciclo-heptanol (**140**) 181
4.3.1.5. 1-Alilciclododecanol (**141**) 181
4.3.1.6. 4-Butil-oct-1-en-4-ol (**142**) 182
4.3.1.7. 1-Adamantil-3-buten-1-ol (**143**) 182
4.3.1.8. 8-Alil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (**144**) 182
4.3.1.9. (+)-(1*R*,2*R*)-2-*exo*-Hidróxi-2-*endo*-alil-1,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1] heptano (**(+)-145**) 183
4.3.1.10. (+)-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol (**(+)-146a**) 183
4.3.1.11. 1-Alildeca-hidronaftalen-1-ol (**147a**) 184
4.3.1.12. 2-Fenil-pent-4-en-2-ol (**148**) 185
4.3.1.13. 1-Alil-4-fenilciclo-hexanol (**150a**) 185
4.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo. *187*
4.3.2.1. Oxidação dos alcoóis homoalílicos **128** e **124** com iodo(III). 187
4.3.2.1.1. Oxidação de **128** com HTIB em MeOH 187
4.3.2.2. Oxidação de **128** com HTIB em MeCN 187
4.3.2.2. Reação de álcool homoalílico **124** com DIB e I_2. 188
4.3.2.2.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol **124** com 2,0 equiv. de DIB e 1,0 equiv. de I_2 188
4.3.2.2.2. Reação de 1-alilciclo-hexanol **124** com 2,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2 189
4.3.2.3. Reação de ciclização de álcool homoalílico **124** com I_2 e $NaHCO_3$ (**154**).[131] 190
4.3.2.4. Reação dos alcoóis homoalílicos com DIB e iodo 191
4.3.2.4.1. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2 191
4.3.2.4.2. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2. 194
4.3.2.5. Reação de alcoóis homoalílicos com HTIB e I_2. 196
4.3.2.5.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol **124** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2 (Método Geral). 196
4.3.2.5.2. Reação de 1-alil-ciclo-heptanol **140** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2 196

4.3.2.5.3. Reação de 1-alil-ciclododecanol **141** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 197
4.3.2.5.4. Reação de 4-butil-oct-1-en-4-ol **142** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 197
4.3.2.5.5. Reação de 1-adamantil-3-buten-1-ol **143** com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 197
4.3.2.5.6. Reação de 1-alil-4-fenilciclo-hexanol **150a** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 198
4.3.2.5.7. Reação de (+)-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol **141a** com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 199
4.3.2.5.8. Reação de 1-alildeca-hidronaftalen-1-ol **147a** com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. . 199
4.3.2.5.9. Reação de 2-fenil-pent-4-en-2-ol **148** com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 200
4.3.2.5.10. Reação de (+)-(1*R*,2*R*)-2-*exo*-hidróxi-2-*endo*-alil-1,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1]heptano (**(+)-145**) com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 201
4.3.2.6. Obtenção do derivado espiro-hidroxilado 202
4.3.2.6.1. Reação de 1-alil-ciclododecanol **141** com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol % de I_2. 202
4.3.2.6.2. Reação de 1-alil-ciclododecanol **141** com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2. 202
4.4. ESTUDO DO MECANISMO DE DESPROPORÇÃO DE DIB E DE HTIB POR IES-EM 204
5. Espectros 205
6. Referências 385

1. Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)

1.1. Introdução

Anéis de sete membros fundidos a anéis aromáticos são esqueletos estruturais encontrados em diversos compostos com atividade biológica pronunciada. Dentre os quais podem ser citados (Figura 1):

a) (-)-Colchicina **1** é um alcalóide isolado de plantas da família do açafrão, que é o único medicamento eficaz no tratamento de crises de gota aguda. Além disso, tem potencial uso como droga anti-câncer, devido sua capacidade de se ligar à tubulina e assim interferir no processo de mitoses de células tumorais;[1]

b) Teaflavina **2** é um composto presente no chá preto, que vem sendo exaustivamente estudado devido às suas promissoras propriedades anticancerígenas;[2,3]

c) (-)-Barbatusol **3** é um diterpeno que apresenta potente atividade anti-hipertensiva. Foi isolado da planta Labiate *Coleus barbatus* Benthan, conhecida no Brasil como "boldo" e usada na medicina popular para tratamento de indisposição do fígado e desordens intestinais;[4,5]

d) TAK-779 **4** é uma substância com potente e seletiva capacidade inibitória da replicação do vírus R5-HIV-1 sem mostrar qualquer efeito citotóxico em células hospedeiras.[6]

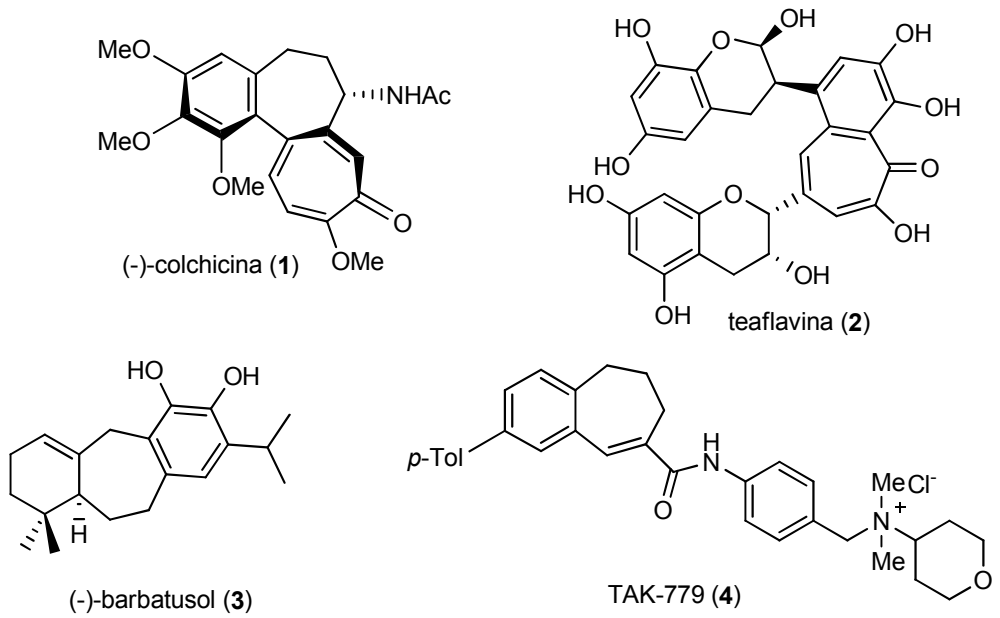


Figura 1: Exemplos de compostos biologicamente ativos com anel de 7 membros fundido a um anel aromático

Desse modo, o desenvolvimento de metodologias para a construção dessas estruturas são necessárias. Embora existam inúmeros métodos para preparação de anéis

de 5 e 6 membros, a construção de anéis de 7 e 8 membros continua sendo um campo bem menos explorado, se mostrando um instigante desafio para químicos orgânicos.[7]

Sabe-se que lactonas de 7 e 8 membros produzidas a partir da ciclização dos respectivos bromo-ácidos se formam mais lentamente que anéis de 5 e 6 membros. Isso acontece por uma junção de 2 fatores que limitam a reação: o aparecimento de tensão transanular nos produtos e a aumento crescente entropia dos reagentes. Até mesmo anéis tensos de 4 membros são formados mais rapidamente que os anéis de 7 e 8 membros, destacando a importância dos fatores entrópicos e da tensão transanular inerentes deste tipo de reação de formação de anéis. Assim, pode haver o favorecimento da reação intermolecular com a ocorrência de polímeros como produtos principais em detrimento da reação de ciclização, piorando ainda mais esse tipo de abordagem.[8]

Reações de expansão de anel podem ser particularmente interessantes na obtenção de sistemas com anéis superiores a 6 membros, onde as metodologias de ciclização geralmente resultam em rendimentos baixos.[8] Na expansão de anéis, os átomos envolvidos na reação já estão devidamente próximos do centro reativo, contornando o efeito entrópico das reações de ciclização. Pode-se, então, a partir de compostos com anéis de 6 membros, que são mais acessíveis e baratos, aumentar o tamanho dos anéis resultando em compostos com maior valor agregado seja econômico, industrial ou acadêmico (Figura 2).

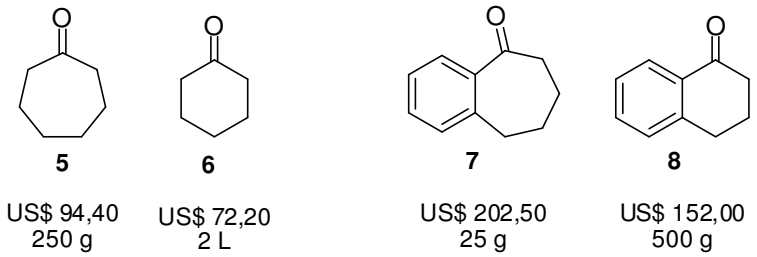
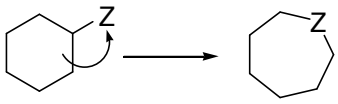


Figura 2: Valor de cetonas de anéis de 6 e 7 membros (Fonte: Sigma/Aldrich 05/2009)

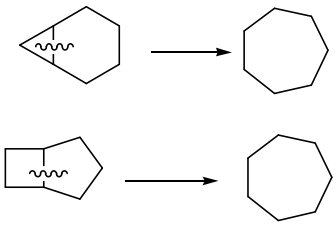
Neste sentido, as reações de expansão de anel podem ser uma ferramenta para obtenção de anéis de 7 membros. Este fato pode ser facilmente confirmado numa simples procura no programa de busca SciFinder Scholar™ 2007, que mostra quase 6000 publicações sobre “expansão de anel” e mais de 12.000 referências considerando o conceito de expansão de anel em alguma parte do trabalho desenvolvido (maio/2009).

As reações de expansão de anel podem ser efetuadas por duas abordagens principais:[9]

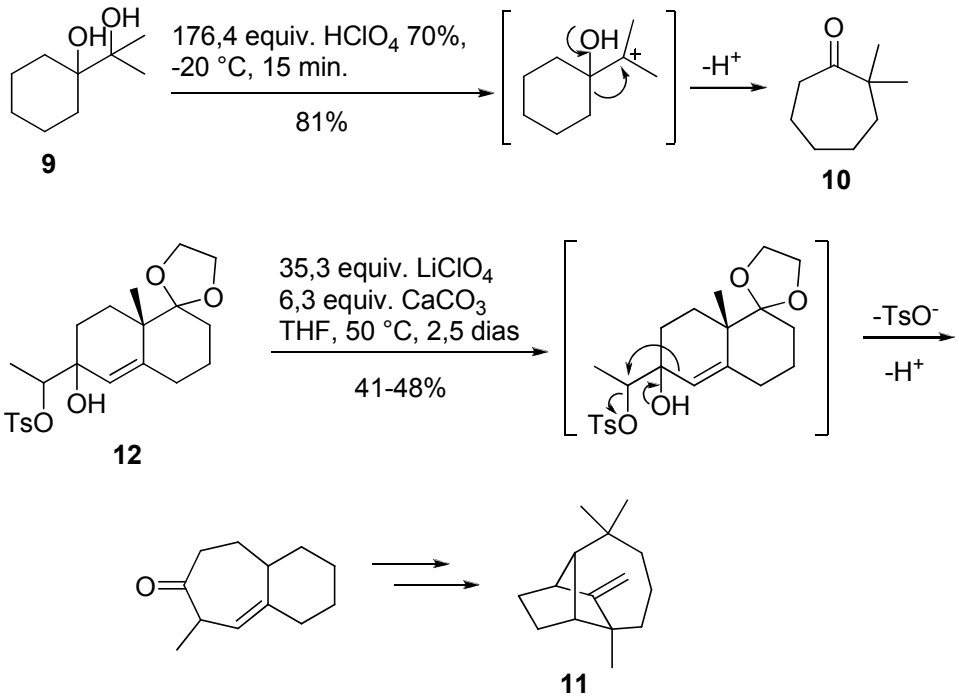
1. Uso de grupos exocíclicos que podem ser incorporados ao anel por inserção ou rearranjo.



2. Heterólise ou homólise de anéis tensos de 3 e 4 membros fundidos ao anel a ser expandido.

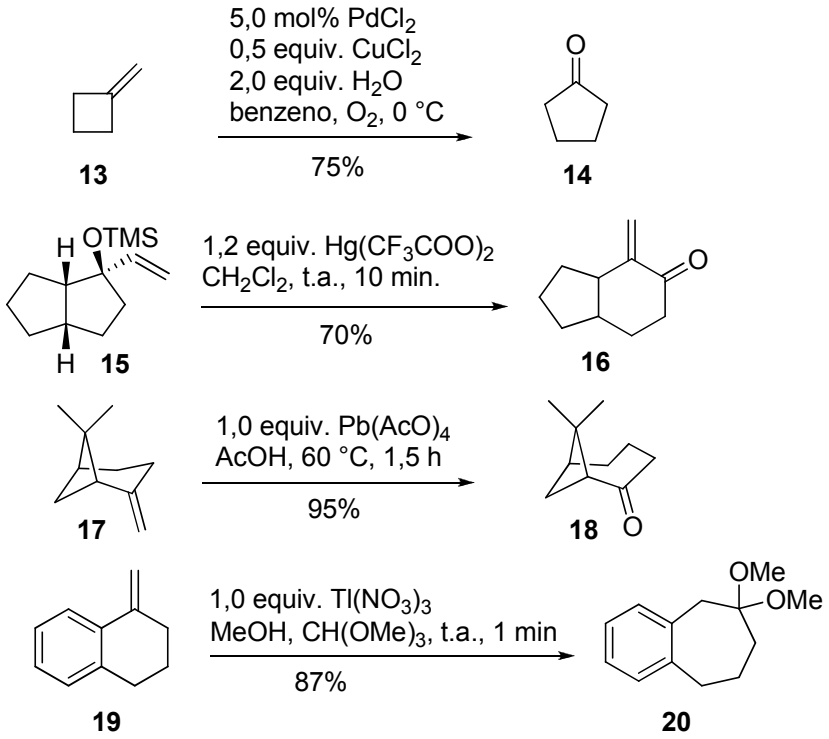


Destas duas abordagens, a primeira é a mais utilizada, pois é relativamente fácil incorporar grupos que auxiliem em expansões de anel via rearranjo, como nas reações do tipo pinacol e semi-pinacol. Dois casos relatados por Corey et al ilustram bem a importância desses rearranjos. No primeiro, o composto di-hidroxilado **9** pode ser convertido na cetona de anel expandido **10**, utilizando ácido perclórico como promotor, em um rearranjo do tipo pinacol.[10] Outro exemplo é a síntese do *d,l*-longifoleno **11** pela reação de **12** com perclorato de lítio e carbonato de cálcio, em uma reação do tipo semi-pinacol (Esquema 1).[11,12]



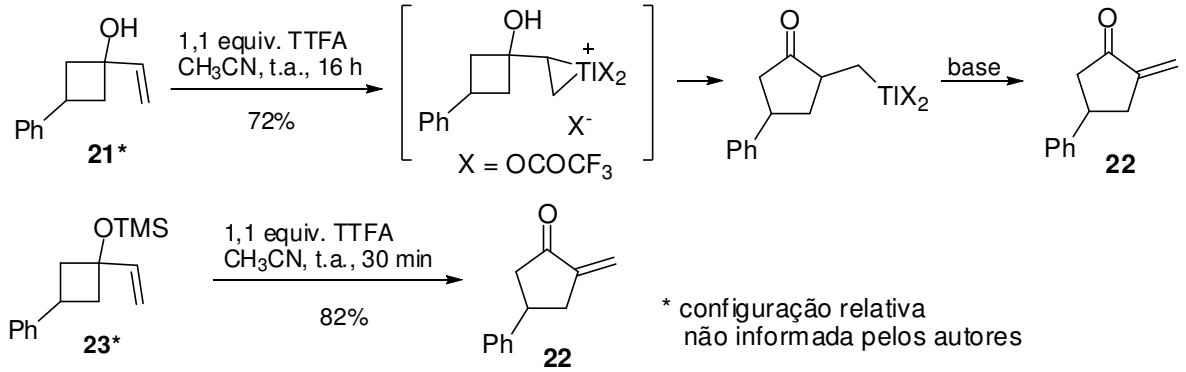
Esquema 1

Um modo complementar de promover reações de expansão de anel seria pelo uso sais metálicos como de Pd(II),[13] de Hg(II),[14] de Pb(IV)[15,16] e de Tl(III),[17-19] como promotores de rearranjo oxidativo, que vem tendo um bom destaque na literatura (Esquema 2).



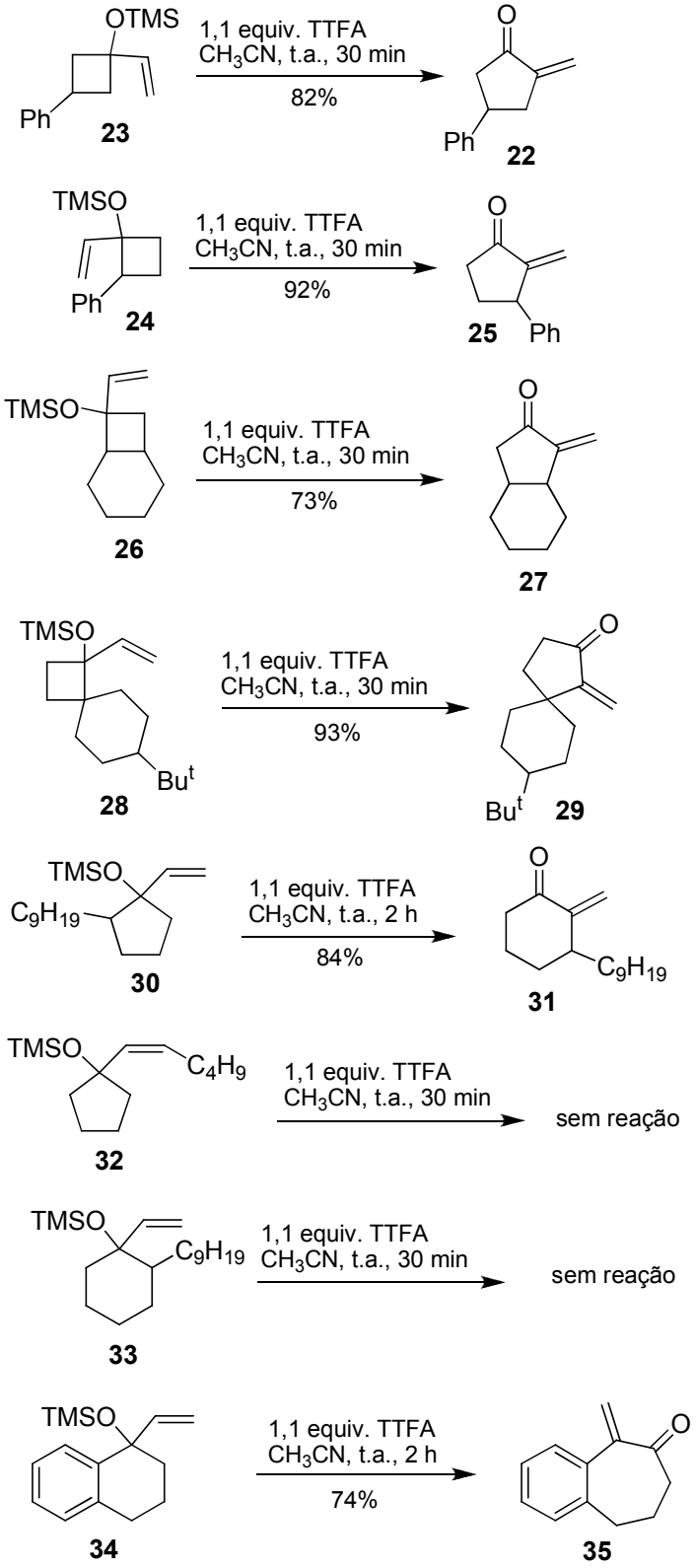
Esquema 2

Kim e Uh investigaram reações de expansão de anel mediadas por tálio(III) de 1-alquenil-1-cicloalcanóis.[20] O álcool **21** foi tratado com trifluoroacetato de tálio (TTFA) fornecendo a enona **22** em 72% de rendimento. O efeito das condições muito ácidas do meio foi minimizado, transformando o álcool no correspondente derivado de sílicio **23**, o que permitiu aumentar o rendimento para 82% (Esquema 3). A partir desse ponto os demais testes realizados pelos autores foram feitos com os alcoóis protegidos.



Esquema 3

A expansão de anéis de 4 membros requeriam 30 minutos de reação, devido à maior reatividade desses sistemas tensos. Por outro lado, em sistemas com 5 e 6 membros, as reações necessitam de duas horas para estarem completas (Esquema 4).



Esquema 4

A oxidação com tálio(III) não ocorre em alcenos dissubstituídos, como **32** (Esquema 4), embora adições eletrofílicas sejam mais rápidas em alcenos mais substítuidos.

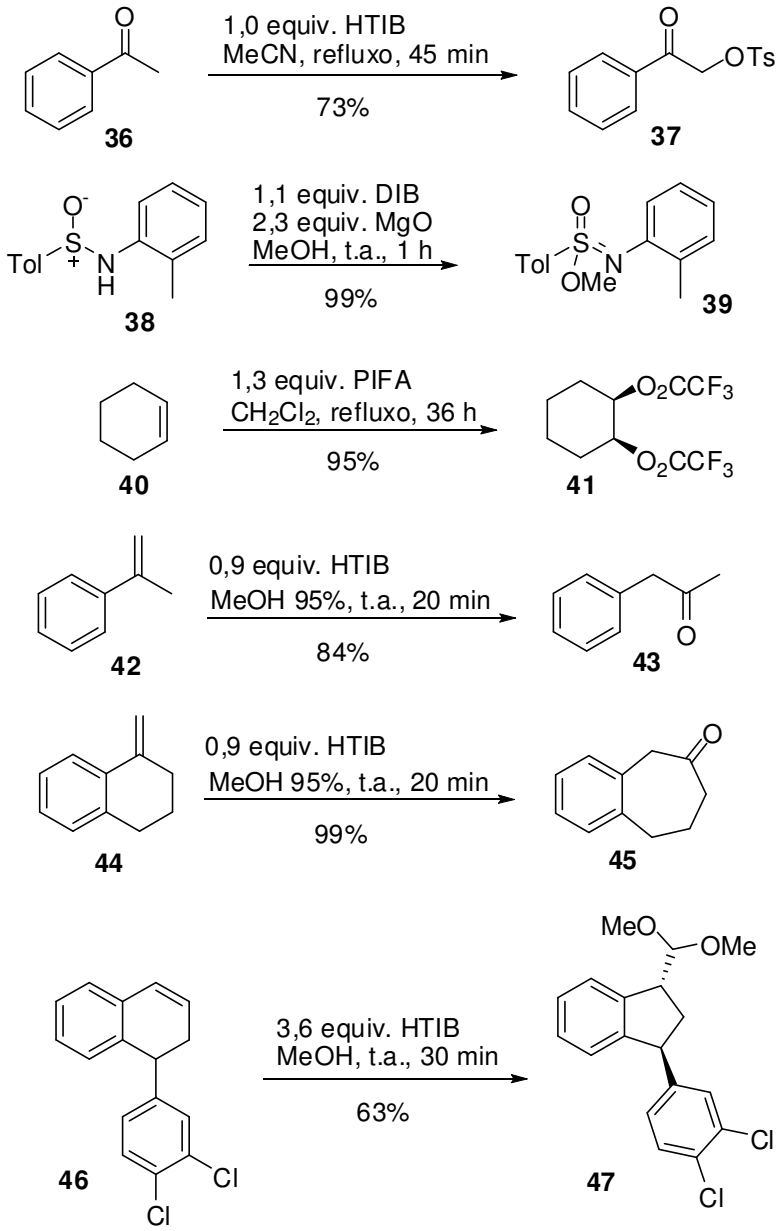
O motivo apontado pelos autores para não ocorrer a reação com o álcool derivado da ciclo-hexanona **33** (Esquema 4) é a insuficiente compensação energética de uma migração de um carbono secundário (com menor aptidão migratória que uma fenila), para a formação de um anel de 7 membros relativamente mais tenso.

Apesar de bem estabelecido e bastante eficiente em reações de rearranjo oxidativo, o uso de metais pesados tem se tornado ecologicamente menos aceitável e a procura por reagentes mais "verdes" vem tendo uma atenção especial.[21,22]

Nessa direção, a química de iodo(III) tem experimentado um expressivo desenvolvimento, pois promove uma extensa variedade de reações de maneira análoga aos metais pesados, mas com menor toxicidade e maior facilidade de uso. Exemplos destas reações são:

i) a α-oxidação da cetona **36** levando à α-tosilóxi-cetona **37**;[23]
ii) a oxidação da sulfinamida **38** à sulfonimida **39**;[24]
iii) a oxidação da ligação dupla **40** gerando **41** e;[25]
iv) os rearranjos oxidativos (que podem levar a expansão ou contração de anel) de **42**, **44** e **46**.[26-28]

Além disso, reagentes de iodo(III) como o iodobenzeno diacetato ($PhI(OAc)_2$, DIB), o hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (PhI(OTs)OH, HTIB) e o trifluoro-acetóxi-iodobenzeno ($PhI(OCOCF_3)_2$, PIFA) são compatíveis com diversos grupos funcionais, podendo ser usados em condições brandas e em solventes comuns sem necessidade de prévia exclusão de umidade e oxigênio[29-36] (Esquema 5).



Esquema 5

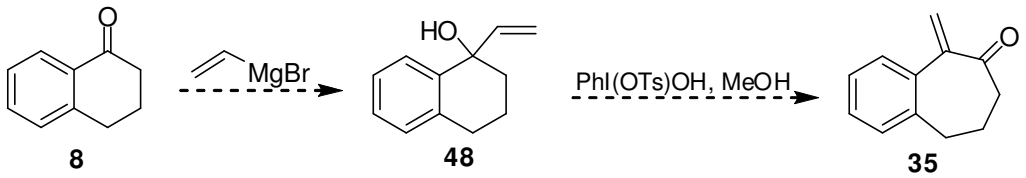
Isso levou um número significativo de pesquisadores a buscar inovações no uso de iodo(III), como reagente suportado[37], em reações enantiosseletivas[38] e em catálise,[39-41] onde quantidades catalíticas dos reagentes de iodo(III) são usados em conjunto com um co-oxidante.

1.2. Objetivos

Levando em consideração a necessidade por metodologias utilizando reagentes menos tóxicos e pelo fato dos compostos de I(III) apresentarem uma menor toxicidade e reatividade semelhante à dos metais pesados, despertou-se o interesse pelo uso de reagentes de iodo(III) nas reações de expansão de anel.

Assim, o objetivo deste projeto é investigar reações de oxidação de 1-alquenil-cicloalcanóis promovidas por reagentes de iodo(III), procurando estabelecer um novo método para efetuar reações de expansão de anel (Esquema 6).

Ênfase será dada para a obtenção de anéis de sete membros fundidos a um anel benzênico, visando compostos com atividade biológicas interessantes como os apresentados na Figura 1, a partir de compostos mais baratos e acessíveis análogos a **8** (Figura 2).



Esquema 6

1.3. Resultados e Discussão

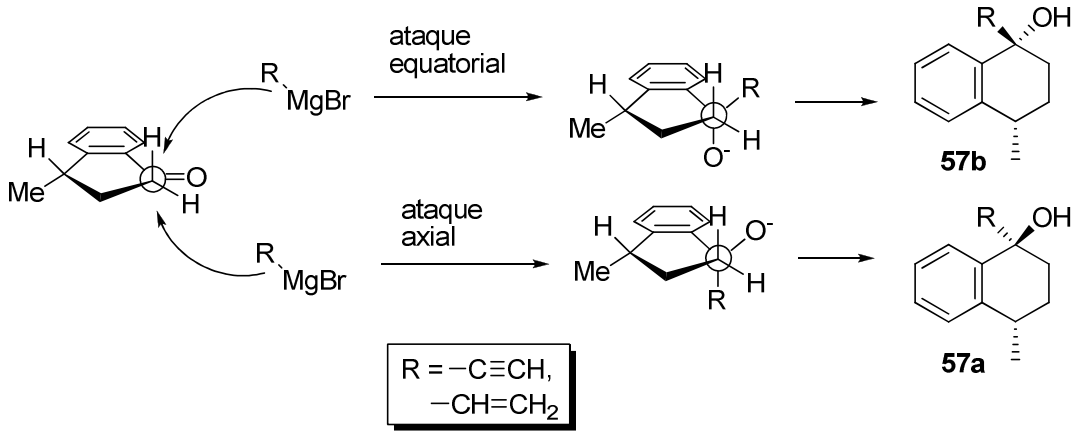
1.3.1. Preparação e caracterização de alcoóis alílicos e derivados

1.3.1.1. Preparação de alcoóis alílicos e derivados

Os alcoóis alílicos **48**, **54**-**60** foram preparados a partir das correspondentes cetonas por reação de Grignard utilizando brometo de vinil magnésio,[42] conforme procedimentos descritos na literatura (Tabela 1).[43-47]

O álcool **57a**/**57b** foi obtido como um par de diastereoisômeros numa relação de 3:2 (Tabela 1, Entrada 5).

Em cetonas cíclicas de seis membros, como por exemplo a ciclohexanona, percebe-se que a carbonila fica quase eclipsada com o seu hidrogênio α carbonílico. Assim, nucleófilos pequenos, como por exemplo o etinil-Grignard, preferem um ataque axial, porque isso aliviaria essa tensão, enquanto um ataque equatorial demandaria que a carbonila passasse por um arranjo totalmente eclipsado menos favorecido (Esquema 7). Como não foram encontrados dados na literatura sobre a adição de vinil-organometálicos à ciclohexanona, imaginou-se que o vinil-Grignard se comportasse como um nucleófilo pequeno. Desse modo, acreditamos que o diastereoisômero em maior proporção seja o produto *cis* derivado do ataque axial do reagente de Grignard na carbonila.[48] No entanto, será visto mais adiante (Esquema 41 - p. 44), que o fato do álcool alílico se apresentar como uma mistura de diastereoisômeros será de pouca relevância nas reações de expansão de anel.

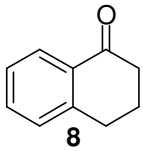
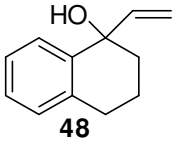
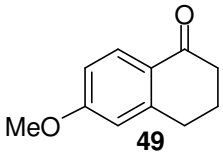
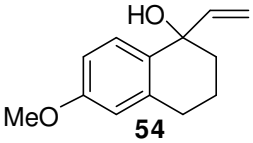
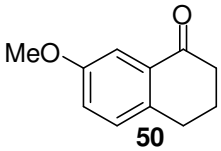
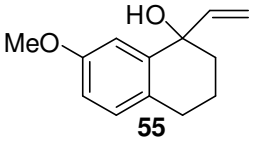
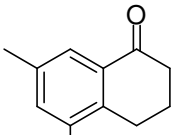
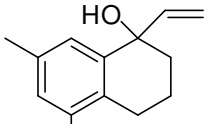
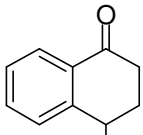
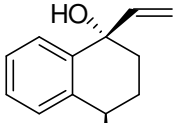
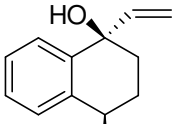
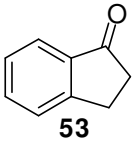
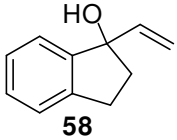
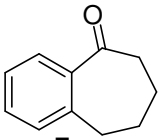
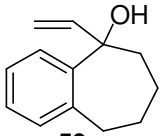
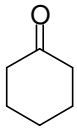
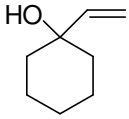


Esquema 7

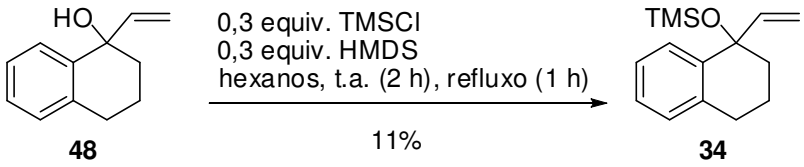
Para a preparação do álcool protegido **34** utilizado por Kim e Uh (Esquema 4),[20] foi testada a reação de proteção do álcool **48** com hexametildissilazana (HMDS) e cloreto de trimetilsilano (TMSCl),[49] que resultou em **34** com baixo rendimento (11%). Isto se deve provavelmente à baixa reatividade dos alcoóis terciários frente aos reagentes de proteção

de silício e a condição utilizada ter sido bastante branda com 0,3 equivalentes de HMDS e TMSCl em hexano sob refluxo (Esquema 8).

Tabela 1: Preparação de alcoóis terciários alílicos por reação de Grignard[a]

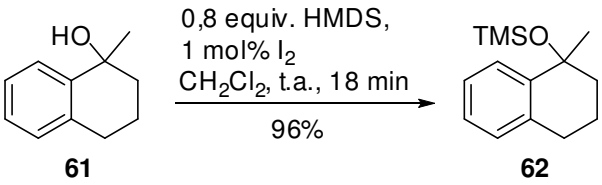
Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	 **8**	 **48**	89%
2	 **49**	 **54**	79%
3	 **50**	 **55**	77%
4	 **51**	 **56**	85%
5	 **52**	 **57a** 3 : 2*  **57b**	95%
6	 **53**	 **58**	78%
7	 **7**	 **59**	69%
8	 **6**	 **60**	74%

*razão diastereoisomérica determinada por RMN de ^{1}H do derivado sililado (Tabela 2, Entrada 4)
[a] 1,5-3,6 equiv. brometo de vinilmagésio, THF, t.a. (1,5 h), refluxo (1 h)



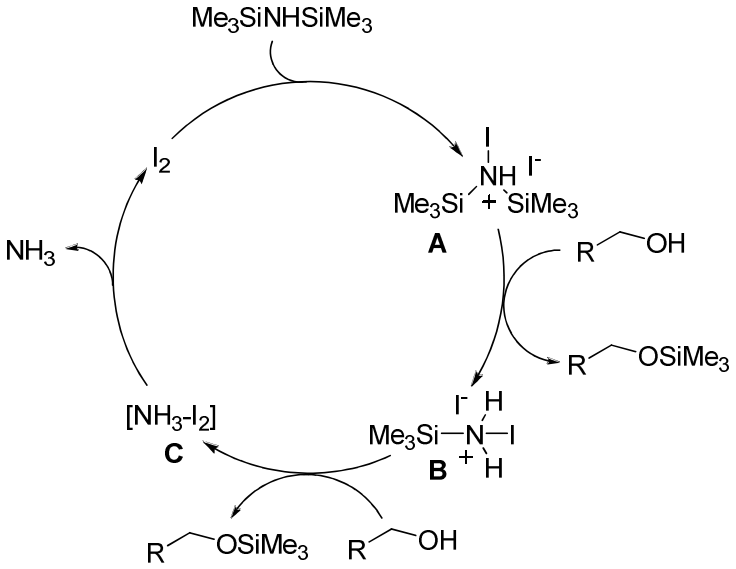
Esquema 8

Uma alternativa encontrada na literatura foi uma metodologia de proteção de álcoois terciários, simples, suave e com rendimentos elevados descrito por Karimi e Golshani. Nesse procedimento, uma solução de hexametildissilazana (HMDS) em diclorometano é adicionada a uma solução do álcool **61** em diclorometano com quantidades catalíticas de iodo a temperatura ambiente levando ao álcool protegido **62**, em 96% de rendimento (Esquema 9).[50]



Esquema 9

Os autores propõem para a reação o ciclo catalítico descrito no Esquema 10, onde o iodo reage com a HMDS formando uma espécie **A**, que reage com o álcool levando ao intermediário **B**. Este por sua vez, reage com outra molécula de álcool gerando **C**, que se decompõe em NH_3 e I_2.



Esquema 10

A elaboração da reação se resume à adição de $Na_2S_2O_3$ sólido diretamente ao balão de reação, deixando em agitação por 30 min, seguido de simples filtração em sílica gel, obtendo o produto protegido bastante puro.

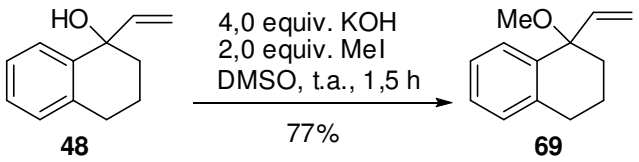
Tendo em vista que o substrato usado pelos pesquisadores é estruturalmente semelhante ao álcool alílico **48**, resolveu-se testar o procedimento do grupo iraniano.

De maneira gratificante, foi verificado que a reação ocorreu exatamente como descrito pelos autores, fornecendo após 20 minutos o álcool protegido **34** com rendimento de 99% (Tabela 2, Entrada 1). O procedimento foi repetido outras vezes, com o composto **48**, sendo obtido **34** sempre em altos rendimentos, mostrando que a reação é bastante reprodutível. De posse de uma boa metodologia de proteção, os alcoóis **54**-**59** foram submetidos à reação de proteção com bons rendimentos, com exceção do álcool **58** que teve um rendimento baixo (Entrada 6 - condição a) e de **55**, que foi o único álcool a não ser protegido sob esta condição (Entrada 3 - condição a).

Foi percebido nas reações dos substratos **55** e **58**, que tão logo era adicionado o iodo à solução do álcool alílico, a mistura reacional começava a escurecer, antes mesmo da adição de HMDS, denunciando que alguma reação paralela estava ocorrendo entre o álcool e o iodo em detrimento à proteção da hidroxila. Uma alternativa possível para contornar essa limitação seria a mudança para um método indireto, na qual a solução do álcool é adicionada à solução de HMDS/I_2 para evitar que o álcool reaja com o iodo antes da formação da espécie reativa sililante.[50] Verificou-se que a modificação introduzida suprimiu a reação paralela, fornecendo os éteres de silício **64** e **67** em excelentes rendimentos (Entradas 3 e 6, condição b).

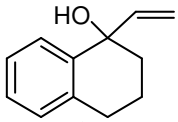
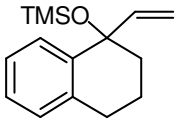
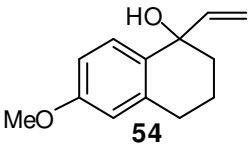
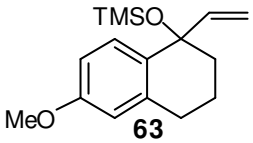
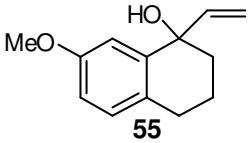
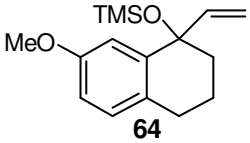
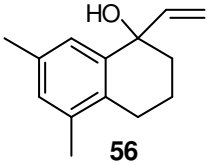
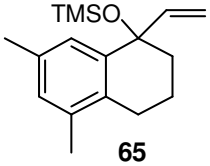
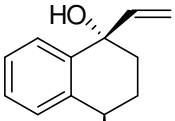
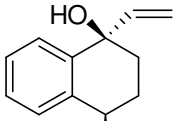
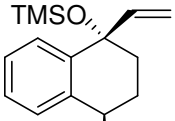
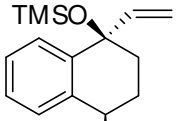
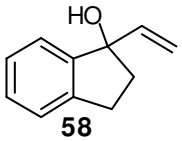
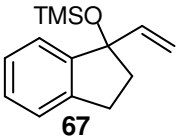
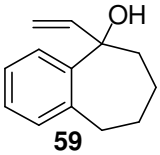
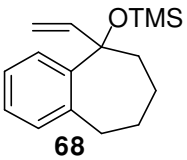
A razão diastereoisomérica de **66a** e **66b** foi determinada pela razão das integrais dos grupos TMS, bem como dos grupos metilas no espectro de RMN de ^{1}H.

Para aumentar o escopo da reação de expansão de anel, resolveu-se transformar o álcool alílico **48** em seu derivado éter metílico **69**. O procedimento de preparação usado foi a adição de iodeto de metila a uma solução de **48** em DMSO e KOH (Esquema 11).[51]



Esquema 11

Tabela 2: Reação de proteção de alcoóis terciários alílicos utilizando HMDS/I_2

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	 **48**	 **34**	99%[a]
2	 **54**	 **63**	96%[a]
3	 **55**	 **64**	decomposição[a] 93%[b]
4	 **56**	 **65**	97%[a]
5	 **57a** 3 : 2  **57b**	 **66a** 3 : 2  **66b**	97%[a]
6	 **58**	 **67**	45%[a] 92%[b]
7	 **59**	 **68**	90%[a]

a) adição de 0,8 equiv. de HMDS à solução do substrato e 1,0 mol% I_2 em CH_2Cl_2, t.a., 20 min.
b) adição do substrato à solução de 0,8 equiv. de HMDS e 1,0 mol% I_2 em CH_2Cl_2, t.a., 20 min.

1.3.1.2. Caracterização de alcoóis alílicos e derivados

Os álcoóis terciários alílicos **48**, **54**-**60** possuem como sinal característico no espectro de RMN de ^{1}H o duplo dubleto entre 6,0 e 6,3 ppm com constantes de acoplamento de aproximadamente 10,6 e 17,2 Hz correspondente ao hidrogênio interno do grupo vinila (H_a). De modo complementar, têm-se o duplo dubleto na região de 5,2 ppm (exceto **60**, 5,04 ppm) com constantes de acoplamento na ordem de 1,5 e 10,6 Hz referente ao hidrogênio terminal (H_b) *cis* ao hidrogênio interno do grupo vinila e o duplo dubleto próximo a 5,3 ppm (exceto **59**, 5,01 ppm) com constantes de acoplamento de 1,5 e 17,2 Hz relativo ao hidrogênio terminal (H_c) *trans* ao hidrogênio interno do grupo vinila (Figura 3).

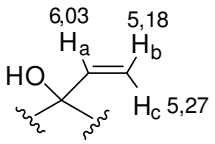


Figura 3: Atribuição dos principais sinais de RMN de ^{1}H do álcool alílico **48**

Os multipletos entre 1,3-3,2 ppm correspondem aos hidrogênios metilênicos do anel alifático (o hidrogênio do grupo OH do álcool está junto com esses sinais). Há ainda os multipletos na região próxima a 7,0-7,6 ppm relativos aos hidrogênios aromáticos, sendo que no caso dos alcoóis metoxilados **54** e **55**, esses hidrogênios estão mais protegidos, situando-se na faixa entre 6,6-7,0 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C confirmam as análises feitas nos espectros de RMN de ^{1}H mostrando o sinal do carbono carbinólico na região de 73 ppm e dos carbonos terminal e interno do grupo vinila, próximos a 113 e 145 ppm, respectivamente (Figura 4). Os sinais entre 126 e 140 ppm correspondem aos carbonos aromáticos, enquanto os sinais abaixo de 42 ppm referem-se ao carbonos metilênicos.

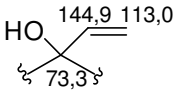


Figura 4: Atribuição dos principais sinais de RMN de ^{13}C do álcool alílico **48**.

Os éteres de silício terciários alílicos **34**, **63**-**68** guardam em comum os sinais característicos no espectro de RMN de ^{1}H como os duplos dubletos entre 5,0 e 5,3 ppm dos hidrogênios terminais do grupo vinila. Os hidrogênios terminais (H_b) *cis* ao hidrogênio interno do grupo vinila apresentam constantes de acoplamento na ordem de 1,3-1,9 e 9,8-10,8 Hz, enquanto os hidrogênios terminais (H_c) *trans* ao hidrogênio interno do grupo vinila mostram

constantes de acoplamento entre 1,3-1,9 e 16,9-17,6 Hz. Já o hidrogênio interno do grupo vinila (H_a) apresenta-se como um duplo dubleto na faixa de 6,0-6,3 ppm com constantes de acoplamento de 9,8-10,8 e 16,9-17,6 Hz (Figura 5).

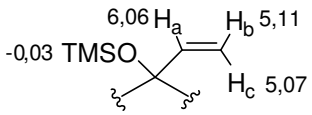


Figura 5: Atribuição dos principais sinais de RMN de ^1H do éter de silício **34**

Os hidrogênios do grupo trimetilsilila ficam próximos a 0 ppm e têm integral igual a 9 H. A presença desse grupo requer que o espectro seja obtido a partir de $CDCl_3$ sem padrão tetrametilsilano (TMS) e que o espectro seja referenciado pelo sinal do $CHCl_3$. Verifica-se também a ausência do hidrogênio do grupo OH do álcool.

Como mencionado anteriormente, os alcoóis protegidos **66a** e **66b** se apresentam como uma mistura de diastereoisômeros, e por isso os hidrogênios do grupo vinila, assim como os demais, aparecem duplicados. Dessa maneira, os hidrogênios terminais *cis* (H_b), foram determinados como sendo o duplo dubleto em 5,10 ppm (H_b majoritário) para o isômero majoritário e o duplo dubleto em 5,13 ppm (H_c minoritário) para o isômero minoritário. Do mesmo modo, os hidrogênios terminais *trans* (H_c) cujos duplos dubletos estão em 5,03 ppm (H_c majoritário) e 5,05 ppm (H_c minoritário) correspondem aos isômeros majoritários e minoritários, respectivamente. Já os hidrogênios internos vinílicos (H_a) foram determinados como 6,06 ppm para o derivado sililado majoritário (H_a majoritário) e 6,09 ppm para o minoritário (H_a minoritário). Deve-se destacar os sinais referentes aos grupos trimetilsilila e metila, cujas integrais revelam a relação diastereoisomérica do composto que foram ratificadas por cromatografia gasosa (Figura 6).

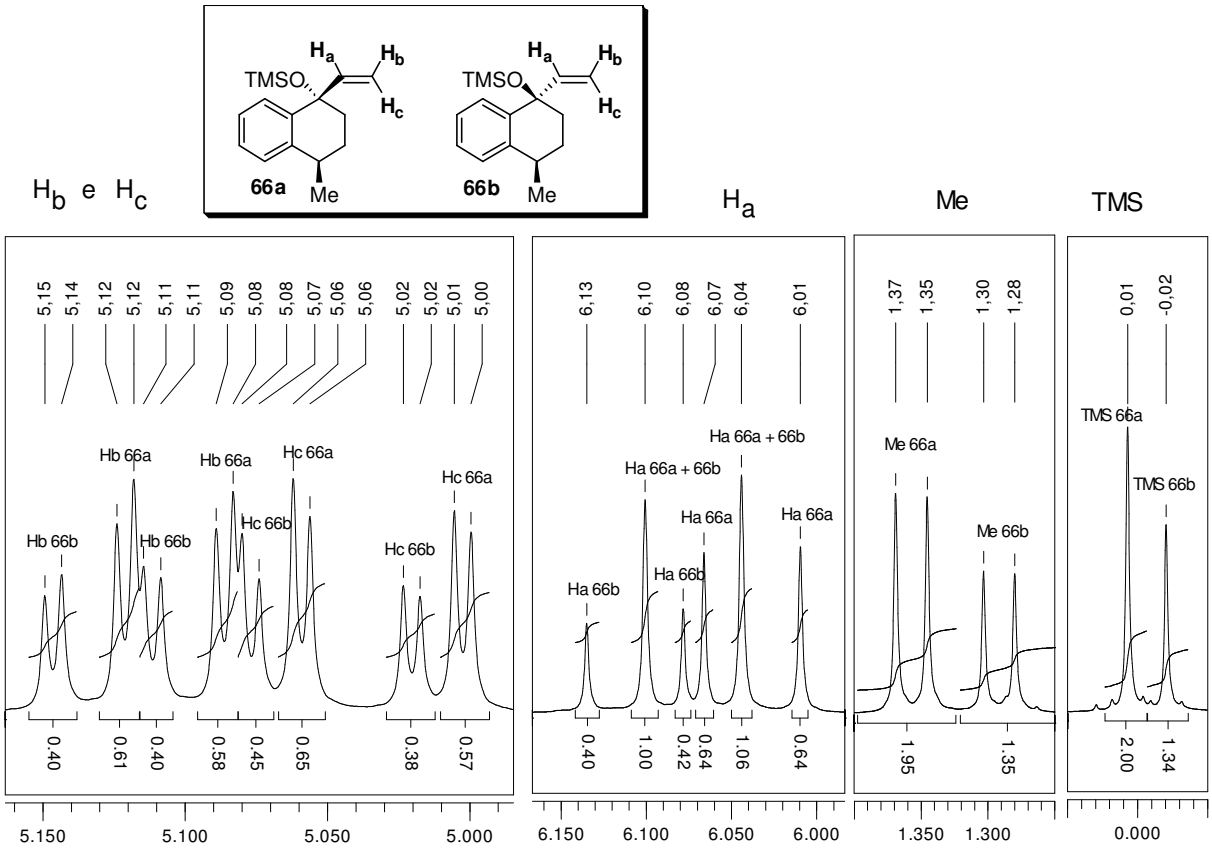


Figura 6: Atribuição dos principais sinais de RMN de ^{1}H de **66a** e **66b**

No espectro de RMN de ^{13}C, os éteres de silício **34**, **63**-**68** apresentam o sinal característico do carbono carbinólico na região de 73,5-81,3 ppm. Além disso, notam-se os sinais em 111,9-115,4 e 143,1-145,9 ppm, relativos aos carbonos terminal e interno do grupo vinila, respectivamente. Finalmente, verifica-se o sinal referente às metilas do grupo trimetilsilila com deslocamento químico da ordem de 1,9-2,7 ppm (Figura 7). Pode-se ver que estes mesmos sinais estão quase totalmente duplicados na mistura de **66a** e **66b**, com alguma exceção devido à coincidência de deslocamento químico.

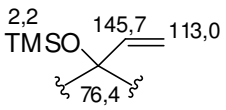


Figura 7: Atribuição dos principais sinais de RMN de ^{13}C dos éter de silício **34**

Os compostos **63** e **64** se distinguem dos demais pela presença adicional dos sinais do grupo metoxila em 3,79 e 3,78 ppm, respectivamente, no espectro de RMN de ^{1}H e ao redor de 55 ppm no espectro de RMN de ^{13}C.

O composto **65** exibe os sinais das metilas em 2,20 e 2,29 ppm no espectro de RMN de ^{1}H e 19,7 e 21,0 ppm no espectro de RMN de ^{13}C.

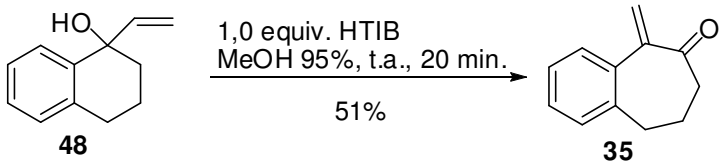
O espectro de IV dos alcoóis protegidos **34**, **63**-**68** mostram bandas características em 3062-3090 e 3009-3018 cm^{-1} correspondentes à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^2 e em 2930-2942, 2857-2868 e 2834-2839 cm^{-1} devido à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^3. Ademais, exibem também bandas de absorção em 1637-1639 cm^{-1} relativas à deformação axial da ligação C=C do grupo vinílico, em 754-755 cm^{-1} em decorrência da deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático. Já a ausência das bandas características da função álcool em 3300 cm^{-1} referentes à deformação axial da ligação OH indica a presença do grupo protetor de silício.

O éter metilíco **69** se distingue do álcool alílico **48** pela presença do grupo metoxila em 3,12 ppm no espectro de RMN de ^1H e 50,4 ppm no espectro de RMN de ^{13}C. Nota-se a ausência do grupo hidroxila e a presença da metoxila em 1073 cm^{-1} no espectro de IV.

1.3.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com iodo(III)

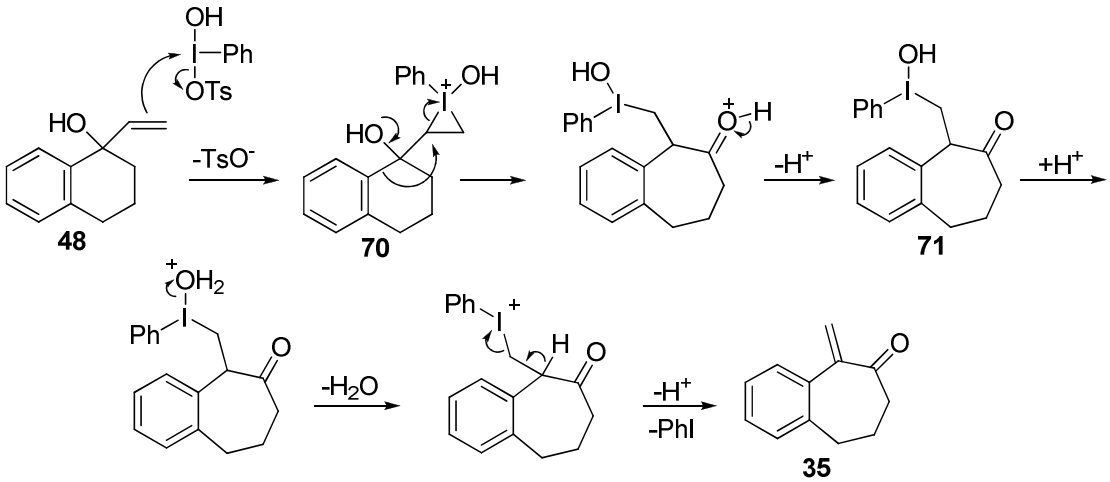
1.3.2.1. Oxidação de 48 com HTIB

O álcool **48** foi escolhido para os testes iniciais, devido a maior facilidade de rearranjo dos alcoóis alílicos benzílicos[20], maior disponibilidade e menor custo do reagente em relação aos demais envolvidos no projeto. A reação de **48** com 1,0 equivalente de HTIB em MeOH 95% a temperatura ambiente (condições reacionais de Koser, Esquema 5)[27] (Esquema 5) produziu a enona **35** em 51% de rendimento (Esquema 12).



Esquema 12

Uma proposta para a formação de **35** está indicada no Esquema 13. A porção olefínica de **48** se adiciona ao HTIB formando o iodônio **70**. Em seguida, acontece a migração da fenila, num rearranjo oxidativo auxiliado pelo par eletrônico da hidroxila, formando o iodano instável **71**. Finalmente, após a protonação de **71**, ocorreria a perda de água, seguida pela eliminação do hidrogênio benzílico e de iodobenzeno com a formação da enona **35**.



Esquema 13

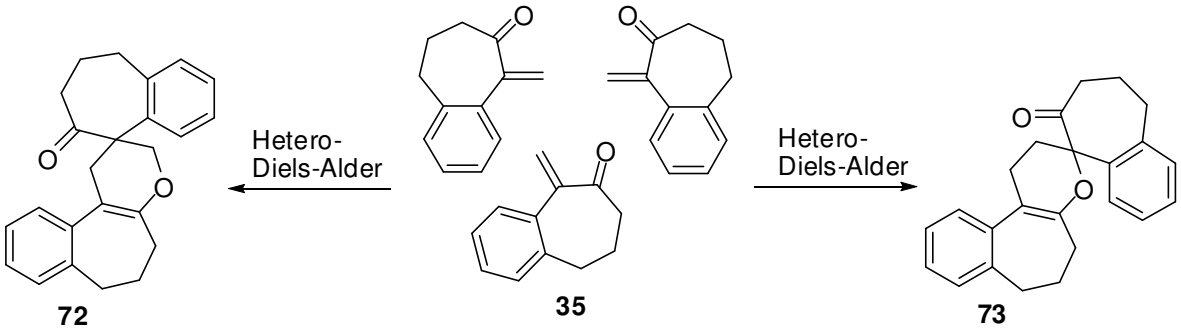
Entretanto, causou bastante surpresa ver que o espectro de RMN de ^{1}H do produto tinha mais sinais do que o esperado para a enona **35**, apesar da análise por cromatografia gasosa indicar a presença de um único composto e com boa pureza.

Verificou-se depois que era possível obter bons cristais por adição de hexanos ao produto bruto concentrado. A recristalização desse composto após coluna cromatográfica levou a um produto puro (aproximadamente 50% de rendimento partindo da enona) cujo espectro de RMN de ^{1}H não mostrava mais os sinais olefínicos esperados para a enona **35** e o espectro de RMN de ^{13}C mostrava quase o dobro de sinais esperados.

Suspeitando da formação de um dímero, foi efetuada uma análise de CG/MS, que apontou para a massa *m/z* 172 referente à massa da enona e não de um dímero. Utilizando a técnica de espectrometria de massas por ionização por electrospray em modo positivo (+)-IES-EM, na qual as condições experimentais são muito mais brandas que no CG/MS, foi revelado que o composto possuía a massa de *m/z* 367,1671 (calculado 367,1674 para $[C_{24}H_{24}O_2 + Na]^+$, 0,8 ppm) e 345,1854 (calculado 345,1854 para $[C_{24}H_{24}O_2 + H]^+$, 0,0 ppm) perfeitamente compatível com um dímero da enona.

Descobriu-se depois, que a formação do dímero ocorria espontaneamente quando a enona era concentrada das frações da coluna ou deixada simplesmente estocada na geladeira.

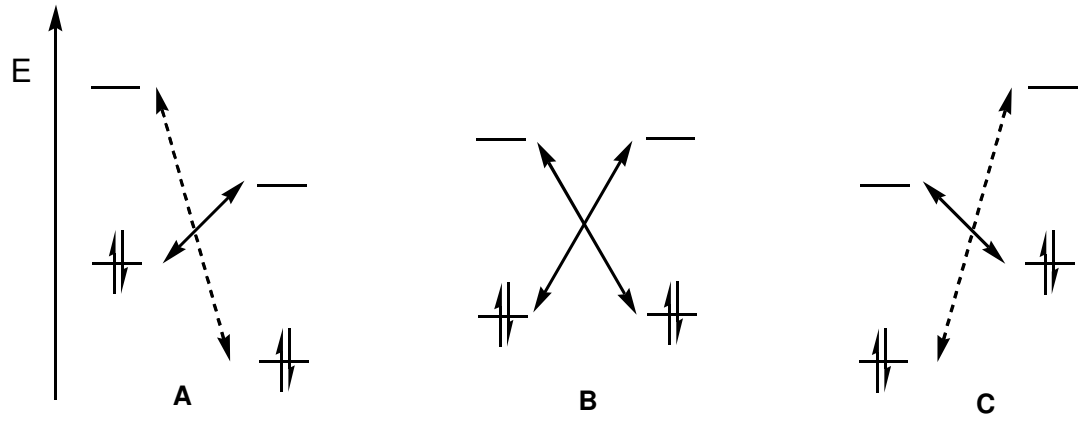
Imaginou-se, que possivelmente tratava-se de uma reação de hetero-Diels-Alder, onde o sistema conjugado de 4 elétrons π da enona (que atua como dieno) estaria interagindo com o sistema conjugado de 2 elétrons π da porção olefínica da outra molécula da enona (que atua como dienófilo), descrito como uma cicloadição [4+2]. Mas qual regioisômero teria sido formado? **72** ou **73** (Esquema 14)?



Esquema 14

Após vários experimentos de RMN 1D e 2D e de maneira mais conclusiva pela análise por difração de raios-X dos cristais do dímero, verificou-se que a estrutura **73** era a correta.

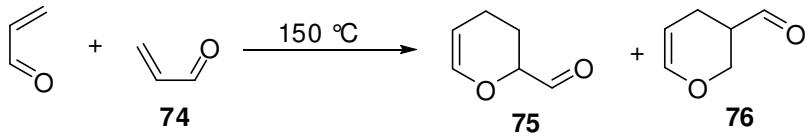
Essa reação de dimerização terminou por introduzir um pouco mais de complexidade ao trabalho. Para entender como se dá a regiosseletividade da reação de hetero-Diels-Alder, é preciso saber se é uma reação de Diels-Alder do tipo normal (tipo A - Esquema 15) ou de demanda inversa de elétrons (tipo C).[52]



Esquema 15

Como o dieno e o dienófilo são ambos provenientes da mesma enona, eles possuem a mesma energia e consequentemente tem energias de HOMO e LUMO iguais conforme reação do tipo B (Esquema 15). Assim, a abordagem dessa reação de Diels-Alder pelos modelos clássicos torna-se imponderável, isto porque as simplificações das funções de Hückel de reações de Diels-Alder diretas (tipo A) e com demanda inversa de elétrons (tipo C) deixam de ser aplicáveis.[52]

Sendo assim, buscou-se um melhor entendimento da reação em modelos teóricos. Segundo Bachler e Mark, sabe-se que a acroleína dimeriza a 150 °C formando o regioisômero **75** exclusivamente e vários modelos foram sugeridos para tentar explicar essa grande regiosseletividade sendo que muitos se contradiziam (Esquema 16).[53]



Esquema 16

Os autores abordaram o problema realizando cálculos teóricos baseado na teoria de perturbação intermolecular (Hartree-Fock ou Self-Consistent Field) parametrizado no método semi-empírico CNDO/2.

Os cálculos de ΔE demonstraram que as duas moléculas de acroleína estariam numa conformação s-*cis* e deveriam interagir em uma adição endo, respeitando a regra geral de cicloadição [4+2] com expressiva preferência pelo isômero **75** (Figura 8).

A decomposição dos termos de ΔE revelou que a reação é determinada pela interação intermolecular de orbitais e que as contribuições eletrostáticas são praticamente desprezíveis. Além disso, a interação entre os átomos terminais indica uma formação de

ligação de modo não simétrico, sendo que a ligação 1-1' deve se formar mais rapidamente que 4-2' e que as interações secundárias não são predominantes.

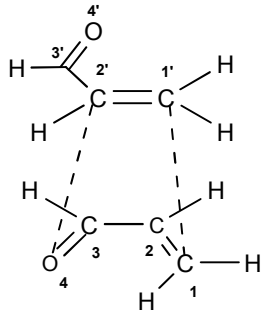
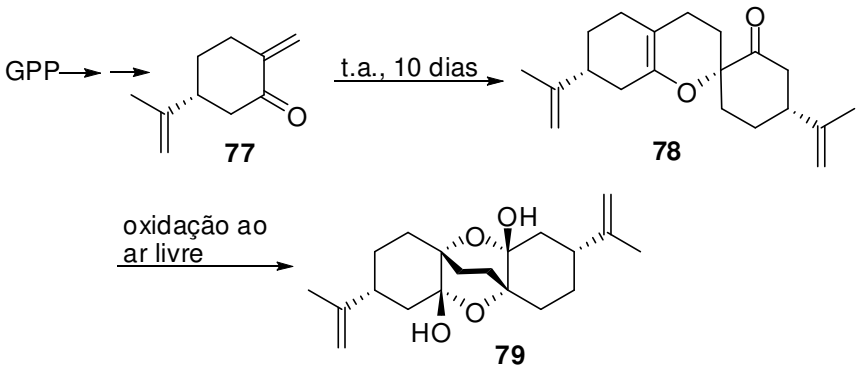


Figura 8: Representação da dimerização da acroleína

Apesar da dimerização da acroleína ocorrer a 150 °C, a enona **35** dimeriza a temperatura ambiente, provavelmente porque a enona esta fixa na conformação s-*cis*, diminuindo substancialmente a energia de ativação do intermediário reacional.

Reações de dimerização de enonas exocíclicas já foram descritas na literatura.[54-61] Em um exemplo, a enona **77** se converteu no composto oxa-espiro **78**, simplesmente deixando o composto em repouso por 10 dias à temperatura ambiente. Finalmente, após exposição ao ar **78** foi oxidado ao Cimbodiacetal **79**, que é um substância isolada do *Cymbopogon martinii* (uma gramínea da família do capim-limão) (Esquema 17).[62,63]

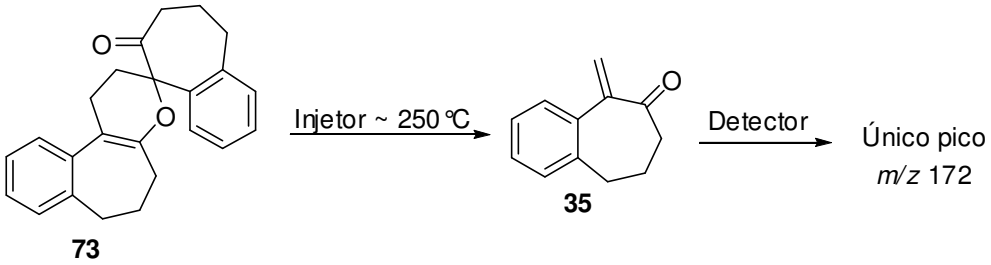


Esquema 17

A estrutura oxa-espiro do dímero é encontrado também em intermediários avançados de óleos essenciais (fragrâncias)[63] e compostos com propriedades anti-maláriais[62], dentre outras substâncias naturais com atividade biológica importante.

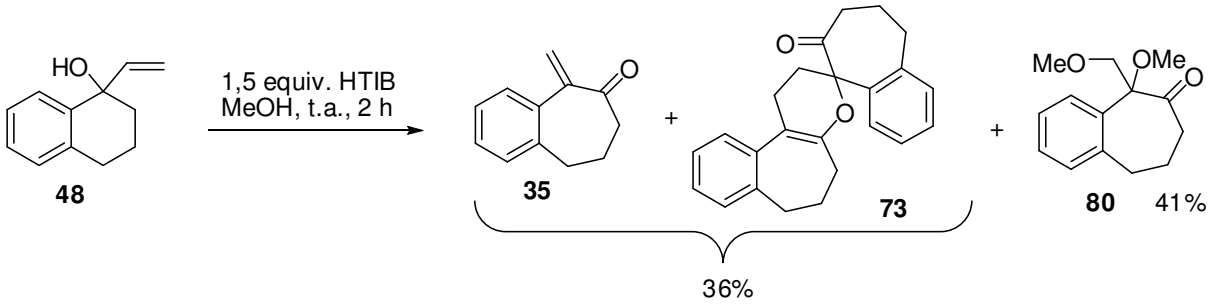
A reação de cicloadição é exotérmica e favorecida a baixas temperaturas, mas geralmente requerem um moderado aquecimento para contornar a energia de ativação. Entretanto, se o aquecimento for excessivo pode ocorrer uma reação inversa, conhecida

como retro hetero-Diels-Alder.[64] Logo, o sinal do íon molecular *m/z* 172 encontrado no espectro de massas obtido por impacto eletrônico via CG/MS deve ser resultado de uma reação do tipo retro hetero-Diels-Alder. Essa reação deve acontecer quando a amostra atinge o injetor do cromatógrafo que apresenta elevadas temperaturas, o que não ocorre nas brandas condições de ionização por electrospray (ESI-MS), que revela a massa real do dímero (Esquema 18).



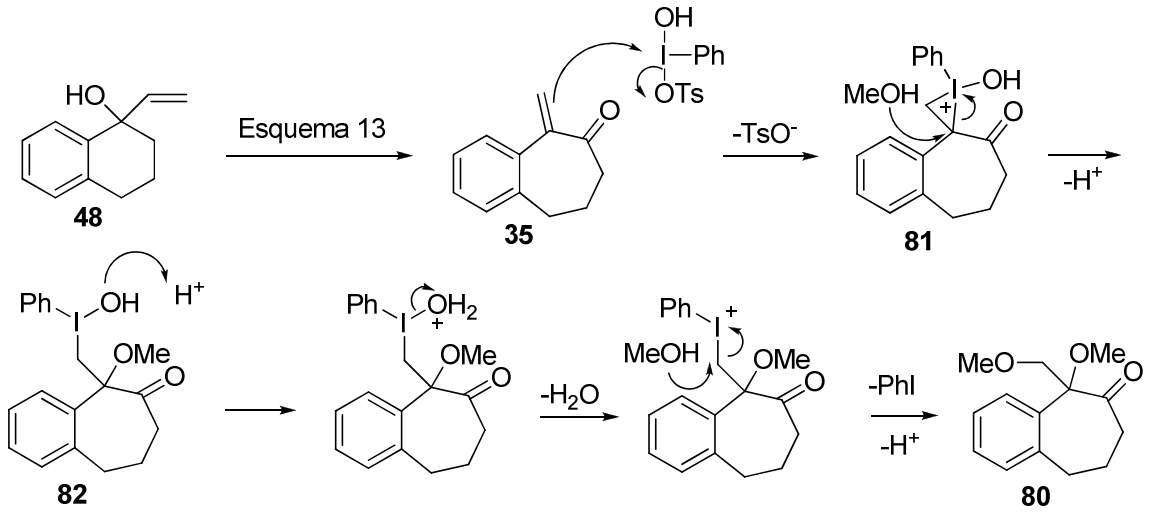
Esquema 18

Numa tentativa de melhorar o rendimento da reação de expansão de anel de **48** foi aumentada a quantidade de HTIB para 1,5 equivalentes. Entretanto, isso terminou levando a uma diminuição no rendimento da enona/dímero para 36% e no surgimento de **80** em 41% (Esquema 19).



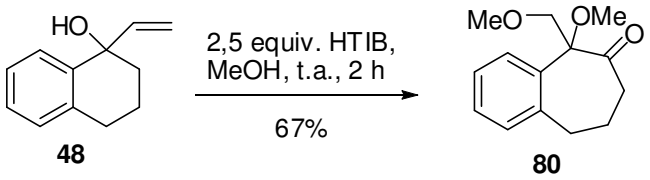
Esquema 19

Esta cetona **80** se trata de um derivado dimetoxilado da enona formada. É provável que **80** seja formado por uma reação tandem de expansão de anel acompanhada de adição eletrofílica à dupla ligação. Assim, o HTIB estaria se adicionando à enona **35** gerada *in situ*, formando o iodônio **81** que sofreria um ataque do MeOH produzindo o iodônio alquílico instável **82**. Após protonação de **82** e perda de água, haveria uma reação de substituição pela metoxila formando **80** (Esquema 20).



Esquema 20

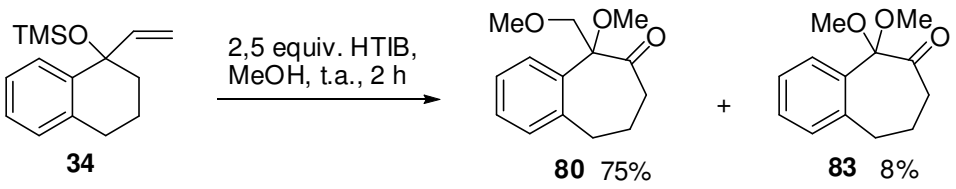
Baseado nesta suposição, presumiu-se que a adição de pelo menos 2,0 equivalentes de HTIB levaria apenas ao produto dimetoxilado, o que foi realmente constatado obtendo-se **80** com rendimento de 67%, para a reação de expansão de anel de **48** efetuada à temperatura ambiente (Esquema 21).



Esquema 21

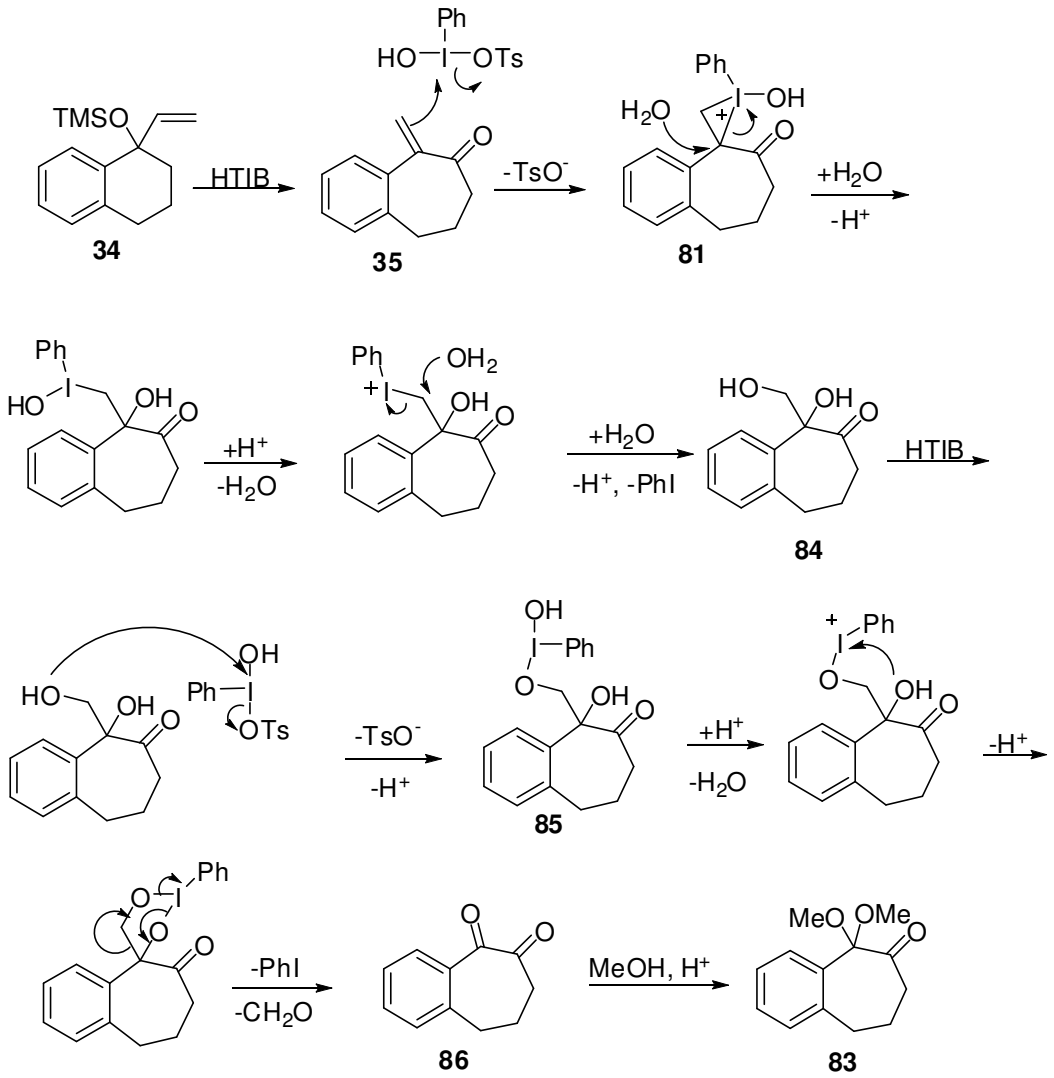
1.3.2.2. Oxidação de 34 com HTIB

Do mesmo modo que Kim e Uh conseguiram uma melhora no rendimento pela proteção do álcool alílico **48**, resolveu-se incluir essa modificação nas reações de expansão de anel com HTIB. Assim, o álcool protegido **34** foi submetido à oxidação com 2,5 equivalentes de HTIB nas mesmas condições empregadas para **48**, levando a um aumento de rendimento para a formação de **80** (Esquema 22).



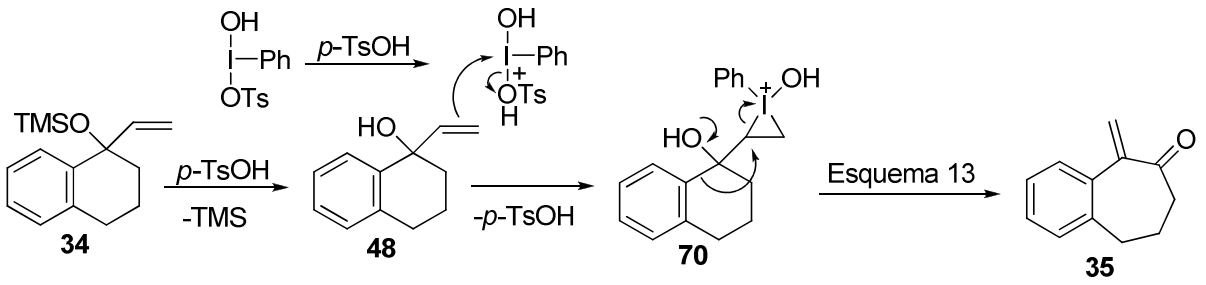
Esquema 22

Porém, além da α,α-metóxi-metoximetil-cetona **80**, também foi verificada a presença do acetal **83**, em pequena quantidade, cuja formação se deve provavelmente a uma reação dominó, na qual o iodo(III) atacaria a ligação dupla da enona **35**. Em seguida, a água (ao invés do solvente) faria a solvólise do iodônio **81**. A posterior substituição do grupo de I(III) pela água, termina gerando a α,α-hidróxi-hidroximetil-cetona **84**. O HTIB pode trocar o grupo tosila pela hidroxila da di-hidróxi-cetona **84** formando o iodano **85**. Após protonação e saída de água, a hidroxila remanescente atacaria o iodo hipervalente. Em seguida, ocorre a clivagem oxidativa produzindo a α,β-benzotropolona **86**, que se converte no acetal **83** (Esquema 23).[65-69]



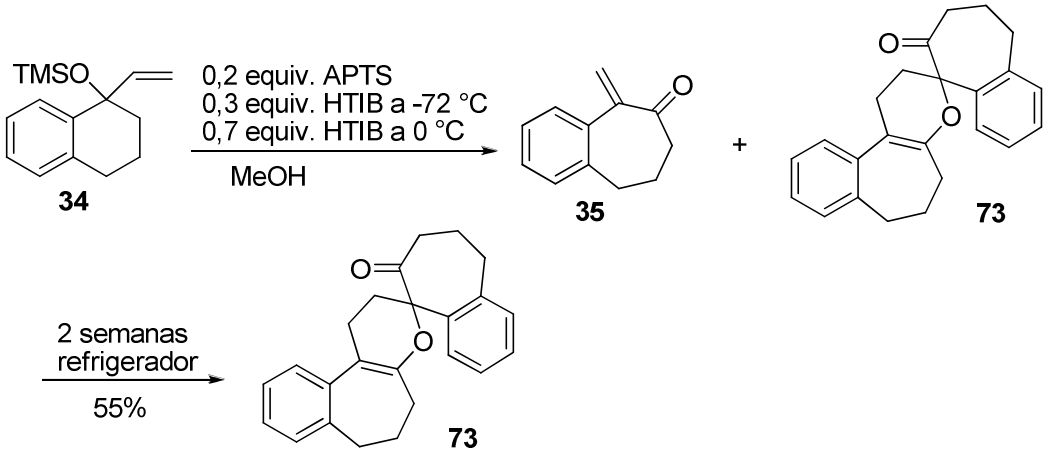
Esquema 23

Ao realizar as reações de expansão de anel com HTIB percebia-se um fato intrigante. A reação sempre seguia lentamente nas primeiras adições de HTIB e ia se tornando cada vez mais rápida a cada adição do reagente. Após uma análise mais aprofundada sobre o provável mecanismo da reação de expansão de anel, cogitou-se que a reação poderia ser um processo autocatalítico catalisado por ácido. Assim devido ao fato do ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) ser gerado como um dos sub-produtos da reação, este poderia atuar como um catalisador na ativação do HTIB (Esquema 24).



Esquema 24

Decidiu-se, então, adicionar 20 mol% do APTS a baixa temperatura (-72 °C) à reação de expansão de anel de **34** para obtenção do dímero **73**. Essa idéia revelou-se procedente e foi possível produzir **73** em 55% de rendimento com boa pureza, dispensando a necessidade de posterior recristalização. A baixa temperatura evita a formação de sub-produtos, enquanto o ácido promoveria uma ativação do HTIB possibilitando executar a reação a temperaturas mais baixas (Esquema 25).



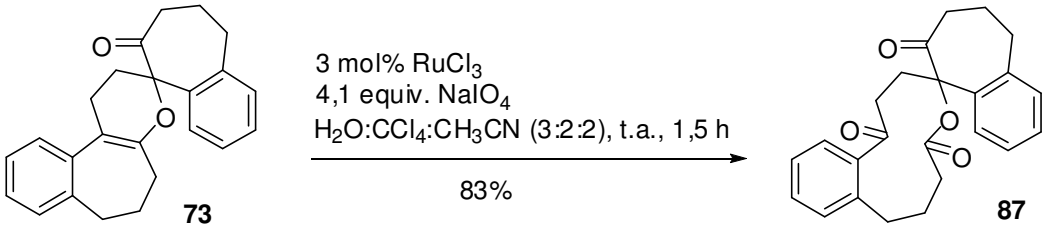
Esquema 25

As lactonas de anéis entre oito e onze átomos compõem um alvo sintético muito atraente, que tem demandado muitos esforços em sua obtenção. Isto porque esta estrutura está presente em vários compostos naturais com atividades biológicas importantes.[70-72] Além disso, os anéis de oito a 11 membros são os mais difíceis de serem preparados por ciclização devido aos fatores entrópicos e entálpicos inerentes a este tipo de reação.[8,71]

As reações de clivagem oxidativa de anéis fundidos catalisadas por rutênio(IV) podem ser uma alternativa para a preparação de macrocíclos.[73-75] Essas reações são de fácil execução e não são afetadas pelos problemas de ciclização.

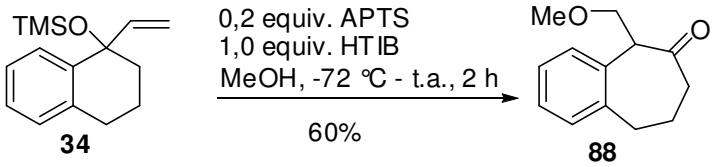
Olhando atentamente para a estrutura do dímero **73**, foi vislumbrado que a abertura da ligação dupla do anel heptênico levaria a uma cetolactona de 11 membros. Isso significa que se alcançaria uma estrutura de razoável complexidade num número reduzido de etapas

(4) e em bom rendimento. Utilizando as condições descritas por Mehta e Krishnamurthy[75] foi possível obter a cetolactona **87** em 83% de rendimento (Esquema 26). Fica evidenciado desse modo, que a metodologia de expansão de anel desenvolvida, pode ser usada de modo complementar na obtenção de ceto-lactonas de anéis de 11 membros.



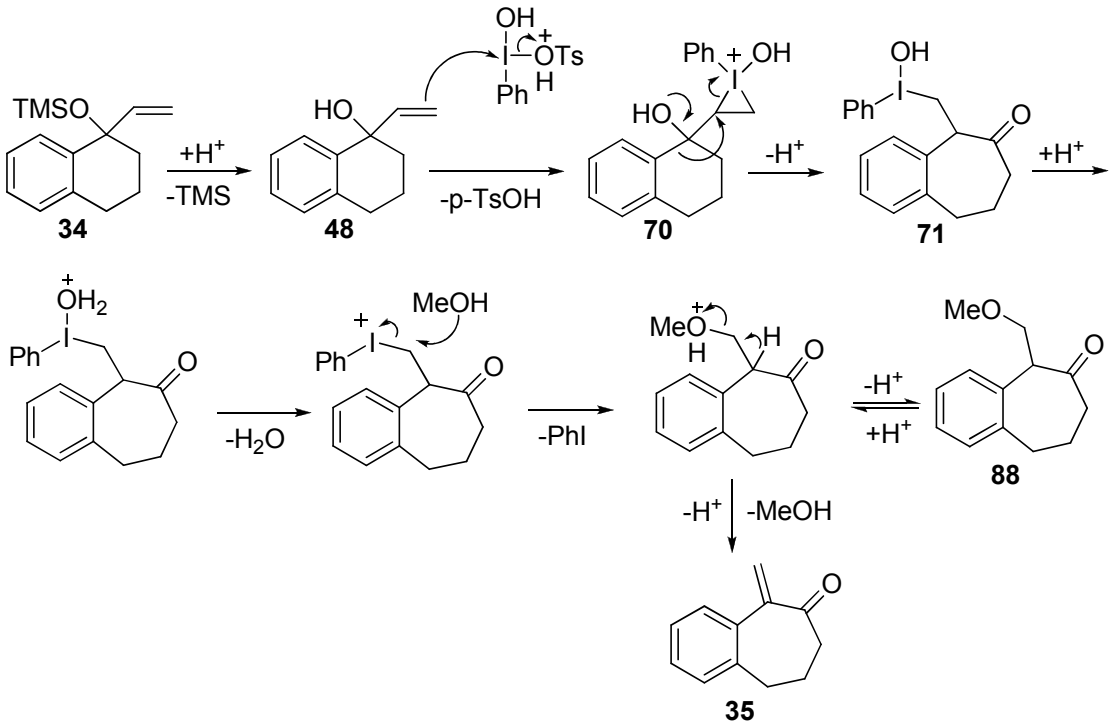
Esquema 26

A busca pela melhoria nas condições reacionais para obtenção do dímero **73**, terminou abrindo caminho para uma valiosa descoberta. Como as condições reacionais utilizando APTS são mais brandas que as condições utilizadas inicialmente, foi possível isolar o intermediário **88** da reação de expansão de anel utilizando 1,0 equivalente de HTIB. O novo composto obtido foi a cetona monometoxilada **88**, que também apresenta anel de 7 membros e representa uma parte essencial na proposta de mecanismo para a reação de expansão de anel (Esquema 27).



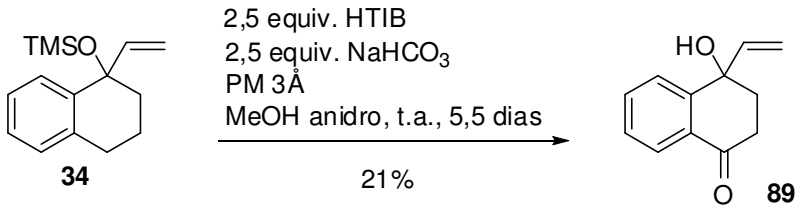
Esquema 27

O mecanismo da reação de expansão de anel proposto anteriormente pode ser complementado com o isolamento de **88**. Assim, ao invés de haver a eliminação do hidrogênio benzílico diretamente do intermediário formado pela saída de água do iodano **71** (Esquema 13), haveria a adição de MeOH à esse intermediário, formando **88**. O composto **88** poderia em seguida sofrer eliminação da metoxila catalisada por ácido, gerando a enona **35** (Esquema 28).



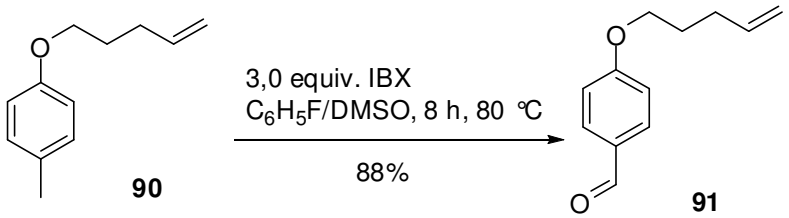
Esquema 28

Numa tentativa de minimizar o aparecimento do acetal **83**, tornando as condições reacionais mais anidras e menos ácidas, resolveu-se utilizar MeOH seco, peneira molecular e $NaHCO_3$. Contudo, esta modificação levou à formação de **89** após quase uma semana, em 21% de rendimento (Esquema 29). Apesar do baixo rendimento, essa reação teria uma boa aplicação por promover uma oxidação benzílica mantendo a ligação dupla intacta.



Esquema 29

Nicolaou e colaboradores descreveram que o ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) pode promover a oxidação benzílica de vários compostos aromáticos na presença de grupos funcionais nitrogenados, alcenos e ésteres, como em **90** levando ao aldeído **91** (Esquema 30).[76]



Esquema 30

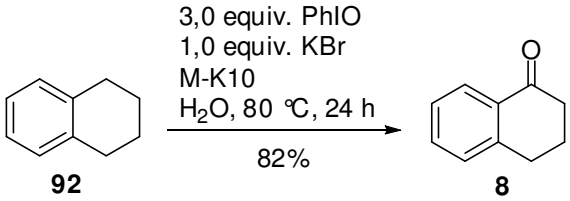
Supôs-se que poderia estar havendo uma desproporção do HTIB (reagente de I(III)) a iodilbenzeno (I(V)) (Esquema 31).[77] Assim o I(V) formado *in situ* poderia reagir com **34**, gerando a cetona **89** (Esquema 29).

$$2\ I(III) \longrightarrow I(V) + I(I)$$

Esquema 31

Para testar essa hipótese, foi preparado $PhIO_2$ e adicionado ao composto **34**, entretanto a reação não levou à formação do produto de oxidação benzílica.

Outra possibilidade seria que a reação estivesse ocorrendo com o HTIB via um mecanismo radicalar, de modo análogo ao relatado por Dohi et al na conversão de **92** a **8**.[78]



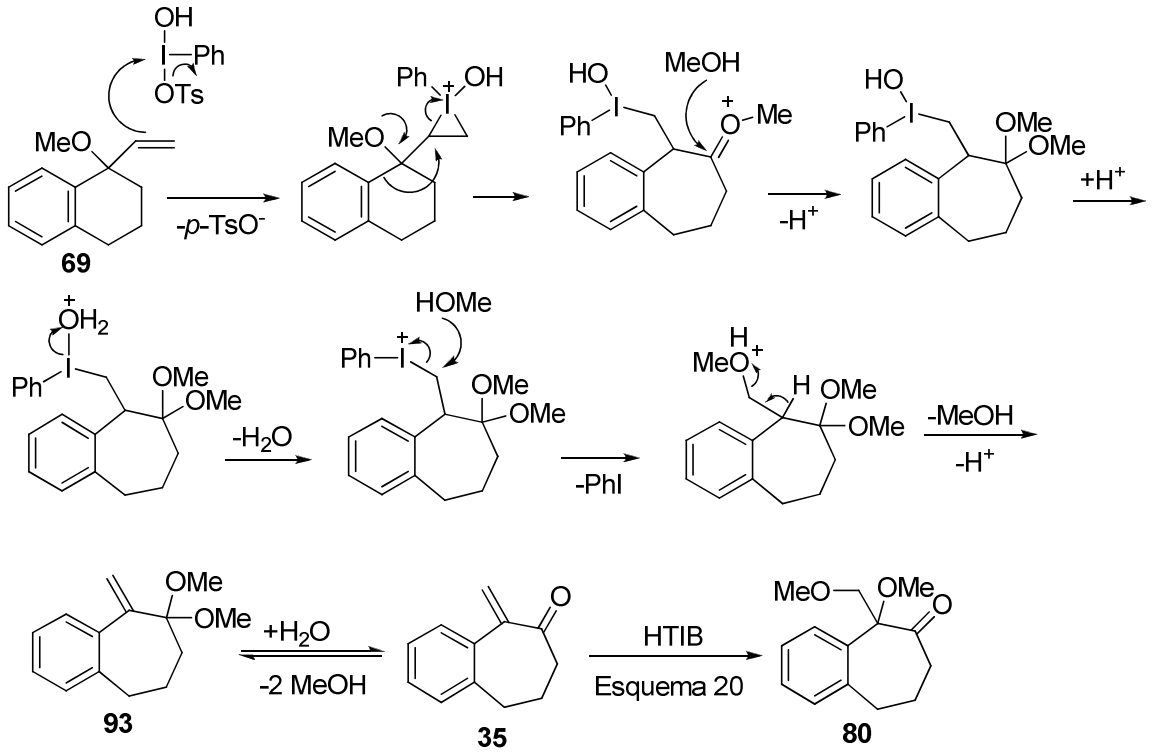
Esquema 32

Como a reação apresentava baixo rendimento e não se enquadrava no projeto inicial de reações de expansão de anel, resolveu-se não investir mais esforços nesta transformação. Entretanto, esse teste reforçou a idéia de que a reação de expansão de anel é catalisada por ácido, pois o $NaHCO_3$ deve estar sequestrando qualquer ácido formado, impedindo que o rearranjo oxidativo ocorra.

1.3.2.3. Oxidação de 69 com HTIB

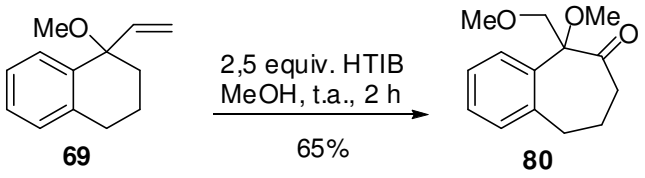
Para tornar a metodologia de expansão de anel mais geral, considerou-se o uso de éteres metílicos como substratos, pois a metilação de alcoóis como uma forma de proteção do grupo hidroxila é bastante usual em síntese orgânica.[79] Este grupo é bastante estável nas mais diversas condições reacionais. Ocorre, porém, que devido a esta grande estabilidade

nem sempre se pode fazer uso desse grupo de proteção, dado as condições drásticas para removê-lo posteriormente. Entretanto, segundo o mecanismo proposto para a reação de anel, não haveria problema algum em usar esse grupo protetor, pois a reação de expansão de anel resultaria no acetal **93**, que nada mais é que a enona **35** protegida. Este acetal poderia ser hidrolisado no meio, gerando a enona **35**, que seria novamente oxidada à α,α-metóxi-metoximetil-cetona **80** (Esquema 33).



Esquema 33

A reação seguiu o caminho esperado levando à α,α-metóxi-metoximetil-cetona **80**, em 65% de rendimento (Esquema 34).

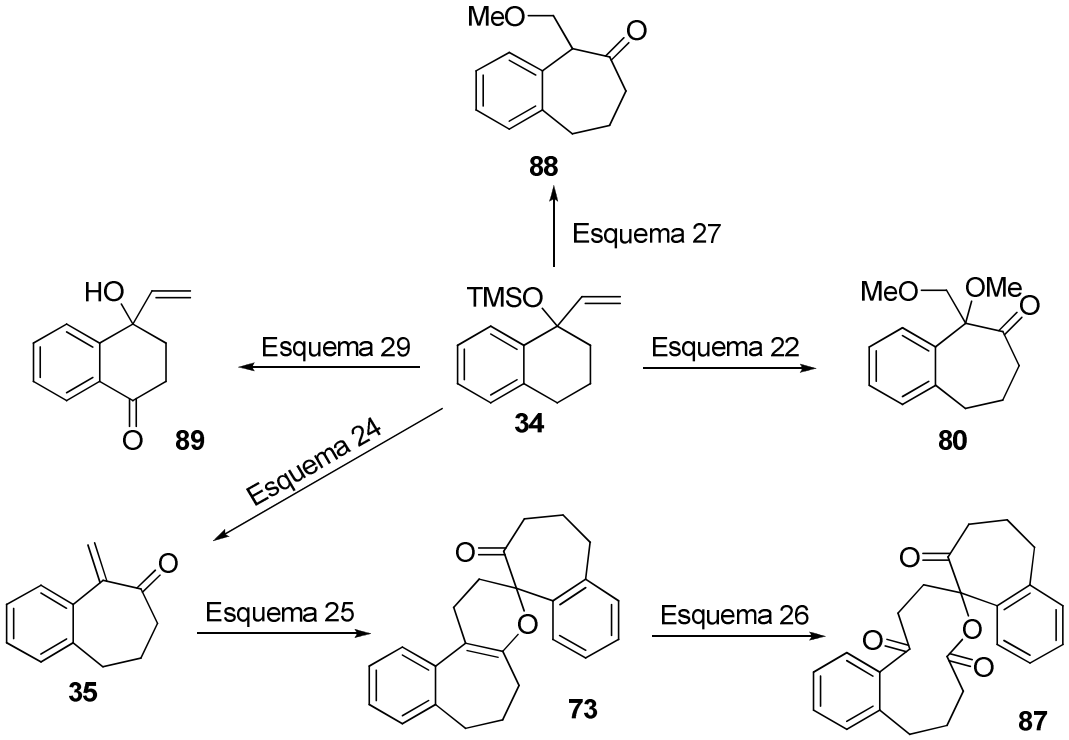


Esquema 34

1.3.2.4. Resumo das reações de oxidação de 34, 48 e 69 com HTIB

A reação de iodo(III) com **48** e seus derivados protegidos **34** e **69** forneceu 4 diferentes produtos (**73**, **80**, **88** e **89**), somente variando as condições reacionais

empregadas. Além disso, o composto **73** pode ser transformado na lactona de anel médio **87** em uma etapa com bom rendimento (Esquema 35). Isso demonstra a versatilidade e simplicidade da reação de expansão de anel de 1-vinil-1-cicloalcanóis com HTIB.



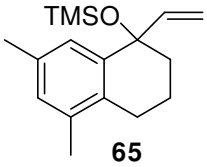
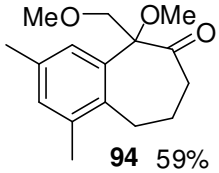
Esquema 35

1.3.2.5. Oxidação dos diferentes alcoóis alílicos e derivados sililados com HTIB

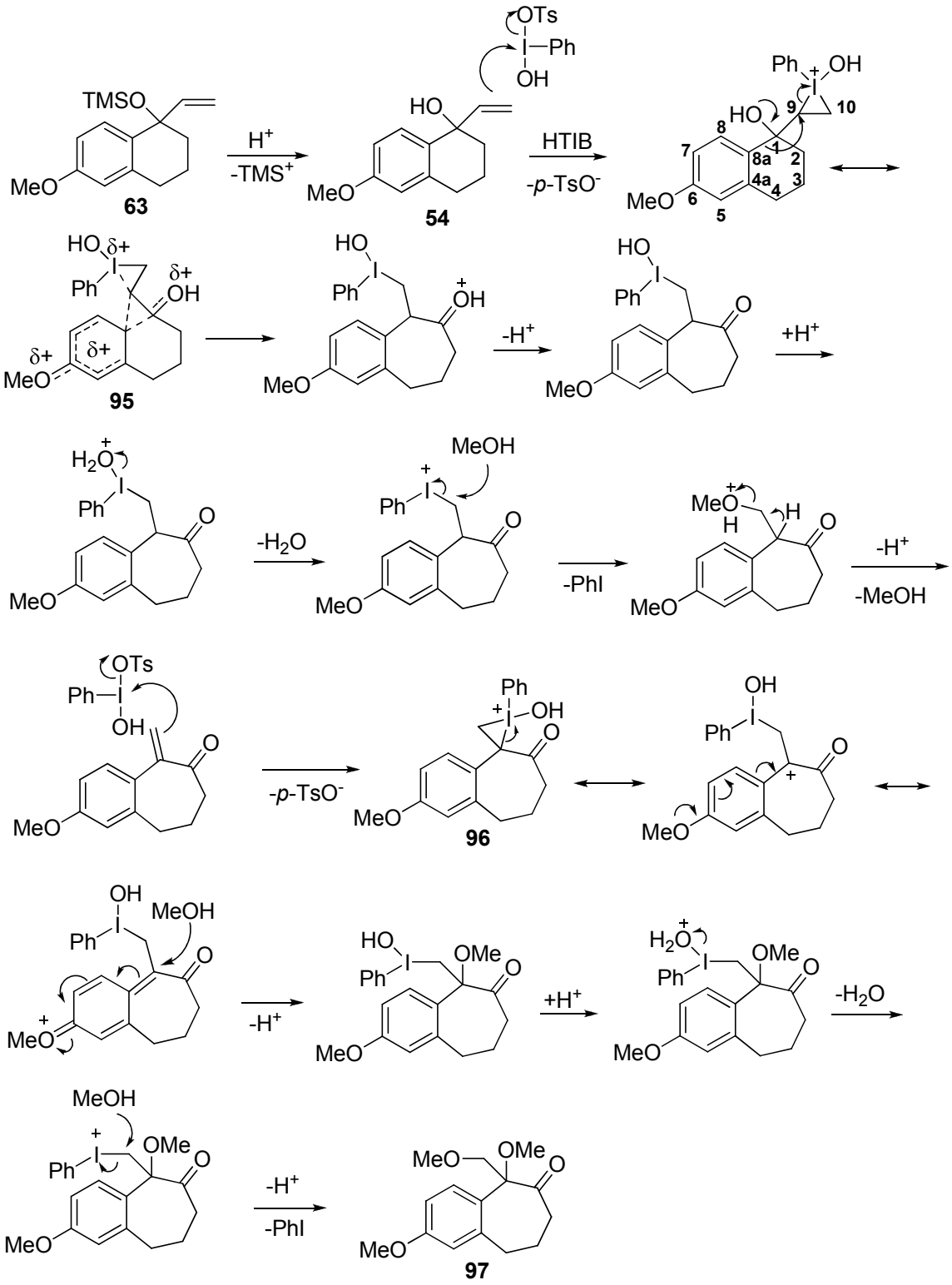
Os resultados obtidos com **48** e **34** estimularam a expandir o escopo da metodologia e outros substratos foram submetidos à reação de expansão de anel. Optou-se pela reação utilizando 2,5 equivalentes de HTIB devido ao maior rendimento obtido, facilidade de purificação e menor tempo para obtenção do produto final.

Para verificar o efeito da introdução de grupos metila no anel aromático foi empregado o álcool protegido **65**, que levou à formação da α,α-metóxi-metoximetil-cetona **94** em 59% (Tabela 3, Entrada 1). Percebeu-se, visualmente, uma certa decomposição do material de partida durante as adições de HTIB. Assim, decidiu-se efetuar as adições a 0 °C. A reação manteve boa velocidade sem decomposição apreciável do reagente, fornecendo o produto em um rendimento maior (Entrada 2). Em seguida testou-se a adição de 20 mol% de APTS a baixa temperatura (-72 °C) à reação de expansão de anel de **65**, e deixando-se atingir a temperatura ambiente (Entrada 3). A melhora no rendimento não foi considerável, mas essa condição traz como vantagem uma pureza maior do produto de expansão de anel **94** e a possibilidade do reagente de iodo hipervalente ser adicionado de uma só vez, evitando a laboriosa adição lenta do reagente.

Tabela 3: Reação de **65** com 2,5 equivalentes de HTIB

Entrada	Substrato	Condições	Produto (rendimento)
1	 **65**	2,5 equiv. HTIB, MeOH, t.a., 2 h	 **94** 59%
2	**65**	2,5 equiv. HTIB, MeOH, 0 °C, 2 h	**94** (69%)
3	**65**	2,5 equiv. HTIB, 20 mol% APTS, MeOH, -72 °C - t.a., 2 h	**94** (72%)

Durante a expansão de anel a ligação 1-8a é parcialmente rompida com a formação parcial de uma ligação 8a-9. Desse modo, a presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático aumenta a aptidão migratória de C.8a. Esperava-se que o álcool protegido **63** reagisse com maior facilidade devido à presença do grupo metoxila na posição 6, pois como **95** apresenta uma metoxila na posição 6, este é capaz de uma estabilização adicional da carga positiva melhorando a capacidade migratória e por conseguinte a reação de expansão (Esquema 36).

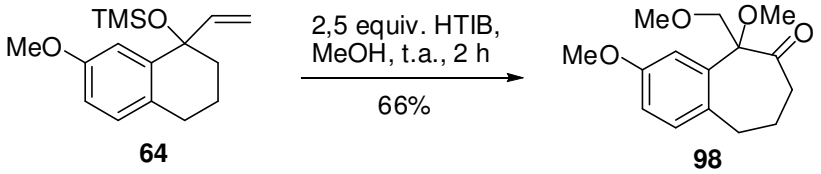


Esquema 36

O efeito de estabilização pode ser exercido na reação subsequente. Desse modo o HTIB pode atacar a dupla ligação da enona formada pela expansão de anel gerando **96**. O iodônio **96** pode ser estabilizado pelas suas formas canônicas, evidenciando o efeito da metoxila em uma estabilização adicional que deve auxiliar a promover a reação de adição. De modo contrário, a presença da metoxila na posição 7 em **64** apresentaria efeito indutivo

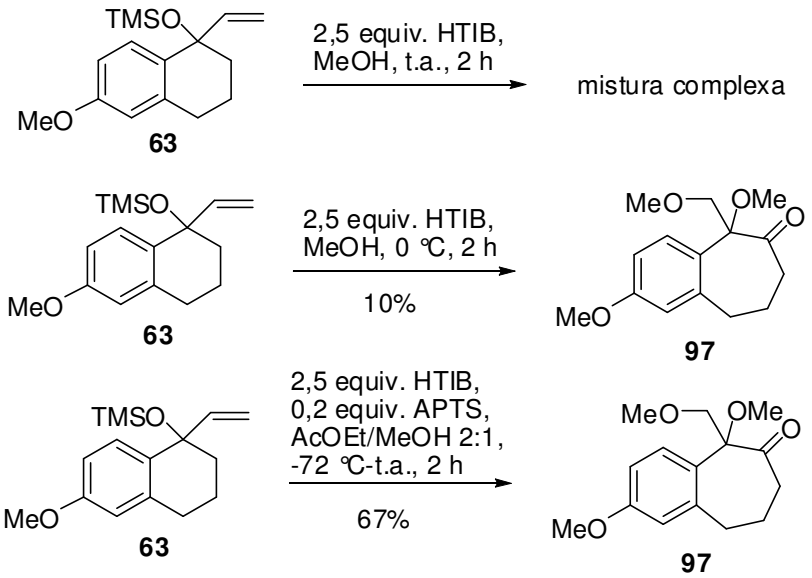
(-I) negativo, o que deveria diminuir a capacidade migratória do grupo arila, diminuindo a reatividade de **64** frente a reação de expansão de anel.[80]

Contudo, verificou-se que a reação de **64** com HTIB à temperatura ambiente produziu **98** em 66% de rendimento (Esquema 37), enquanto **63** nas mesmas condições reacionais, levou a uma mistura complexa (Esquema 38).



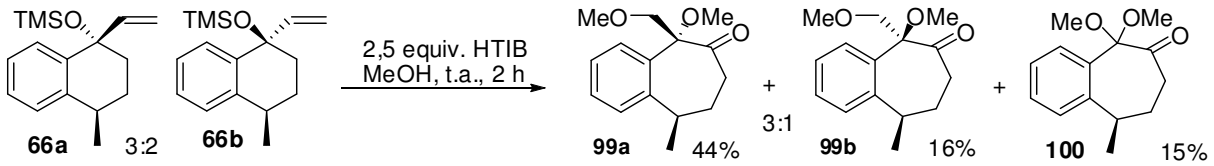
Esquema 37

Diminuindo a temperatura da reação de expansão de **63** para 0 °C foi possível isolar **97**, contudo em apenas 10% de rendimento. Este baixo rendimento, provavelmente, não se deva à contribuição eletrônica, mas à sua inusitada insolubilidade no meio reacional. Isso foi constatado pela formação de precipitado enquanto se adicionava HTIB, o que pode ter dificultado o andamento da reação, devido ao meio estar heterogêneo. Verificou-se, ao realizar a análise por cromatografia em camada delgada (CCD), que a alíquota extraída da reação era bem solúvel em acetato de etila. Resolveu-se adicionar este solvente à reação, pois poderia solubilizar melhor o substrato e provavelmente não contribuiria para a formação de produtos paralelos. Deste modo, a reação forneceu **97** em 67% de rendimento (Esquema 38), empregando-se em conjunto com a condição catalisada por APTS.



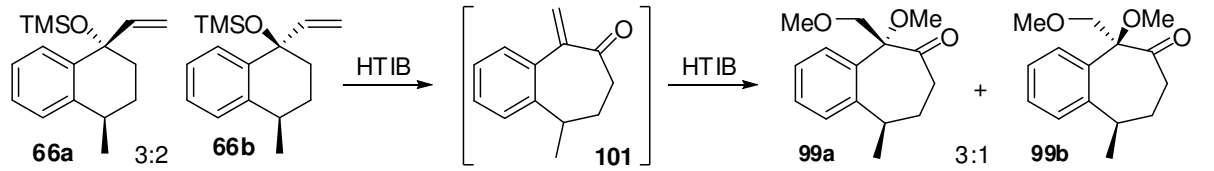
Esquema 38

Ao partir para a obtenção das α,α-metóxi-metoximetil-cetonas **99a** e **99b**, tinha-se em mente um desafio adicional, já que a determinação da configuração relativa do produto teria que ser estabelecida. Como esperado, a reação produziu um par de diastereoisômeros (**99a** e **99b**) em 44% e 16% de rendimento, cuja separação foi possível por cromatografia em coluna em sílica gel. Também foi detectada a presença do acetal **100** em 15% de rendimento (Esquema 39).



Esquema 39

Apesar da reação de expansão ter partido da mistura de diastereoisômeros (3:2) dos éteres de silício **66a** e **66b**, isto não deve ter tido influência na relação diastereoisomérica do produto de expansão, pois a reação passa obrigatoriamente pela enona **101**. Na etapa de adição à dupla da enona, outro centro é criado, com a diastereosseletividade ditada apenas pela influência do grupo metila na adição de MeOH mediada por HTIB (Esquema 40).

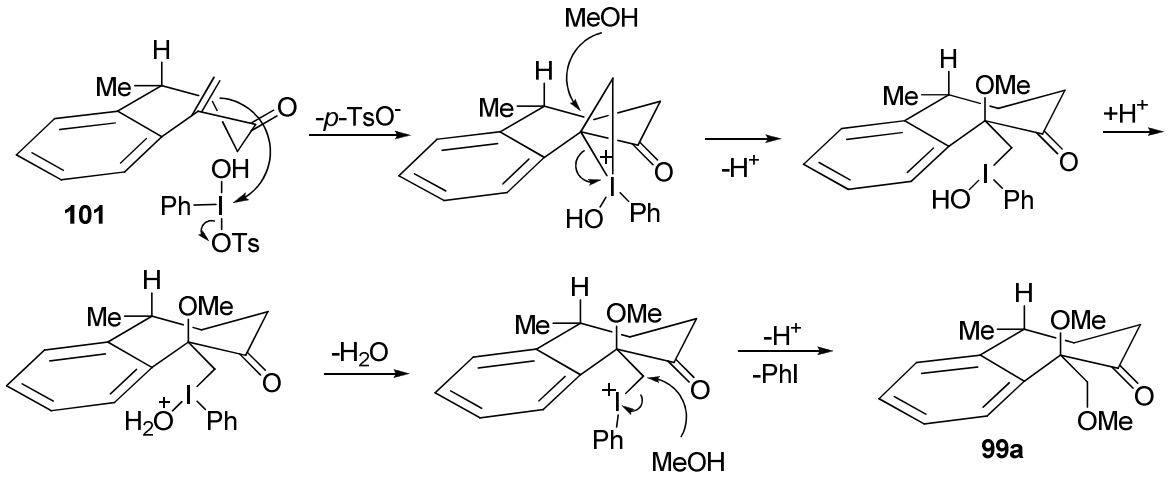


Esquema 40

Para a atribuição da estereoquímica de **99a** e **99b** foram realizados, inicialmente, alguns cálculos teóricos baseados em dinâmica molecular para prever a conformação da enona **101** e depois inferir qual face seria mais facilmente atacada pelo HTIB na etapa seguinte. Os resultados dos cálculos apontaram que **101** deve adotar uma conformação do tipo barco. Já o produto de adição **99a** deve assumir uma conformação do tipo cadeira com a metoxila na posição pseudo-axial, de modo análogo ao relatado no trabalho de Menard e St. Jacques. Estes autores fizeram um estudo detalhado sobre conformações de benzociclo-heptanos, propondo que estes tendem a adotar uma conformação do tipo cadeira com alta energia de ativação para inversão.[81] Diferentemente de **99a**, os hidrogênios pseudo-axiais alicíclicos de **99b** enfrentariam uma maior interação estérica com o grupo metoximetila em pseudo-axial. Dessa maneira, o composto **99b** deve assumir uma configuração barco para aliviar esta tensão. Será visto adiante que essa atribuição, baseada nos cálculos teóricos, foi confirmada por RMN (p. 61).

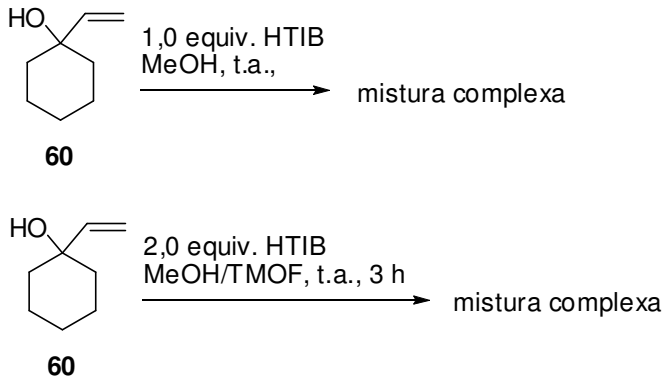
A conformação do tipo barco apresentada por **101** se deve, provavelmente, a um ganho energético obtido pela planarização do sistema π da enona na configuração barco, possibilitando um efeito de conjugação mais eficiente. Em seguida, o ataque do volumoso reagente de iodo(III) deve acontecer preferencialmente pela face equatorial menos impedida, levando ao diastereoisômero majoritário **99a**, o qual tem o grupo metoximetila em *cis* à metila (Esquema 41). Provavelmente, após a etapa de adição, o intermediário adote uma conformação do tipo cadeira, pois o efeito compensatório de conjugação do sistema π deixa de existir.

Comparando-se a estrutura do fragmento benzociclo-heptanônico do dímero **73** determinado por difração de raio-X com as estruturas propostas para **99a**, observa-se grande similiaridade entre elas (Figura 12, p. 54). Essa informação adicional serve para dar suporte à hipótese da conformação ser do tipo cadeira em **99a**.



Esquema 41

Os alcoóis alílicos como **60** poderiam levar a cetonas alicíclicas de anel expandido pela reação com HTIB. Entretanto ao promover a expansão de anel do composto **60**, obteve-se apenas uma mistura complexa. Mesmo o uso de trimetil-ortoformiato $(CH_3O)_3CH$ (TMOF), que poderia estabilizar melhor o carbocátion incipiente, não levou à formação de produtos. Provavelmente devido à aptidão migratória de grupos alquila ser menor do que de um grupo arila, a reação de expansão de anel esteja ocorrendo muito lentamente dando lugar a outras reações paralelas. Possivelmente, com maiores alterações no procedimento a reação principal de expansão de anel possa ocorrer de maneira satisfatória levando aos produtos desejados.



Esquema 42

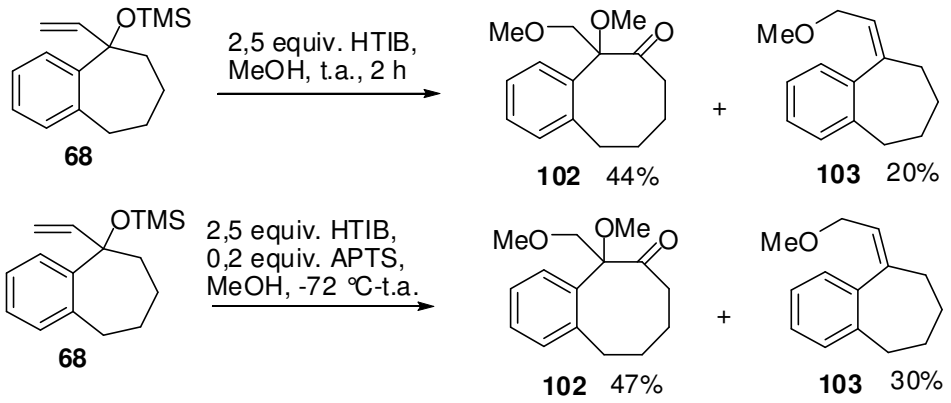
Na investigação do efeito do tamanho do anel nas reações de expansão foi escolhido o éter de trimetilsilila **68**, com anel de 7 membros. De modo complementar, foram também empregados o álcool alílico indânico **58** com anel de 5 membros e o seu derivado sililado **67** neste estudo.

A reação de **58** com HTIB levou a uma mistura complexa (Tabela 4, Entrada 1). Mesmo utilizando o derivado protegido **67** em diferentes condições, não foi possível obter o produto de expansão de anel (Entradas 2-5). Parece bastante provável que esses derivados indânicos sofram decomposição no meio reacional, não deixando tempo suficiente para que a reação de expansão de anel ocorra de maneira efetiva. Vale salientar que tanto o álcool protegido **67** como o álcool livre **58** são instáveis, sendo necessária uma imediata caracterização tão logo esses compostos são preparados.

Tabela 4: Reação de **58** e **67** com HTIB

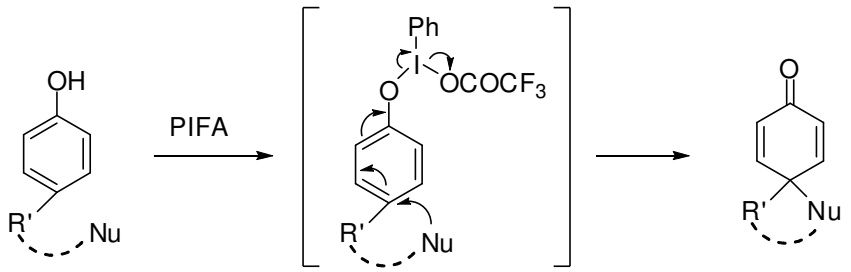
Entrada	Substrato	Condições	Resultado
1	HO **58**	2,5 equiv. HTIB, MeOH, t.a., 2 h	Mistura complexa
2	TMSO **67**	2,5 equiv. HTIB, MeOH, t.a., 2 h	Mistura complexa
3	**67**	1,0 equiv. HTIB, MeOH/TMOF, -40 °C - t.a., 3 h	Mistura complexa
4	**67**	1,1 equiv. HTIB, 20 mol% APTS, MeOH, -72 °C - t.a., 2,5 h	Mistura complexa
5	**67**	2,5 equiv. HTIB, 20 mol% APTS, MeOH, -72 °C - t.a., 5 h	Mistura complexa

Quando o análogo com anel de 7 membros **68** foi reagido com HTIB, obteve-se a dimetóxi-cetona **102** em 44% de rendimento, juntamente com o alceno **103** como único isômero, em rendimento de 20%. Empregando-se as condições com 20 mol% de APTS a baixa temperatura (-72 °C) obteve-se a um aumento de rendimento do alceno **103** para 30% (Esquema 43). Mas qual seria o mecanismo de formação do alceno **103** e a configuração da ligação dupla?



Esquema 43

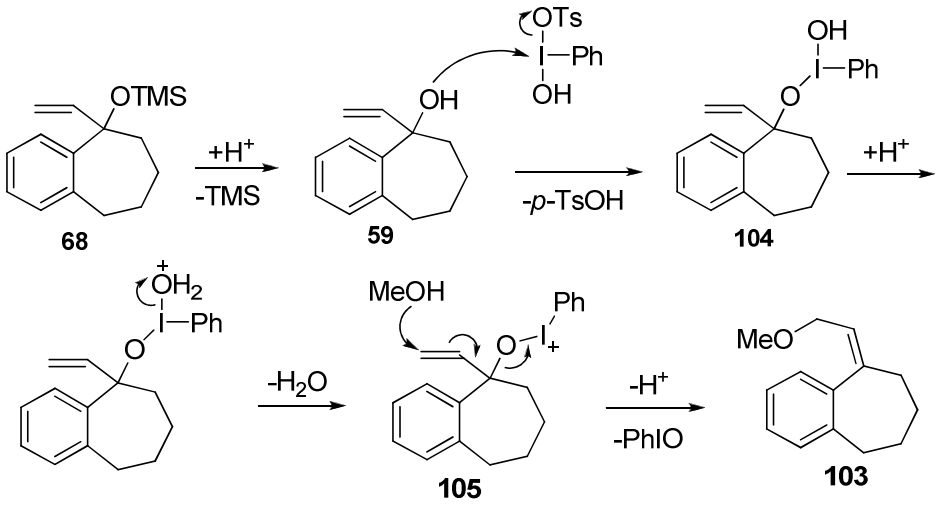
A formulação do mecanismo provável dessa reação se apoiou em uma série de artigos, que mostram a reação de compostos de I(III) com fenóis.[82-90] Num deles, Kita et al descrevem que PIFA reage com fenóis *p*-substituídos promovendo a formação de ciclo-hexadienonas-4,4-dissubstituídas, conforme Esquema 44.[90]



Esquema 44

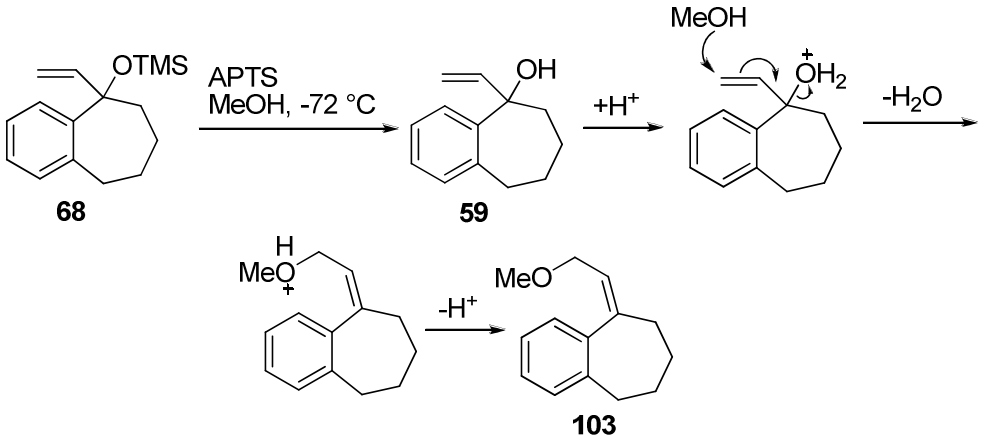
De modo análogo ao apresentado no Esquema 23 e no Esquema 44, o HTIB poderia realizar a mesma troca de ligantes com o álcool alílico **59** formado no meio pela desproteção de **68**. Com isso, seria gerado o iodano **104**, que após protonação e perda de água resultaria no intermediário **105**. O composto **105** sofreria adição da metoxila ao grupo vinila, fornecendo PhIO e o alceno **103**. O PhIO liberado poderia ser protonado e voltar a reagir com outra molécula de **59**. Assim, a formação de **103**, seria, possivelmente, uma reação do tipo S_N2' do solvente com o intermediário **105** iniciado por HTIB e catalisado por PhIO

(Esquema 45). Ademais, compostos de iodo(III) são conhecidos como excelente nucleófugos (super grupos de partida), dando respaldo a essa hipótese.[30,91,92]



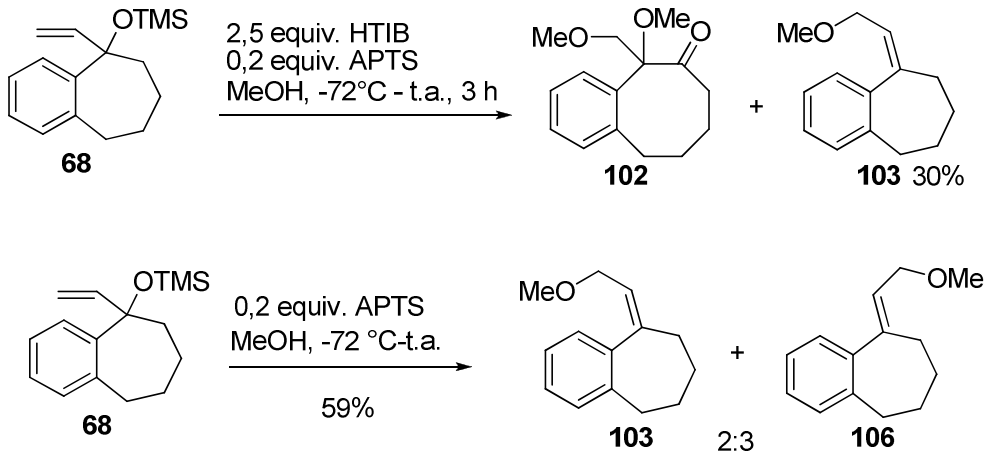
Esquema 45

Um outro mecanismo que parecia provável seria que a reação do tipo S_N2' do álcool alílico **59** poderia ser catalisada pelo APTS, ao invés do PhIO (Esquema 46). Esse ácido é formado como subproduto na reação de expansão de anel de alcoóis alílicos (Esquema 13, Esquema 20 e Esquema 28).



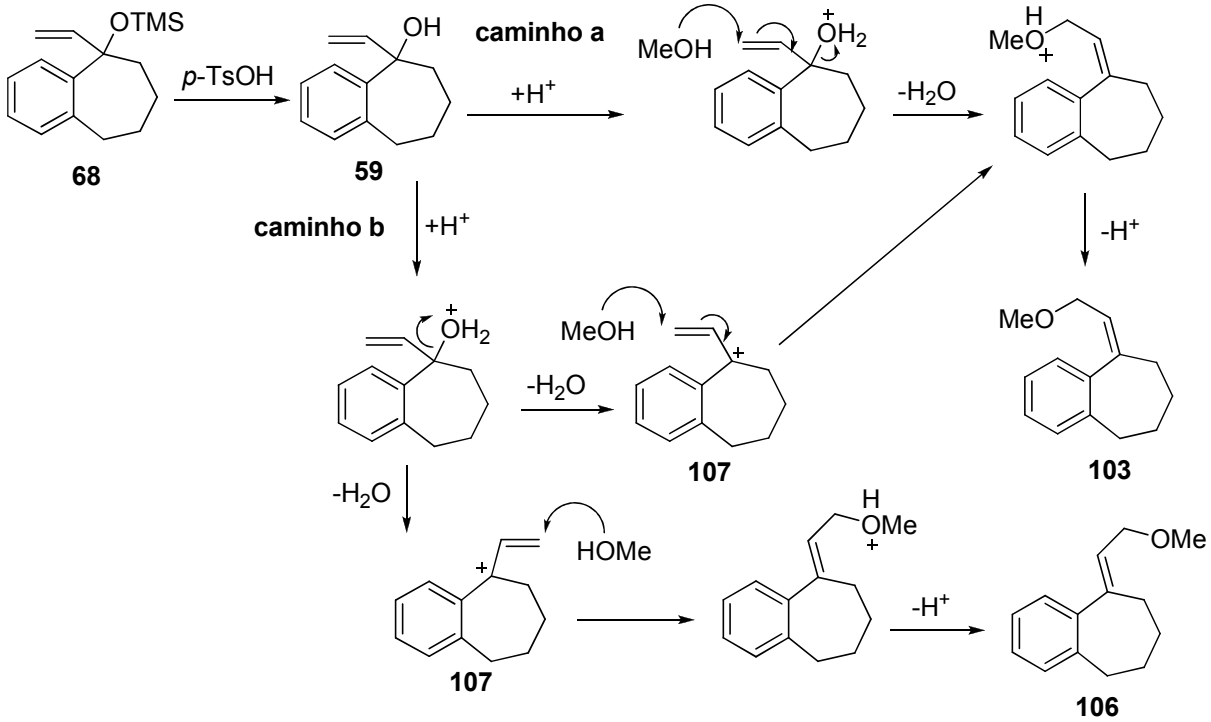
Esquema 46

Para verificar se a reação de S_N2' do álcool alílico **59** se dava pela ação de PhIO ou de APTS, decidiu-se efetuar as duas reações com **68** simultaneamente, na ausência e na presença de HTIB, em condições similares. Verificou-se que a reação com HTIB fornecia o alceno **103** como único isômero, enquanto que a reação apenas com APTS levava a uma mistura de **103** e **106** (Esquema 47).



Esquema 47

A formação dos dois isômeros **103** e **106** na reação de **68** com APTS se deve provavelmente à desproteção do grupo TMS promovida pelo APTS acompanhada da protonação da hidroxila. Em seguida dois caminhos reacionais seriam possíveis: a) ataque do metanol ao grupo vinila e saída de água, seguido da desprotonação da metoxila. Neste caso, seria formado **103** de configuração Z, como na reação com HTIB. Em b) ocorreria a saída de água com a formação do carbocátion benzílico e alílico **107**, que deixaria o sistema mais planar permitindo a rotação do grupo vinila, conforme calculado por dinâmica molecular (Figura 28, p. 67). Isso possibilitaria o ataque da metoxila por ambas as faces da ligação dupla levando à formação de dois isômeros **103** e **106** (Esquema 48).



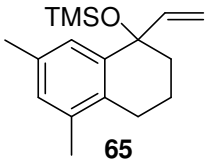
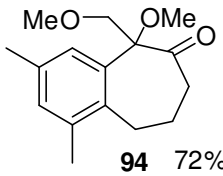
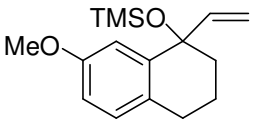
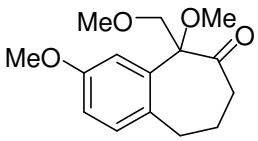
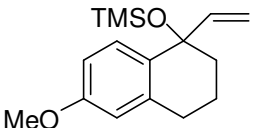
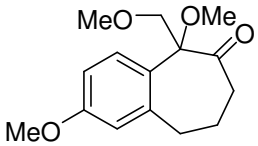
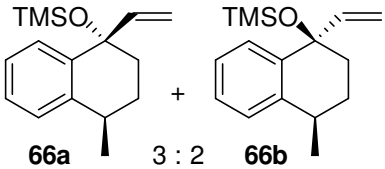
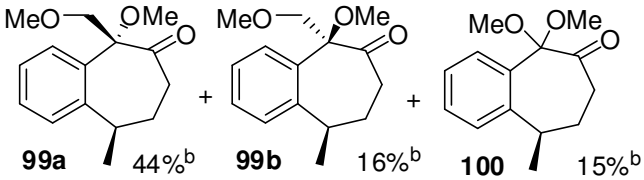
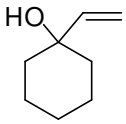
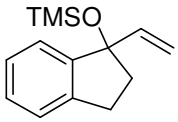
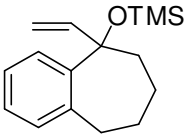
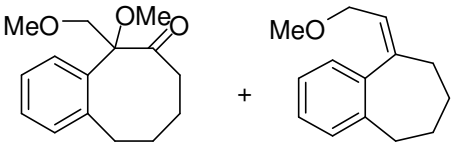
Esquema 48

Esse resultado foi bastante importante, pois possibilitou comprovar que o mecanismo catalisado por PhIO é o que deve estar ocorrendo na reação de **68** com HTIB. Outrossim, a obtenção da mistura de isômeros na reação com PTSA forneceu dados relevantes para assinalar a configuração da ligação dupla (p. 65).

1.3.2.6. Resumo das reações de oxidação de 60, 63-68 com HTIB

Para se ter um panorama geral das reações de expansão de anel promovidas com 2,5 equivalentes de HTIB é apresentado a seguir um resumo dos resultados obtidos da reação de derivados alílicos e as condições reacionais empregadas.

Tabela 5: Resumo da reações de expansão de anel com HTIB

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1	 **65**	 **94** 72%[a]
2	 **64**	 **98** 66%[b]
3	 **63**	 **97** 67%[c]
4	 **66a** 3 : 2 **66b**	 **99a** 44%[b] **99b** 16%[b] **100** 15%[b]
5	 **60**	Mistura Complexa
6	 **67**	Mistura Complexa
7	 **68**	 **102** 47%[a] **103** 30%[a]

a) 2,5 equiv. HTIB, 0,2 equiv. APTS, MeOH, -72 °C-t.a. b) 2,5 equiv. HTIB, MeOH, t.a.
c) 2,5 equiv. HTIB, AcOEt/MeOH 2:1, 0,2 equiv. APTS, -72 °C-t.a.

1.3.3. Caracterização dos produtos de oxidação dos alcoóis alílicos e derivados com iodo(III)

1.3.3.1. Caracterização do dímero 73 da reação de hetero-Diels-Alder

O dímero **73** apresenta um espectro de RMN de ^{1}H cuja característica principal é a ausência de sinais em 6,39 e 5,59 ppm referentes aos hidrogênios terminais de enona exocíclica. Os sinais de **73** estão em 2 regiões distintas, uma de 1,84 a 3,90 ppm relativa aos hidrogênios metilênicos e a outra de 7,08 a 7,49 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos (Figura 9).

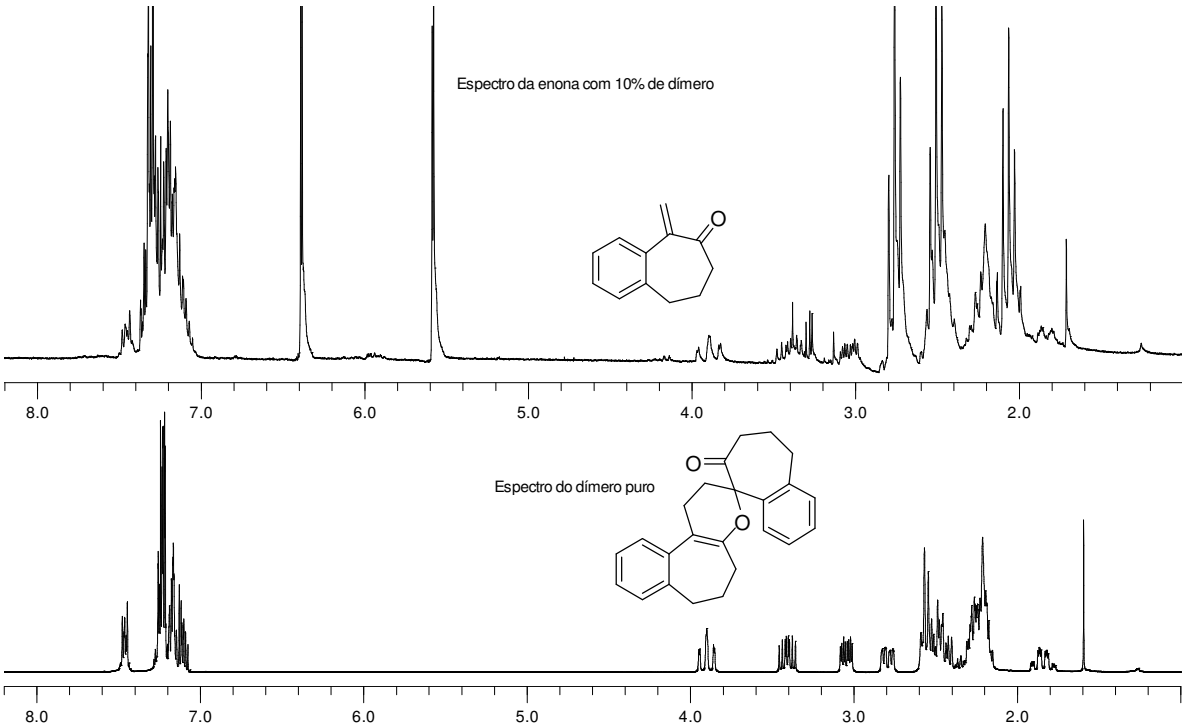


Figura 9: Comparação entre os espectros de RMN de ^{1}H da enona **35** e do dímero **73**

Os duplo duplo dubletos aparentes em 2,79 ppm com constantes de acoplamento de 2,1, 6,1 e 14,1 Hz e em 3,90 ppm com constantes de acoplamento de 2,1, 13,1 e 14,1 Hz puderam ter suas constantes de acoplamento determinadas através de uma apodização do FID utilizando uma função gaussiana ao invés da função exponencial, aumentando a resolução do espectro conforme apresentado na Figura 10.

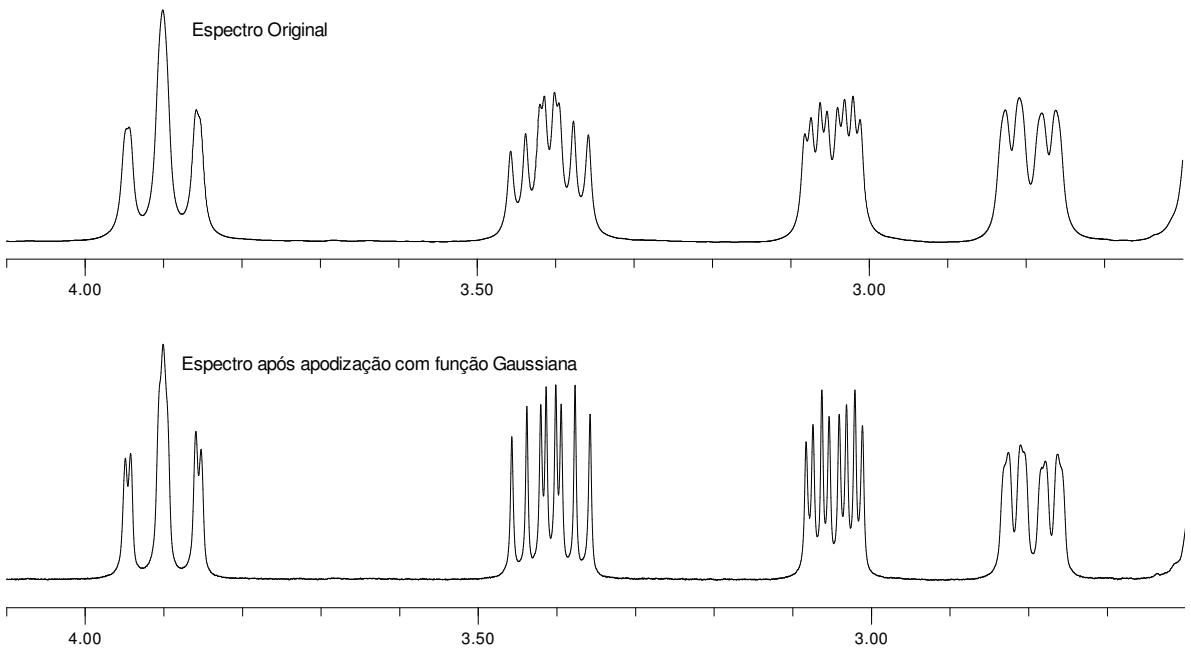


Figura 10: Comparação entre espectro de RMN de ^{1}H original e resolvido com apodização Gaussiana do dímero **73**

Na região dos hidrogênios metilênicos, existe o sinal em 1,84 ppm cuja putativa multiplicidade duplo duplo quarteto com constantes de acoplamento de 2,1, 4,0 e 13,1 Hz poderia induzir a uma conclusão errônea de que se trata de um hidrogênio vizinho a uma metila. Na verdade deve se tratar de um hidrogênio com uma multiplicidade ddddd com 2 constantes de acoplamento bastante próximas. Infelizmente, como existem alguns acoplamentos com os hidrogênios situados na região de multipletos não foi possível obter valores de constantes de acoplamento para realizar uma simulação do sistema de spin.

O espectro de carbono mostra sinais característicos em 211,8 (cetona), 149,8 e 107,7 ppm (éter vinílico) e 85,9 ppm (espiro) além dos oito carbonos metilênicos e doze aromáticos.

O DEPT 135 também forneceu informações valiosas mostrando todos os carbonos com valores menores que 40,5 ppm como metilênicos e maiores que 124,7 como metínicos, além de não aparecerem os sinais em 85,9, 107,7, 135,6, 138,8, 139,7, 141,7, 149,8 e 211,8 ppm, sendo o primeiro da ligação espiro, o segundo e o penúltimo do éter vinílico, o último da cetona e os demais de fusão do anel aromático com o anel cicloalcano.

O que chama a atenção no espectro RMN de ^{1}H é o sinal em 3,90 ppm que está muito fora dos valores usuais para hidrogênios metilênicos α a carbonilas (2,0 a 2,8 ppm) e para hidrogênios metilênicos benzílicos (2,5 a 3,2 ppm). Isso nos levou à exploração de outros experimentos espectroscópicos de RMN 2D para uma atribuição mais precisa dos sinais de RMN do dímero **73**.

Primeiramente, o ^{1}H-^{1}H COSY com duplo filtro quântico mostrou que: a) o sinal em 1,84 ppm correlaciona com os sinais em 3,41 ppm e em 3,90 ppm; b) que o sinal em 2,79 ppm se correlaciona com o sinal em 3,90 ppm; c) o sinal em 3,05 ppm se correlaciona com os sinais dentro do multipleto em 2,15-2,59 ppm.

O conjunto de hidrogênios em 1,84, 2,79, 3,41 e 3,90 formam um sistema de spin, enquanto que o sinal em 3,05 está isolado desse conjunto de sinais.

Pelo ^{1}H-^{13}C HSQC/HMQC pode-se atribuir os sinais de hidrogênio ao seu respectivo carbono, então sendo 25,6 (3,05), 29,1 (1,79), 34,1 (3,90 e 2,79) e 40,5 (3,41) ppm. As demais correlações caem dentro dos multipletos metilênicos e aromáticos que levam a atribuições dúbias e não serão listados (Figura 11).

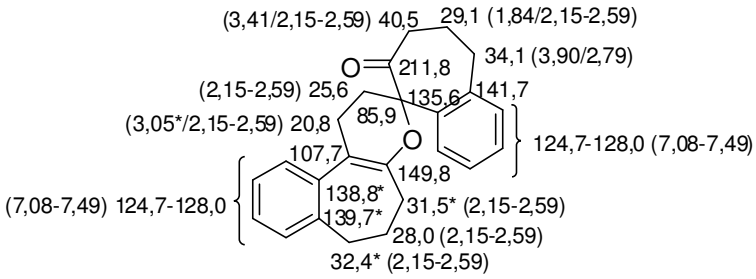


Figura 11: Atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C do dímero **73**

Por estes dados, nota-se que o hidrogênio em 3,90 ppm estava em um carbono benzílico (34,1 ppm), mas restava a dúvida em qual dos dois carbonos benzílicos do dímero **73**.

Para resolver esta dúvida utilizou-se o ^{1}H-^{13}C HMBC que mostra correlações a duas ($^{2}J_{CH}$), três ($^{3}J_{CH}$) e às vezes a 4 ligações ($^{4}J_{CH}$). As correlações encontradas para **73** são mostradas na Tabela 6 e podem ser comparadas com o a Figura 11. Verificou-se que o hidrogênio mais desprotegido em 3,90 ppm se localizava na posição benzílica do anel cetônico e que essa diferença no deslocamento químico se deva provavelmente a algum efeito de anisotropia diamagnética.

As atribuições efetuadas não caracterizam a molécula por completo, mas deve-se considerar a natureza bastante simétrica do dímero **73**, que apresenta valores muito próximos de deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono. Entretanto, a estrutura pode ser atribuída graças ao fato do composto apresentar-se na forma cristalina, o que possibilitou a análise por difração de raio-X do monocristal (Figura 12).

Tabela 6: Correlações HMBC para o dímero **73**

Hidrogênio	HMBC $^2J_{CH}$		HMBC $^3J_{CH}$			HMBC $^4J_{CH}$
δ_H 1,8	δ_C 34,1	δ_C 40,5	δ_C 141,7	δ_C 211,8		
δ_H 2,8	δ_C 29,1	δ_C 141,7	δ_C 40,5	δ_C 130,5*	δ_C 135,6	
δ_H 3,05	δ_C 20,8	δ_C 85,9	δ_C 107,7	δ_C 135,6		
δ_H 3,4	δ_C 29,1	δ_C 211,8	δ_C 34,1			
δ_H 3,90	δ_C 29,1	δ_C 141,7	δ_C 40,5	δ_C 130,5*	δ_C 135,6	δ_C 124,7

* pode ser $^3J_{CH}$ ou $^4J_{CH}$

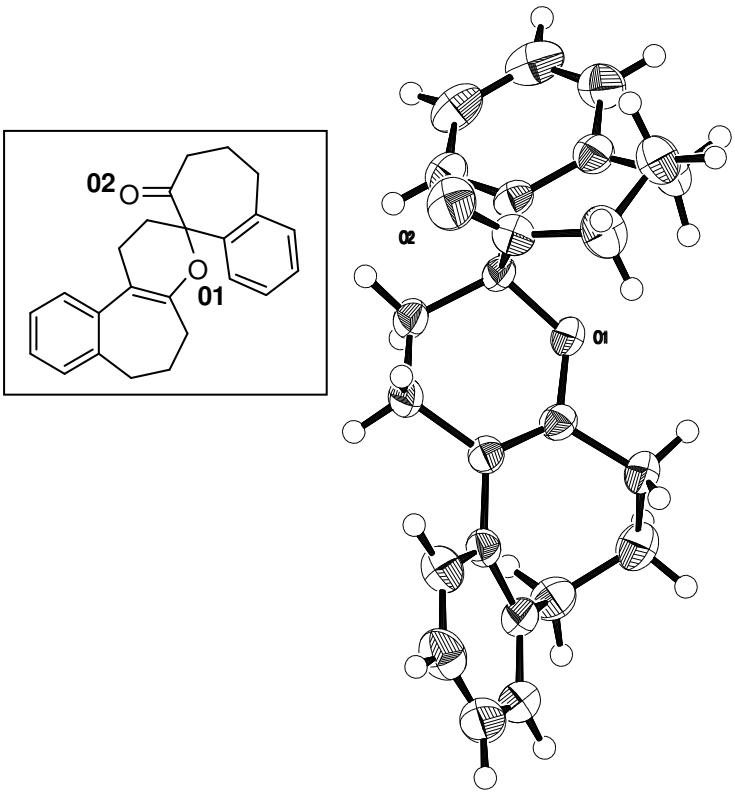


Figura 12: Estrutura do dímero **73** determinada por difração de raio-X

O espectro de IV do dímero **73** mostra bandas características em 3060 e 3018 cm^{-1} correspondente à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^2 e em 2946 e 2852 cm^{-1} relativas à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^3. Também aparecem as bandas em 1706 cm^{-1} referentes à deformação axial da ligação C=O da cetona, em 1649 cm^{-1} que

diz respeito à deformação axial da ligação C=C do éter vinílico, e em 760 cm^{-1} relativa à deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático.

1.3.3.2. Caracterização da cetolactona 87

A cetolactona de 11 membros **87** se diferencia do dímero **73** no espectro de RMN de ^{1}H pela ausência dos sinais em 3,90, 3,36 e 1,84 ppm e no espectro de RMN de ^{13}C pela presença dos grupos cetona em 206,1 e 207,0 ppm, éster em 170,6 ppm e pela ausência da ligação dupla em 107,7 e 149,8 ppm. O valor maior que 205 ppm apresentado para essa cetona aromática também é visto em outras cetonas como a benzosuberona **7** (206,5 ppm), a 7,8,9,10,11,12-hexa-hidrobenzo[10]anulen-5(6H)-ona (211,3 ppm) **108** e no composto **109** com anel de 14 membros obtido por Abramite e Sammakia.[93,94]

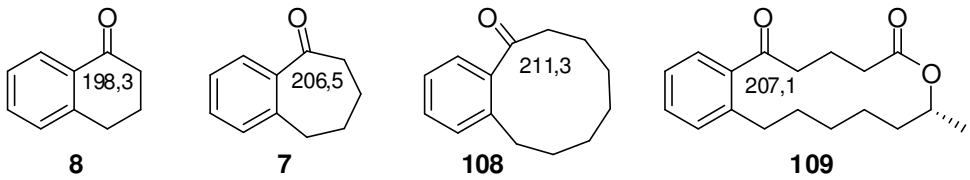


Figura 13: Diferenças no deslocamento químico da cetona aromática no espectro de RMN de ^{13}C de cetonas de anéis de 6, de 7, de 10 e o macrolídeo de 14 membros

O espectro de IV da cetolactona **87** mostra bandas características em 3062 e 3019 cm^{-1} correspondente à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^2 e em 2940 e 2868 cm^{-1} relativas à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^3. Também aparecem as bandas em 1741, 1713 e 1685 cm^{-1} referentes à deformação axial da ligação C=O da lactona, da cetona alifática e da cetona aromática, respectivamente. Já a banda em 1142 cm^{-1} refere-se à deformação axial assimétrica da ligação C-O-C da lactona, enquanto as bandas em 758 e 736 cm^{-1} são devidas à deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático.

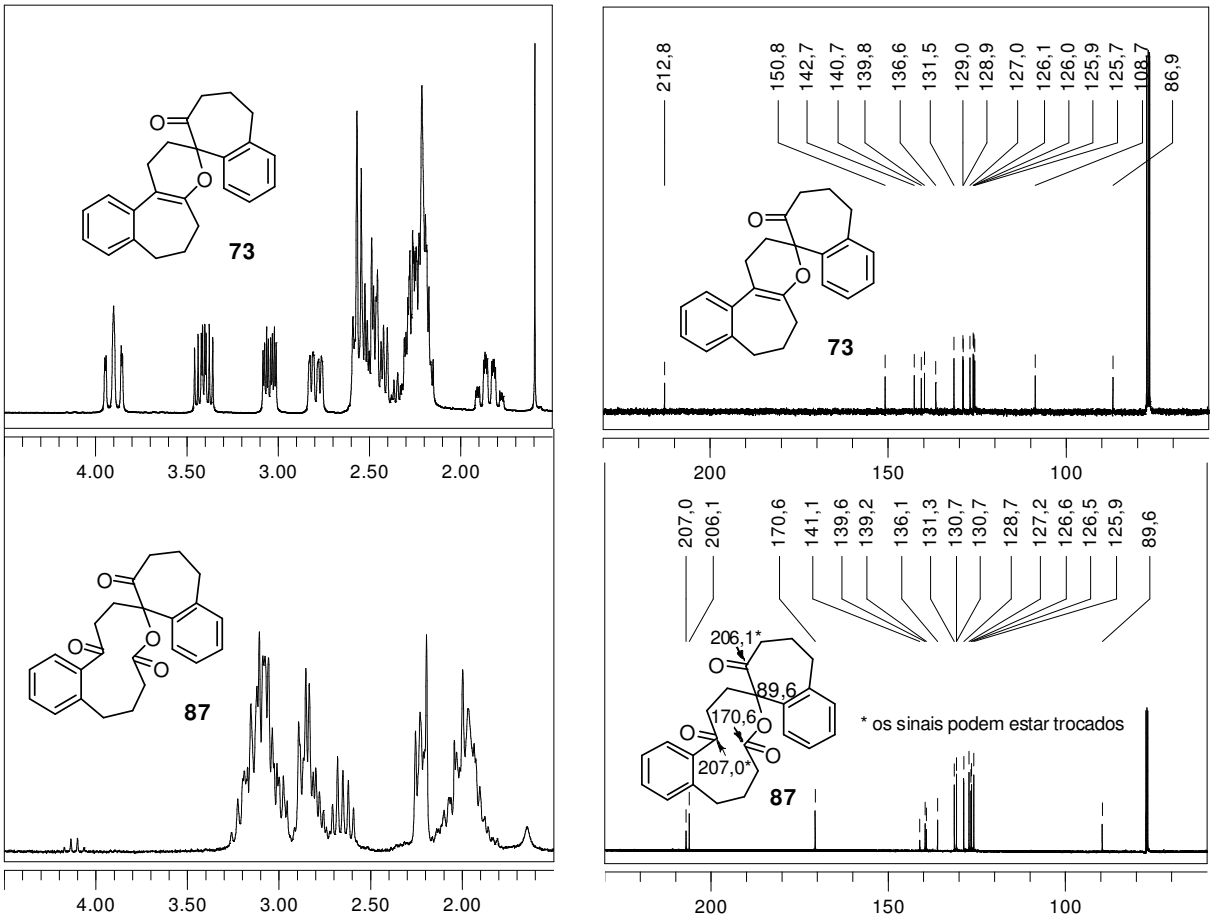


Figura 14: Comparação de espectros de ^{1}H e de RMN de ^{13}C entre o dímero **73** e a ceto-lactona **87**

1.3.3.3. Caracterização do composto monometoxilado 88

A cetona monometoxilada **88** apresenta os sinais característicos no espectro de RMN de ^{1}H como o singleto em 3,36 ppm referente à metoxila, o multipleto em 4,05-4,20 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos vizinhos à metoxila, enquanto que o hidrogênio benzílico α-carbonílico mostra-se como duplo dubleto em 3,86 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C destacam-se os sinais referentes à cetona em 208,9 ppm e ao carbono benzílico e α-carbonílico em 56,6 ppm. De maneira complementar, observam-se os carbonos da metoxila e metilênicos do grupo metoximetila em 59,1 e 71,1 ppm, respectivamente (Figura 15).

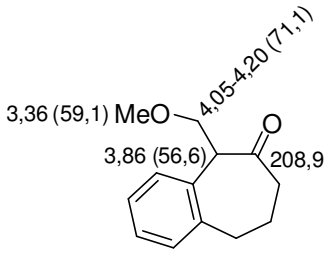


Figura 15: Atribuição dos principais sinais de RMN de **88**

O espectro de IV de **88** mostra bandas características em 3063 cm^{-1} correspondentes à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^2 e em 2928 e 2863 cm^{-1} relativas à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^3. Também aparecem as bandas em 1713 cm^{-1} referentes à deformação axial da ligação C=O da cetona e em 1453 cm^{-1} decorrente da deformação angular assimétrica das ligações C-H da metila. Já as bandas em 1115 e 761 cm^{-1} são devidas à deformação axial assimétrica da ligação C-O-C da metoxila e à deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático, respectivamente.

1.3.3.4. Caracterização do produto de oxidação benzílica 89

O espectro de RMN de ^1H da cetona **89** mostra o desaparecimento de um grupo metilênico na região de hidrogênios benzílicos em 2,73-2,91 presente no material de partida. Além disso, os demais hidrogênios metilênicos em 2,22-2,44 ppm e 2,56-2,90 ppm (α a carbonila) estão mais desprotegidos que em **34** e **48**. Destaca-se que, o deslocamento químico elevado de um dos hidrogênios aromáticos (8,01-8,05 ppm), deve indicar a presença de um grupo carbonílico ligado ao anel na posição *orto* a esse hidrogênio.

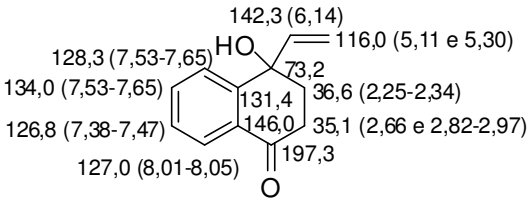


Figura 16: Atribuição no espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C da cetona **89**

No espectro de RMN de ^{13}C aparecem os sinais em 197,3 ppm referentes ao grupo cetona aromático e em 142,3 e 116,0 ppm relativos ao grupo vinila, apoiando a análise do espectro de RMN de ^1H.

1.3.3.5. Caracterização das dimetoxicetonas

As α,α-metóxi-metoximetil-cetonas **80**, **94**, **97**-**99a**/**99b** e **102** possuem sinais característicos no espectro de RMN de ^{1}H como os singletos das metoxilas em 3,09-3,22 ppm e 3,30-3,43 ppm, sendo a metoxila benzílica a mais desprotegida (Figura 17). Os dubletos entre 4,02-4,28 ppm e 3,85-4,01 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos do grupo metoximetila com constante de acoplamento na ordem de 9,4–10,7 Hz (Figura 18).

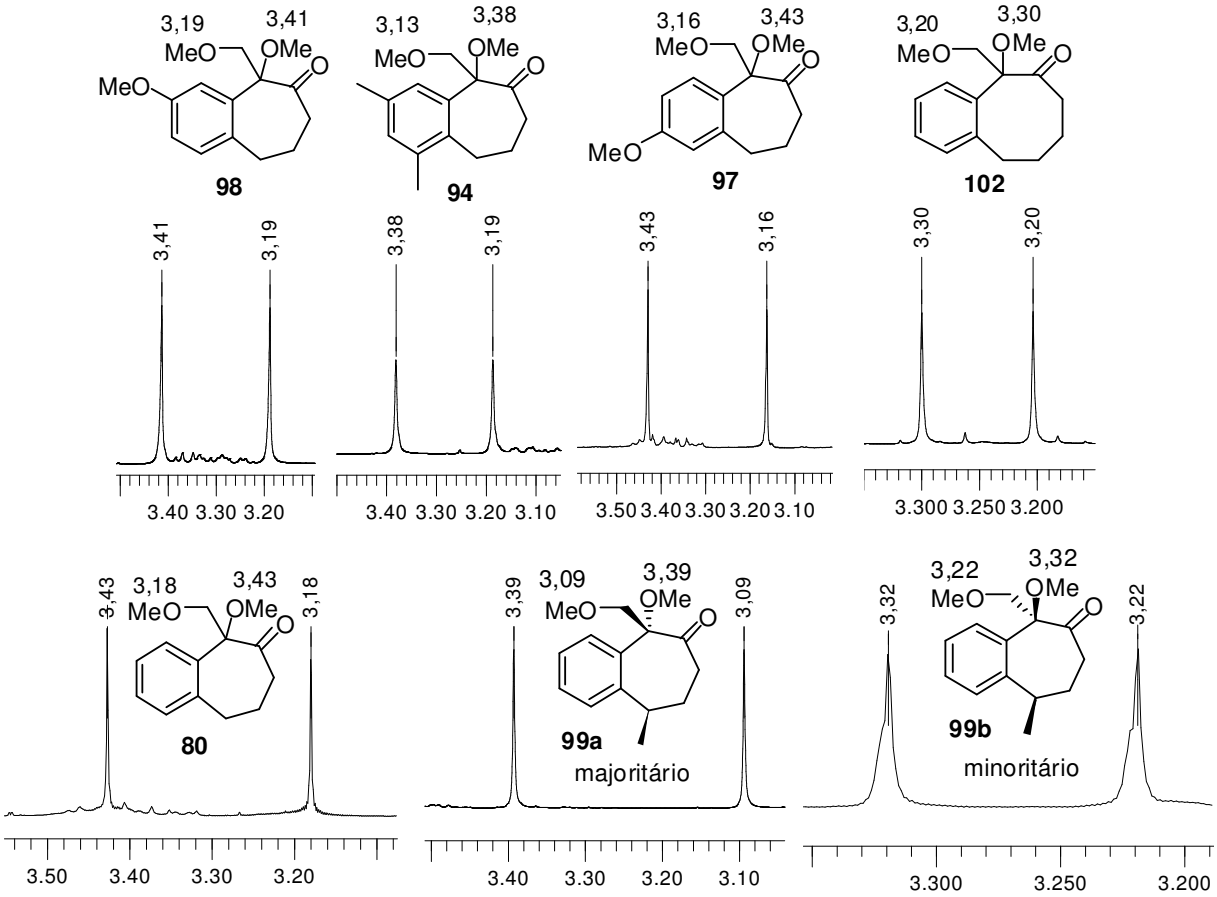


Figura 17: Expansão do grupo metoxila no espectro de RMN de ^{1}H das α,α-metóxi-metoximetil-cetonas **80**, **94**, **97**-**99a**/**99b** e **102**

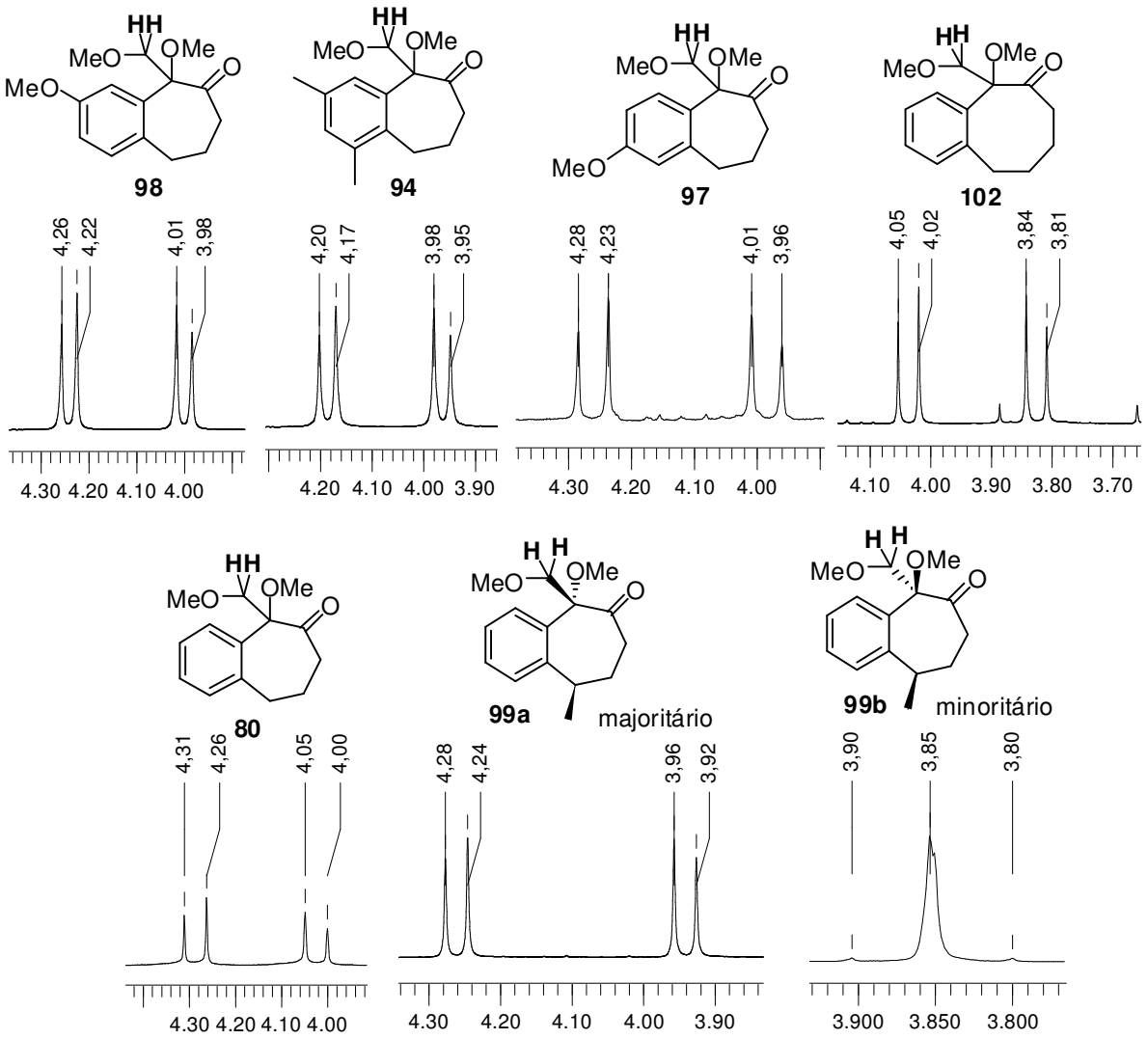


Figura 18: Expansão do grupo metoximetila no espectro de RMN de ^{1}H das α,α-metóxi-metoximetil-cetonas **80**, **94**, **97**-**99a**/**99b** e **102**

O espectro de RMN de ^{13}C de **80**, **94**, **97**-**99a**/**99b** e **102** mostram os sinais característicos, como os carbonos carbonílicos das cetonas na região de 208,0-211,6 ppm e em 84,0-87,5 ppm referente aos carbonos benzílicos e α-carbonila (Figura 19). Os sinais que se situam entre 71,4-76,7 ppm, correspondem aos carbonos metilênicos da metoximetila, enquanto que entre 26,9-35,5 ppm são referentes aos carbonos metilênicos α-carbonila. Por fim, os sinais em 50,6-52,1 ppm referem-se à metila da metoximetila e aqueles próximos a 59,6 ppm relativos à metila da metoxila (Figura 19).

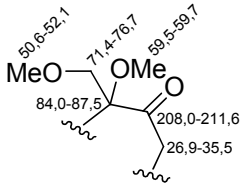


Figura 19: Atribuição no espectro de RMN de ^{13}C dos sinais característicos das α,α-metóxi-metoximetil-cetonas

Os compostos **80**, **94**, **97**-**99a**/**99b** e **102** apresentam bandas características no espectro de IV correspondentes à deformação axial da ligação C-H de carbono sp^2 em 3063-3065 cm^{-1} e em 2934-2936, 2878-2857 e 2826-2830 cm^{-1} devido à deformação axial da ligação C-H de carbono metilênico sp^3. Além disso, foram detectadas as bandas referentes à deformação axial da ligação C=O da cetona em 1715-1720 cm^{-1}. Do mesmo modo foi possível perceber bandas de absorção em 1450-1461 cm^{-1} decorrentes da deformação angular assimétrica das ligações C-H das metilas. Já as bandas em 1193-1202, 1115-1116 e 1078-1087 cm^{-1} são devidas à deformação axial assimétrica da ligação C-O-C das metoxilas e em 753-776 cm^{-1} são correspondentes à deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático.

Adicionalmente, o produto de expansão **102**, com anel de oito membros, diferencia-se pela presença de um grupo metilênico adicional no anel, que se situa na região de 1,65-1,89 ppm no espectro de ^1H.

Os espectros de RMN de ^1H dos diastereoisômeros **99a** e **99b** são exemplos muito didáticos para a análise de hidrogênios diastereotópicos. Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos estão bem separados no isômero majoritário, enquanto no isômero minoritário estes apresentam deslocamentos químicos tão próximos que parecem um singleto, devido ao forte o efeito "telhado" (Figura 18-p.59). Os sinais relativos aos grupos metoxilas e metoximetilas do composto majoritário **99a** (3,39 e 3,09 ppm) estão mais separados do que no minoritário **99b** (3,32 e 3,22 ppm) (Figura 17). É possível ver também que um dos hidrogênios aromáticos em **99b** está muito mais desprotegido (cerca de 7,7 ppm) do que em **99a** (Figura 20).

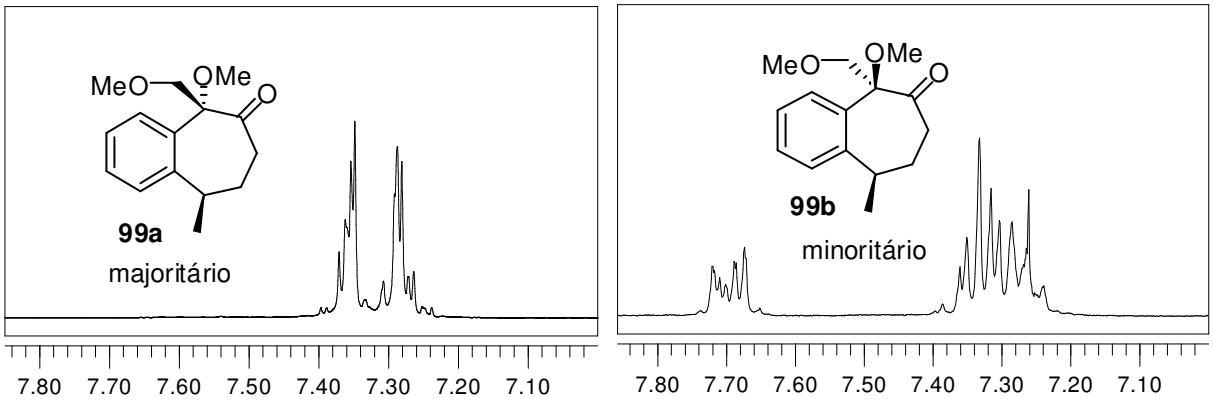


Figura 20: Expansão dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN de ^1H das α,α-metoxi-metoximetil-cetonas **99a** e **99b**

O espectro de RMN de ^{13}C dos diastereoisômeros **99a** e **99b** mostra que os carbonos dos grupos metilas e metilênico da metoximetila de **99a** (19,8 e 73,9 ppm, respectivamente), estão mais desprotegidos do que em **99b** (19,3 e 72,3 ppm,

respectivamente). Além disso, o carbono quaternário α carbonila de **99a** (86,7 ppm) tem deslocamento químico maior que em **99b** (84,1 ppm). Finalmente, nota-se que os carbonos da junção de anel apresentam diferenças significativas (**99a**: 144,5 e 133,8 ppm; **99b**: 141,1 e 137,9 ppm) (Figura 21).

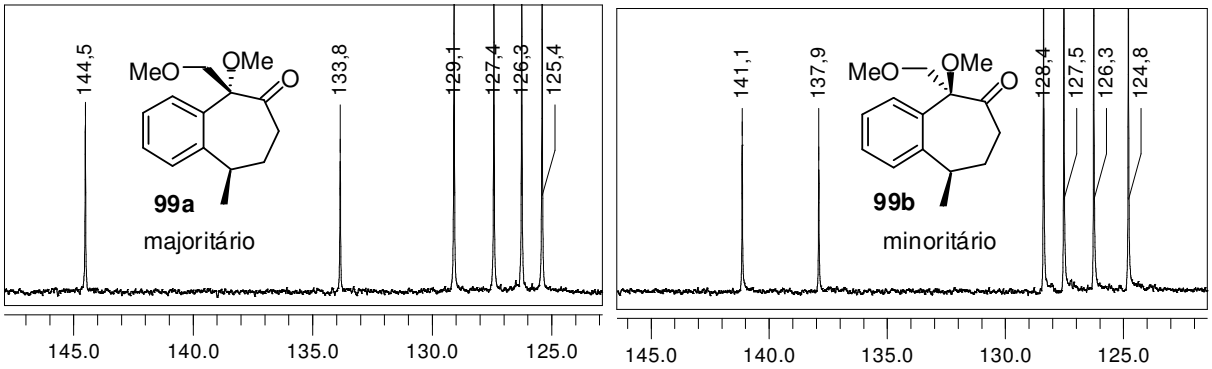
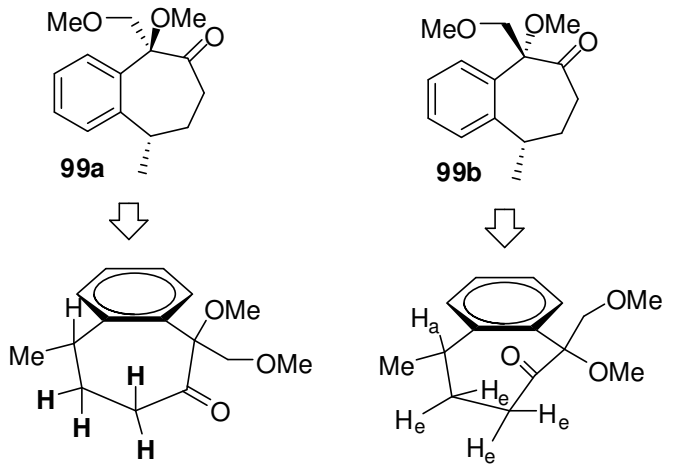


Figura 21: Expansão dos carbonos aromáticos no espectro de RMN de ^{13}C de **99a** e **99b**

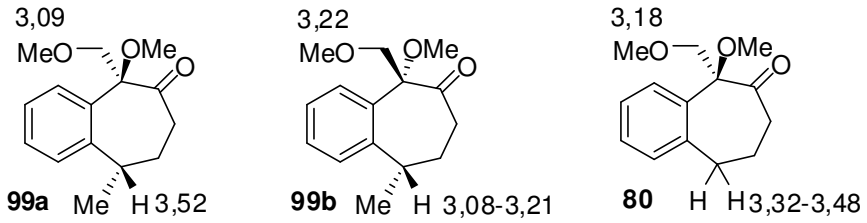
Para determinar a configuração relativa das α,α-metóxi-metoximetil-cetonas **99a** e **99b** foi necessário utilizar a técnica de NOESY 2D, bem como o modelo de efeito anisotrópico de blindagem do grupo cetona.

O isômero *cis* **99b** deve adotar uma conformação do tipo barco (Esquema 49), para poder minimizar o efeito estérico dos grupos metila e metoximetila com os hidrogênios do anel alifático. Isso coloca a carbonila no mesmo plano do hidrogênio benzílico (H_a) conferindo um efeito de proteção, o que é evidenciado pela blindagem maior desse hidrogênio no espectro de RMN de ^1H em relação ao outro isômero (3,08-3,21 ppm para o isômero *cis* versus 3,53 ppm para o isômero *trans*). Esse valor é ainda menor que do hidrogênio benzílico da cetona **80**, que não apresenta uma metila na posição benzílica e portanto desprotege menos seu respectivo hidrogênio benzílico (Esquema 50). Além disso, nota-se um pequeno efeito de nOe dos hidrogênios restantes que ficam eclipsados (H_e).



Esquema 49

Já o isômero *trans* **99a** deve adotar uma conformação mais estável do tipo cadeira. Desse modo a carbonila não oferece nenhum efeito de proteção anisotrópica. Além disso, não apresenta nenhum efeito nOe, pelo fato dos hidrogênios estarem numa conformação gauche. Verifica-se, entretanto, certa proteção da metoxila do grupo metoximetila, pois esta pode se situar abaixo do anel aromático, o que lhe confere um efeito de proteção que não é visto no isômero *cis* (Esquema 49 e Esquema 50).



Esquema 50

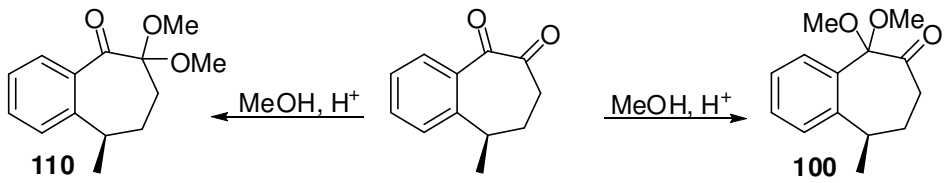
1.3.3.6. Caracterização dos acetais 83 e 100

O espectro de RMN de ^{1}H do acetal **83** mostra a presença de apenas 1 sinal de metoxila em 3,21 ppm, integrando para 6 H. O espectro de RMN de ^{13}C de **83** mostra um carbono em 104,5 ppm característico de um grupo acetal.

Também foi possível isolar o acetal **100** da reação de expansão de **66a** e **66b**, onde todos os hidrogênios diastereotópicos estão desdobrados. Como **100** apresenta um centro assimétrico, as metoxilas são diastereotópicas e tem deslocamentos químicos distintos em 3,08 e 3,09 ppm no espectro de RMN de ^{1}H e em 49,5 e 50,2 ppm no espectro de RMN de ^{13}C. Foi possível deduzir todas as constantes de acoplamento, embora em alguns dos desdobramentos que não estavam suficientemente resolvidos, foi necessária o uso de Transformada de Fourier com Função Gaussiana no tratamento do espectro.

No espectro de RMN de ^{13}C de **100**, foi possível ver também o sinal característico do carbono do acetal em 103,2 ppm.

Durante a caracterização dos acetais, existia a dúvida se realmente as estruturas atribuídas para **83** e **100** estavam corretas. Poderia ser que a estrutura **110** ao invés de **100** fosse a correta (Esquema 51).



Esquema 51

Trata-se de uma questão de qual carbonila estaria mais propensa a acetalização: a) a carbonila aromática vizinha a uma cetona alquílica ou; b) uma carbonila alquílica vizinha a uma cetona aromática.

Para resolver essa questão, lançou-se mão das técnicas de RMN de 2D utilizando o acetal **100**, pois tinha-se em mãos uma boa quantidade desse composto com boa pureza. O espectro de HSQC ^{1}H-^{13}C de **100** mostrou em quais carbonos metilênicos encontravam-se os respectivos hidrogênios.

O espectro de correlação heteronuclear a longa distância HMBC ^{1}H-^{13}C mostra as correlações a 3 ligações ($^{3}J_{CH}$) dos hidrogênios 1,60 e 2,05 com o carbono da cetona (206,4 ppm). Nota-se que estes mesmos sinais não se correlacionam com o sinal em 103,2 ppm referente ao carbono do acetal (Figura 22). Isto significa que a cetona está mais próxima dos grupos metilênicos, confirmando que a estrutura **100** deve ser a correta (Esquema 51).

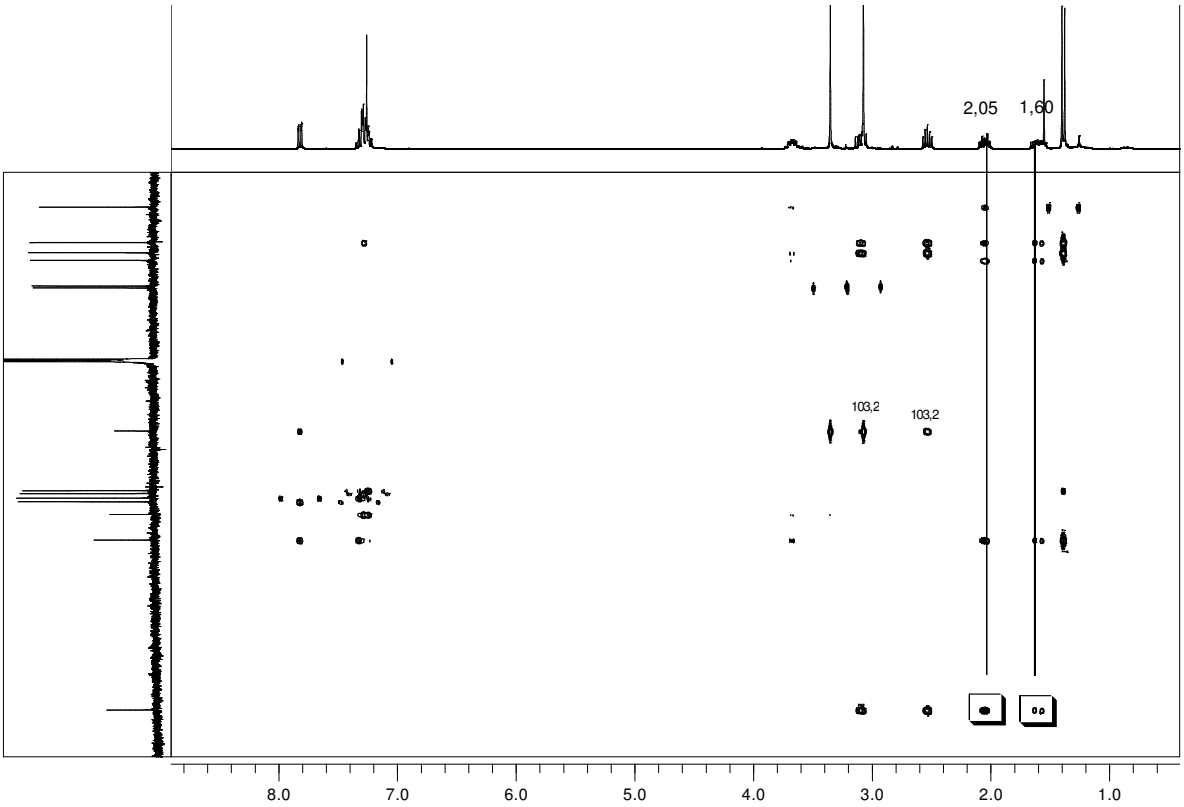


Figura 22: Espectro de HMBC ^{1}H-^{13}C do acetal **100**

1.3.3.7. Caracterização dos alcenos 103 e 106

O espectro de RMN de ^{1}H do alceno **103** apresenta como sinal característico, o hidrogênio olefínico em 5,71 na forma de um tripleto com constante de acoplamento de 6,8 Hz. Além disso, nota-se um dubleto em 3,79 ppm com constante de acoplamento de 6,8 Hz referente ao grupo metilênico alílico exocíclico. Destaca-se também, o singleto em 3,25 ppm referente a metoxila. No espectro de RMN de ^{13}C tem-se o sinal relativo à metoxila em 57,8 ppm e o metilênico ligado ao oxigênio em 69,9 ppm. Os carbonos olefínicos terminais e internos estão em 123,7 em 147,4 ppm, o que está de acordo com o espectro de DEPT.

Foram utilizadas técnicas de RMN de 2D para realizar uma atribuição completa dos sinais de RMN do composto **103**. Primeiramente, o ^{1}H-^{1}H COSY com duplo filtro quântico mostrou que o sinal em 2,29-2,33 ppm se correlaciona com o sinal em 1,82-1,90 ppm, que por sua vez correlaciona com o sinal em 1,65-1,73 ppm e este com 2,70-2,73 ppm. Vemos também que o sinal em 3,79 ppm se correlaciona com o sinal em 5,71 ppm (Figura 23).

Temos então que o conjunto de hidrogênios em 2,29-2,33, 1,82-1,90, 1,65-1,73 e 2,70-2,73, bem como os hidrogênios em 3,79 e 5,71 ppm acoplam entre si e que o sinal em 3,25 está isolado desse conjunto de sinais (Figura 23).

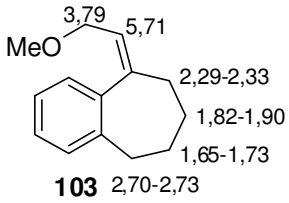


Figura 23: Atribuição no espectro de RMN de ^{1}H-^{1}H COSY com duplo filtro quântico do alceno **103**

Pelo ^{1}H-^{13}C HSQC pode-se correlacionar os sinais de hidrogênio ao respectivo carbono: 27,7 (1,65-1,73), 32,7 (1,82-1,90), 37,7 (2,29-2,33), 36,3 (2,70-2,73), 57,8 (3,25), 69,9 (3,79), 123,7 (5,71), 128,6 (7,11), 125,6-129,1 (7,25). Com esses dados chegamos à estrutura da molécula que é mostrada na Figura 24.

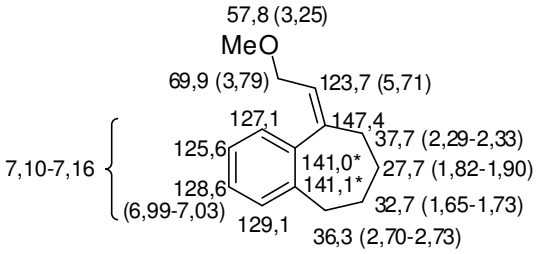


Figura 24: Atribuição no espectro de RMN de ^{1}H-^{13}C HSQC do alceno **103**

A determinação da configuração da ligação dupla se baseou no artigo de Tankard e Whitehurst, que demonstraram que grupos que estão *cis* ao anel aromático em ligações duplas exocíclicas dos derivados de benzosuberona **111** e **112** experimentam um efeito anisotrópico de proteção do anel aromático. Isso acontece porque a dupla ligação exocíclica de anéis benzociclo-heptânicos terminam orientando esses grupos praticamente para cima do anel aromático.[95]

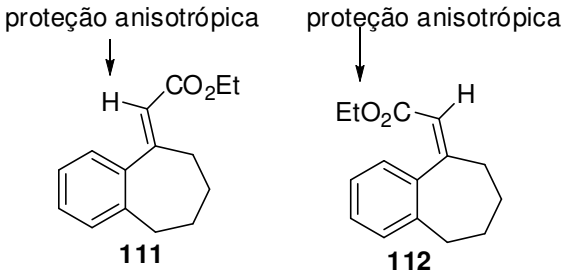


Figura 25: Efeito de proteção anisotrópica em alcenos derivados da benzosuberona

É facilmente percebido que em **106**, o hidrogênio da ligação dupla (próximo a 5,6 ppm) está mais protegido que em **103** por estar posicionado acima do anel aromático sofrendo o efeito anisotrópico de proteção. Do mesmo modo, em **103** os grupos metilênicos

e a metoxila estão mais protegidos que em **106**, pois agora são estes grupos que estão sobre o anel aromático recebendo efeito de proteção, exatamente como apontado no trabalho de Tankard e Whitehurst. Além disso, a proporção das integrais desses sinais no espectro de RMN de ^{1}H corroboram com essa atribuição, pelo fato dos 2 isômeros se apresentarem em proporções diferentes.

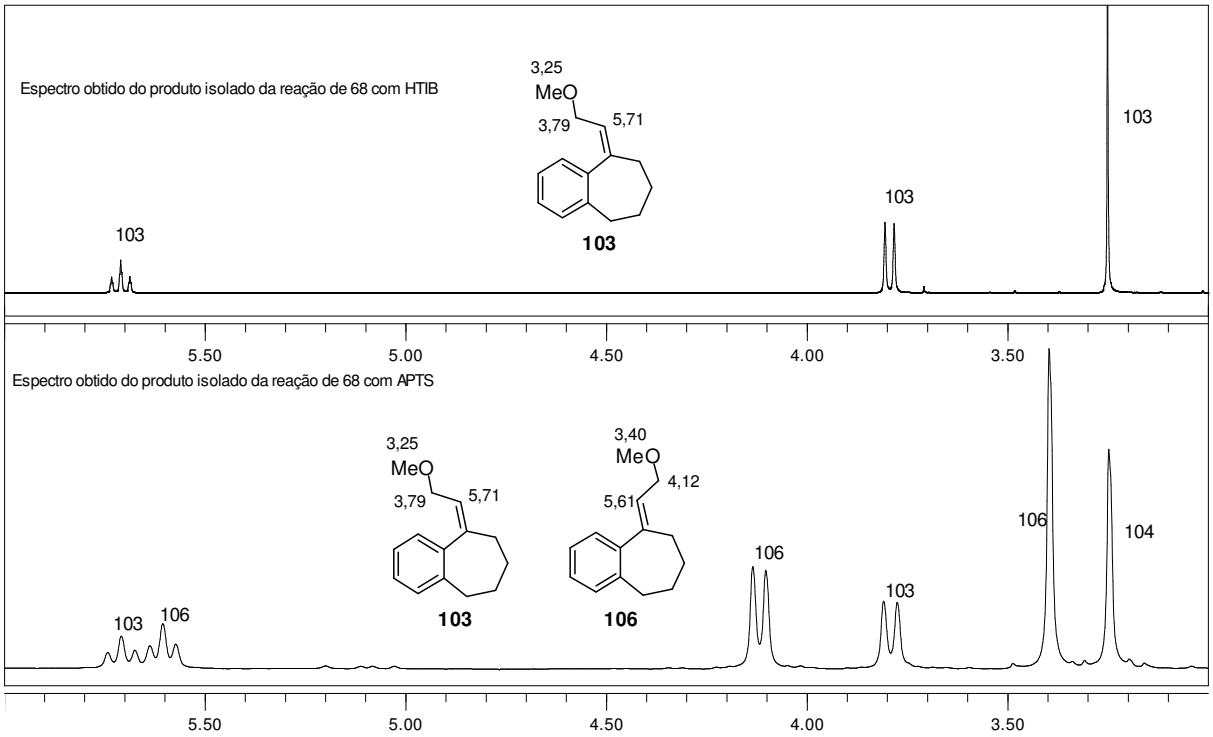


Figura 26: Comparação dos espectro de RMN de ^{1}H dos alcenos obtidos com HTIB e com APTS.

A conclusão de que o alceno **103** apresenta geometria Z acabou levando a uma nova constatação. Para que o produto de S_N2' tivesse a geometria Z, a ligação dupla no estado de transição deveria estar voltado para o anel aromático (na verdade, praticamente sobre o anel aromático), de modo análogo à estrutura de **59** mostrada na Figura 27. A estrutura de **59** em 3D foi gerada no programa ChemDraw 3D Ultra© após minimização de energia por cálculos de dinâmica molecular.

Além de se apoiar na estrutura do produto final, essa hipótese achou respaldo em outro aspecto. Os hidrogênios terminais da dupla ligação do álcool **59** são mais protegidos que nos demais alcoóis alílicos com anéis de 6 membros (ver caracterização dos alcoóis alílicos – p. 20), reforçando que a estrutura de **59** apresentada na Figura 27 seja a mais provável.

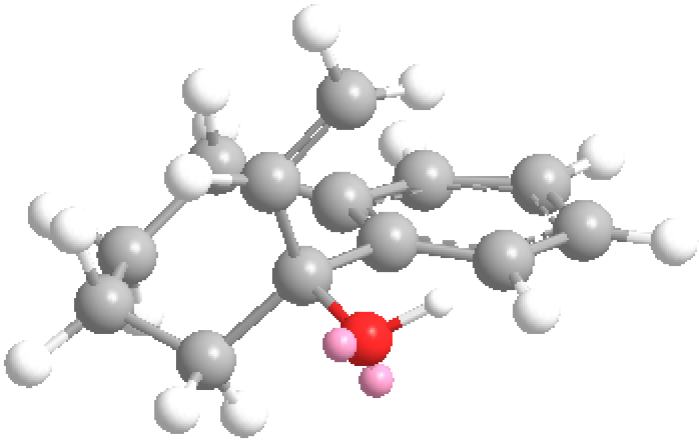


Figura 27: Estrutura 3D gerada por computador do álcool alílico **59**

Para visualizar melhor o efeito da planarização no carbocátion **107**, que levaria à mistura de isômeros **103** e **106**, foram executados os mesmos cálculos de dinâmica molecular, cuja estrutura é mostrada na Figura 28.

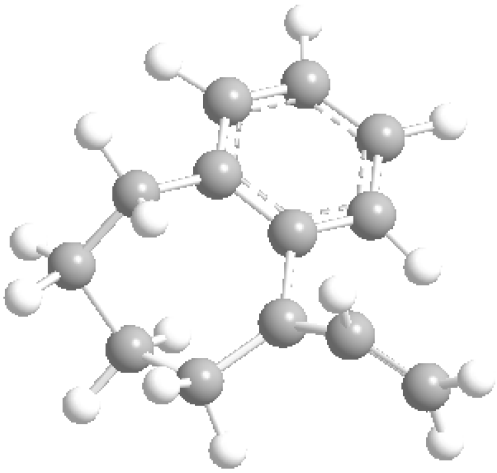


Figura 28: Estrutura 3D gerada por computador do carbocátion **107**

Os cálculos de dinâmica molecular para os alcenos **103** e **106** resultaram nas estruturas mostradas na Figura 29. Fica evidenciado a posição acima do anel aromático dos grupos ligados no alceno. Um pequeno comentário se faz necessário, apesar das estruturas geradas por computador se apresentarem com as conformações barco e cadeira (que provavelmente apresentam energias semelhantes), isso não altera a conformação da ligação dupla exocíclica.

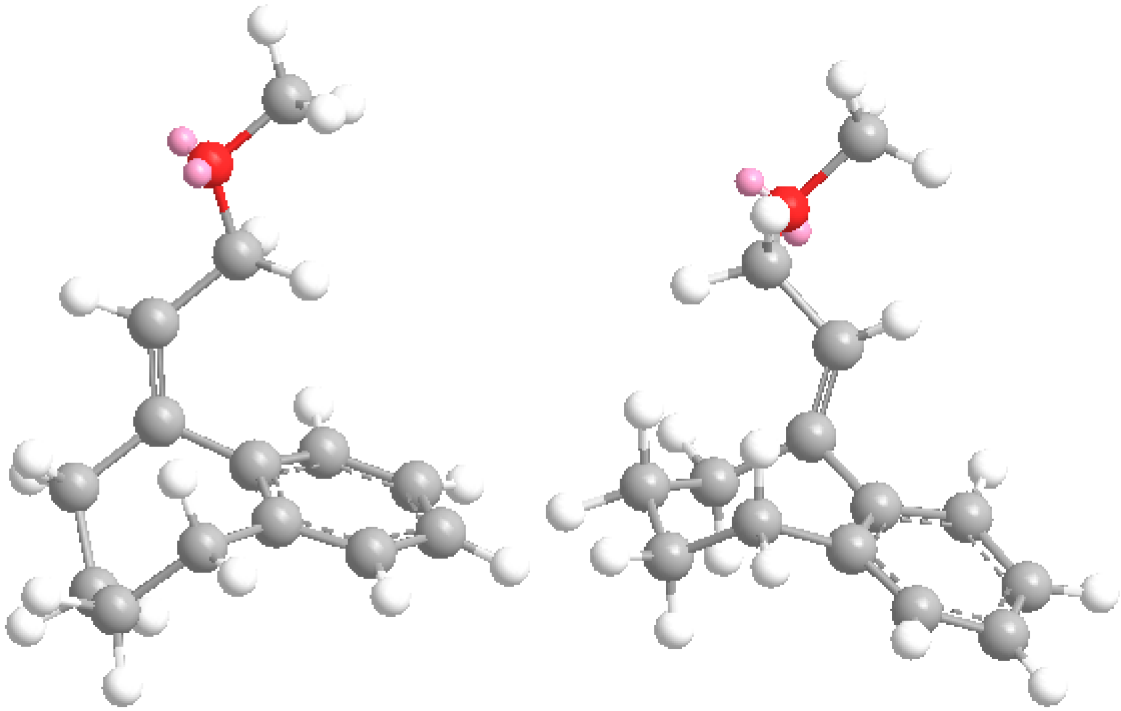


Figura 29: Estruturas em 3D geradas por computador dos possíveis alcenos **103** e **106**

1.4. Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia livre de metais pesados para obtenção de anéis de 7 membros fundidos a anéis aromáticos a partir da reação de expansão de anel com iodo(III) de 1-vinil-cicloalcanóis e derivados. Por sua vez, os substratos empregados na expansão de anel são preparados a partir de cetonas facilmente disponíveis e de menor custo que o produto de expansão, demonstrando que a reação estudada tem potencial na síntese total de produtos naturais e compostos com atividade biológica. Destaca-se que as condições reacionais necessárias para a expansão de anel são bastante simples, uma vez que as reações são realizadas sob atmosfera ambiente e que o solvente usado não requer uma purificação e secagem prévia.

A nova metodologia se mostrou bastante versátil, pois permitiu que fossem usados desde o álcool alílico livre **48**, como o derivado protegido sililado **34** e o metoxilado **69**. Além disso, foram obtidos diferentes produtos, como o dímero de hetero-Diels-Alder **73**, e as cetonas mono- e di-metoxiladas **80** e **88**, bastando apenas pequenas mudanças nas condições reacionais para obter cada produto (Esquema 35).

Verificou-se que a introdução de grupos metila (**61**) e metoxila (**59** e **60)** no anel aromático apresentou pouca influência no rendimento da reação de expansão de anel.

A catálise com APTS proporcionou a oportunidade de isolar a α-metoximetil-cetona **88**, que além de ser um novo produto com anel de 7 membros, foi uma parte importante para o entendimento do mecanismo de expansão de anel.

Com a oxidação do dímero **73** com Ru(IV) originou a ceto-lactona de 11 membros **87** em ótimos rendimentos, possibilitando a síntese de estruturas complexas com bons rendimentos e pequeno número de etapas (Esquema 35).

Foi possível a preparação de **102** que apresenta um anel de 8 membros fundido a um anel aromático, ratificando a versatilidade da reação de expansão de anel.

2. Ciclização de alcoóis homoalílicos promovida por iodo(III)

2.1. Introdução

Os anéis tetra-hidrofurânicos são encontrados em diversos compostos com propriedades químicas que despertam o interesse em importantes grupos de pesquisa.[96-100] A obtenção desses compostos pode ser alcançada por várias metodologias, dentre as quais podem ser citadas:

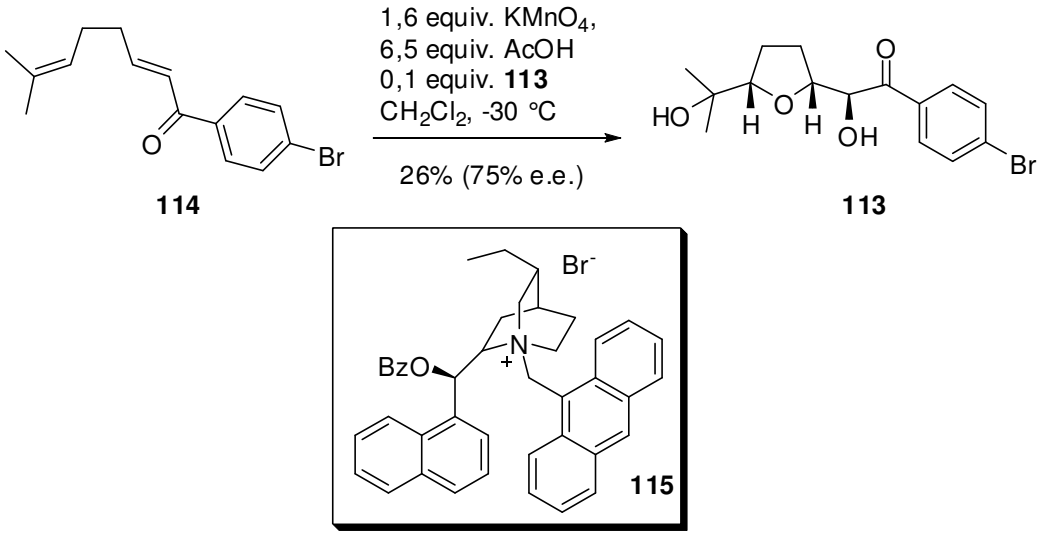
1) Ciclização oxidativa de 1,5 dienos;[101]

2) Ciclização utilizando diazo-compostos;[102]

3) Reações radicalares;[103]

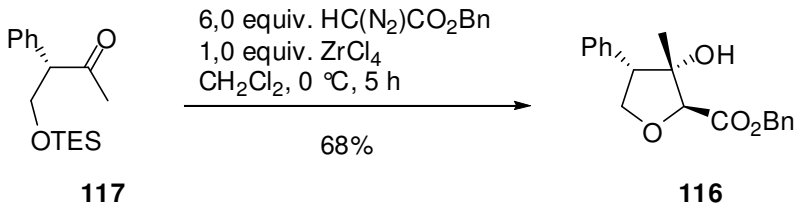
4) Ciclizações eletrofílicas.[104]

Um exemplo de síntese de tetra-hidrofuranos por ciclização oxidativa de 1,5 dienos foi apresentada por Brown e Keily.[101] O tetra-hidrofurano **113** é preparado a partir do dieno **114**, de maneira enantiosseletiva (75% e.e.) com a auxílio de um catalisador de transferência de fase derivado da chinchona **115** (Esquema 52).



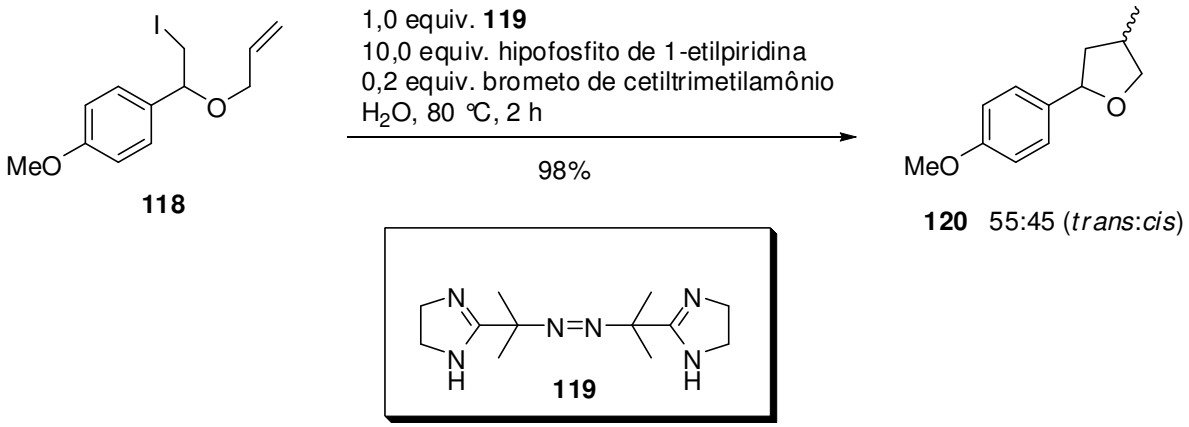
Esquema 52

Outro método bastante útil para produzir tetra-hidrofuranos é a reação de compostos carbonílicos com diazoésteres.[102] O tetra-hidrofurano **116** é obtido em 68% de rendimento pelo tratamento da cetona **117** com benzildiazo-acetato promovido por $ZrCl_4$ (Esquema 53).



Esquema 53

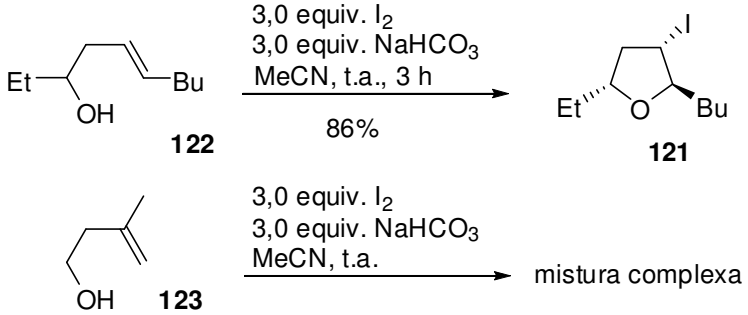
Kita et al relataram que tetra-hidrofuranos podem ser originados de éteres alílicos em uma reação de ciclização radicalar.[103] A reação parte do éter alílico **118** e é executada em água, utilizando o iniciador radicalar hidrofílico **119**. A pouca solubilidade do substrato no meio, torna necessário o uso de um catalisador de transferência de fase para gerar o tetrahidro-furano **120** (Esquema 54).



Esquema 54

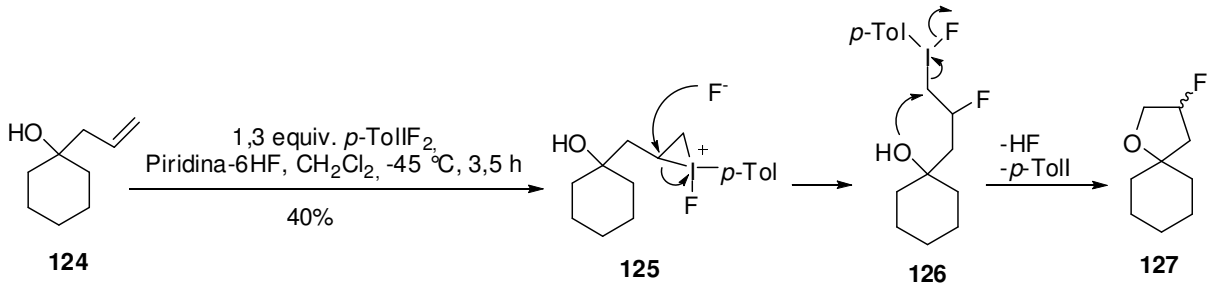
Por último, derivados tetra-hidrofurânicos podem ser preparados por ciclizações eletrofílicas. A literatura está repleta de exemplos, mas a maioria está limitada a processos 5-*exo-trig* ou 5-*exo-tet* que são favorecidos pelas regras de Baldwin.[105,106] É sabido, porém, que essas regras podem não ser obedecidas em determinadas condições (substratos e/ou reagentes).

Assim, um procedimento que permitisse a formação de derivados tetra-hidrofurânicos diretamente de alcoóis homoalílicos via um processo tipo *5-endo-trig* seria uma boa contribuição nesta área. Um exemplo foi apontado por Knight et al, que obteve o iodo-tetra-hidrofurano **121** a partir da reação de $I_2/NaHCO_3$ com álcool homoalílico substituído **122** em acetonitrila.[104] Entretanto, o método falha com álcool homoalílico **123**, que apresenta a dupla ligação terminal (Esquema 55).



Esquema 55

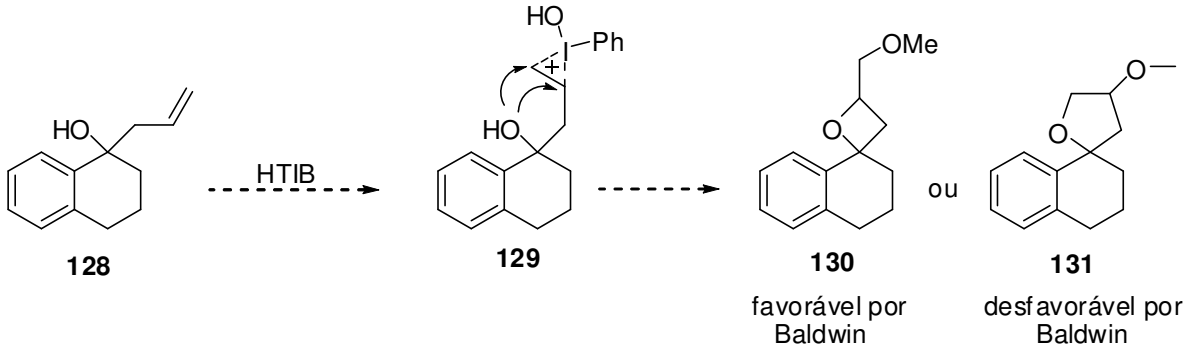
Outro exemplo de obtenção de um produto de ciclização tipo *5-endo-trig*, utiliza o difluor-iodotolueno (DIT). Inicialmente, o composto de iodo hipervalente se adiciona à ligação dupla do álcool homoalílico **124**, formando o intermediário iodônio. Em seguida, o fluoreto ataca a posição mais substituída do iodônio **125**, gerando o α-fluoro-iodano **126**. Finalmente, ocorre a ciclização pela hidroxila facilitada pela saída do composto de iodo, que é um excelente grupo de partida, gerando **127**. Percebe-se, que apesar do produto final ser formado num processo tipo *5-endo-trig* global, o mecanismo proposto mostra que, o composto é originado por uma reação tandem de adição do fluoreto ao iodônio, seguido de uma ciclização *5-exo-tet*, que é favorecida pelas regras de Baldwin (Esquema 56).[107]



Esquema 56

2.2. Objetivos

A reação de HTIB com alcoóis alílicos e derivados gera produtos de expansão de anel. Dando continuidade ao estudo sistemático da reatividade de alcoóis insaturados com iodo(III), resolveu-se investigar a reação de alquenóis homólogos como o álcool homoalílico **128** com iodo(III). Não se espera que estes derivados resultem em cetonas de anel expandido como **80** (Esquema 20), mas em produtos de ciclização como **130** e/ou **131** (Esquema 57).



Esquema 57

Vislumbraram-se duas possibilidades nessa ciclização. Inicialmente, haveria a formação de **129** pela adição do reagente de iodo(III) à dupla ligação de **128**. Em seguida, poderia ocorrer a ciclização por dois caminhos distintos: i) a formação da oxetana **130**, que apresenta uma grande tensão de anel, mas é favorecida pelas regras de Baldwin por ser uma ciclização *4-exo-trig*, ou; ii) a formação do derivado tetra-hidrofurânico **131** que tem o anel com pequena tensão, mas é desfavorecido por ser um processo *5-endo-trig*. Acreditávamos que, apesar do composto tetra-hidrofurânico **131** ser um produto desfavorecido por Baldwin, poderia ser formado preferencialmente. As regras de Baldwin não proíbem tais ciclizações, apenas apontam que são desfavorecidos por não apresentar os requerimentos estereoeletrônicos necessários.[108]

Reações de ciclização são uma estratégia versátil para incorporação de anéis numa molécula alvo e novas metodologias para realizar esse tipo de transformação são bastante desejadas.

Em consequência desses fatores, objetiva-se neste trabalho a investigação de reações de ciclização de alcoóis homoalílicos promovidas por reagentes de iodo(III), buscando uma nova metodologia para obtenção de compostos cíclicos oxigenados.

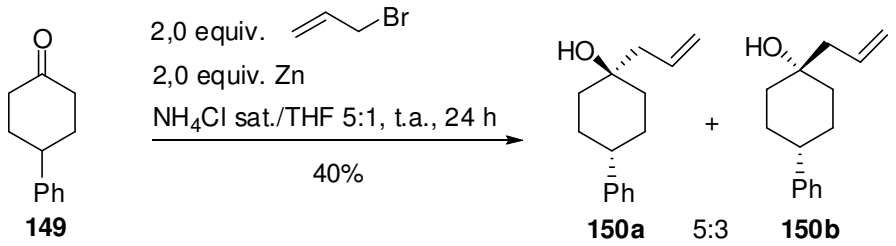
2.3. Resultados e Discussão

2.3.1. Preparação e caracterização dos alcoóis homoalílicos

2.3.1.1. Preparação dos alcoóis homoalílicos.

Os alcoóis **124, 128, 140-148** foram preparados pela reação de brometo de alil-magnésio com as respectivas cetonas, conforme procedimentos descritos na literatura (Tabela 7).[45,46,109-116] O baixo rendimento obtido na preparação de **143** e **144** foi devido ao uso de condições não otimizadas de alilação. Como foi obtido quantidade de álcool homoalílico suficiente para as reações com iodo(III), não foram investidos esforços para otimização da obtenção desses alcoóis.

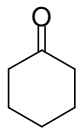
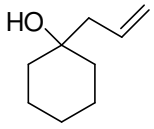
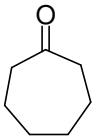
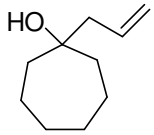
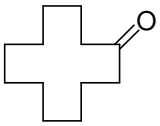
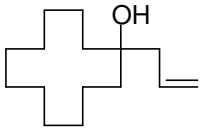
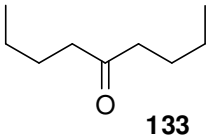
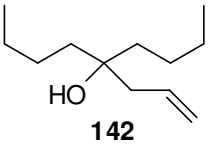
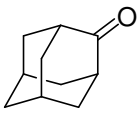
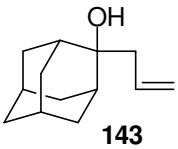
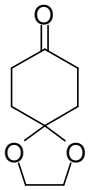
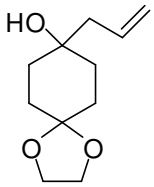
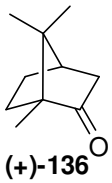
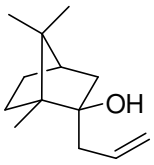
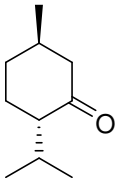
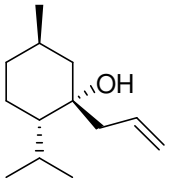
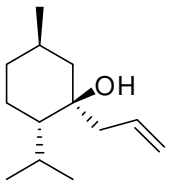
O composto **150** foi produzido a partir da reação de **149** com brometo de alila e zinco metálico, em solução saturada de NH_4Cl e tetra-hidrofurano (5:1) numa reação tipo Barbier. Essa metodologia foi descrita por Luche e Pétrier, que prepararam alcoóis homoalílicos secundários usando vários aldeídos.[117] O desejo de se obter alcoóis homoalílicos por este procedimento se deve à facilidade operacional, baixo custo e uso de solvente aquoso, nos moldes da química verde. Infelizmente, o rendimento foi de 40%, devido à menor reatividade da cetona em relação aos aldeídos. Contudo, foi o suficiente para conseguir o material necessário para as reações posteriores (Esquema 58).

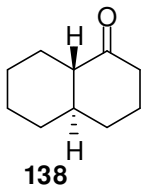
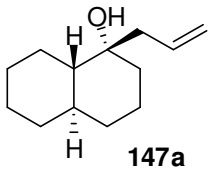
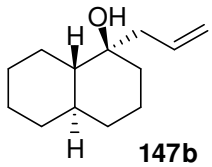
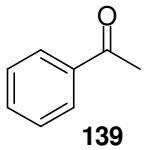
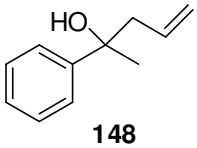
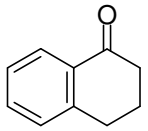
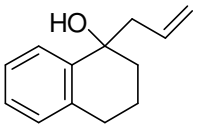


Esquema 58

A maior diastereosseletividade na obtenção de **(+)-145** (único isômero isolado) em relação a **146**, **147** e **150** se deve ao impedimento estérico por um dos grupos metila exercido sobre a carbonila da cânfora **(+)-136**, fazendo com que a adição ocorra exclusivamente pela face *endo*.[118]

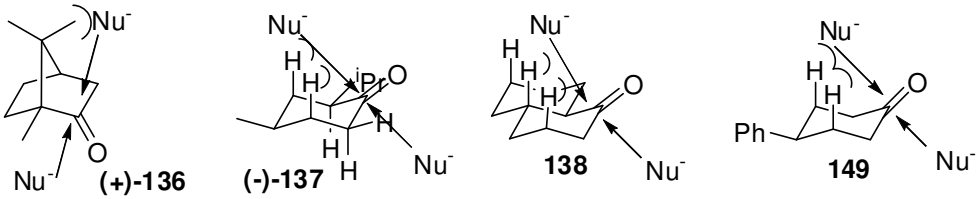
Tabela 7: Preparação de alcoóis terciários homoalílicos[a]

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	 **6**	 **124**	58%
2	 **5**	 **140**	60%
3	 **132**	 **141**	79%
4	 **133**	 **142**	89%
5	 **134**	 **143**	40%
6	 **135**	 **144**	31%
7	 **(+)-136**	 **(+)-145**	80%
8	 **(-)-137**	 **(+)-146a** 13:1  **(-)-146b**	67%

9	 **138**	 **147a** 7:1	 **147b**	56%
10	 **139**	 **148**		73%
11	 **8**	 **128**		86%

(r.d. = razão diastereoisomérica)
[a]condições: 2,0 equiv. brometo de alil magnésio, THF, 0 °C-t.a.

No caso da (-)-mentona **(-)-137**, considerando o grupo alila como um nucleófilo relativamente volumoso, o ataque se dá preferencialmente na direção equatorial, devido ao impedimento dos hidrogênios axiais nas posições 3 e 5 e da isopropila em alfa à carbonila, entretanto esse impedimento não é tão efetivo quanto o estabelecido pela cânfora **(+)-136**, levando a uma menor diastereosseletividade (13:1). Já para a *trans*-2-decalona **138**, apenas o impedimento oferecido pelos hidrogênios axiais em 3 e 5 é sentido pelo nucleófilo, resultando em um moderada diastereosseletividade de 7:1. Finalmente, na 4-fenil-ciclo-hexanona **149** a diastereosseletividade é de 5:3, pois o sistema não é tão rígido quanto ao encontrado na *trans*-decalona (Figura 30).



único isômero 13:1 7:1 5:3

Figura 30: Diastereosseletividade na reação de alilação das cetonas **(+)-136**-**138** e **149**

2.3.1.2. Caracterização dos alcoóis homoalílicos

Os sinais característicos no espectro de RMN de ^{1}H dos alcoóis homoalílicos terciários **124**, **128**, **140**-**148** e **150** são os multipletos na região de 5,0-5,2 ppm correspondente aos hidrogênios terminais da ligação dupla do grupo alila (H_a e $H_{a'}$) e o sinal próximo a 6,0 ppm correspondente ao hidrogênio interno da olefina (H_b). É observada a presença dos hidrogênios metilênicos (H_c) entre 2,16-2,62 ppm (Figura 31).

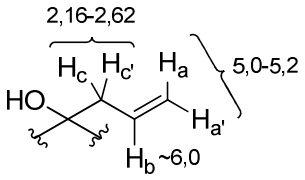


Figura 31: Atribuição no espectro de RMN de ^{1}H dos sinais característicos dos alcoóis homoalílicos.

O espectro de RMN de ^{13}C corrobora com a análise de RMN de ^{1}H mostrando o sinal do carbono carbinólico na faixa de 69,9-79,7 ppm. Entre 118,0-119,4 e entre 133,4-135,0 ppm estão localizados, respectivamente, os carbonos terminal e interno da ligação dupla do grupo alila. Finalmente, o carbono metilênico alílico está no intervalo de 38,9-48,6 ppm (Figura 32).

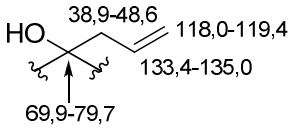


Figura 32: Atribuição no espectro de RMN de ^{13}C dos sinais característicos dos alcoóis homoalílicos.

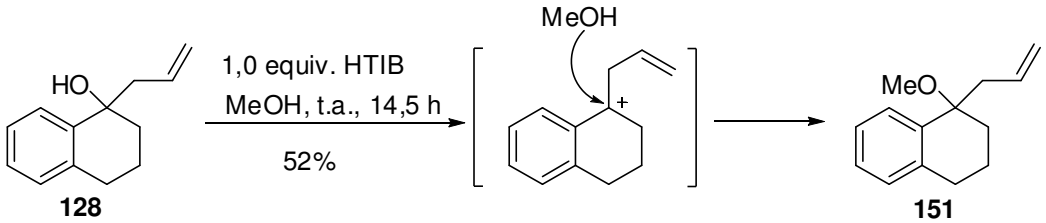
O IV mostra a banda característica de álcool entre 3302-3477 cm^{-1} correspondente à deformação axial da ligação OH. A banda relativa à deformação axial das ligações C-H dos carbonos sp^2 está situada entre 3072-3075 cm^{-1}. Em aproximadamente 1640 cm^{-1} encontra-se a banda de absorção devido à deformação axial da ligação C=C do grupo alílico.

2.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo

2.3.2.1. Reação dos alcoóis homoalílicos 124 e 128 com iodo(III)

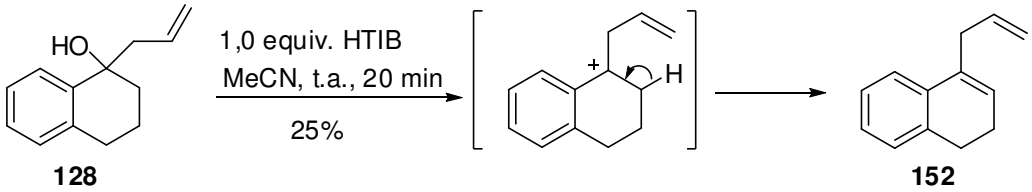
Devido a nossa experiência com alcoóis alílicos derivados da α-tetralona em reações de expansão de anel, já relatada no capítulo 1, preferiu-se iniciar os estudos com o respectivo análogo homoalílico nas mesmas condições reacionais.[119]

Infelizmente, a reação de **128** com 1,0 equivalente de HTIB em MeOH resultou no composto metoxilado **151**, provavelmente devido à solvólise do carbocátion terciário benzílico formado no meio, dado que o HTIB apresenta caráter ácido (Esquema 59).



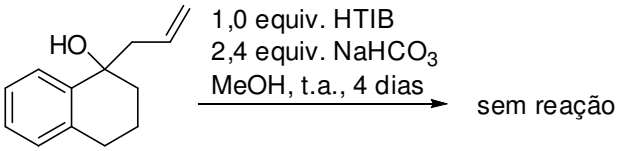
Esquema 59

Para contornar o problema de solvólise do carbocátion, decidiu-se usar a acetonitrila como solvente. Isso evitou a formação do derivado metoxilado **151**, mas gerou o alceno **152**, fruto de uma reação de eliminação E1 (Esquema 60).



Esquema 60

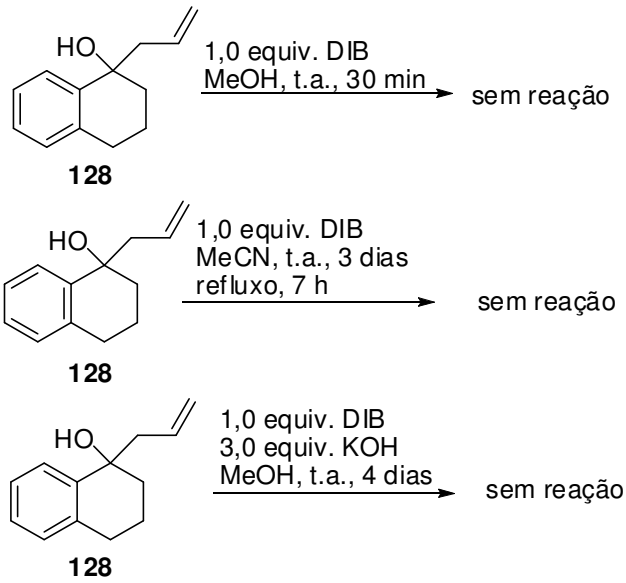
Como a acidez do HTIB parecia ser responsável pela formação dos produtos indesejados, optou-se pela adição de bicarbonato de sódio para neutralizar a ação do ácido, entretanto nessas condições não se verificou nenhuma reação (Esquema 61), do mesmo modo que na reação de expansão de anel (Esquema 29).



128

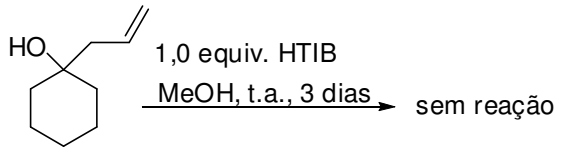
Esquema 61

Decidiu-se utilizar o DIB, que apresenta acidez menor que o HTIB. Tinha-se esperança que com essa mudança o aparecimento dos subprodutos fosse minimizado, mas novamente a reação não progrediu, nem mesmo em acetonitrila sob refluxo. Existem relatos na literatura que mostram que o DIB é mais ativo na presença de base.[120] Assim, foi adicionado KOH à reação para aumentar a reatividade do reagente de iodo hipervalente, sem no entanto obter qualquer sucesso com essa modificação (Esquema 62).



Esquema 62

Suspeitou-se que talvez o álcool **128**, não fosse estável nas condições reacionais empregando HTIB. Assim, decidiu-se utilizar o análogo sem o anel aromático **124**, que não estabilizaria o carbocátion incipiente tão eficientemente quanto **128**. O álcool homoalílico **124** foi tratado com HTIB nas condições inicialmente empregadas para o álcool aromático **128** (Esquema 59). Nestas condições, **124** se mostrou bem estável no meio, contudo não reagiu (Esquema 63).

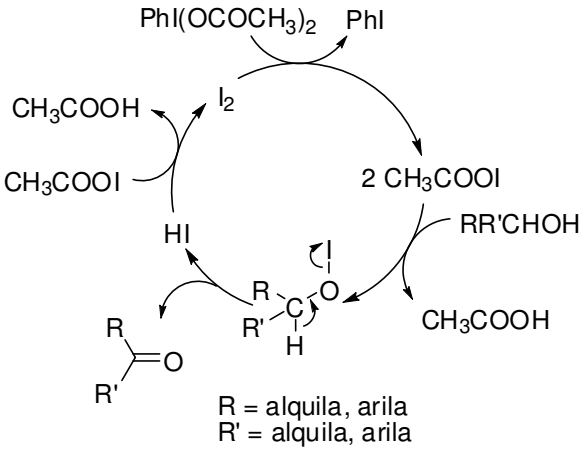


124

Esquema 63

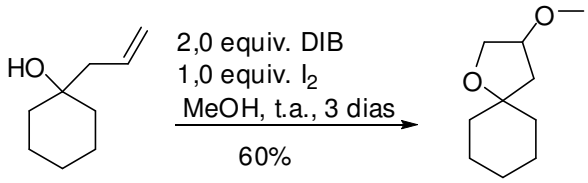
2.3.2.2. Reação de 124 com DIB e iodo

Neste ponto do trabalho, voltou-se à literatura para procurar alguma outra forma para contornar esses problemas. Foi encontrado um exemplo, em que a oxidação de alcoóis com DIB é catalisada por iodo. O DIB reagiria com o iodo, formando iodoacetato. Esse por sua vez, converte o álcool no iodoalcolato, que é oxidado à cetona e retorna o iodo ao ciclo catalítico (Esquema 64).[121]



Esquema 64

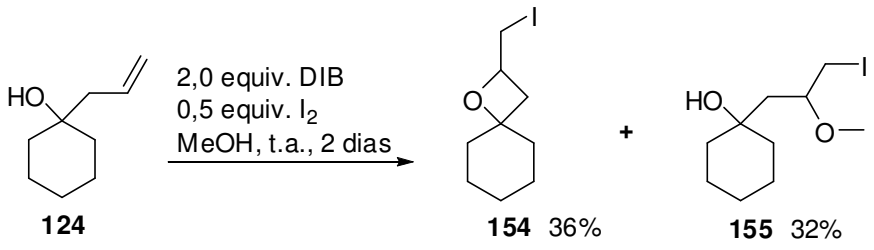
Baseado nesse exemplo da literatura, resolveu-se testar a combinação iodo(III)/iodo na reação com o substrato **124**, pois assim o iodoacetato poderia atuar como eletrófilo ao invés do DIB. Foi gratificante verificar que nesta condição foi obtido o derivado espiro tetra-hidrofurânico **153** em 60% rendimento (Esquema 65)



124 **153**

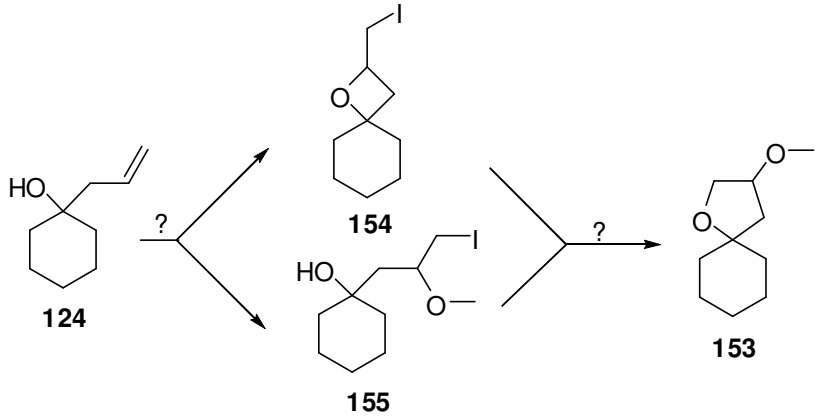
Esquema 65

Durante a reação foi possível perceber nas análises por CCD, que a mancha relativa ao reagente se transformava em outras duas e estas, curiosamente, se convertiam em **153**. Interrompendo-se a reação no ponto em que se detecta as duas manchas, foi possível o isolamento da oxetana **154** e do produto de adição **155** (Esquema 66).



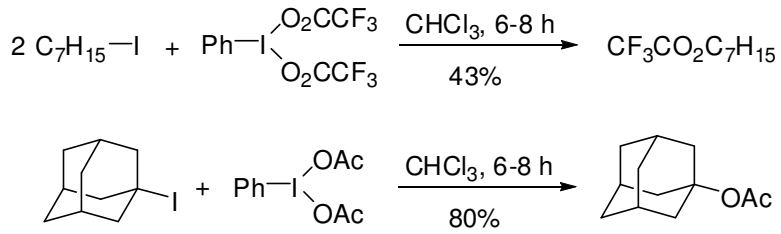
Esquema 66

Esses resultados mostram que o álcool **124** geraria **154** e **155**, os quais convergem para o produto **153** (Esquema 67). Mas como se originaria os intermediários **154** e **155** e como se daria a transformação destes no produto final?



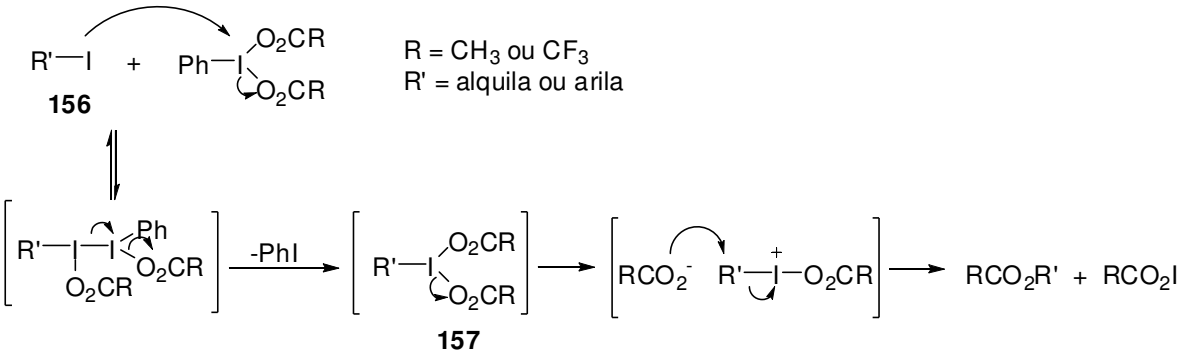
Esquema 67

O entendimento do processo fica mais claro ao analisar alguns exemplos da literatura. Varvoglis e Gallos mostram que iodetos de alquila são convertidos a ésteres pela reação com compostos de iodo(III) (Esquema 68).[122]



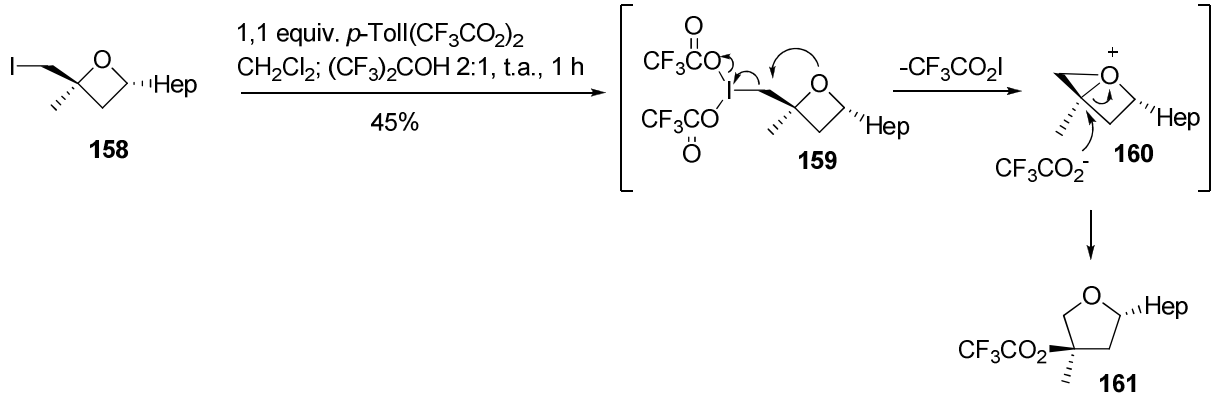
Esquema 68

Nesta reação, o reagente de iodo(III) oxida o iodeto **156** ao iodano de alquila instável **157**, transformando o haleto, num hipernucleófugo (ou um "super" grupo de partida), facilitando a reação de substituição mesmo com nucleófilos fracos, como é o caso dos alcoxilatos (Esquema 69).[123] Para se ter uma idéia da eficiência de iodanos como grupo de partida, foi relatado que íons fenil-iodônios são 10^{12} vezes mais nucleófugos que o iodo, podendo até formar carbocátions vinílicos.[91]



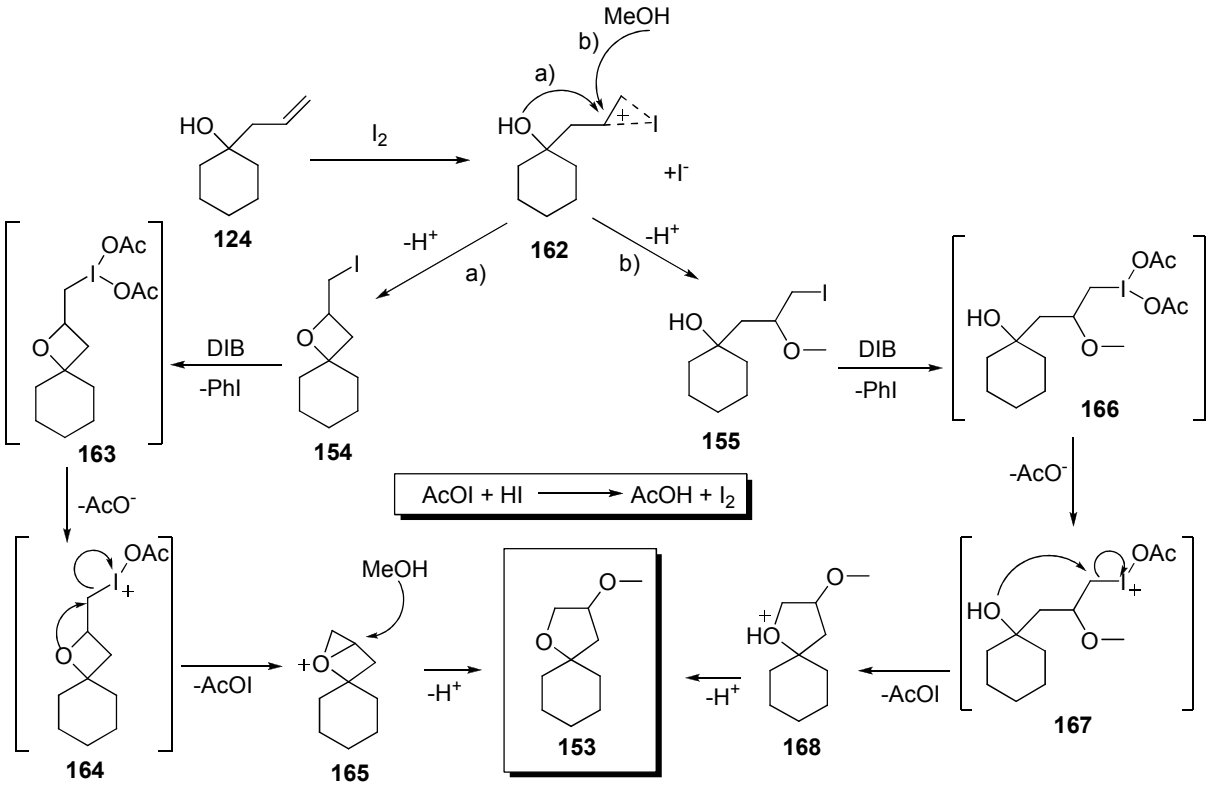
Esquema 69

O segundo relato que forneceu subsídios para a proposta de mecanismo para a formação de **153**, descreve a reação de expansão de anel de iodetos de éteres cíclicos de 4 a 6 membros utilizando reagentes de I(III). Desse modo, a oxidação do iodeto **158** gera o iodano alquílico **159**. Como os iodanos são excelentes grupos de partida ocorre o ataque do oxigênio ao carbono ligado ao iodo(III), formando o oxônio bicíclico **160**. Finalmente, o ânion triflúor-acetato ataca o oxônio **160** na posição mais substituída, que apresenta maior caráter de carbocátion, produzindo o tetra-hidrofurano **161** (Esquema 70).[124]



Esquema 70

Baseado nestes exemplos da literatura e nos resultados experimentais obtidos foi proposto o seguinte mecanismo. Primeiramente, o álcool homoalílico **124** sofreria adição do iodo à ligação dupla. O iodônio **162** formado poderia seguir por 2 caminhos. Em a) ocorreria a formação da oxetana **154** pelo ataque intramolecular da hidroxila em *anti* ao iodônio, em um processo *4-exo-trig* permitido por Baldwin. O DIB reagiria com **154**, levando a **163**, o que transformaria o iodeto em um hipernucleófugo. Nesta condição, ocorreria a expansão de anel da oxetana. O primeiro passo da expansão seria a saída de acetato seguido do ataque do oxigênio ao carbono ligado ao I(III) com a saída de iodo-acetato em **164**, formando o composto tricíclico **165**. O MeOH atacaria o triciclo **165**, formando o composto tetra-hidrofurânico **153**. Na etapa de expansão de anel, ocorreria a inversão da configuração do centro, onde houve a formação da oxetana. Já pela rota b) o MeOH se adicionaria em *anti* ao iodônio formado, originando o metóxi-iodeto **155**. A oxidação do grupo iodeto de **155** pelo DIB, produziria o iodano **166**. Posteriormente, haveria a saída de acetato, gerando **167** seguido da ciclização, pelo ataque intramolecular da hidroxila de **167**, numa reação *5-exo-tet* também permitida pelas regras de Baldwin com a eliminação de iodo-acetato formando **168**. Por fim, a desprotonação de **168** levaria ao produto final **153** (Esquema 71).

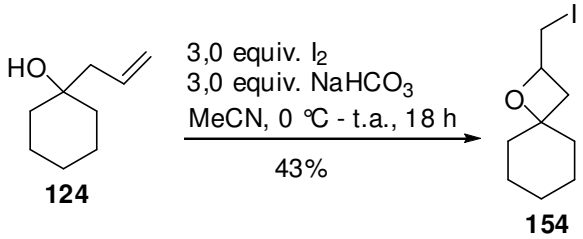


Esquema 71

Têm-se que o produto de ciclização tipo *5-endo-trig* aparentemente desfavorecido pelas regras de Baldwin seria na verdade formado por duas reações tandem em paralelo; sendo uma delas de ciclização 4-*exo-trig* seguida de expansão de anel (caminho a) enquanto que a outra seria uma adição eletrofílica seguida de ciclização 5-*exo-tet* (caminho b). Todas estas reações são permitidas pelas regras de Baldwin.

2.3.2.3. Reação de 124 com iodo

Poderia se acreditar que essa metodologia não apresenta nenhum fato novo, pois Knight também obteve tetra-hidrofuranos em condições reacionais mais simples (Esquema 55).[104] Ocorre, porém, que os alcoóis homoalílicos que foram usados apresentavam a dupla ligação dissubstituída. Desse modo, a carga positiva estaria distribuída em dois carbonos, deixando espaço para o caminho alternativo via 5-*endo-trig*. Já em um alceno terminal, essa alternativa não é possível, já que a contribuição da forma canônica do carbocátion primário na estabilização da carga é praticamente insignificante. Essa premissa é tão verdadeira, que o próprio autor não conseguiu isolar nenhum produto da reação com um álcool homoalílico terminal (Esquema 55). Mesmo assim, para evitar qualquer dúvida sobre a eficácia do metodologia aqui apresentada, o álcool homoalílico **124** foi submetido à reação de ciclização, utilizando a metodologia descrita por Knight.[104] Nestas condições, apenas a oxetana **154** derivada de um processo 4-*endo-trig* foi isolada (Esquema 72).



Esquema 72

2.3.2.4. Reação de alcoóis homoalílicos com DIB e iodo

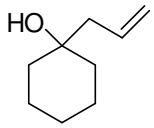
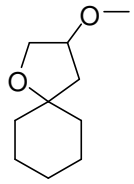
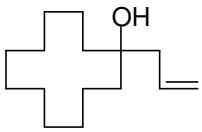
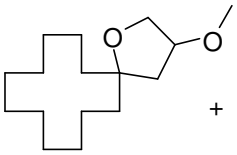
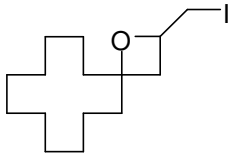
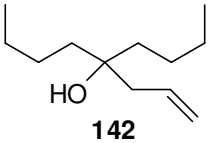
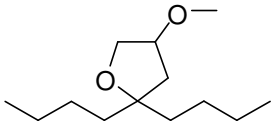
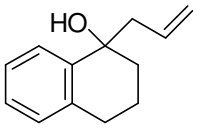
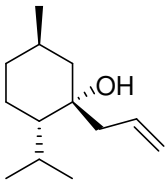
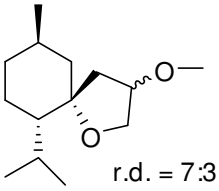
2.3.2.4.1. Reação de alcoóis homoalílicos com 4,0 equivalentes de DIB e 0,5 equivalentes de iodo

Entendido melhor o mecanismo da reação, prosseguiu-se com os estudos de ciclização utilizando 4 equivalentes de DIB e 0,5 equivalente de I_2 em MeOH com os substratos **124**, **128**, **141-142** e **(+)-146a** (Tabela 8).

A reação com os alcoóis **124** e **141** devem mostrar a influência que o tamanho do anel pode ter na ciclização (Entradas 1 e 2), enquanto o composto **142** deve fornecer informação se a presença da porção alicíclica é necessária (Entrada 3). Já, o álcool benzílico **128** pode trazer conhecimento sobre a influência de um anel aromático na ciclização (Entrada 4). Vê-se que com exceção de **128**, que não é estável no meio reacional, os demais alcoóis forneceram os produto ciclizados **153**, **169**-**171** em rendimentos próximos a 50%, sendo que o isolamento de **169** se deve provavelmente à dificuldade de acompanhar a evolução da reação por CCD. Isso mostra que a presença da cadeia alicíclica, bem como seu tamanho praticamente não tem muita influência na formação dos compostos tetra-hidrofurânicos. Entretanto, o anel aromático tem ação deletéria na ciclização, já que a reação produz uma mistura de vários compostos inseparáveis. Possivelmente, o produto tetra-hidrofurânico **131** deveria estar presente juntamente com os compostos **151** e **152** apresentados nos Esquema 59 e Esquema 60.

O álcool **(+)-146a**, que apresenta um centro estereogênico já definido, possibilitaria a análise da diastereosseletividade da reação. A ciclização de **(+)-146a** levou a uma mistura dos tetra-hidrofuranos metoxilados **172a** e **172b** numa razão diastereoisomérica de 7:3 (Entrada 5). Não foi possível até o momento determinar a configuração relativa dos diastereoisômeros, pois a atribuição foi impossibilitada pela inatividade ao efeito nOe do composto modelo utilizado (p. 98).

Tabela 8: Ciclização de alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 0,5 equiv. de I_2.[a]

Entrada	Substrato	Produto (rendimento)	tempo
1	 **124**	 **153** 60%	3 dias
2	 **141**	 +  **169** 46% **170** 24%	2 dias
3	 **142**	 **171** 44%	3 dias
4	 **128**	Mistura complexa	
5	 **146a**	 r.d. = 7:3 **172a** e **172b** 50%	7 dias

[a] MeOH, t.a.

2.3.2.4.2. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equivalentes de DIB e 20 mol% de iodo

Após os resultados obtidos na ciclização dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equivalentes de DIB e 0,5 equivalentes de iodo, foi cogitado, baseado no mecanismo proposto, que o iodo poderia ser usado em quantidades catalíticas e decidiu-se reduzir a quantidade de iodo para 20 mol%. Entretanto, com essa diminuição, a reação tornou-se bastante lenta, sendo necessário o aquecimento a 60-70 °C para atingir uma velocidade comparável com a versão não catalítica (Tabela 9).

Além do tempo maior de reação, verificou-se que os rendimentos foram menores (Entradas 1-4), devido ao maior tempo reacional e a temperatura, que devem ser responsáveis por uma maior degradação do material de partida e do produto de ciclização.

Os resultados com 0,5 equivalentes de iodo molecular são melhores, provavelmente porque a primeira etapa de adição do iodo à dupla ligação seja mais rápida que as reações subsequentes. Assim, o substrato é consumido antes que este se decomponha no meio.

A diastereosseletividade da reação com o álcool **144a** diminuiu nessa condição caindo de 7:3 para 3:2, (Entrada 4).

Tabela 9: Ciclização dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2.[a]

Entrada	Substrato	Produto (rendimento)	tempo
1	HO **124**	O O **153** 35%	3 dias
2	OH **141**	O O **169** 38%	6 dias
3	HO **142**	O O **171** 39%	4 dias
4	OH **(+)-146a**	O O r.d. = 3:2 **172a** e **172b** 31%	6 dias

[a] MeOH, 60-70 °C

2.3.2.5. Reações dos alcoóis homoalílicos com HTIB e iodo

Sabe-se que o HTIB é geralmente mais reativo que o DIB e assim decidiu-se testá-lo na metodologia de ciclização utilizando quantidades catalíticas de I_2. Uma redução do tempo de reação foi verificada, juntamente com um rendimento comparável ao obtido na reação com DIB e 0,5 equivalentes de I_2 (Tabela 10).

Foram usados os compostos cíclicos **124**, **140** e **141**, que apresentam anéis de 6, 7 e 12 membros. Novamente, foi utilizado o álcool **142** para verificar o efeito da ausência da cadeia alicíclica.

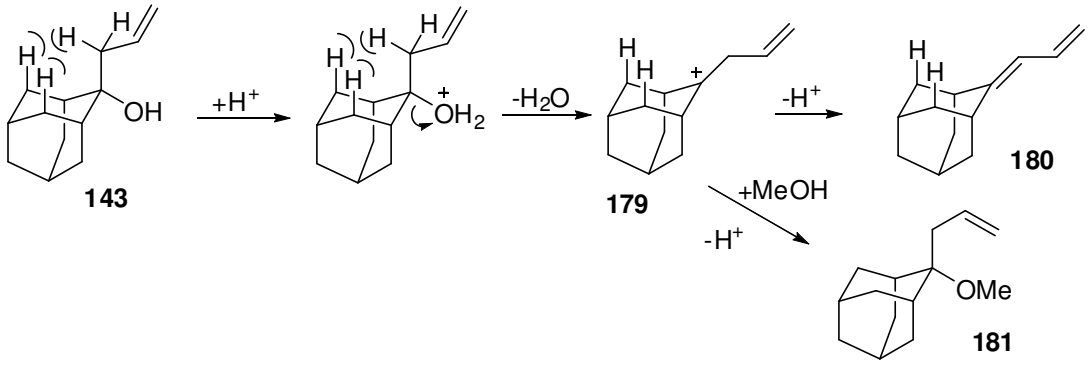
O álcool **150a** deve se comportar como um análogo de **124** com o anel hexânico de flexibilidade reduzida, enquanto o composto **143** derivado da adamantona **134** deve apresentar uma rigidez conformacional ainda maior. Isso poderá trazer informações importantes de como a flexibilidade conformacional afeta na obtenção dos produtos.

A idéia de usar os alcoóis homoalílicos derivados da cânfora **(+)-145** e da *trans*-decalona **147a** era estender a avaliação do grau de diastereosseletividade da ciclização. Outrossim, o álcool **(+)-145** tem a vantagem de ser obtido como único isômero e **147a** poder ser separado em coluna cromatográfica.

O derivado **148** poderia nos fornecer duas informações importantes. Primeiro, se realmente a reação não tolera a presença de um grupo aromático ligado ao carbono carbinólico e a influência do anel aromático na diastereosseletividade da reação.

O objetivo de incluir o cetal **144** era demonstrar ser possível transformar um dos grupos cetônicos no anel tetra-hidrofurânico, deixando o outro disponível para outras transformações.

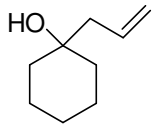
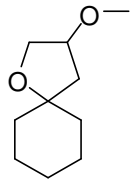
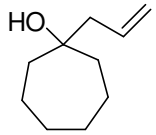
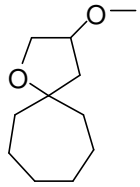
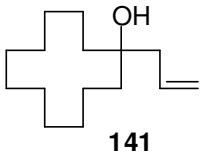
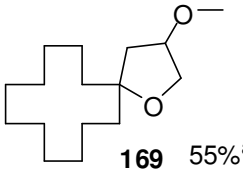
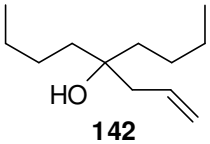
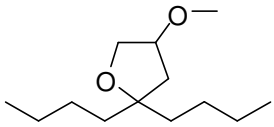
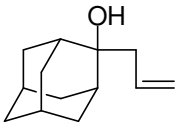
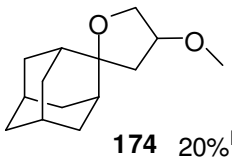
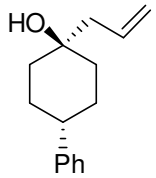
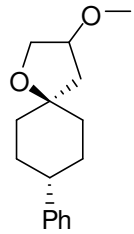
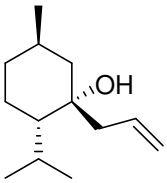
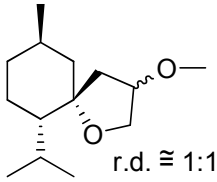
Os alcoóis **124**, **140**-**142** apresentaram bons resultados na formação dos produtos teta-hidrofurânicos **153**, **173**, **169** e **171**, respectivamente (Tabela 10, Entradas 1-4). Já o álcool **143** apresentou rendimento bem abaixo que o obtido com os outros substratos, fornecendo **174** em 20% rendimento (Entrada 5). Isso deve ocorrer provavelmente pela tensão causada pelo grupo alila que está fixa na posição pseudo-axial da porção ciclohexânica do grupo adamantila. Desse modo, em condições ácidas o álcool **143** deve formar o carbocátion **179** aliviando essa tensão. Este carbocátion por sua vez pode formar os produtos de eliminação **180** e solvólise **181** (Esquema 73).

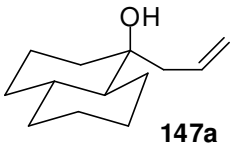
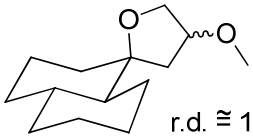
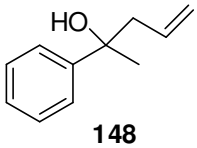
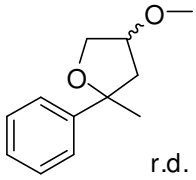
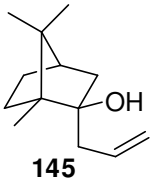
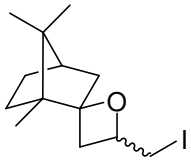
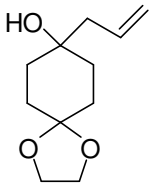


Esquema 73

O composto **150a** de rigidez conformacional menor resultou em **175** em bom rendimento (Entrada 5). Como **175** tem um plano de simetria, este se apresenta como uma mistura racêmica.

Tabela 10: Ciclização dos alcoóis homoalílicos **124**, **140**-**148**, **150a** com HTIB e 20 mol% de I_2.

Entrada	Substrato	Produto (rendimento)	tempo
1	 **124**	 **153** 64%[a]	16 h
2	 **140**	 **173** 44%[a]	15 h
3	 **141**	 **169** 55%[a]	22 h
4	 **142**	 **171** 47%[a]	16 h
5	 **143**	 **174** 20%[b]	41 h
6	 **150a**	 **175** 60%[a]	20 h
7	 **(+)-146a**	 r.d. ≅ 1:1 **172a** e **172b** 57%[b]	26 h

8	 **147a**	 **176** r.d. ≅ 1:1 50%[b]	45 h
9	 **148**	 **177a** e **177b** r.d. = 3:2 43%[b]	4 dias
10	 **145**	 **178** r.d. = 3:2 33%[a]	16 h
11	 **144**	Mistura complexa	

a) 2,0 equivalentes de HTIB, MeOH, t.a. b) 3,0 equivalentes de HTIB, MeOH, t.a.

A diastereosseletividade da reações com os alcoóis **(+)-146a** e **147a** foi praticamente nula com razões diastereoisoméricas de aproximadamente 1:1 (Entradas 7 e 8). Provavelmente, porque a porção da molécula que induz a assimetria esteja muito distante do centro reativo do substrato ou a reação nessas condições não tenha preferência pelos caminhos a) e b) mostrados no Esquema 71.

Verificou-se que o grupo aromático realmente diminui a reatividade do substrato **148**, pois o tempo de reação aumentou para 4 dias e o rendimento foi relativamente baixo (40%). Além disso, a diastereosseletividade da reação continuou baixa (3:2) (Entrada 9).

O álcool **(+)-145** surpreendentemente forneceu apenas a oxetana **178** em 33% de rendimento (Entrada 10).

Como essa reação produziu apenas a oxetana **178**, isso permitiu o entendimento melhor da diastereosseletividade na formação das oxetanas. Para que haja um controle eficiente na diastereosseletividade da formação de derivados tetra-hidrofurânicos, a oxetana **178** deveria ser formada com uma alta razão diastereoisomérica. A razão obtida, entretanto, foi praticamente de 3:2, comprometendo o desenvolvimento de uma versão diastereoisomérica nessas condições reacionais.

Infelizmente, a reação com o substrato **144** levou a uma mistura complexa (Entrada 11), possivelmente por uma desproteção no meio seguida de reações paralelas com o grupo cetona.[125]

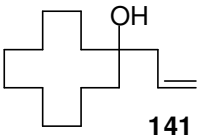
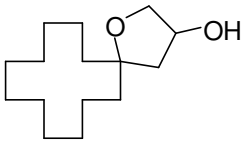
2.3.2.6. Obtenção do derivado tetra-hidrofurânico hidroxilado 182

Como a formação dos derivados metoxilados tetra-hidrofurânicos se dá pela adição de MeOH em ambos intermediários (Esquema 71), imaginou-se que se a reação fosse realizada em um solvente pouco nucleofílico e na presença de um outro nucleófilo, como a água podería-se obter diferentes derivados tetra-hidrofurânicos.

Para tanto foi escolhido o álcool **141** pela menor volatilidade dentre os alcoóis homoalílicos e fácil análise do espectro de RMN do produto final.

Inicialmente, foi usado as condições reacionais com DIB e I_2 em acetonitrila/água e *t*-butanol/água. Nestas condições, a reação forneceu o derivado tetra-hidrofurânico hidroxilado **182** com rendimento em torno de 20% (Tabela 11, Entradas 1 e 2).

Tabela 11: Ciclização do álcool homoalílico **141** com iodo(III) em diferentes solventes.

Entrada	Substrato	Condições	Produto (rendimento)
1	 **141**	4,0 equiv. DIB, 20 mol% de I_2, acetonitrila/água 10:1, 60-70 °C, 5 dias	 **182** 23%
2	**141**	4,0 equiv. DIB, 20 mol% de I_2, *t*-butanol/água 10:1, 60-70 °C, 8 dias	**182** (18%)
3	**141**	2,0 equiv. HTIB, 20 mol% de I_2, acetonitrila/água 4:1, t.a., 4 dias	**182** (33%)
4	**141**	2,0 equiv. HTIB, 20 mol% de I_2, *t*-butanol/água 10:1, t.a., 8 dias	**182** (29%)
5	**141**	2,0 equiv. HTIB, 20 mol% de I_2, dimetóxi-etano/água 10:1, t.a., 1 dia	**182** (30%)

Como a reação com DIB foi muito demorada e com baixo rendimento, decidiu-se utilizar HTIB que é mais reativo que o DIB. Além da acetonitrila/água (Entrada 3) e do *t*-butanol/água (Entrada 4), também foi usada a mistura de solventes dimetóxi-etano/água (Entrada 5) para os testes. A reação apresentou uma relativa melhora nos rendimentos nesses solventes (em torno de 30%), mas somente em dimetóxi-etano/água (Entrada 5) ocorreu uma redução apreciável no tempo reacional.

2.3.3. Caracterização dos produtos da reação dos alcoóis homoalílicos com iodo hipervalente

2.3.3.1. Caracterização dos derivados tetra-hidrofurânicos metoxilados

Os sinais característicos no espectro de RMN de ^{1}H do composto espiro tetra-hidrofurânico **153** são em 3,27 ppm relativo à metoxila e em 3,97 ppm referente ao hidrogênio metínico (H_b). Existem também os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio (H_a e $H_{a'}$) em 3,89 e em 3,83 ppm. Os metilênicos vizinhos à ligação espiro (H_c e $H_{c'}$) situam-se em 1,85 e 1,79 ppm (Figura 33). Ademais, o anel tetra-hidrofurânico mostra um interessante sistema de spin no espectro de RMN de ^{1}H, que será abordado a seguir.

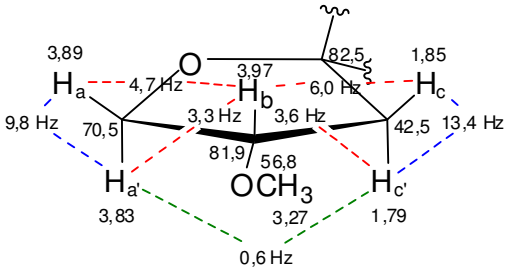


Figura 33: Atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de **153**

O hidrogênio metínico H_b acopla com os hidrogênios H_a, $H_{a'}$, H_c e $H_{c'}$, se desdobrando em um triplo duplo dubleto aparente, que na verdade é um duplo duplo duplo dubleto (dddd), com duas das constantes de acoplamento bastante próximas (3,3 e 3,6 Hz). Baseado nos valores de constantes de acoplamento dos hidrogênios H_a, $H_{a'}$, H_c e $H_{c'}$ foi possível fazer um cálculo de simulação do sistema de spin utilizando o programa MestRe-C® para mostrar que realmente seria um dddd (Figura 33). A coincidência é bastante satisfatória e a pequena distorção encontrada no espectro original, se deve ao forte acoplamento de H_b com H_a, e ao acoplamento fraco com os demais hidrogênios, por se tratar de um sistema de spins do tipo ABCMN (Figura 34).

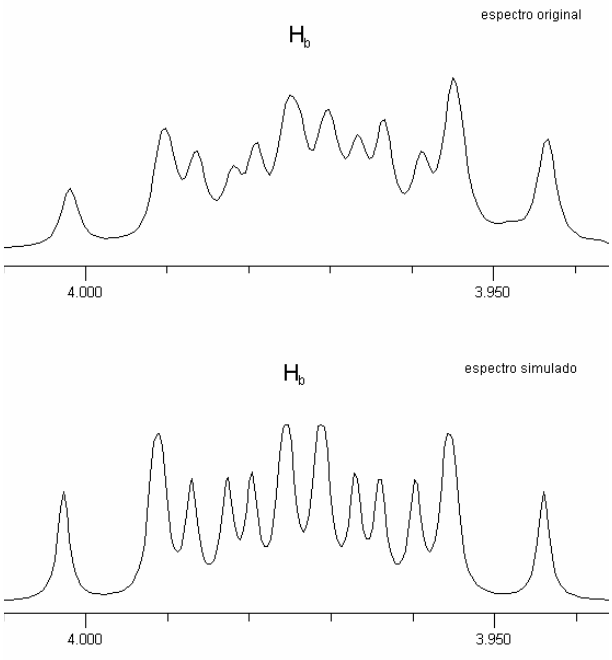


Figura 34: Espectro original e simulado do sinal do hidrogênio H_b de **153**

Os hidrogênios H_a e $H_{a'}$ acoplam entre si com constante de acoplamento de 9,8 Hz e com H_b com constante de acoplamento de 4,7 e 3,3 Hz, respectivamente. Tem-se ainda que $H_{a'}$ faz um acoplamento a longa distância (0,6 Hz) com $H_{c'}$ (Figura 33 e Figura 35). Do mesmo modo, H_c e $H_{c'}$ acoplam entre si com constante de acoplamento de 13,4 Hz e com H_b com constante de acoplamento de 6,0 e 3,6 Hz, respectivamente (Figura 33 e Figura 36).

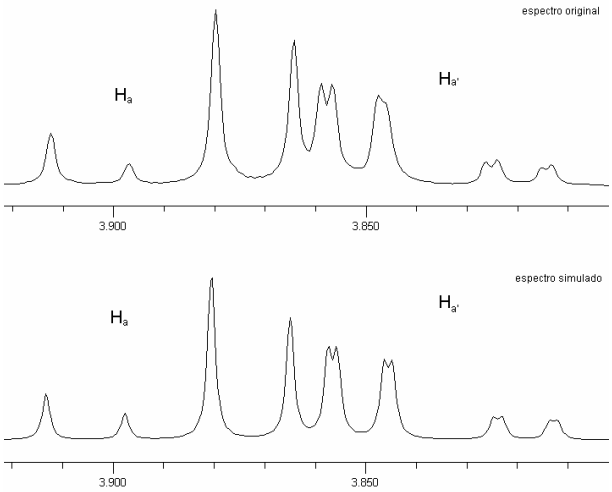


Figura 35: Espectro original e simulado dos sinais dos hidrogênio H_a e $H_{a'}$ de **153**

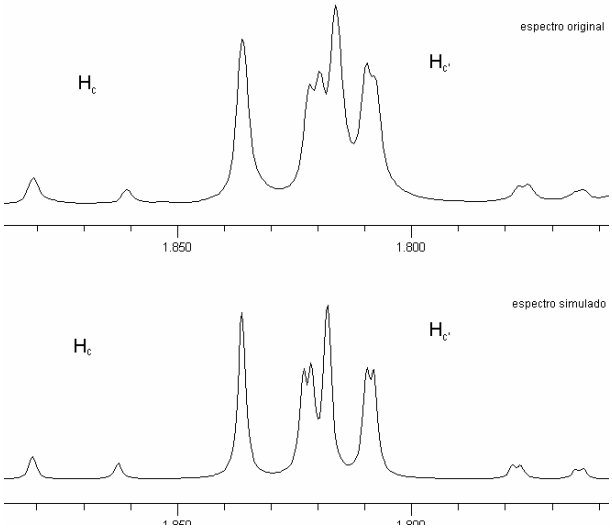


Figura 36: Espectro original e simulado dos sinais dos hidrogênio H_c e $H_{c'}$ de **153**

No espectro de RMN de ^{13}C, os sinais característicos do anel tetra-hidrofurânico são o carbono quaternário espiro em 82,5 ppm, e o carbono metínico ligado ao grupo metoxila em 81,9 ppm. Esta atribuição foi confirmada no espectro de APT. Além disso, a metila do grupo metoxila situa-se em 56,8 ppm e os carbonos metilênicos em 70,5 ppm (vizinho ao oxigênio do anel) e em 42,5 ppm (vizinho à ligação espiro) (Figura 33).

Apesar do espectro de RMN de ^{1}H fornecer muita informação sobre a estrutura do produto, restava a dúvida sobre a configuração relativa de H_b. Estaria H_b *cis* ou *trans* em relação à H_a e H_c? (Figura 33).

Essa questão pode ser sanada através de NOESY 1D. Esses experimentos foram realizados no tetra-hidrofurano **169**, pois os sinais são mais definidos e afastados do que nos demais produtos de ciclização. A irradiação de H_b gera um incremento no sinal de H_a e de H_c maior do que em $H_{a'}$ e $H_{c'}$ (Figura 37). Ou seja, o hidrogênio H_b deve estar em *cis* a H_a e H_c. Analogamente a irradiação da metoxila da metila levou a um aumento maior no sinal de $H_{a'}$ e $H_{c'}$ do que em H_a e H_c (Figura 38). Dessa forma, a estrutura proposta anteriormente foi confirmada (Figura 33).

Finalmente, o espectro de IV de **153** mostra as bandas próximas a 1070 e 1100 cm^{-1} referentes aos grupos éteres do anel e da metoxila, respectivamente.

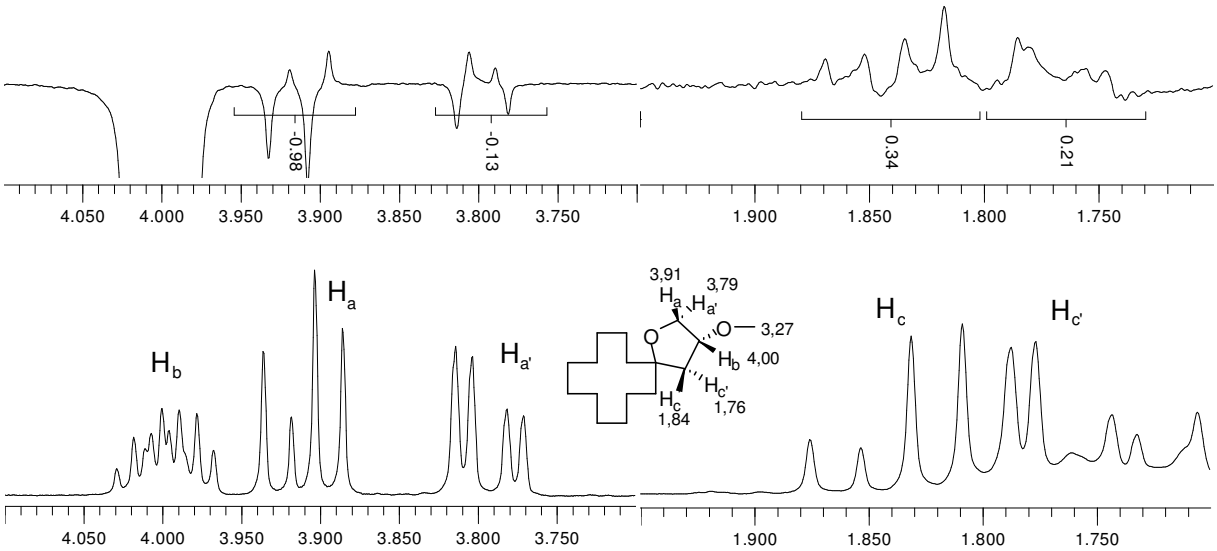


Figura 37: NOESY 1D de **169** com irradiação do sinal H_b em 4,0 ppm

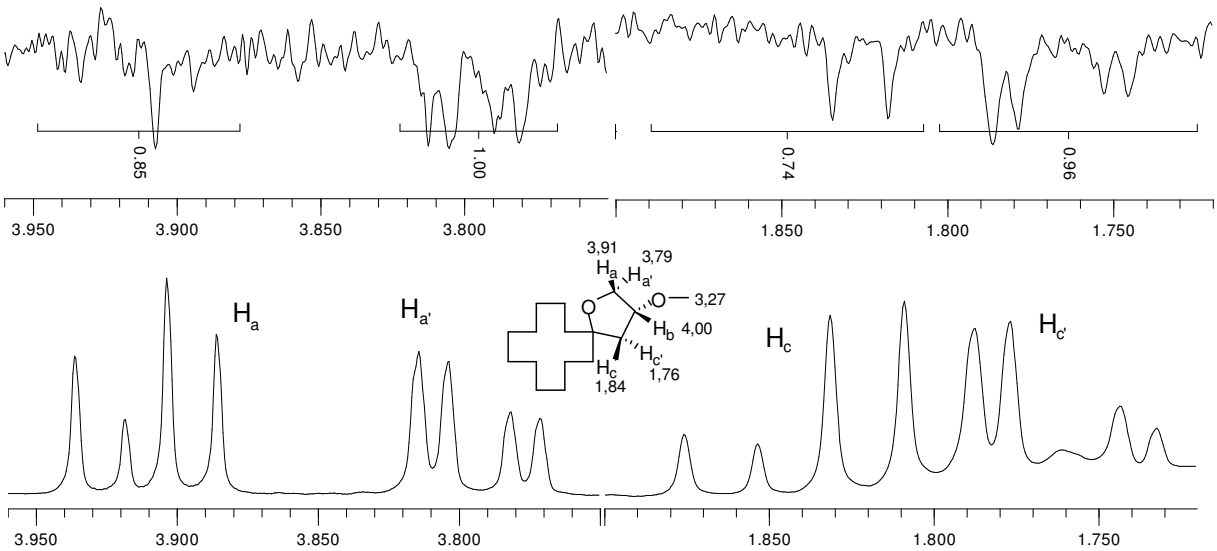


Figura 38: NOESY 1D de **169** com irradiação do sinal da metoxila em 3,28 ppm

A diastereosseletividade do produto **172a** e **172b** foi determinada pela razão das integrais das metoxilas de cada um dos diastereoisômeros em 3,31 ppm e 3,28 ppm, que resultou numa razão de 7:3 para a reação de **146a** com DIB e 0,5 equivalente de iodo. A razão diastereoisomérica do tetra-hidrofurano **176** foi calculada da mesma forma, enquanto que para a oxetana **178**, utilizaram-se os sinais das metilas em 0,93 e em 0,94 ppm para esse cálculo. A determinação da razão diastereoisomérica de **177a** e **177b** foi feita após separação em coluna de sílica gel. Com isso, tinha-se esperança que experimentos de NOESY 1D e de ^{1}H-^{13}C HSQC permitiriam determinar a configuração relativa de cada um dos diastereoisômeros. Infelizmente, os compostos **177a** e **177b**, aparentemente, não

apresentam atividade de nOe impossibilitando a atribuição da confuguração relativa dos derivados tetra-hidrofurânicos nesse momento.

2.3.3.2. Caracterização do 1-oxa-espiro[4,11]hexadecan-3-ol

Como esperado, o espectro de RMN de ^{1}H de **182** é muito semelhante ao derivado metoxilado **153** (Figura 33). O composto espiro tetra-hidrofurânico hidroxilado **182** se caracteriza no espectro de RMN de ^{1}H pelos sinais em 4,47 ppm característico do hidrogênio metinico (H_b). Existem também os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio (H_a e $H_{a'}$) em 3,90 e em 3,73 ppm, respectivamente. Finalmente, observa-se os metilênicos vizinhos à ligação espiro (H_c e $H_{c'}$) em 1,95 e 1,72 ppm, respectivamente (Figura 39).

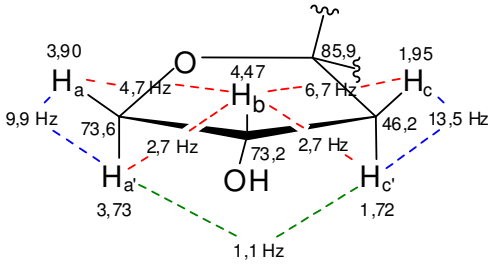


Figura 39: Atribuição dos sinais do espectro de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de **182**

Os hidrogênios H_a e $H_{a'}$ acoplam entre si com constante de acoplamento de 9,9 Hz e com H_b com constante de acoplamento de 4,7 e de 2,7 Hz, respectivamente. Além disso, $H_{a'}$ faz um acoplamento a longa distância (1,1 Hz) com $H_{c'}$. Do mesmo modo, H_c e $H_{c'}$ se acoplam com constante de acoplamento de 13,5 Hz e com H_b com constante de acoplamento de 6,7 e de 2,7 Hz, respectivamente (Figura 39).

Através de um experimento de NOESY 1D, o hidrogênio H_b foi irradiado levando a um incremento no sinal de H_a e H_c maior que em $H_{a'}$ e $H_{c'}$ de modo análogo ao encontrado no composto metoxilado **153**, confirmando a configuração relativa com H_b *cis* a H_a e H_c. (Figura 40).

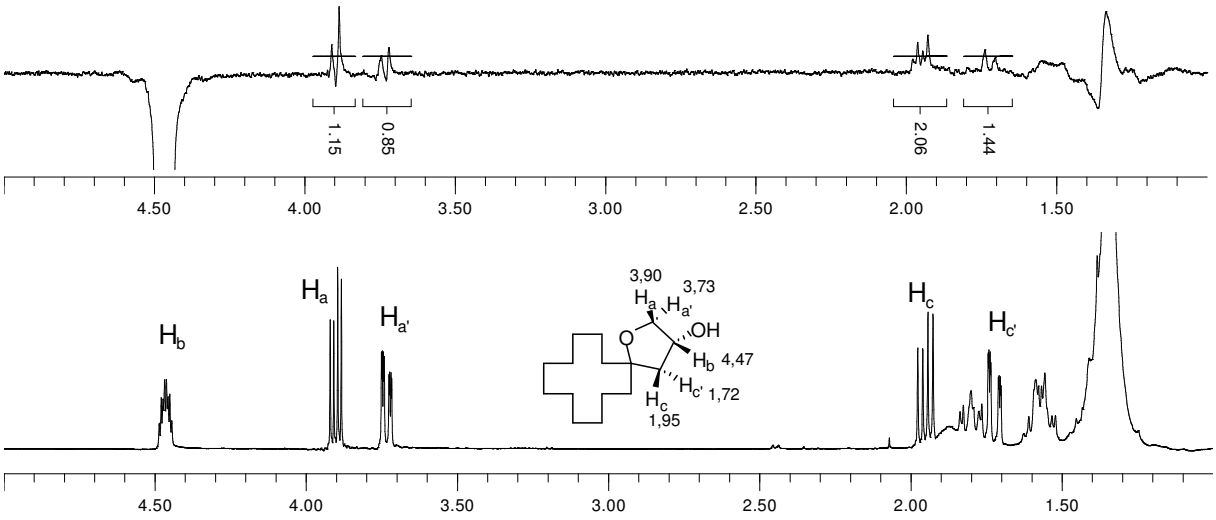


Figura 40: Experimento de NOESY 1D de **182** com irradiação do sinal H_b em 4,47 ppm

No espectro de RMN de ^{13}C, os sinais característicos do anel tetra-hidrofurânico são o carbono quaternário espiro em 85,9 ppm, o carbono metínico ligado à hidroxila em 73,2 ppm e os carbonos metilênicos vizinho ao oxigênio do anel em 73,6 ppm e vizinho à ligação espiro em 46,2 ppm (Figura 39). A atribuição foi confirmada por APT.

O IV mostra a banda característica de álcool em 3388 cm^{-1} correspondente à deformação axial da ligação OH. Em 2941 e em 2846 cm^{-1} observa-se as bandas de deformação axial das ligações C-H dos carbonos metilênicos e metínico e em 1059 cm^{-1} a banda relativa ao grupo éter do anel tetrahidrofurânico.

2.3.3.3. Caracterização das oxetanas

A iodo oxetana **154** se caracteriza pelo hidrogênio metínico em 4,63 ppm (dddd, *J* = 5,3, 6,7, 7,5 e 8,8 Hz) e pelos hidrogênios metilênicos do anel de 4 membros em 1,95 ppm (dd, *J* = 6,7 e 11,3 Hz) e 2,43 ppm (dd, *J* = 7,5 e 11,3 Hz). Finalmente, pelos hidrogênios metilênicos vizinhos ao átomo de iodo, que por serem diastereotópicos se desdobram em dois duplos dubletos em 3,24 ppm (dd, *J* = 8,8 e 9,4 Hz) e em 3,39 ppm (dd, *J* = 5,3 e 9,4 Hz). O espectro de RMN de ^{13}C mostra o carbono espiro em 81,4 ppm, o carbono metilênico do anel em 38,6 ppm, o carbono metínico em 74,0 ppm e o carbono ligado ao iodo em 12,1 ppm (Figura 41).

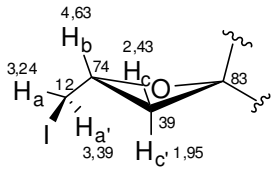


Figura 41: Atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C da oxetana **154**

A configuração relativa dos hidrogênios H_c e $H_{c'}$ do anel da oxetana **170** foi determinada utilizando um experimento de NOESY 1D. O hidrogênio H_b foi irradiado mostrando que o hidrogênio metilênico H_c estaria em *cis*. Curiosamente, os hidrogênios H_a e $H_{a'}$ também apresentaram efeito nOe. Provavelmente, porque o grande volume do iodo deva estar travando o grupo em alguma posição onde o hidrogênio H_a estaria *sin* ao hidrogênio H_b (Figura 42). Como os anéis de 4 membros tendem a adotar a conformação onde os grupos mais volumosos ficam na posição equatorial, foi sugerida a estrutura da Figura 41. Foram realizados alguns cálculos por mecânica molecular que revelaram que realmente esta configuração fica fixa com o átomo de iodo estando periplanar ao anel da oxetana.

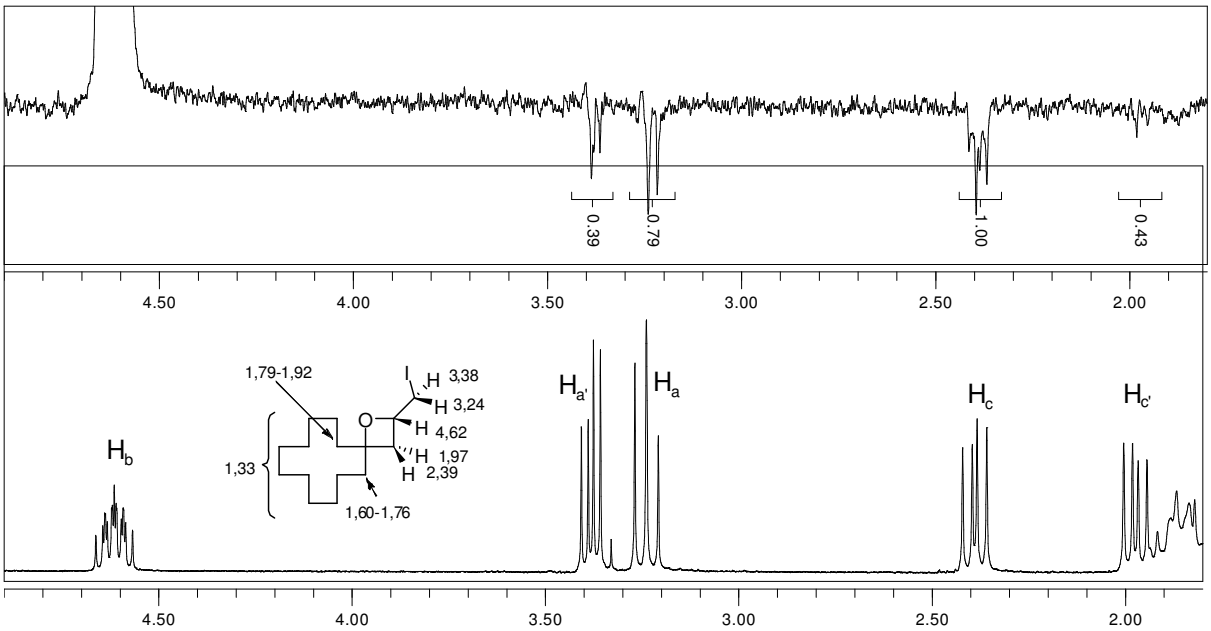


Figura 42: Experimento de NOESY 1D do composto **170** com irradiação do sinal H_b em 4,6 ppm

O espectro de IV apresenta as bandas próximas a 1120 e a 2900 cm^{-1} referentes ao grupo éter da oxetana e aos grupos metilênicos e metínicos, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C da oxetana **178**, que se apresenta como um par de diastereoisômeros, houve a coincidência de sinais no carbono metilênico em 23,5 e no carbono da metila em 24,7 ppm. Ao construir os modelos dos dois diastereoisômeros dessa oxetana notou-se que esses carbonos são coplanares ao anel da oxetana. Isso significa que devido a essa simetria, a influência que eles sofrem do átomo de iodo nos dois diastereoisômeros é praticamente a mesma, resultando nessa coincidência de sinais (Figura 43). A observação desse fato auxiliou na atribuição dos sinais de RMN. Para esta atribuição foram realizados experimentos de ^{1}H-^{13}C HSQC.

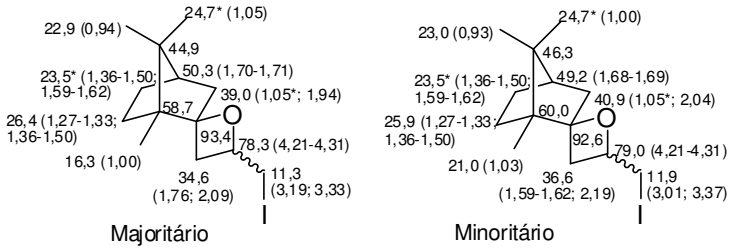


Figura 43: Dados de RMN de ^{13}C de **178**. Os sinais de ^{13}C coincidentes foram sinalizados com *.

2.3.3.4. Caracterização do iodeto 155

O iodeto **155** apresenta como sinais característicos: i) o singleto em 3,38 ppm referente à metoxila; ii) o duplo duplo duplo dubleto em 3,45 ppm do hidrogênio metínico H_b ; iii) os dois duplo dubletos dos hidrogênios metilênicos em 3,23 ($H_{c'}$) e em 3,33 (H_c) vizinhos ao iodeto e; iv) os dois duplo dubletos dos hidrogênios metilênicos 1,69 ($H_{a'}$) e 1,86 ppm (H_a) vizinhos à hidroxila (Figura 44). Foi necessária a simulação do espectro de RMN de ^{1}H para um maior embasamento da atribuição da multiplicidade do hidrogênio metínico conforme ilustrado na Figura 45.

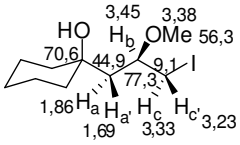


Figura 44: Atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de **155**

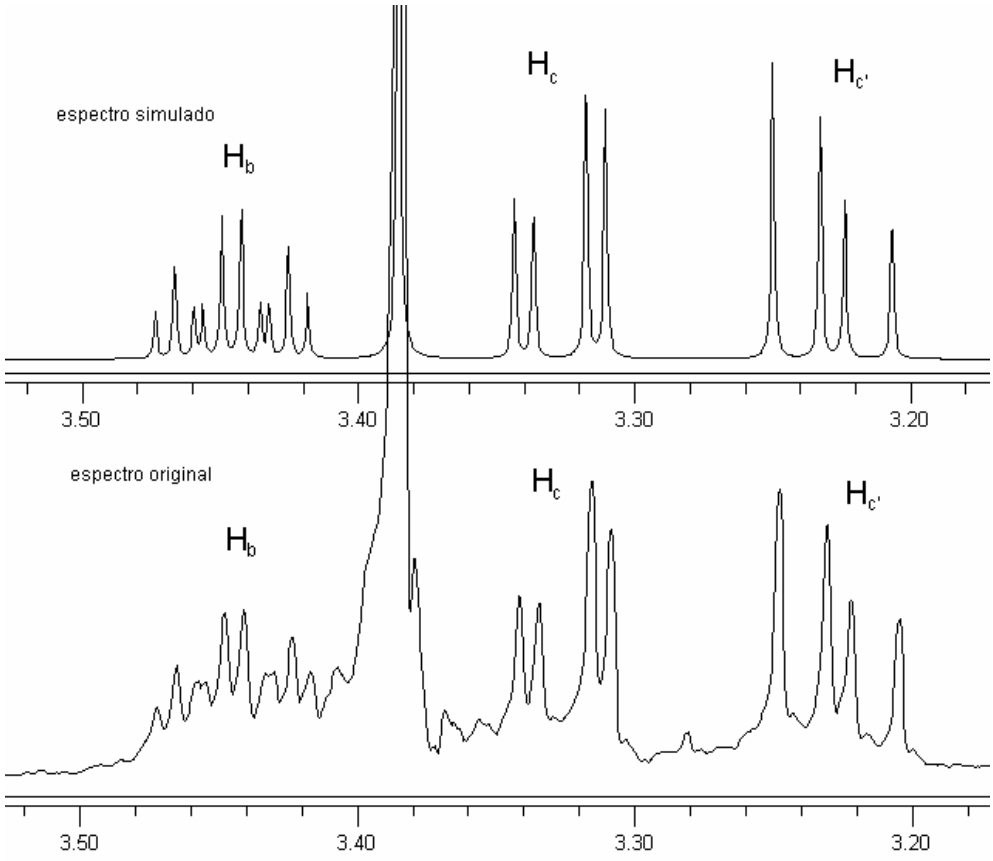


Figura 45: Simulação do sinal dos hidrogênios H_b, H_c e $H_{c'}$ em 3,45, 3,33 e 3,23 ppm de **155**

O desdobramento dos hidrogênios diastereotópicos se deve provavelmente a um congestionamento causado pelo ciclohexanol e pelo átomo de iodo. Isto faz com que a molécula tenha menor flexibilidade, expondo os hidrogênios a ambientes químicos diferentes. Alguns cálculos de mecânica molecular também apontaram para a estrutura mostrada na Figura 44.

No espectro de RMN de ^{13}C tem-se o sinal bastante protegido em 9,1 ppm do carbono ligado ao átomo de iodo, devido ao "efeito do átomo pesado". Além disso, observa-se os sinais da metoxila em 56,3 ppm, do carbono metínico em 77,3 ppm, do carbono carbinólico em 70,6 ppm e do metilênico vizinho a metoxila em 44,9 ppm (Figura 44). A atribuição foi confirmada por experimentos de APT, de ^{1}H-^{13}C HSQC e de ^{1}H-^{13}C HMBC.

No espectro de IV as bandas em 1080, 1446, 2856, 2931 e 3429 cm^{-1} são referentes ao grupo éter, aos grupos metilênicos e metínicos e a hidroxila do álcool, respectivamente.

2.4. Conclusões

Foi possível estabelecer uma nova metodologia para a obtenção de derivados tetra-hidrofurânicos metoxilados desfavorecidos pelas regras de Baldwin a partir da reação de ciclização de alcoóis homoalílicos promovidas por reagentes de iodo(III) e catalisadas por iodo. Destaca-se também a simplicidade do procedimento, não havendo necessidade de efetuar a reação sob atmosfera inerte e do uso de solvente previamente seco e purificado.

Verificou-se que os alcoóis homoalílicos alicíclicos **124**, **140** e **141**, de 6, 7 e 12 membros e acíclico **142** forneceram os produtos de ciclização **153**, **173**, **169** e **171**, respectivamente em rendimentos em torno de 60%. Isto demonstra que a ciclização pode ser efetuada com anéis alifáticos de diferentes tamanhos. A exceção foi o álcool **143** que gerou o tetra-hidrofurano **174** em baixo rendimento (20%), provavelmente devido à propensão deste álcool em formar o carbocátion intermediário **181**, que aliviaria a tensão imposta pelo grupo alila ao grupo tricíclico com ação deletéria à reação principal.

A presença de um grupo aromático vizinho à hidroxila como em **150** tem efeito prejudicial à ciclização, diminuindo o rendimento e aumentando o tempo de reação. O efeito é ainda mais evidente com o álcool **128**, onde não foi possível obter o produto de ciclização.

A diastereosseletividade foi investigada utilizando os alcoois **(+)-145**, **(+)-146a**, **147a** e **148** derivados da (+)-cânfora, (-)-mentona, *trans*-decalona e acetofenona. Contudo, a seletividade não foi satisfatória, tendo como melhor resultado a formação da mistura de **172a** e **172b** em uma razão diastereoisomérica de 7:3 a partir da reação do álcool **(+)-146a** com DIB e 0,5 equivalentes de I_2. Ademais, **(+)-145** forneceu apenas a oxetana **178** em 30% rendimento.

Foi possível isolar e caracterizar a oxetana **153** e o iodo-metóxi-álcool **154**, que são intermediários reacionais. Isto permitiu sugerir um mecanismo provável para a reação. A ciclização deve seguir por duas reações paralelas tandem: a) ciclização 4-*exo-trig* seguida de expansão de anel e b) adição eletrofílica seguida de ciclização 5-*exo-tet*.

A metodologia também permitiu a introdução de um grupo hidroxila, ao invés de um grupo metoxila, utilizando um solvente pouco nucleofílico como a acetonitrila, *t*-butanol ou dimétoxi-etano na presença de água gerando **182**.

3. Estudo do mecanismo de desproporção de DIB e de HTIB por IES-EM

3.1. Introdução

A química de iodo hipervalente vêm despertando um grande interesse acadêmico e isso pode ser mensurado pelo número de artigos de revisão publicados recentemente.[126-133]

Os compostos de iodo hipervalente mais conhecidos estão divididos em duas classes:

a) os de estado de oxidação (III) representados pelo iodobenzeno diacetato ($PhI(OAc)_2$) (DIB)[134], o hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (PhI(OTs)OH) (HTIB)[135-137] e o iodobenzeno bis-trifluoro-acetato ($PhI(CF_3CO_2)_2$) (PIFA)[138,139] e;

b) os de estado de oxidação (V)[130], como o iodilbenzeno ($PhIO_2$), o ácido 2-iodóxi-benzóico (IBX) **183**, a periodinana de Dess-Martin **184** e, mais recentemente, o SIBX[140] (uma formulação mais segura do IBX) (Figura 46).

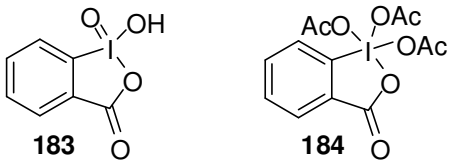
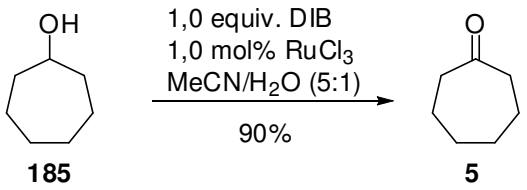


Figura 46: Estruturas do IBX **(183)** e DMP **(184)**

Estes compostos são particularmente interessantes e vêm tendo um enorme destaque na literatura, pois são capazes de promover diversos tipos de reações de oxidação de maneira análoga aos metais pesados, mas com menor toxicidade e facilidade de uso.[126-133] A divisão entre compostos de I(III) e I(V) é feita pelo fato que essa diferença no estado de oxidação faz com que estes reagentes de iodo hipervalente promovam diferentes tipos de reações.

Além disso, as soluções de I(III) espontaneamente iniciam uma reação de desproporção gerando espécies de iodo(I) e (V)[141,142]

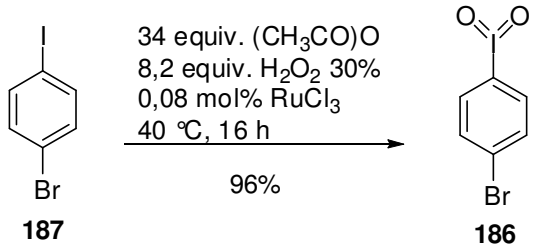
Essa reação de desproporção foi utilizada por Yusubov et al, que promoveram a oxidação de diferentes tipos de alcoóis, como **185** utilizando DIB em acetonitrila aquosa na presença de $RuCl_3$ catalítico, levando a cetonas como **5** (Esquema 74).[141]



Esquema 74

Os autores mostraram que a adição de $RuCl_3$ provocava uma desproporção quase instantânea do DIB a $PhIO_2$, o qual efetivamente participava da oxidação do álcool. Isso foi constatado ao isolar um sólido branco formado logo após a adição do catalisador e cujo espectro de RMN e ponto de fusão concordam com a formação do reagente de iodo(V).

A idéia de tirar proveito da reação de desproporção de reagentes de iodo hipervalente foi também relatada pelo grupo de Zhdankin, que adicionou o catalisador ($RuCl_3$) para obter iodilarenos, como **186** a partir de **187**, utilizando as condições reacionais típicas para preparação de compostos de I(III). É proposto que a espécie de I(III) formada *in situ* sofra desproporção, produzindo o composto de I(V) e também de I(I), que é então reoxidado a I(III) dando continuidade ao processo (Esquema 75).[143]

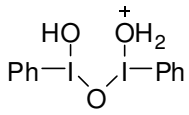


Esquema 75

Esse interesse com a desproporção de compostos de I(III) também foi estudado por Kita et al, que após mostrar um trabalho de oxidação de alcoóis utilizando PhIO/KBr em água,[144] fizeram um estudo sobre o mecanismo da reação posterior para averiguar o envolvimento de espécies de I(V), o que não se confirmou.[145]

Apesar da importância da desproporção de reagentes de I(III), pouco se tem feito para entender o mecanismo desta desproporção mais profundamente.

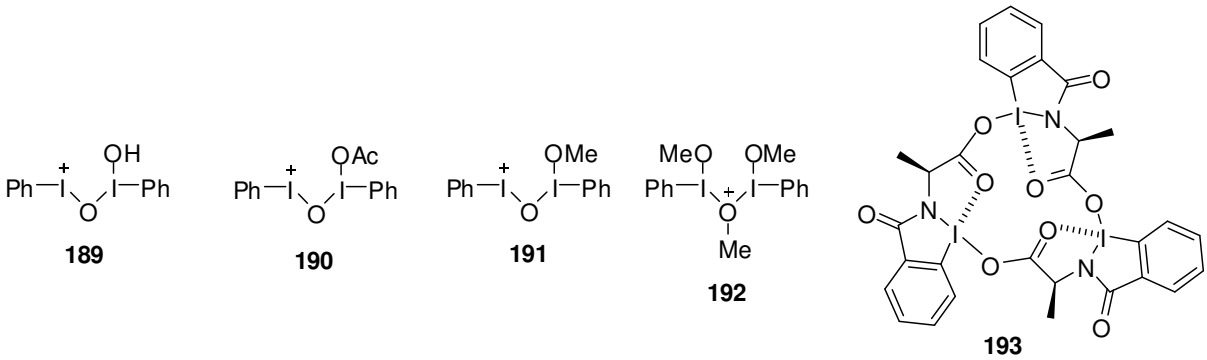
Um exemplo é o trabalho de Richter et al que fizeram um aprofundado estudo das espécies de iodo existentes em soluções aquosas de HTIB e PhI(MsO)OH (hidróxi(mesilóxi)iodobenzeno) (HMIB) por espectroscopia de UV-Vis e potenciometria.[146] Segundo os autores, a dissolução em água de reagentes de iodo hipervalente, como o HTIB e o HMIB, não se resume a uma simples solvatação do reagente, mas a reações mais complexas. Nesse estudo foi relatada a presença de espécies de iodo(III) diméricas por espectroscopia de UV-Vis e potenciometria. Os autores propuseram a participação da espécie dimérica μ-oxodifenildi-iodo $Ph(OH)I\text{-}O\text{-}I^{+}\text{-}(OH_2)Ph$ **188** no mecanismo de desporporção de HMIB (Figura 47). Outrossim, esta espécie dimérica se desproporciona termicamente gerando PhI e $PhIO_2$, como precipitado branco. Esta reação redox, na qual duas espécies de iodo(III) levam a compostos de iodo(I) e iodo(V), foi primeiramente descoberta por Willgerodt em 1892.[147]



188

Figura 47: Estrutura da espécie dimérica **188**

A presença de dímeros como **189**-**192** também foi constatada por nosso grupo,[120] enquanto que Zhdankin e colaboradores relataram a ocorrência de trímeros como **193** (Figura 48).[148]

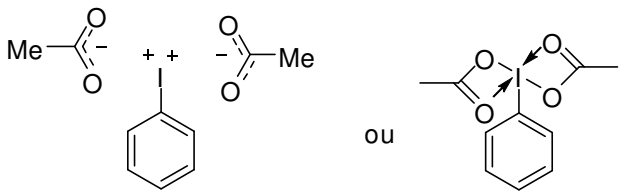


189 **190** **191** **192** **193**

Figura 48: Estruturas de dímeros **189**-**192** e trímero **193** de compostos de iodo(III)

Apesar do uso de espectrocospia de UV-Vis e potenciometria terem sustentado bem o trabalho de Richter e colaboradores, outros métodos para isolar e caracterizar as espécies de iodo têm ganho destaque. Uma delas é o uso de difração de raio-X para obter informações precisas sobre a estrutura de intermediários reacionais. Neste campo, o grupo de Ochiai vem sistematicamente fazendo uso de éteres de coroa, devido a sua capacidade de estabilizar íons iodônio. Assim é possível isolar esses íons para posterior caracterização por raio-X e confirmar de maneira inequívoca a estrutura dos intermediários.[149-151]

O uso de RMN de ^{17}O permitiu a Cerioni e Uccheddu fazer considerações sobre a estrutura do DIB e de seus análogos *p*-substituídos. Segundo os autores a não observância de diferenças de sinais de RMN entre os oxigênios ligados ao carbono e ao iodo demonstra que esses compostos devem apresentar-se como estruturas do tipo par iônico **194** ou pentacoordenado com ligações coordenadas **195**.[152]

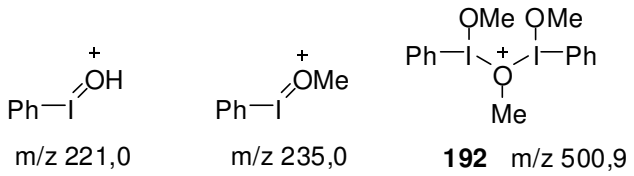


194 ou **195**

Figura 49: Estruturas do DIB como par iônico e pentacoordenado com ligações dativas

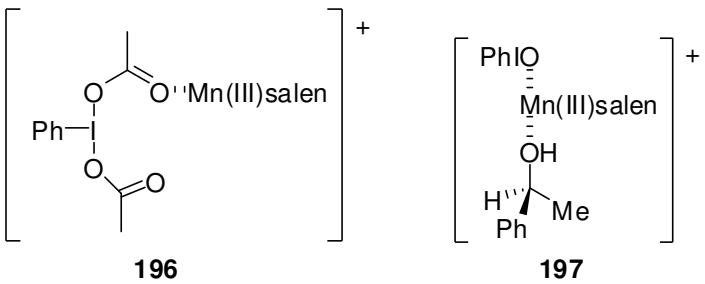
Outra maneira para caracterizar compostos presentes em uma solução é a técnica de espectrometria de massas com ionização por “electrospray” (IES-EM) que é capaz de detectar e caracterizar intermediários reacionais sem a necessidade de isolamento, mesmo em diminutas concentrações.[153-159] Não por acaso muitos grupos têm usado IES-EM para estudo de compostos de iodo hipervalente.[120,145,160-162]

O grupo de Sam conseguiu identificar várias espécies de iodo em uma solução de bleomicina e PhIO em MeOH empregando IES-EM (Esquema 76). As espécies encontradas foram os íons $[PhIOH]^+$, $[PhIOMe]^+$ e o dímero **192** dentre outras, que foram caracterizadas pela seleção dos íons, seguido de fragmentação (IES-EM/EM).[160]



Esquema 76

Li et al fizeram um estudo mecanístico da resolução cinética de alcoóis secundários promovida por DIB catalisada por complexos de $[Mn^{III}(salen)]$ na presença de KBr em água/diclorometano na proporção de 2:1. Assim, foi adicionado apenas o catalisador juntamente com o DIB no solvente e o espectro de IES-EM revelou como espécie principal o íon $[Mn^{III}(salen)\text{-}PhI(OAc)_2]^+$ **196** relativo ao DIB coordenado ao complexo de Mn(III). Em seguida foi adicionado o álcool benzílico, onde foi constatado o desaparecimento do pico principal e o surgimento de um sinal que foi atribuído à espécie $[PhIOMn(salen)[OCH(CH_3)Ph]^+$ **197** (Esquema 77).[161]



Esquema 77

3.2. Objetivos

Nosso grupo publicou um estudo sobre espécies presentes em soluções de iodo hipervalente através da técnica de IES-EM de baixa resolução,[120] onde dímeros **189**, **190** e $[PhI(O)OAc]^+$, análogo aos apontados pelo grupo de Richter[146] foram detectados e caracterizados a partir das soluções de DIB e PIFA em acetonitrila, metanol e ácido acético, utilizando IES-EM e IES-EM/EM.

Baseado nessa experiência com a química de iodo hipervalente e com a técnica de IES-EM, resolvemos investigar o mecanismo de desproporção de soluções de DIB e de HTIB em acetonitrila utilizando a técnica de IES-EM e de IES-EM/EM em espectrometria de alta resolução para detectar e caracterizar as espécies envolvidas no processo.

3.3. Resultados e Discussão

Os compostos de iodo hipervalente DIB e HTIB foram escolhidos para a investigação da desproporção de I(III) a I(I) e I(V), pois são sólidos estáveis e apresentam muitos exemplos de usos na literatura.[31-36]

Os fatores estudados neste trabalho foram: tempo, temperatura da solução e efeito da água.

Como esses reagentes de iodo hipervalente apresentam grupos (OH, AcO, TsO), que são facilmente protonados e/ou coordenam-se com cátions metálicos, e o pH dessas soluções é baixo (pH = 4-5) as análises foram feitas em IES-EM de alta resolução no modo positivo.[163]

A acetonitrila foi eleita para o presente trabalho, pois neste solvente as reações de desproporção são suficientemente lentas a ponto de ser possível acompanhar a evolução gradual da formação dos intermediários por IES-EM, pois solvatam os íons de maneira menos eficiente que em água, onde a velocidade de desproporção é mais pronunciada. Outro motivo desta escolha é a não formação de outras espécies por ataque nucleofílico ao DIB, causando o mínimo de interferência.[164]

As soluções de HTIB e DIB foram preparadas com concentração de 3,8 $mmol.L^{-1}$ e 4,7 $mmol.L^{-1}$, cujos valores de pH são 4 e 5, respectivamente. Estas concentrações são semelhantes às utilizadas por Richter et al.[146] Além disso, soluções mais diluídas poderiam gerar um espectro de massas no qual a detecção de íons minoritários seria difícil.

Para confirmar a estrutura proposta, cada um dos íons encontrados foi selecionado e caracterizado por IES-EM/EM, usando dissociação induzida por colisão. Visando facilitar a discussão dos dados e o raciocínio sobre as reações envolvidas os espectros de IES-EM/EM e os mecanismos de fragmentação serão discutidos no final desse capitulo.

3.3.1. Efeito do tempo

3.3.1.1. Desproporção do DIB em função do tempo

Para comprovar a ocorrência da desproporção do DIB foi realizado um experimento controle, onde uma solução de DIB em acetonitrila foi deixada em repouso por 24 h, obtendo-se um sólido branco. A comparação direta do espectro de IV do sólido com uma amostra autêntica de $PhIO_2$, comprovou que os compostos eram idênticos, mostrando que a reação de desproporção do DIB estava realmente ocorrendo com o tempo.

Após este experimento preliminar, preparou-se uma solução de DIB (até 10 minutos) em acetonitrila com concentração de 1,5 mg/mL (4,7 mmol.L^{-1}) cujo pH é 5. O espectro de IES-EM de alta resolução apresenta como principais espécies os produtos cationizados com sódio $[PhI(OAc)_2Na]^+$ (obs. *m/z* 344,9608, calc. 344,9600, 2,3 ppm) e com potássio $[PhI(OAc)_2K]^+$ (obs. *m/z* 360,9339, calc. 360,9339, 0 ppm). Outras espécies importantes são o iodosilbenzeno cationizado com sódio $[PhIONa]^+$ (obs. m/z 242,9284, calc. 242,9283, -0,4 ppm), o íon $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9524, calc. 262,9569, -5,7 ppm) e o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9440, calc. 203,9430, 4,9 ppm) (Figura 51a).

Os produtos cationizados com sódio $[PhI(OAc)_2Na]^+$ e com potássio $[PhI(OAc)_2K]^+$ surgem da coordenação do DIB com os cátions Na^+ e K^+, respectivamente (Figura 50). Os íons Na^+ e K^+ são normalmente obtidos em espectrometria de massas e são provenientes da ionização ocorrer em solução dentro do capilar de vidro do equipamento.

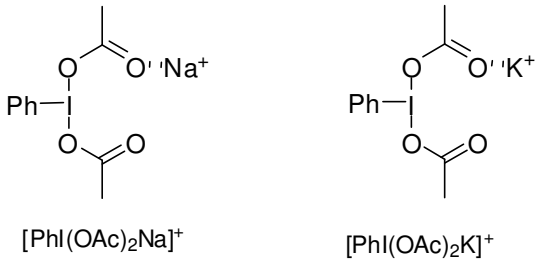


Figura 50: Produtos cationizados com sódio e com potássio do DIB

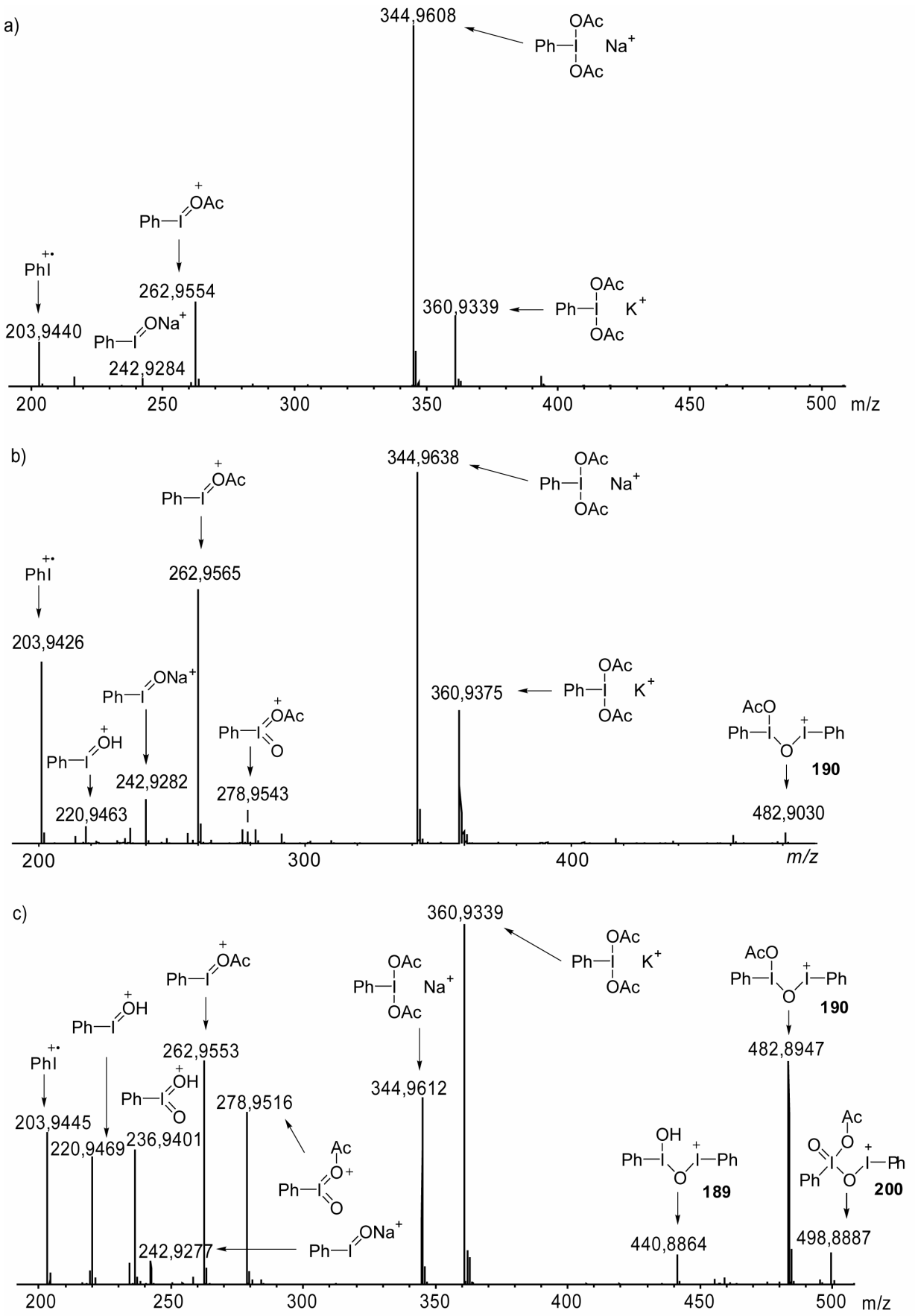
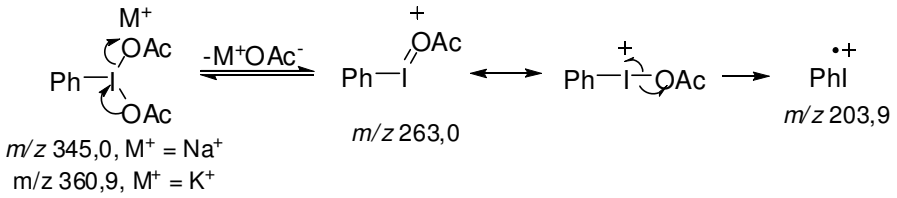


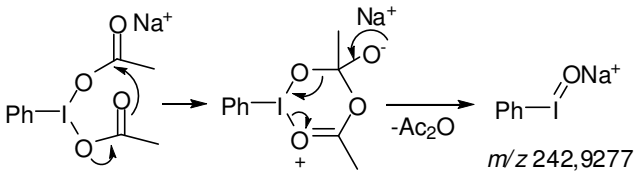
Figura 51: Espectros de massa de uma solução de DIB em acetonitrila: (a) recém-preparada, (b) após 4 h e (c) após 24 h

O íon $[PhIOAc]^+$ deve ser proveniente da perda de uma molécula neutra de acetato de sódio ou de potássio dos produtos cationizados com sódio e com potássio do DIB. Esta afirmação é amparada pela presença do íon $[PhIOAc]^+$ nos espectros de IES-EM/EM de $[PhI(OAc)_2Na]^+$ (p. 138) e de $[PhI(OAc)_2K]^+$ (p. 139). Já o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ deve ser gerado pela cisão homolítica da ligação I-OAc do íon $[PhIOAc]^+$. Esta clivagem deve ser promovida na fonte (Esquema 78). A cisão homolítica da ligação I-OAc também é relatada em vários trabalhos de Togo e colaboradores.[165-168] Esta hipótese é sustentada pelo espectro de IES-EM/EM do cátion $[PhIOAc]^+$ que gera exclusivamente o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (p. 140).



Esquema 78

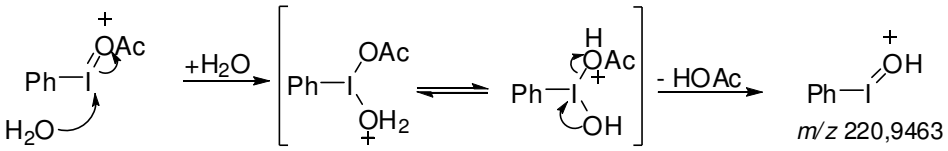
Finalmente, o íon $[PhIONa]^+$ deve se formar pela saída de uma molécula neutra de anidrido acético do íon $[PhI(OAc)_2Na]^+$ (Esquema 79).



Esquema 79

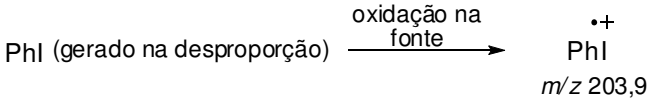
A solução de DIB em acetonitrila foi então deixada em repouso à temperatura ambiente e foi submetida a experimentos de IES-EM de alta resolução em tempos regulares, sendo que apenas após 24 h foram verificadas diferenças significativas. O espectro de IES-EM de alta resolução da solução de DIB em acetonitrila após 24 h indicou a presença de novas espécies, tanto de iodo(III) quanto de iodo(V), quando comparado com o espectro da solução recém-preparada (Figura 51).

As novas espécies de iodo(V) encontradas foram o íon iodilbenzeno protonado $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9401, calc. 236,9413, -5,1 ppm) e o íon $[PhI(O)OAc]^+$ (obs. *m/z* 278,9516, calc. 278,9518, -0,7 ppm). Uma outra espécie de iodo(III) detectada foi o íon iodosilbenzeno protonado $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9469, calc. 220,9463, 2,7 ppm), que deve ser resultante da adição de água ao íon $[PhIOAc]^+$, seguido da protonação do grupo acetila e saída de uma molécula neutra de ácido acético como proposto no trabalho anterior do grupo (Esquema 80).[169] Desse modo, fica notória a contribuição da água na desproporção do DIB.



Esquema 80

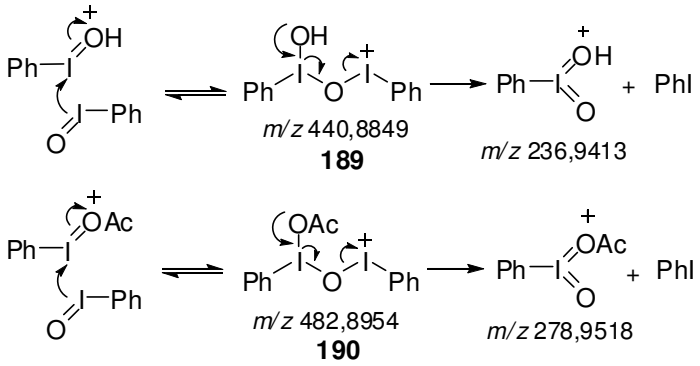
A desproporção do DIB, além de fornecer $PhIO_2$, gera também PhI. Como o PhI possui potencial padrão E° = -1,54 V (versus eletrodo saturado de calomelano),[170] pode sofrer a perda de um elétron na fonte com a formação de um cátion radical. Este processo é facilitado em solventes apróticos e não-nucleofílicos como a acetonitrila.[164] É provável que durante a desproporção, o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ deve ser formado por 2 processos simultâneos (Esquema 78 e Esquema 81).



Esquema 81

No caso do íon $[PhIOAc]^+$, como este aparece em ambos os espectros, não é possível definir se as espécies são formadas em solução ou podem estar sendo geradas por dissociação na fonte dos produtos cationizados de DIB com Na^+ e K^+.

Nessa solução "envelhecida" de DIB em acetonitrila existiam ainda espécies de iodo(III) diméricas como os dímeros **189** (obs. *m/z* 440,8864, calc. 440,8849, 3,4 ppm) e **190** (obs. *m/z* 482,8947, calc. 482,8954, -1,5 ppm), análogas às espécies diméricas descritas por Richter e colaboradores. Os dímeros **189** e **190** são provavelmente produtos da adição reversível do iodosilbenzeno, que é formado pela desprotonação do íon $[PhIOH]^+$, aos cátions $[PhIOH]^+$ e $[PhIOAc]^+$, respectivamente (Esquema 82). Ademais, Mason e colaboradores propuseram que o dímero **189** pode desproporcionar nas espécies de I(V) e I(I).[77]



Esquema 82

Apesar dos dímeros **189** e **190** estarem representados na forma acíclica, as correspondentes formas cíclicas **198** e **199**, similares às descritas por Ochiai[171], não podem ser desprezados. É possível que as formas cíclicas e acíclicas estejam presentes em equilíbrio (Figura 52). Arbitrariamente, será seguida a representação acíclica durante o trabalho.

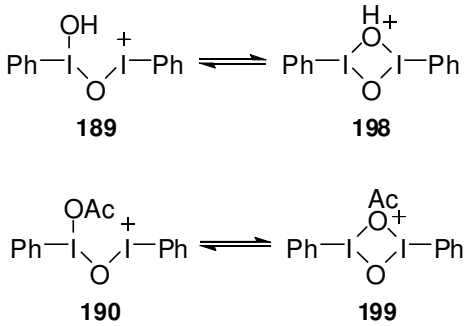


Figura 52: Estrutura dos dímeros cíclicos **198** e **199**

Um fato muito importante é que o IES-EM/EM dos dímeros **189** (Figura 69) e **190** (Figura 70) geraram as espécies de iodo(V) $[PhI(O)OH]^+$ e o íon $[PhI(O)OAc]^+$, respectivamente. Isto é um forte indício de que os dímeros **189** e **190** devem ser intermediários na desproporção do DIB. Poderia se imaginar que a desproporção dos dímeros deva ser um processo espontâneo em termos entrópicos, pois a partir da reação de uma molécula dimérica bastante organizada seriam criadas duas moléculas, o que aumentaria o número de graus de liberdade do sistema (Esquema 82).

Os dímeros **189** e **190** foram selecionados para IES-EM/EM, mas sem induzir nenhuma dissociação por colisão. Ou seja, fechada a entrada e desligada a energia do gás de colisão. Nesta condição, verificou-se que durante o vôo no analisador a espécie dimérica **189** (Figura 53a) produziu um íon detectado na relação massa carga *m/z* 221, o qual pode ser atribuído ao íon $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9469, calc. 220,9463, 2,7 ppm), evidenciando a formação reversível do dímero **189**. Também foi detectada a presença do íon iodilbenzeno

protonado $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9423, calc. 236.9413, 4,2 ppm), demonstrando que a espécie de I(V) se origina do dímero **189**, o que confirma a formação e a desproporção do dímero **189**. Deste modo, uma das vias pelas quais pode ocorrer a desproporção do DIB é através do dímero **189**, que leva a PhI e $PhIO_2$ (Esquema 82).

O dímero **190** também foi selecionado. Após seu isolamento no quadrupolo, foi enviado ao analisador de tempo de vôo sem induzir dissociação por colisão. Assim, foram encontrados os íons $[PhI(O)OAc]^+$ (obs. *m/z* 278,9513, calc. 278,9518, -1,8 ppm) e $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9554, calc. 262,9569, -5,7 ppm). Também foi detectada a presença do íon $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9399, calc. 236,9413, -5,9 ppm) e dos cátions radicais $[PhIO]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 219,9376, calc. 219,9380, -1,8 ppm) e $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9436, calc. 203,9430, 2,9 ppm) (Figura 53b).

O íon $[PhI(O)OAc]^+$ deve ser formado pela desproporção do dímero **190** (Esquema 82), enquanto que o íon $[PhIOAc]^+$ deve ser proveniente da reação reversa da dimerização (Esquema 82). O íon $[PhIOAc]^+$ forneceria $[PhI]^{\bullet+}$ como discutido anteriormente (Esquema 78). Além disso, a perda de ceteno do íon $[PhI(O)OAc]^+$ poderia produzir $[PhI(O)OH]^+$ (Esquema 106). Finalmente a clivagem homolítica da ligação I-OAc do íon $[PhI(O)OAc]^+$ levaria a $[PhIO]^{\bullet+}$ (Esquema 107). A presença de $[PhI(O)OH]^+$ e $[PhIO]^{\bullet+}$ no IES-EM/EM do íon $[PhI(O)OAc]^+$ sustenta essa hipótese (Figura 68).

Em resumo, com os dados obtidos podemos concluir que os dímeros **189** e **190** sofrem desproporção espontânea em fase gasosa gerando as espécies de iodo(V) $[PhI(O)OH]^+$ e $[PhI(O)OAc]^+$, respectivamente, confirmando assim seus papéis na desproporção (Figura 53).

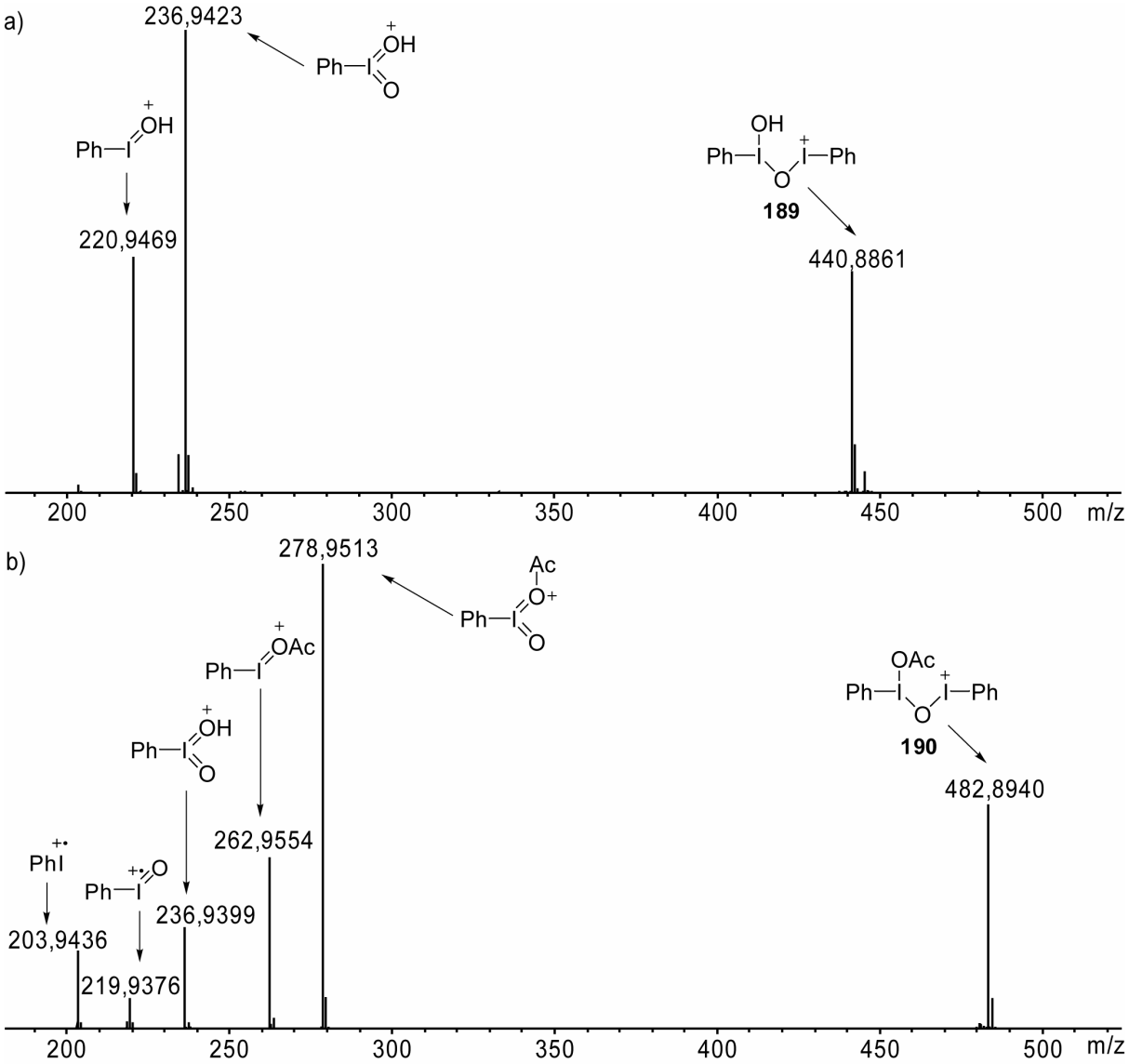
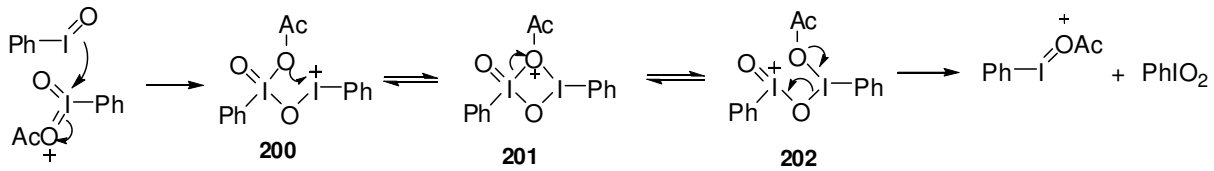


Figura 53: Espectro de IES-EM/EM dos dímeros **189** e **190** (energia de colisão zero)

Na solução "envelhecida" de DIB ocorreu o surgimento de um dímero cuja fórmula molecular é $[PhI(OAc)OI(O)Ph]^+$ (obs. *m/z* 498,8910, calc. 498,8903, 1,4 ppm) (Figura 51b). Esta espécie possui um átomo de iodo no estado de oxidação III e o outro no V. A formação dessa espécie deve ocorrer pela dimerização irreversível do iodosilbenzeno (PhIO) com $[PhI(O)OAc]^+$, formando **200** (Esquema 83).



Esquema 83

O íon **200** foi selecionado para IES-EM/EM sem indução de dissociação, de modo semelhante ao empregado para os dímeros **189** e **190**. Verificou-se que **200** também se fragmenta espontaneamente (Figura 54). Esta fragmentação gera o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9436, calc. 203,9430, 2,9 ppm), e o íon $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9539, calc. 262,9589, -16,7 ppm) e $PhIO_2$, que não é detectado, em uma única reação irreversível. Para que isso ocorra, provavelmente, o dímero **200** deve passar por um intermediário cíclico **201**, para que haja a migração do grupo acetato do átomo de I(V) para o átomo de I(III), gerando **202**. Desse modo, **202** tem condições de se dividir em $[PhIOAc]^+$ e $PhIO_2$. Isso reforça a idéia de um equilíbrio das formas cíclicas e acíclicas das espécies diméricas discutidas anteriormente (Esquema 83). Vale ressaltar que como as espécies **200**, **201** e **202** são isômeros, não é possível distingui-las por IES-EM. Não obstante, é plausível que **200**, **201** e **202** coexistam em equilíbrio. Arbitrariamente foi escolhido o isômero **200** inicialmente formado, para a representação nos espectros de IES-EM e IES-EM/EM, mas deve ter em mente que é necessário que este se converta em **202** passando por **201** para que ocorra a dissociação em $[PhIOAc]^+$ e $PhIO_2$.

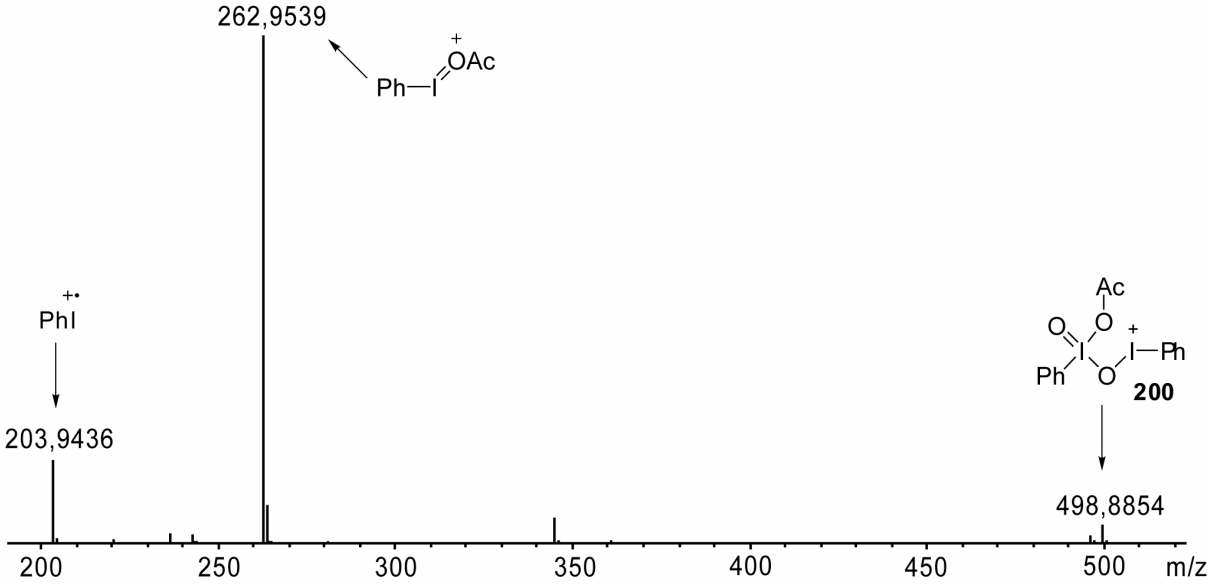
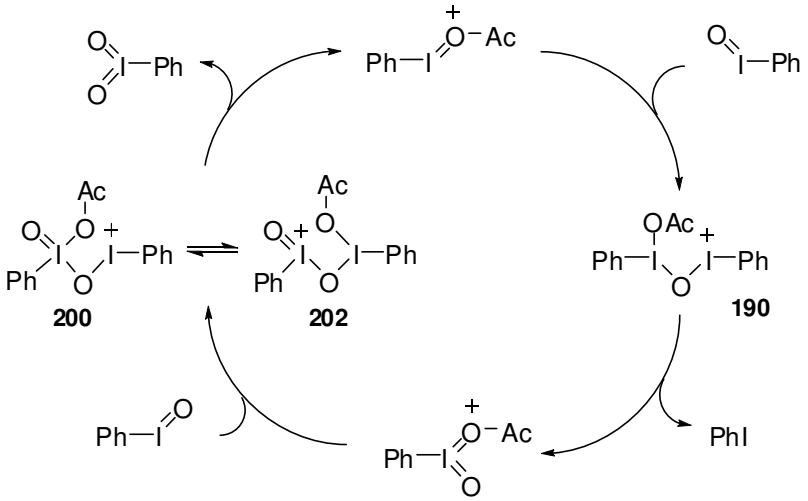


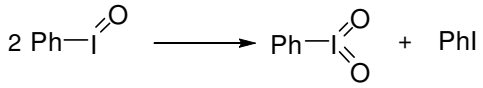
Figura 54: IES-EM/EM do dímero **200** (energia de colisão zero)

Este último resultado forneceu a peça final para o entendimento do segundo mecanismo envolvido na desproporção do DIB em acetonitrila (Figura 54). O mecanismo se inicia a partir do íon $[PhIOAc]^+$, a única espécie no ciclo presente na solução fresca (Figura 51a). Este cátion reagiria com o iodosilbenzeno para gerar o dímero **190**, o qual desproporcionaria em PhI e no íon $[PhI(O)OAc]^+$, como descrito no Esquema 82. Esta espécie de iodo(V) reage com outra molécula de iodosilbenzeno levando ao dímero **200,** que pode estar em equilíbrio com **202**. Finalmente, este se dissociaria em iodilbenzeno ($PhIO_2$) e no cátion $[PhIOAc]^+$ (Esquema 82), fechando o ciclo (Esquema 84).



Esquema 84

Esta proposta mecanística equivale em termos globais ao consumo de duas moléculas de iodosilbenzeno com a formação de iodilbenzeno e iodobenzeno que é a reação de desproporção propriamente dita (Esquema 85).



Esquema 85

Considerando que a concentração de $[PhIOH]^+$ é menor que a concentração de $[PhIOAc]^+$, é provável que a formação do dímero **190** ocorra preferencialmente ao dímero **189**. Isto é também evidente no espectro de massa da solução de DIB, no qual a intensidade relativa do pico associado ao dímero **190** é sete vezes maior do que a relativa ao dímero **189** (Figura 51c).

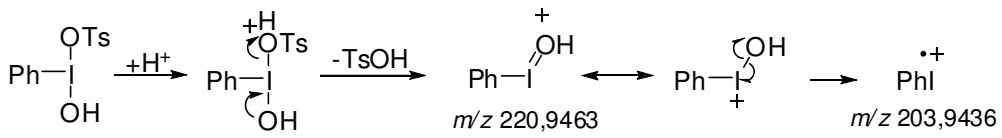
Com isso, tem-se um panorama detalhado dos mecanismos de desproporção do DIB e a compreensão do papel de cada um dos intermediários reacionais nestes mecanismos.

3.3.1.2. Desproporção do HTIB em função do tempo

Para expandir a investigação da desproporção das espécies de iodo(III) foram realizados testes com o HTIB, que também foi usado por Richter et al[146] em seus experimentos.

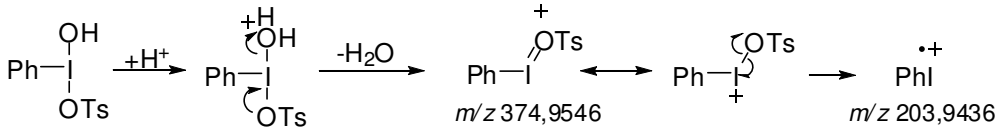
Em uma solução recém-preparada de HTIB (até 10 minutos) em acetonitrila com concentração de 3,8 mmol.L^{-1} (1,5 mg/mL) cujo pH é 4 foram detectados os seguintes íons: a) o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9452, calc. 203,9436, 7,8 ppm); b) iodosilbenzeno protonado $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9463, calc. 220,9463, 0,0 ppm); c) a espécie de iodo(V) $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9400, calc. 236,9413, -5,5 ppm); d) $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9504, calc. 374,9552, -12,8 ppm); e) o íon (2-iodofenil)-fenil-iodônio $[(PhI)IPh]^+$ **203** (obs. *m/z* 406,8742, calc. 406,8794, -12,8 ppm); f) o dímero **189** (obs. *m/z* 440,8775, calc. 440,8849, -16,8 ppm); e g) o dímero $[PhIO(OTs)IPh]^+$ **204** (obs. *m/z* 594,8845, calc. 594,8937, -15,5 ppm) (Figura 55a).

O íon $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9463, calc. 220,9463, 0,0 ppm) deve ser proveniente da protonação do grupo tosila do HTIB, seguido da saída de uma molécula neutra de ácido *p*-toluenossulfônico. Já o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ deve ser gerado pela cisão homolítica da ligação I-OH do íon $[PhIOH]^+$ (Esquema 86).



Esquema 86

O íon $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9504, calc. 374,9552, -12,8 ppm) é, possivelmente, gerado pela saída de água do HTIB protonado. Provavelmente este íon possa contribuir com parte da formação de $[PhI]^{\bullet+}$ pela cisão homolítica da ligação I-OTs (Esquema 87). Percebe-se que a intensidade do pico do íon $[PhIOTs]^+$ é menor que do íon $[PhIOH]^+$, o que não surpreende uma vez que o ácido *p*-toluenossulfônico é um grupo de saída melhor que a água.



Esquema 87

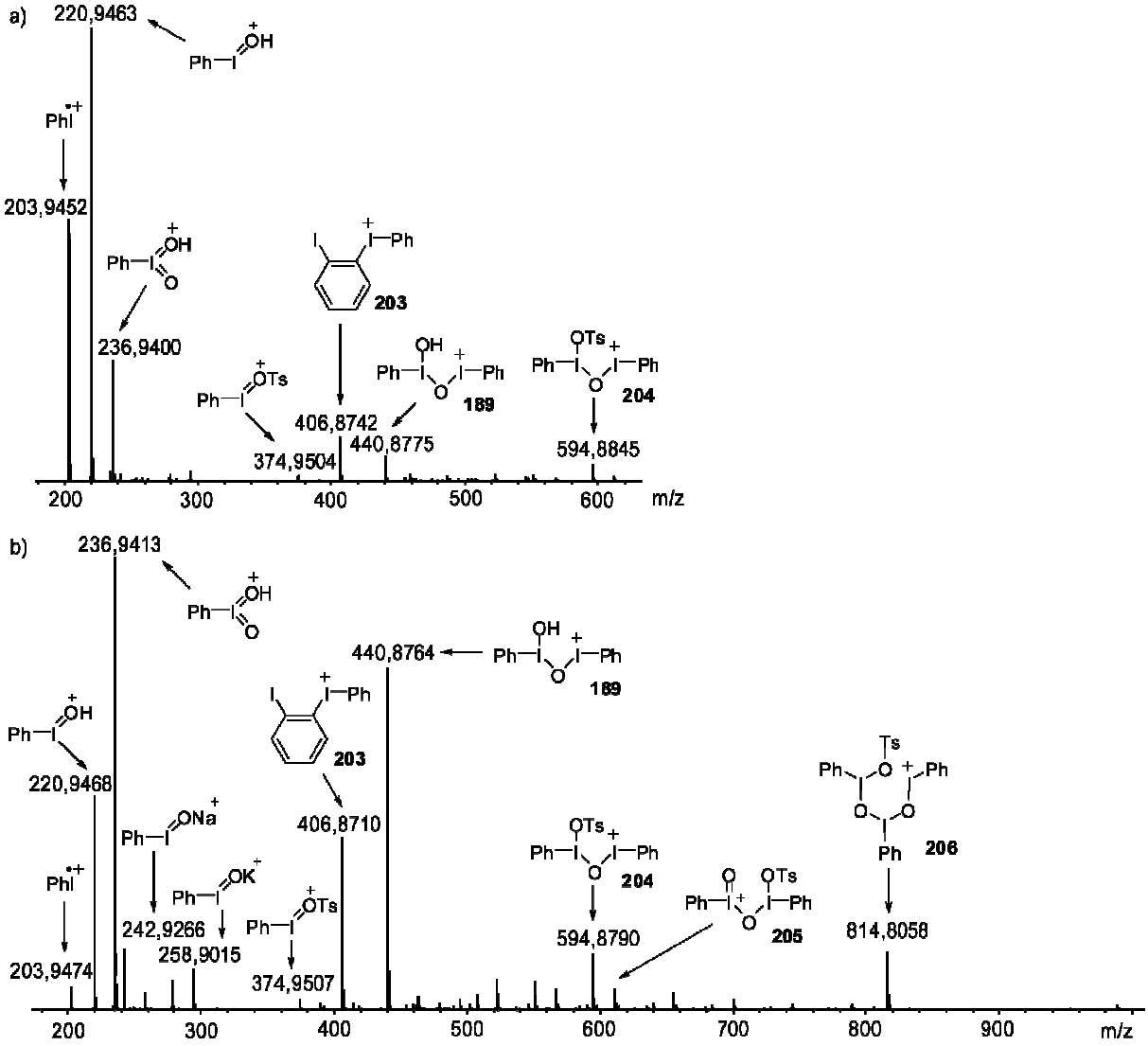
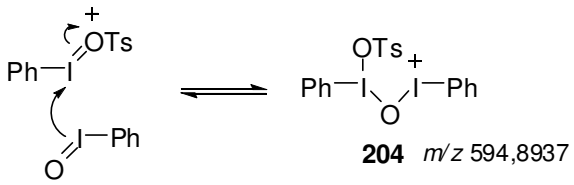


Figura 55: Espectros de massa de uma solução de HTIB em acetonitrila: (a) recém-preparada e (b) após 24 h

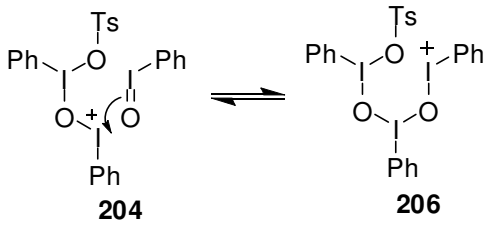
Os mecanismos de formação do cátion $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9400, calc. 236,9413, -5,5 ppm) e do dímero **189** (obs. *m/z* 440,8775, calc. 440,8849, -16,8 ppm) já foram discutidos anteriormente (Esquema 83 e Esquema 82, respectivamente).

O dímero **204** (obs. *m/z* 594,8845, calc. 594,8937, -15,5 ppm) deve ser originado pela dimerização do íon $[PhIOTs]^+$ com PhIO (Esquema 88), num equilíbrio análogo ao discutido para o dímero **190** (Esquema 82).



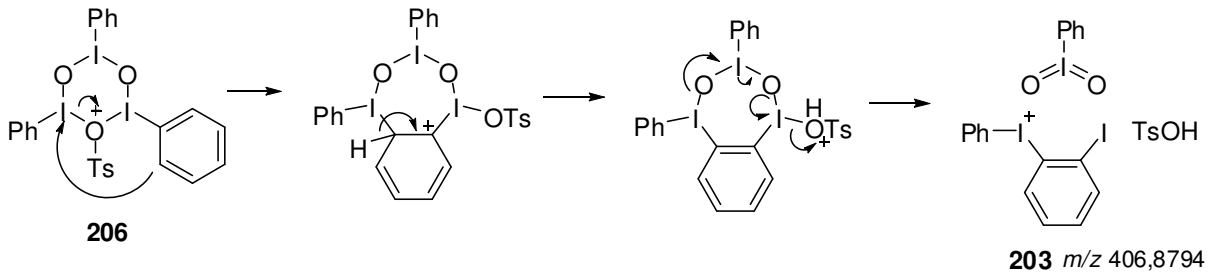
Esquema 88

O trímero $[PhI(OTs)OI(Ph)OIPh]^+$ **206** (*m/z* estimado 814,8322) pode ser formado pela reação do iodosilbenzeno com o dímero **204** (Esquema 89).



Esquema 89

O cátion **203** (obs. *m/z* 406,8742, calc. 406,8794, -12,8 ppm) deve ser gerado a partir do trímero **206** pelo ataque eletrofílico da fenila ao iodo hipervalente, de modo análogo à obtenção de diariliodônios relatado por Hartmann e Meyer.[172] Em seguida ocorreria a saída concertada de TsOH e $PhIO_2$ durante a desproporção (Esquema 90).



Esquema 90

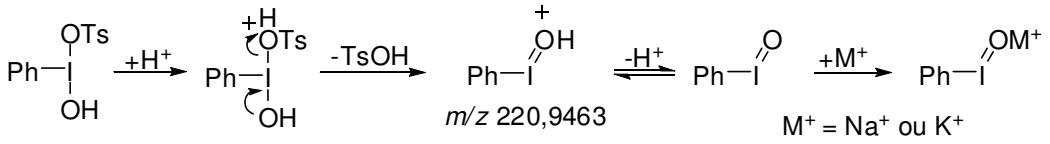
Diferentemente do DIB, a ausência dos produtos cationizados com metais ou mesmo a forma protonada do HTIB mostra claramente que o reagente encontra-se totalmente ionizado em solução, como relatado anteriormente por Richter et al.[146]

Infelizmente, durante a coleta de dados da solução recém-preparada, utilizou-se um intervalo de *m/z* que não contemplou a presença do trímero **206**, o qual foi detectado em outros experimentos.

A presença de espécies diméricas, triméricas e de iodo(V) na solução fresca de HTIB pode ser explicada pela maior reatividade desse reagente em relação ao DIB. Esta diferença de reatividade pode ser atribuída ao fato que no HTIB a ligação I-OTs é praticamente iônica, enquanto que no DIB a ligação I-OAc é covalente.[34,173] Isto faz com que o átomo de iodo(III) no HTIB tenha um caráter muito mais eletrofílico do que no DIB.

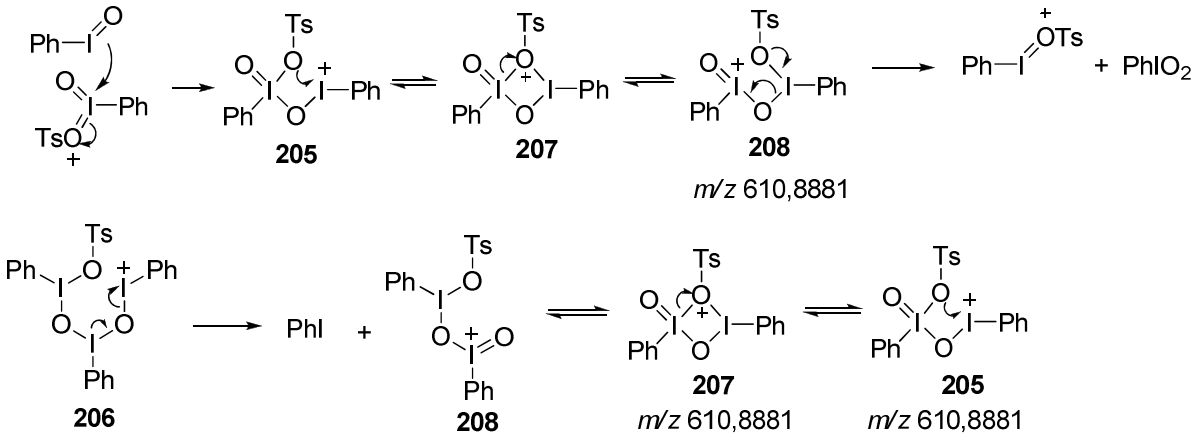
Após identificação das espécies de iodo presentes numa solução de HTIB em acetonitrila recém-preparada, esta foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 24 horas e em seguida foi submetida a experimentos de IES-EM de alta resolução (Figura 55b), de modo análogo ao realizado para a solução de DIB.

O espectro da solução "envelhecida" de HTIB apresenta os mesmos picos que na solução fresca, contudo em proporções diferentes. Nota-se um aumento substancial das espécies **189** (obs. *m/z* 440,8764, calc. 440,8849, -19,3 ppm), **203** (obs. *m/z* 406,8710, calc. 406,8794, -20,6 ppm), **204** (obs. *m/z* 594,8790, calc. 594,8937, -24,7 ppm) e $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9413, calc. 236,9413, 0,0 ppm). Além disso, ocorreu o aparecimento dos produtos cationizados com sódio $[PhIONa]^+$ (obs. *m/z* 242,9266, calc. 242,9277, -4,6 ppm) e com potássio $[PhIOK]^+$ (obs. *m/z* 258,9015, calc. 258,9017, -0,77 ppm) do iodosilbenzeno, de maneira análoga ao observado para a solução de DIB. Estes íons devem ser formados a partir da coordenação dos metais alcalinos ao PhIO presente na solução de HTIB (Esquema 91).



Esquema 91

O dímero $[PhI(OTs)OI(O)Ph]^+$ **205** (*m/z* estimado 610,8881) é muito similar ao dímero **200**, pois possui os átomos de iodo nos estados de oxidação (III) e (V). Esta espécie deve ser gerada em solução pela adição irreversível de $[PhI(O)OTs]^+$ ao PhIO. Provalvemente deve ocorrer a migração do grupo tosila de **205** para formação de **208** passando pelo intermediário cíclico **207**, de modo similar ao que deve acontecer com **200** (Esquema 92). Adicionalmente, como discutido anteriormente sobre o íon **200**, as espécies isoméricas **205**, **207** e **208** também devem se encontrar em equilíbrio e não são distinguíveis por IES-EM. Outra via para a formação de **208**, e por conseguinte para as espécies **205** e **207**, seria pela desproporção do trímero **206**. Para efeito de representação nos espectros será adotada arbitrariamente a espécie **205**, como seguido anteriormente.



Esquema 92

Os íons **204**, **205** e **206** foram selecionados para experimentos de IES-EM/EM, mas novamente sem induzir nenhuma dissociação por colisão, ou seja, fechando a entrada e desligando a energia do gás de colisão. Nesta condição, verificou-se que a espécie **204** (obs. *m/z* 594,8917, calc. 594,8937, -3,3 ppm) (Figura 58a) levou ao íon $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9528, calc. 374,9552, -6,4 ppm), evidenciando a formação reversível deste dímero. No mesmo espectro foi detectada a presença do íon iodilbenzeno tosilado $[PhI(O)OTs]^+$ (obs. *m/z* 390,9512, calc. 390,9501, 2,8 ppm), demonstrando que a espécie de I(V) se origina do dímero **204** por um processo de desproporção espontânea em fase gasosa (Esquema 93).

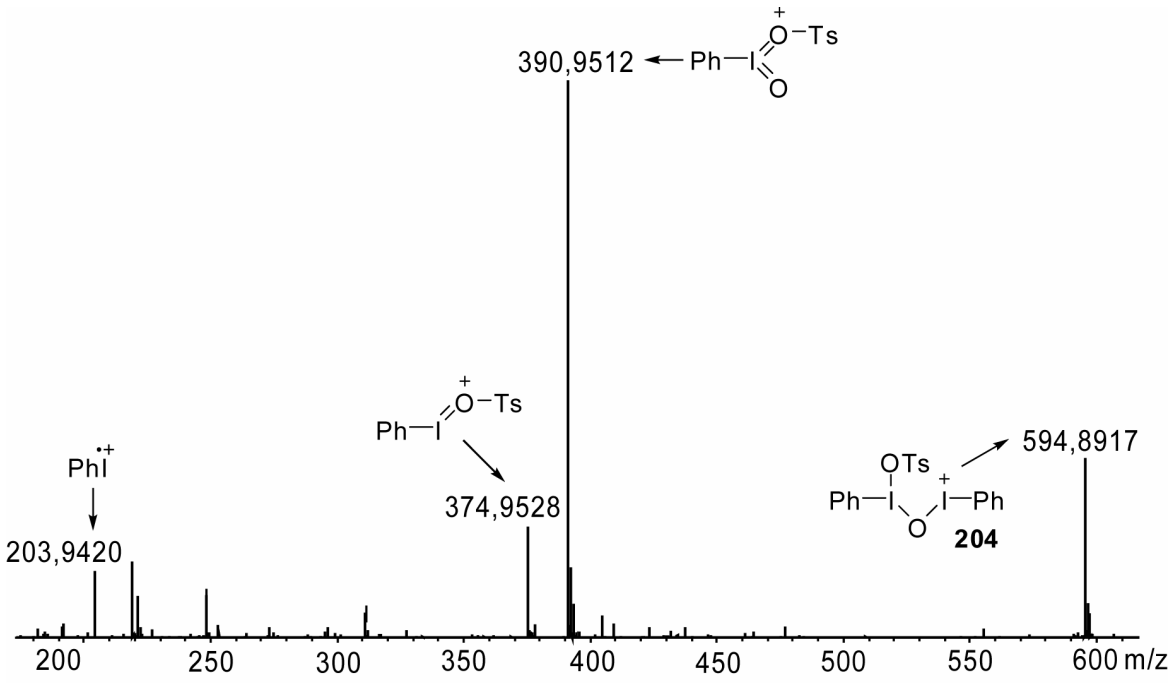
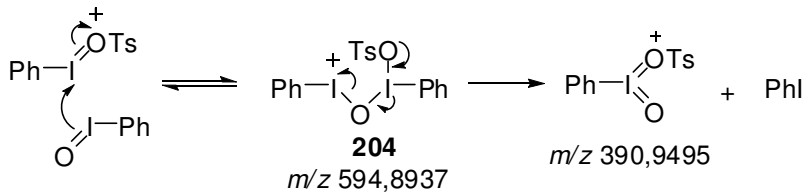


Figura 56: IES-EM/EM do dímero **204** (energia de colisão zero)



Esquema 93

O IES-EM/EM do dímero **205** apresenta os íons $[PhIOH]^+$ (*m/z* estimado 220,9463), $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9441, calc. 236,9413, 11,8 ppm), $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9584, calc. 374,9552, 8,5 ppm) e o dímero **189** (obs. *m/z* 440,8849, calc. 440,8849, 0,0 ppm) (Figura 57).

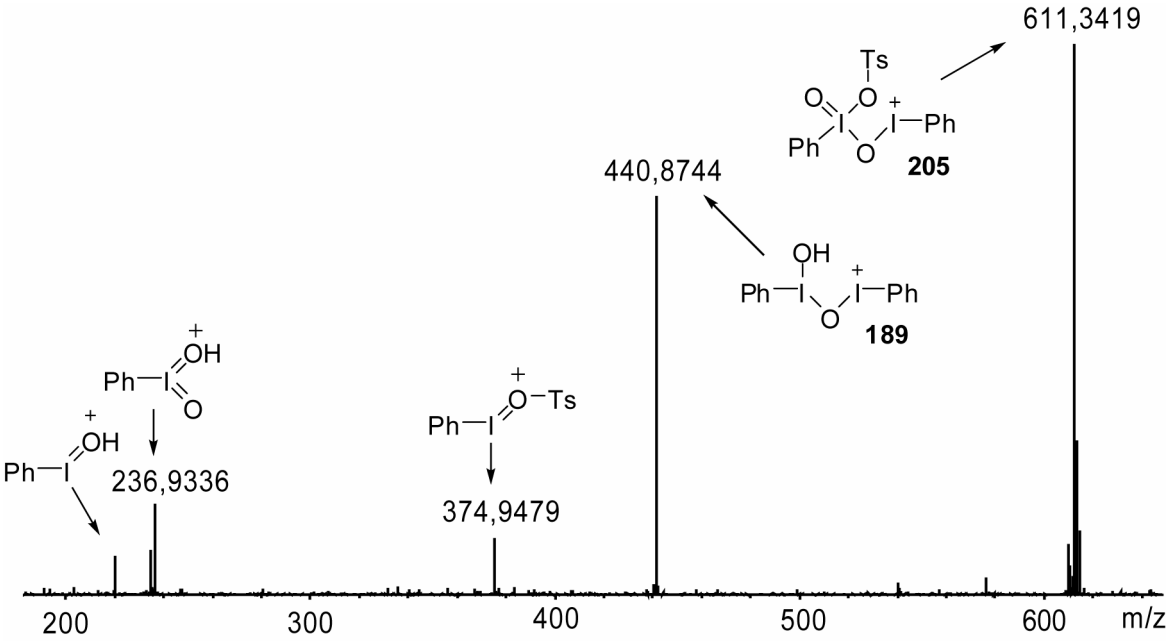
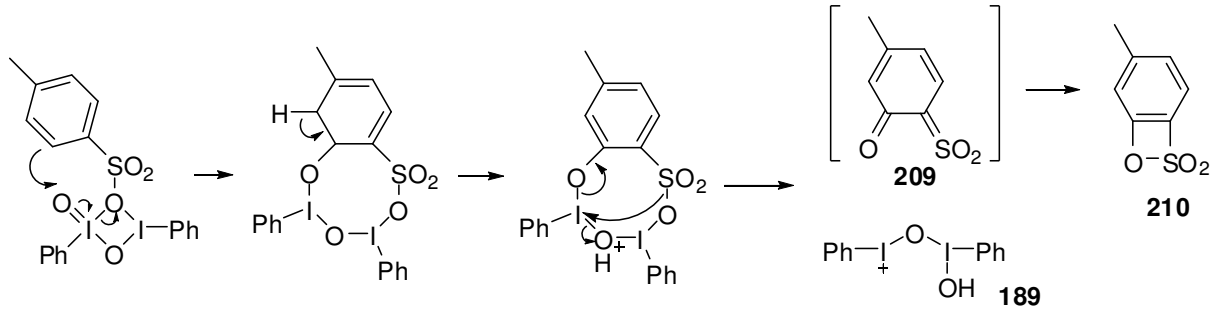


Figura 57: IES-EM/EM do dímero **205** (energia de colisão zero)

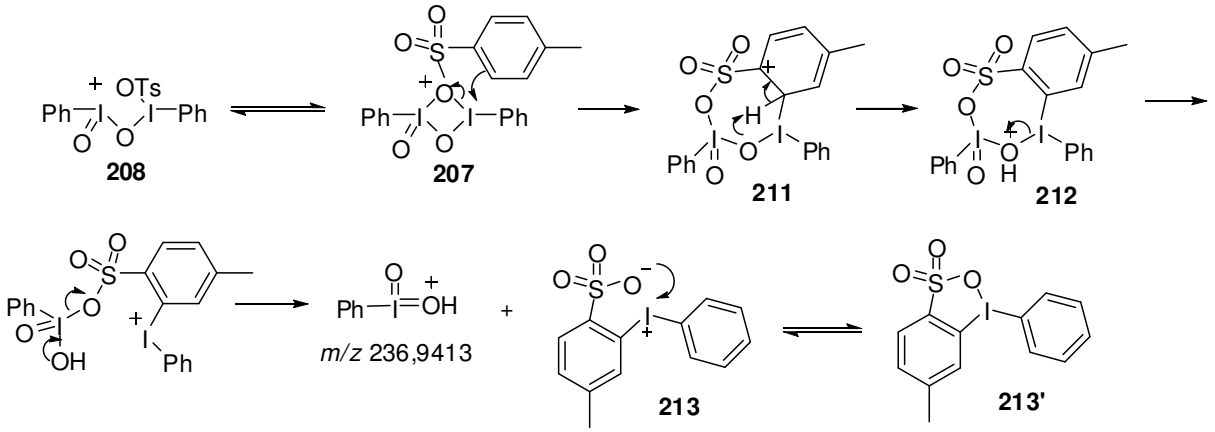
Provavelmente, o dímero **189** é formado pela adição eletrofílica do oxigênio ligado ao átomo de I(V) ao anel aromático. Em seguida haveria a rearomatização do grupo toluila pela saída do próton, que se ligaria ao oxigênio vizinho aos dois átomos de iodo. Por fim, ocorreria a clivagem do anel com a formação do sulfeno **209** (instável),[174,175] o qual geraria o éster do ácido 2-hidróxi-4-metilbenzenossulfônico **210**[176] (Esquema 94).



Esquema 94

O íon $[PhIOTs]^+$ deve ser formado provavelmente pela migração do grupo tosila de **205** formando **208**, que fragmenta em $[PhIOTs]^+$ e $PhIO_2$ (Esquema 92).

O íon $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9441, calc. 236,9407, 11,8 ppm) é possivelmente oriundo de uma adição eletrofílica do iodo(III) ao anel toluila, formando **211**. A desprotonação assistida pelo oxigênio leva à rearomatização da espécie, gerando **212**. A clivagem do composto cíclico **212** permite que haja liberação do íon $[PhI(O)OH]^+$ e a formação do iodônio **213** (Esquema 95). O zwitérion **213** pode estar em equilibrio com a forma na protonada **213'**.



Esquema 95

O IES-EM/EM do trímero **206** (*m/z* 814,8243, calc. 814,8322, -9,7 ppm) tem como pico base o sinal referente ao íon **203** (obs. *m/z* 406,8794, calc. 406,8794, 0,0 ppm) (Figura 58). Provavelmente, a força motriz desta reação seja a saída de duas moléculas neutras, com o consequente aumento de entropia do sistema por produzir 3 moléculas a partir de uma (Esquema 90).

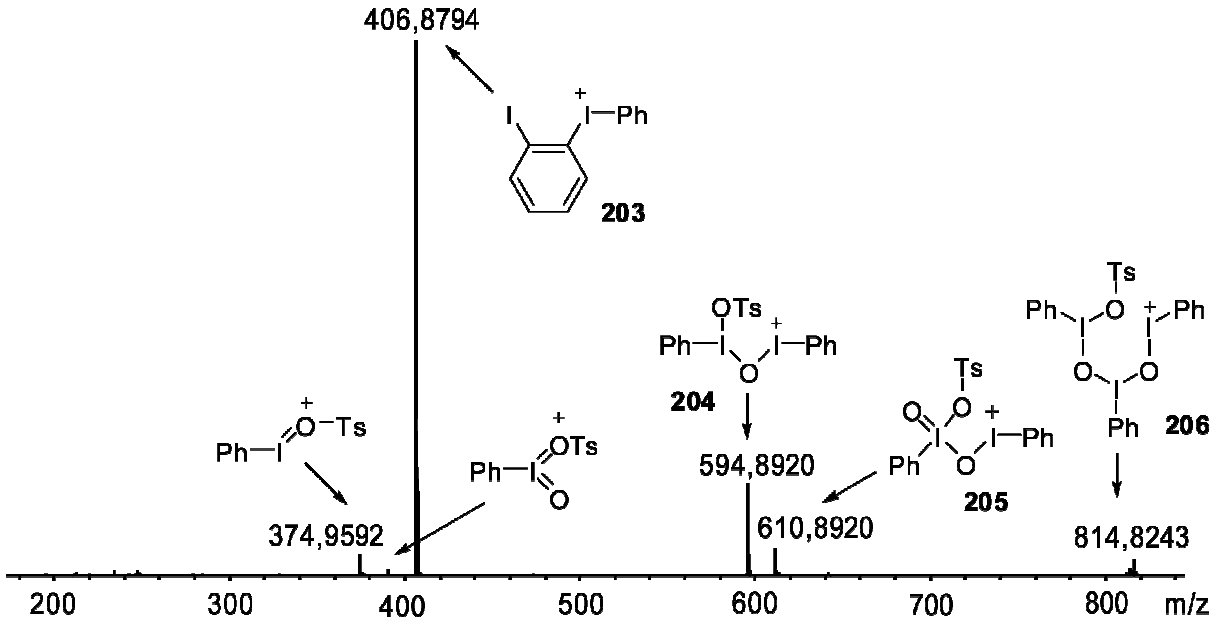
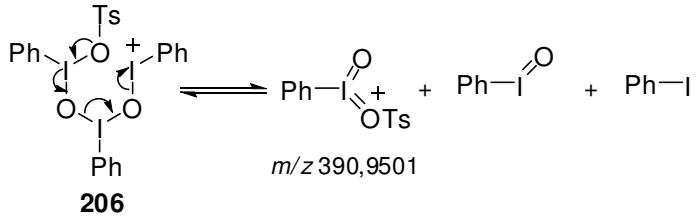


Figura 58: IES-EM/EM do trímero **206** (energia de colisão zero)

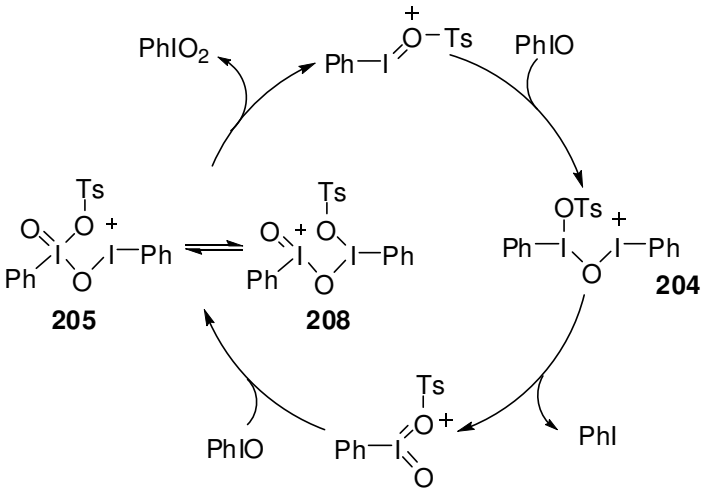
Também foi encontrado o dímero **204** (obs. *m/z* 594,8920, calc. 594,8937, -2,9 ppm) e o íon $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9592, calc. 374,9552, 2,7 ppm) gerados pela reação reversa de formação do trímero **206** (Esquema 89). Além disso, foi detectado o íon $[PhI(O)OTs]^+$ (*m/z* estimado 390,9501), o qual poderia ser oriundo tanto da desproporção do trímero **206** (Esquema 96), quanto pela desproporção do dímero **204** (Esquema 93).



Esquema 96

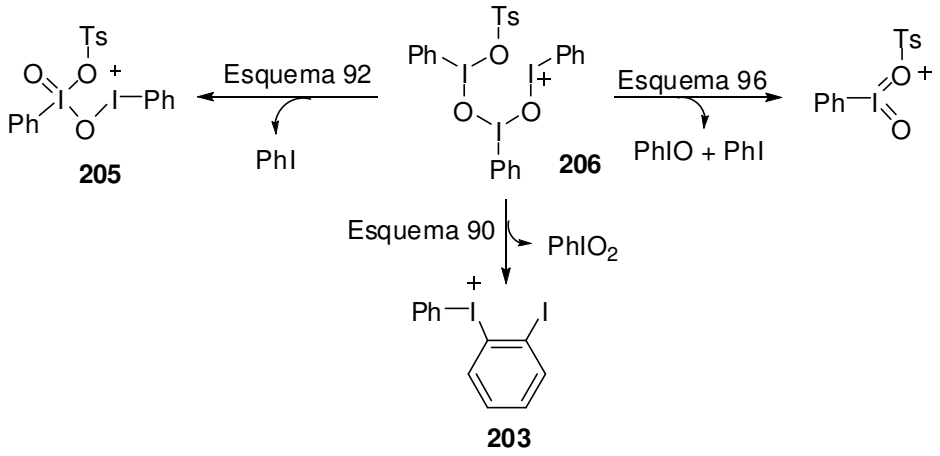
Com base nas informações acima, foi proposto que o processo de desproporção do HTIB deva ocorrer de modo análogo ao DIB. A principal diferença é que o caminho preferencial deve ocorrer quase exclusivamente via dímero **189**. Isto ocorreria porque o HTIB, devido seu caráter mais iônico é capaz de formar $[PhIOH]^+$ em altas concentrações, tão logo é dissolvido em acetonitrila, (Esquema 82).

O segundo mecanismo de desproporção começaria pela dimerização do íon $[PhIOTs]^+$ com PhIO, gerando o dímero **204**, o qual desproporciona para PhI e $[PhI(O)OTs]^+$. Este reagiria com PhIO produzindo o dímero **205**. O equilíbrio de **205** a **208** permite que se gere $PhIO_2$ e o íon $[PhIOTs]^+$, fechando o ciclo. Este processo representa a transformação de duas moléculas de PhIO em uma de $PhIO_2$ e outra de PhI (Esquema 97).



Esquema 97

A terceira rota para desproporção de HTIB parte de **206** (Esquema 98). O trímero **206** pode se decompor em: i) **205** produzindo PhI (Esquema 92); ii) **203** gerando $PhIO_2$ (Esquema 90) e; iii) $[PhI(O)OTs]^+$ formando PhIO e PhI (Esquema 96).



Esquema 98

A concentração do íon $[PhIOTs]^+$, que é necessário para o mecanismo cíclico, é menor que a do íon $[PhIOH]^+$ (Figura 55). Este dado indica que o mecanismo de desproporção do Esquema 82 deve ser o principal, enquanto que o do Esquema 97 seria secundário.

Outro fator que diminui a importância do mecanismo cíclico para desproporção do HTIB é que os intermediários envolvidos podem formar produtos não relacionados com o mecanismo cíclico (Esquema 82). Exemplos, são o trímero **206**, o qual produz o **203** e o dímero **205**, que gera os íons $[PhIOH]^+$, $[PhI(O)OH]^+$ e o dímero **189**.

Em resumo, de modo contrário à desproporção do DIB, o HTIB parece ter preferência pela desproporção pelo caminho direto (Esquema 82) tendo a rota cíclica uma menor contribuição (Esquema 97). Isto se deve provavelmente à maior reatividade desse reagente em relação ao DIB. Isso porque o grupo tosila é um grupo de partida melhor que acetila, tornado o HTIB mais eletrofílico que o DIB. Em decorrência disso, o HTIB é encontrado totalmente ionizado em solução, principalmente, na forma de $[PhIOH]^+$.

3.3.2. Efeito da temperatura da solução

A temperatura é um dos mais importantes fatores na cinética de reações químicas, devendo influenciar na desproporção de espécies de iodo(III).[142,146] Neste sentido, Willgerodt relatou a preparação de iodilbenzeno ($PhIO_2$) a partir do aquecimento de iodosilbenzeno (PhIO) passando um fluxo de vapor de água, que terminava arrastando o PhI, deixando o iodo(V) puro.[147]

Para investigar o efeito da temperatura no processo de desproporção, os reagentes de iodo(III) DIB e HTIB foram dissolvidos em acetonitrila a 80 °C e a solução resultante foi analisada imediatamente por IES-EM de alta resolução.

Na solução de DIB recém-preparada em acetonitrila a 80 °C (Figura 59) foram encontrados quase todos os íons da solução "envelhecida" por 24 h, mas numa extensão um pouco menor (Tabela 12). Isso mostra que a temperatura aumenta a velocidade da reação de desproporção de DIB em acetonitrila.

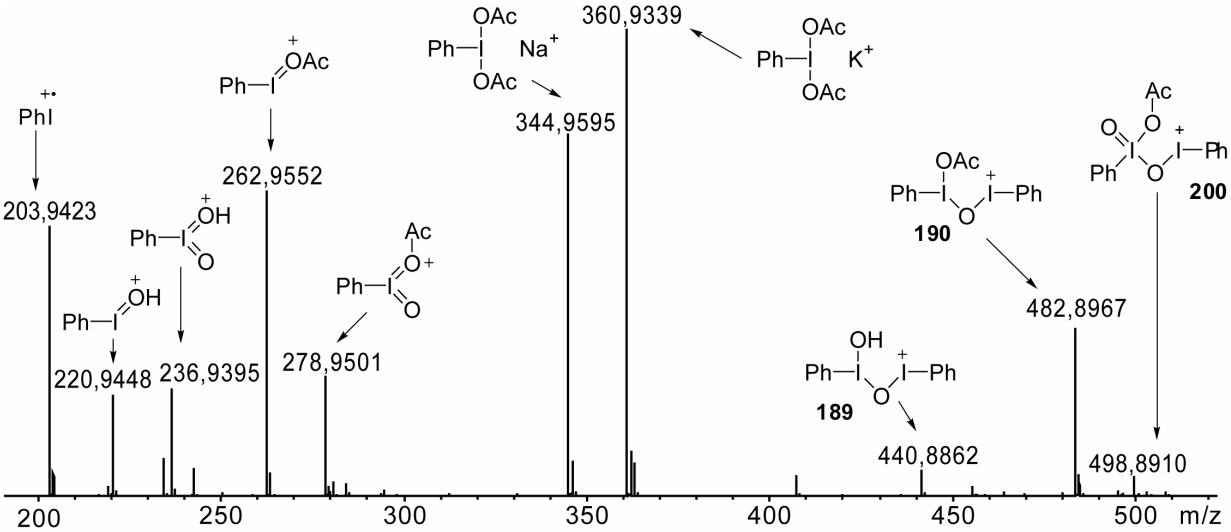


Figura 59: Solução de DIB em acetonitrila recém-preparada a 80 °C

Já na solução de HTIB recém-preparada em acetonitrila a 80 °C (Figura 60) houve o aumento da intensidade do sinal do dímero **189** em relação à mesma solução à temperatura ambiente. No entanto as demais espécies encontradas são as mesmas presentes na solução fresca praticamente nas mesmas proporções (Figura 55b), demonstrando que a temperatura não tem um papel tão importante na desproporção do HTIB. Isto se deve provavelmente porque o grupo tosila é um excelente grupo de partida, facilitando a ionização do HTIB, e por conseguinte a formação do dímero **189**, fundamental na desproporção.

Tabela 12: Espécies encontradas em solução de DIB em acetonitrila a 80 °C.

Espécie encontrada	*m/z* obs.	*m/z* calc.	Erro (ppm)
$[PhI]^{\bullet+}$	203,9423	203,9430	-3,4
$[PhIOH]^{+}$	220,9448	220,9464	-6,8
$[PhI(O)OH]^{+}$	236,9395	236,9413	-7,6
$[PhIOAc]^{+}$	262,9552	262,9569	-6,5
$[PhI(O)OAc]^{+}$	278,9501	278,9518	-6,1
$[PhI(OAc)_2Na]^{+}$	344,9595	344,9600	-1,4
$[PhI(OAc)_2K]^{+}$	360,9339	360,9339	0,0
$[PhI(OH)OIPh]^{+}$	440,8862	440,8849	3,0
$[PhI(OAc)OIPh]^{+}$	482,8967	482,8954	2,7
$[PhI(OAc)OI(O)Ph]^{+}$	498,8910	498,8903	1,4

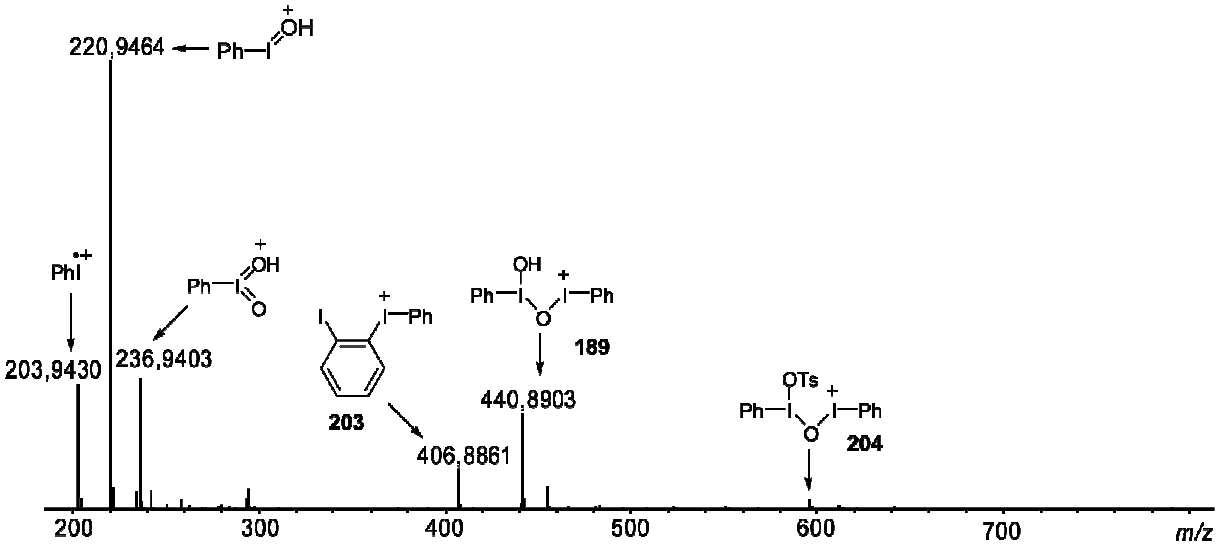


Figura 60: Solução de HTIB em acetonitrila recém-preparada à 80 °C.

Tabela 13: Espécies encontradas em solução de HTIB em acetonitrila a 80 °C

Espécie encontrada	*m/z* obs.	*m/z* calc.	Erro (ppm)
$[PhI]^{\bullet+}$	203,9430	203,9430	0,0
$[PhIOH]^{+}$	220,9464	220,9464	0,0
$[PhI(O)OH]^{+}$	236,9445,	236,9413	-4,2
$[(PhI)IPh]^{+}$	406,8903	406,8794	16,5
$[PhI(OH)OIPh]^{+}$	440,8945	440,8849	12,2
$[PhI(OTs)OIPh]^{+}$		594,8937	

Pode ser visto que o aumento da temperatura da solução de DIB em acetonitrila acelera a desproporção de forma mais acentuada do que na solução de HTIB.

Essa maior sensibilidade a mudanças de temperatura na reação de desproporção do DIB em relação ao HTIB, leva a acreditar que a desproporção do DIB seja um processo mais endotérmico que a desproporção do HTIB.

Como visto anteriormente no Esquema 82, a espécie **190** é a principal responsável pela desproporção do DIB. O dímero **190** é formado a partir do íon $[PhIOAc]^{+}$ gerado pela ionização inicial do DIB. Essa ionização deve necessitar de energia para ocorrer, provavelmente porque o grupo acetato não é um grupo de partida muito eficiente. Isto é constatado pela presença dos produtos cationizados com sódio e com potássio do DIB em todas as soluções estudadas, evidenciando a dificuldade na ionização inicial.

No caso da desproporção do HTIB, o dímero **189** é o maior responsável pela transformação. A espécie **189** é formado a partir do íon $[PhIOH]^{+}$. A geração de $[PhIOH]^{+}$ não deve necessitar de energia, pois tão logo o HTIB é dissolvido em acetonitrila ocorre sua ionização, visto que o grupo tosila é um excelente grupo de partida. Por essa razão não é encontrado nenhum produto cationizado do HTIB em qualquer das soluções investigadas. Assim a formação do dímero **189** principal responsável pela desproporção do HTIB, não deve ser influenciado pela temperatura.

Esse contraste entre as soluções de DIB e de HTIB em acetonitrila a 80 °C leva a crer que provavelmente a ionização inicial do DIB seja a etapa determinante em sua desproporção, demandando energia do sistema e portanto sensível a mudanças de temperatura. Por sua vez o HTIB não requer energia para ionização devido ao bom grupo de partida tosila, que torna refratário a mudanças de temperatura.

3.3.3. Efeito da água

A água desempenha um papel fundamental na desproporção do DIB, pois participa da formação do íon $[PhIOH]^+$ (Esquema 80). A geração desse íon corresponde à hidrólise do DIB e do HTIB a PhIO,[177,178] cuja participação no processo de desproporção de I(III) a I(I) e I(V) é essencial. Neste sentido, seria necessário investigar a influência da água nas reações de desproporção.

Para isso, foi adquirido o espectro de IES-EM de alta resolução de uma solução recém preparada de DIB em acetonitrila e água na proporção de 1:1. O DIB foi escolhido, pois deveria resultar num espectro mais limpo e fácil de ser analisado do que o HTIB.

O espectro dessa solução aquosa de DIB é diferente do obtido da solução fresca em acetonitrila pura, mas parecido com o da solução "envelhecida" (Figura 61a e Tabela 14).

Tabela 14: Espécies encontradas em solução de DIB em acetonitrila/água 1:1

Espécie encontrada	*m/z* obs.	*m/z* calç.	Erro (ppm)
$[PhI]^{\bullet+}$	203,9423	203,9430	-3,4
$[PhIOH]^+$	220,9448	220,9464	-6,8
$[PhI(O)OH]^+$	236,9395	236,9413	-7,6
$[PhIOAc]^+$	262,9552	262,9569	-6,5
$[PhI(O)OAc]^+$	278,9501	278,9518	-6,1
$[PhI(OAc)_2Na]^+$	344,9595	344,9600	-1,4
$[PhI(OAc)_2K]^+$	360,9339	360,9339	0,0
$[PhI(OH)OIPh]^+$	440,8862	440,8849	3,0
$[PhI(OAc)OIPh]^+$	482,8967	482,8954	2,7
$[PhI(OAc)OI(O)Ph]^+$	498,8910	498,8903	1,4

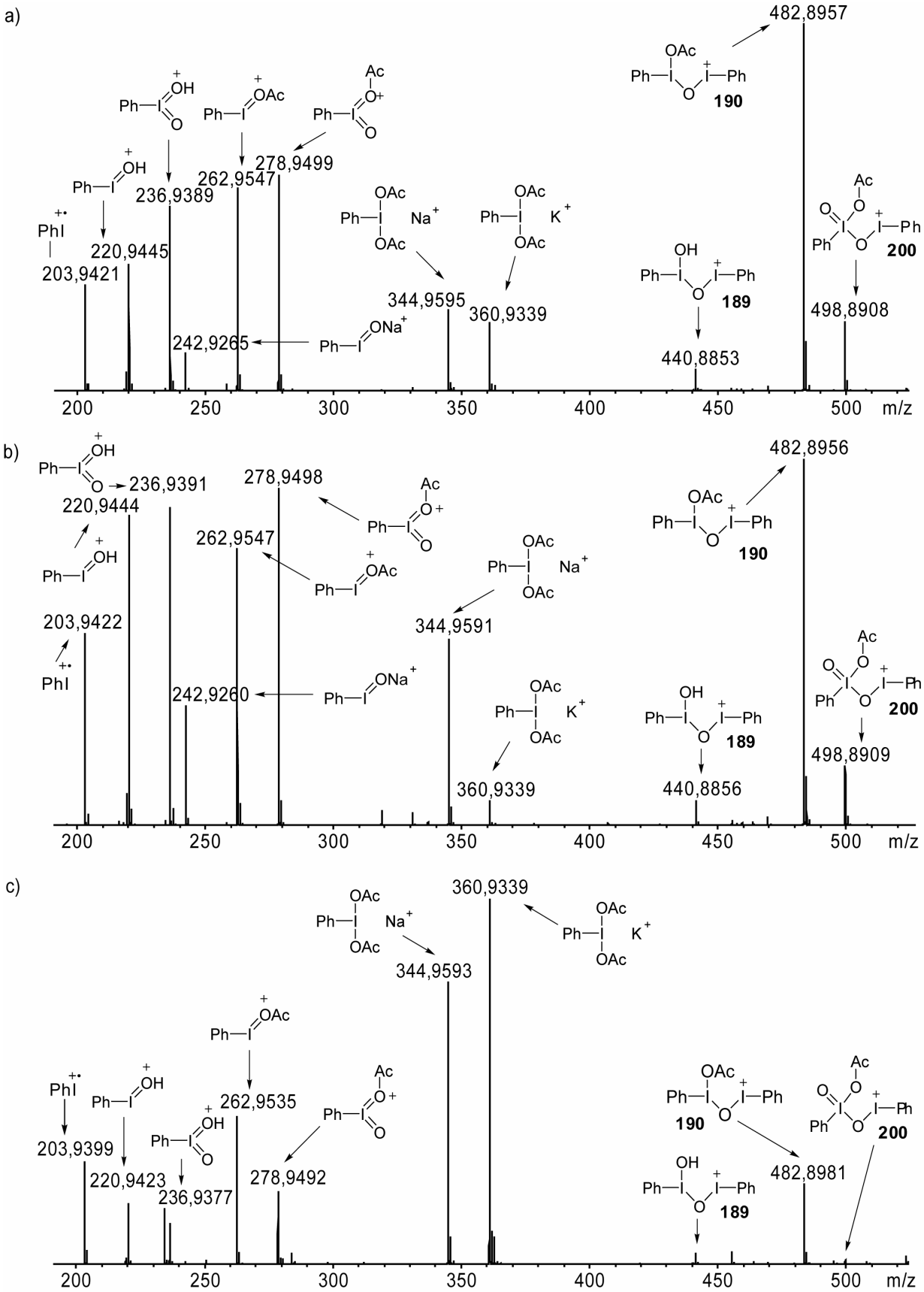


Figura 61: IES-EM da solução de DIB à t.a. (a) recém-preparada em MeCN/H_2O 1:1 (a) em MeCN/H_2O 1:1 após 1,5 h (c) em MeCN e fonte saturada com água antes da injeção

Desse modo fica claro que a água exerce um forte efeito na desproporção de espécies de iodo(III). Contudo, esse efeito estaria ocorrendo no espectrômetro de massas ou em solução?

Se a água estivesse funcionando apenas para aumentar a extensão de ionização no capilar durante a análise, sem afetar a desproporção em solução, após um curto espaço de tempo não deveria haver uma mudança significativa na proporção dos produtos de desproporção.

Para verificar essa hipótese deixou-se a mesma solução de DIB em acetonitrila e água (1:1) em repouso por 1,5 horas e em seguida realizou-se a análise de IES-EM de alta resolução. Ao comparar os espectros da solução de DIB em acetonitrila e água 1:1 inicial (Figura 61a) e após 1,5 horas (Figura 61b) percebe-se um aumento de aproximadamente 50% e 70% nas intensidades relativas das espécies de iodo(V) $[PhI(O)OH]^+$ e $[PhI(O)OAc]^+$, respectivamente, mostrando nitidamente o efeito da água no processo de desproporção em solução.

Esse efeito pode ser explicado pela possibilidade da água estabilizar melhor intermediários catiônicos por solvatação do que a acetonitrila. Além disso, a água aumenta a velocidade de formação de iodosilbenzeno (PhIO). Isto ocorre porque o PhIO é gerado em solução pela hidrólise de DIB, que deve ocorrer na presença de água (Esquema 80). Assim, quanto maior for a concentração de PhIO, mais favorável será o equilíbrio na direção da formação dos dímeros **189** e **190**, os quais por sua vez são intermediários para formação de espécies de I(V). Verifica-se que houve inversão das intensidades relativas dos picos dos íons $[PhIOH]^+$ (*m/z* 220,9463) e $[PhIOAc]^+$ (*m/z* 262,9569) da solução de DIB em acetonitrila/água 1:1 inicial (Figura 61a) e após 1,5 horas (Figura 61b), mostrando uma preferência pela formação do iodilbenzeno protonado $[PhIOH]^+$ (*m/z* 220,9463) na presença de água. Já a concentração do dímero **189** não mudou, provavelmente porque deve ser bastante reativo, desproporcionando rapidamente após formação.

Para confirmar o efeito da água no processo e descartar a hipótese de influência do potencial aplicado no capilar de uma solução contendo água, realizamos uma saturação prévia da fonte com solvente aquoso e introduzimos uma solução de DIB em acetonitrila pura (Figura 61c).

Comparando o espectro da solução fresca de DIB em acetonitrila (Figura 51a) em condições normais com o espectro adquirido na câmara úmida (Figura 61c) fica evidente a influência da água em fase gasosa. Verifica-se que além das espécies de iodo presentes na solução fresca de DIB em acetonitrila, houve o surgimento das seguintes espécies: a) $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9377, calc. 236,9413, -15,2 ppm); b) $[PhI(O)OAc]^+$ (obs. *m/z* 278,9492, calc. 278,9518, -9,3 ppm); c) $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9423, calc. 220,9463, -18,1 ppm); e d) dímero **200** (*m/z* estimado 498,8903). Percebe-se o mesmo efeito da água observado anteriormente na solução de DIB em acetonitrila e água. Contudo, a contribuição

da água via saturação prévia da fonte se dá única e exclusivamente em fase gasosa, não havendo nenhuma contribuição de processo redox na solução pelo potencial aplicado no capilar do aparelho de IES-EM, confirmando a influência da água em solução.

3.4. Caracterização das espécies de iodo por IES-EM/EM

A técnica de espectrometria de massas com ionização por "electrospray" de alta resolução pode detectar as espécies presentes em solução, obtendo a relação *m/z* com a precisão de 4 casas decimais, determinando assim a fórmula molecular do íon. Baseado nessa informação pode-se sugerir uma estrutura provável, que é então confirmada submetendo cada um dos íons encontrados à fragmentação por IES-EM/EM. Os fragmentos obtidos devem concordar com modelos de fragmentação esperados e conhecidos na literatura. Os espectros de IES-EM/EM das espécies investigadas nesse trabalho assim obtidos, bem como o mecanismo de fragmentação serão discutidos a seguir.

O espectro de IES-EM/EM do produto cationizado com sódio $[PhI(OAc)_2Na]^+$ (Figura 62) mostrou os picos dos íons $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,8, calc. 263,0), o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,8, calc. 203,9) e $[PhIONa]^+$ (obs. *m/z* 242,8, calc. 242,9) cujos mecanismos de formação foram discutidos anteriormente (Esquema 78 e Esquema 79).[173]

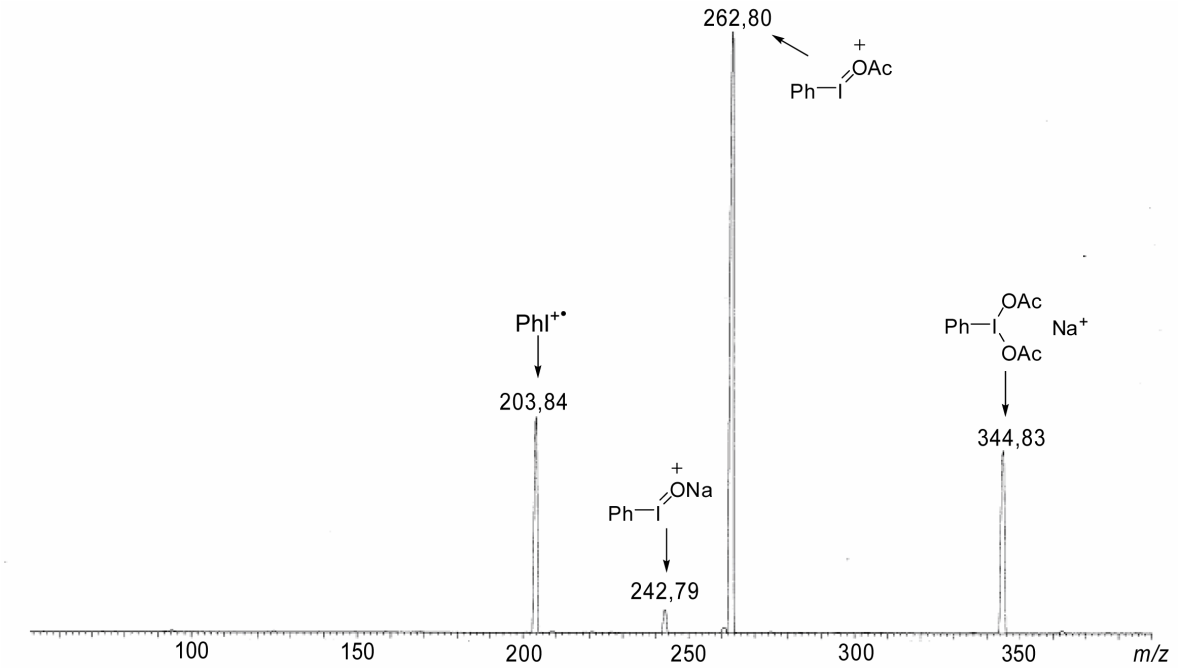


Figura 62: IES-EM/EM do íon $[PhI(OAc)_2Na]^+$ (energia de colisão 10 eV)

O espectro de IES-EM/EM do produto cationizado com potássio $[PhI(OAc)_2K]^+$ (Figura 63) revelou picos idênticos ao produto cationizado com sódio, como o íon $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,7, calc. 263,0) e o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,8, calc. 203,9) e o íon $[PhIOK]^+$ (*m/z* estimado 258,9). Além disso, apresentou uma espécie cujo análogo com sódio não fora detectado (talvez por ser muito instável), que é o íon $[PhI(OH)OAcK]^+$ (obs. *m/z* 319,1, calc. 318,9), que deve ser originado do íon $[PhI(OAc)_2K]^+$ com saída de uma molécula neutra de ceteno (Esquema 99). O iodosilbenzeno cationizado com potássio pode

ser produzido pela posterior saída de uma molécula de ácido acético de $[PhI(OH)OAcK]^+$ (Esquema 99) ou pela saída de anidrido acético de $[PhI(OAc)_2K]^+$ (Esquema 100).

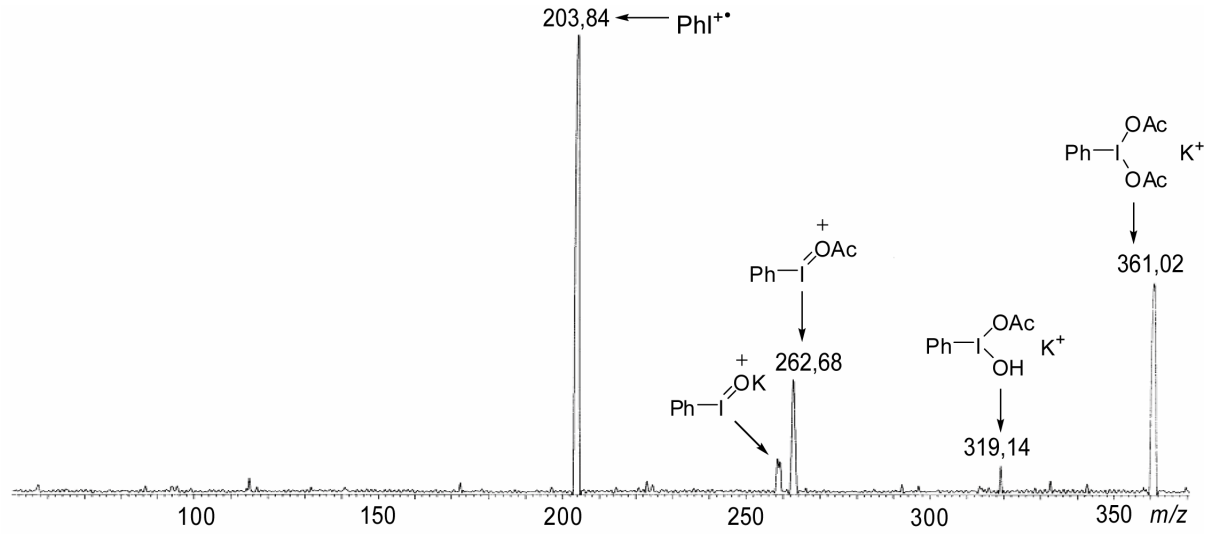
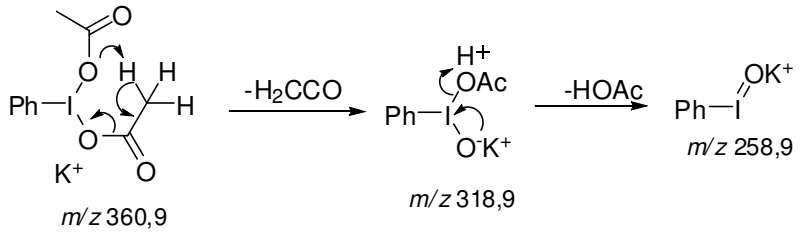
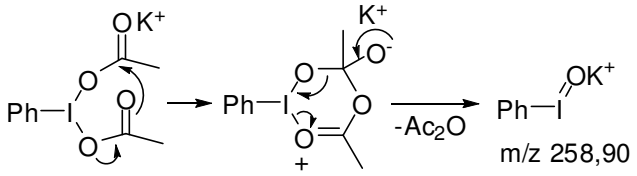


Figura 63: IES-EM/EM do íon $[PhI(OAc)_2K]^+$ (energia de colisão 15 eV)



Esquema 99



Esquema 100

O espectro de IES-EM/EM do íon $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9, calc. 263,0) (Figura 64) forneceu apenas o pico do cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9, calc. 203,9), conforme o mecanismo de fragmentação proposto anteriormente (Esquema 78).

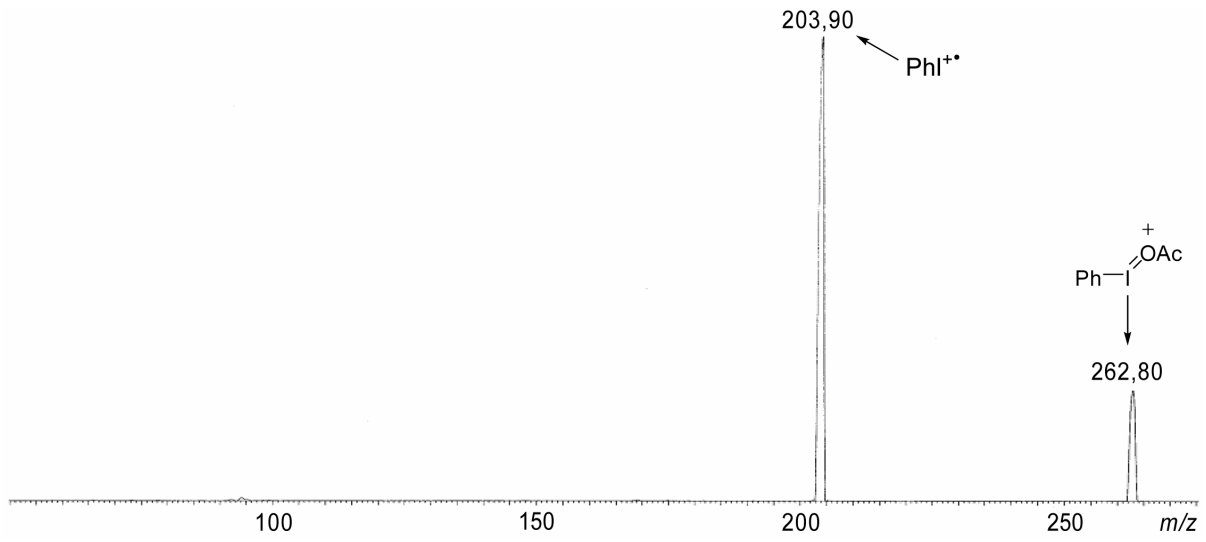


Figura 64: IES-EM/EM do íon $[PhIOAc]^+$ (energia de colisão 7 eV)

O espectro de IES-EM/EM do cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9397, calc. 203,9436, -19,1 ppm) (Figura 65) indicou a presença do cátion fenila $[C_6H_5]^+$ (obs. *m/z* 77,0386, calc. 77,0386, 0,0 ppm), provavelmente derivado da cisão homolítica da ligação do átomo de iodo com o anel aromático (Esquema 101).

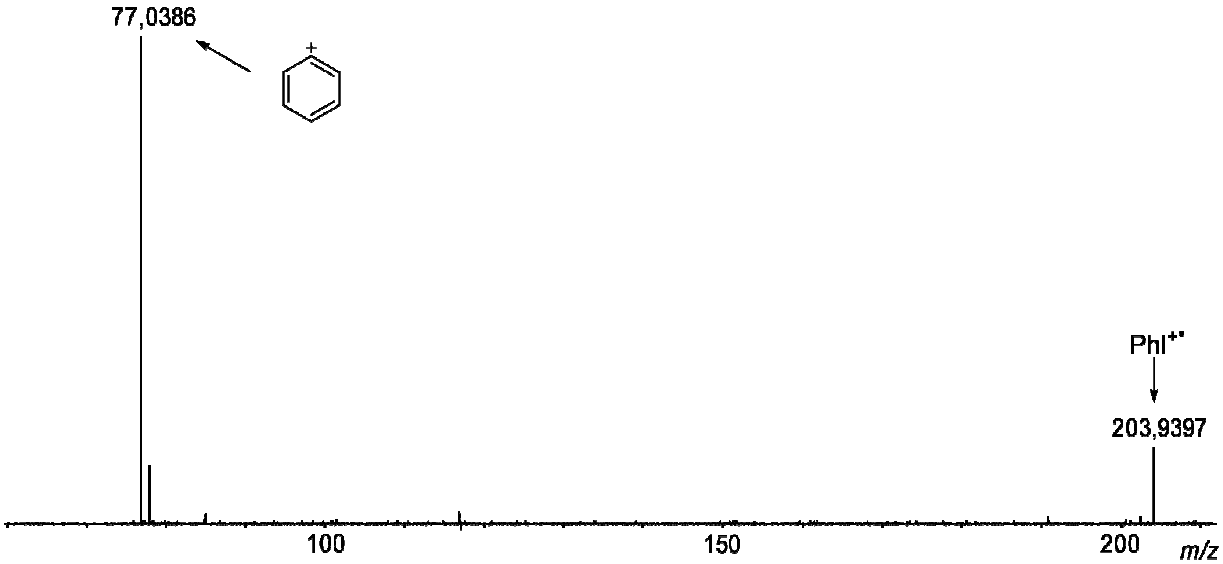
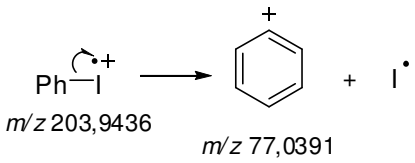


Figura 65: IES-EM/EM do íon $[PhI]^{\bullet+}$ (energia de colisão 25 eV)



Esquema 101

O espectro de IES-EM/EM do íon $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9424, calc. 220,9463, -17,7 ppm) (Figura 66) gerou o cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9405, calc. 203,9436, -15,2 ppm) cujo mecanismo foi discutido anteriormente (Esquema 86). Além disso, observou-se o cátion radical fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 94,0419, calc. 94,0419, 0,0 ppm) formado provavelmente pelo ataque *ipso* da hidroxila e saída de iodo radical (Esquema 102), de maneira análoga ao observado por Lancer na reação de pirólise de haletos de aril-fenil-iodônio.[179] Finalmente, nota-se o cátion fenila (obs. *m/z* 77,0395, calc. 77,0391, 5,2 ppm) que pode ser originado segundo mecanismo proposto no Esquema 101 e/ou pela saída do radical $OH^{\bullet}$ do cátion radical fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (Esquema 102).

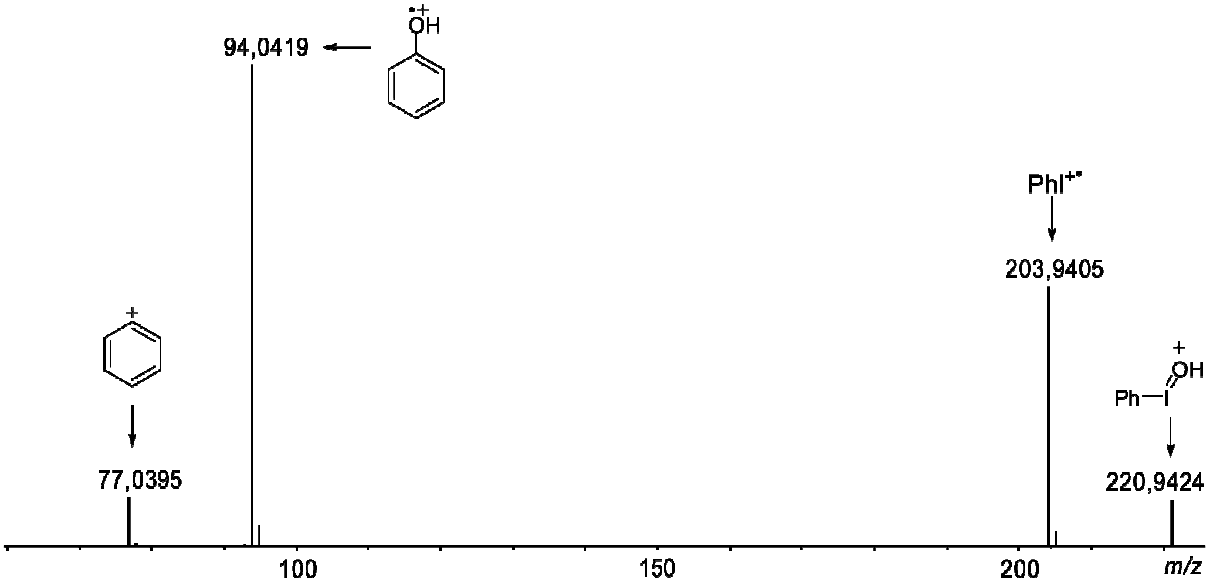
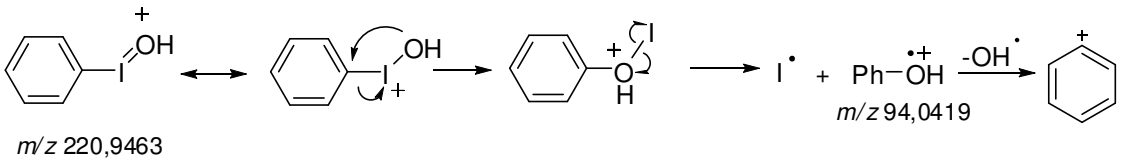


Figura 66: IES-EM/EM do íon $[PhIOH]^+$ (energia de colisão 10 eV)



Esquema 102

O espectro de IES-EM/EM do íon $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,8, calc. 236,9) (Figura 67) apresenta o pico do cátion radical do fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 94,3, calc. 94,0), possivelmente formado pelo ataque *ipso* do grupo OH e saída do radical $IO^{\bullet}$ (Esquema 103). Além disso, constatou-se o cátion fenila $[C_6H_5]^+$ (obs. *m/z* 77,3, calc. 77,0), que deve ser gerado pela saída de uma molécula neutra de ácido iodoso (HIO_2) do cátion $[PhI(O)OH]^+$ (Esquema 104) ou pela saída do radical $OH^{\bullet}$ do cátion radical fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (Esquema 102). Nota-se também o cátion ciclopentadienila $[C_5H_4]^+$ (obs. *m/z* 65,1, calc. 65,0), que seria

formado pela decomposição do cátion fenila ou saída de CO e H• do cátion radical do fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (Esquema 105).[180]

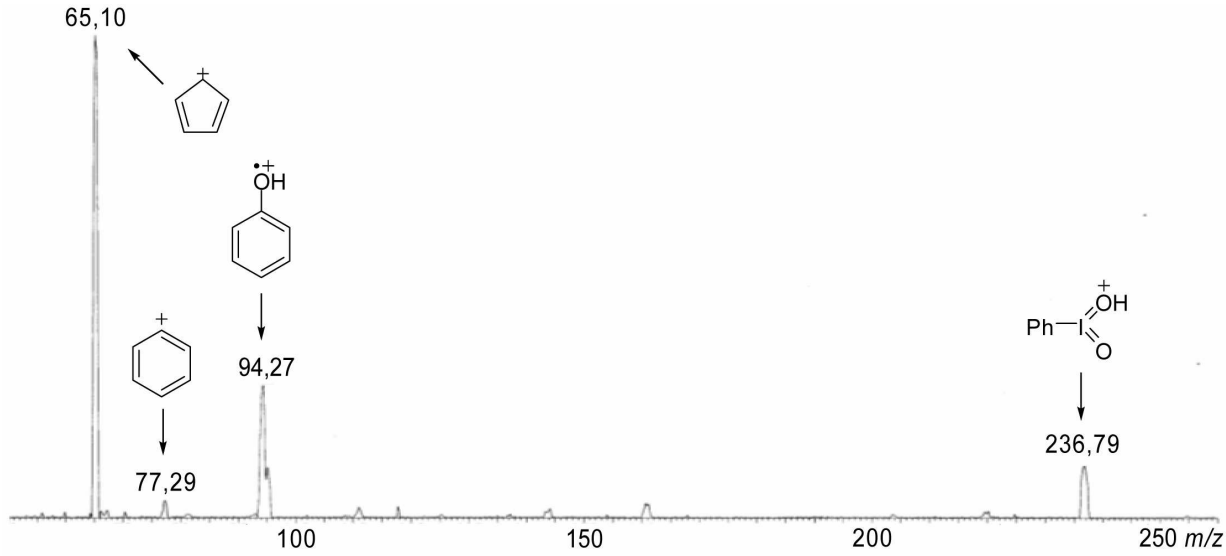
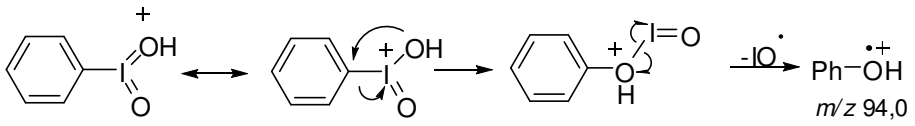
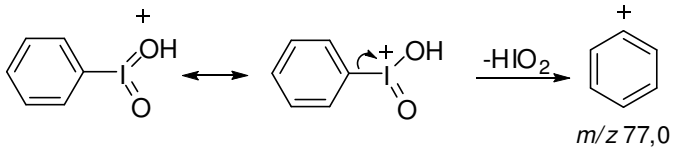


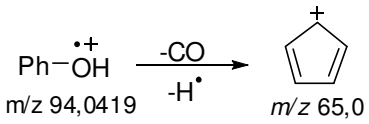
Figura 67: IES-EM/EM do íon $[PhI(O)OH]^+$ (energia de colisão 13 eV)



Esquema 103



Esquema 104



Esquema 105

O espectro de IES-EM/EM do íon $[PhI(O)OAc]^+$ (obs. *m/z* 278,8, calc. 279,0) (Figura 68), mostra o íon $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9, calc. 236,9), que seria formado pela saída de uma molécula de ceteno do íon $[PhI(O)OAc]^+$ (Esquema 106) de modo análogo ao Esquema 99. Observa-se também o cátion radical do iodosilbenzeno $[PhIO]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 219,9, calc. 219,9) originado pela cisão homolítica da ligação I-OAc (o radical $AcO^{\bullet}$ pode ser estabilizado por ressonância com a carbonila) (Esquema 107) e o cátion ciclopentadienila $[C_5H_5]^+$ (obs.

m/z 65,2, calc. 65,0) que se forma a partir do íon $[PhI(O)OH]^+$ como mostrado anteriormente (Esquema 105).

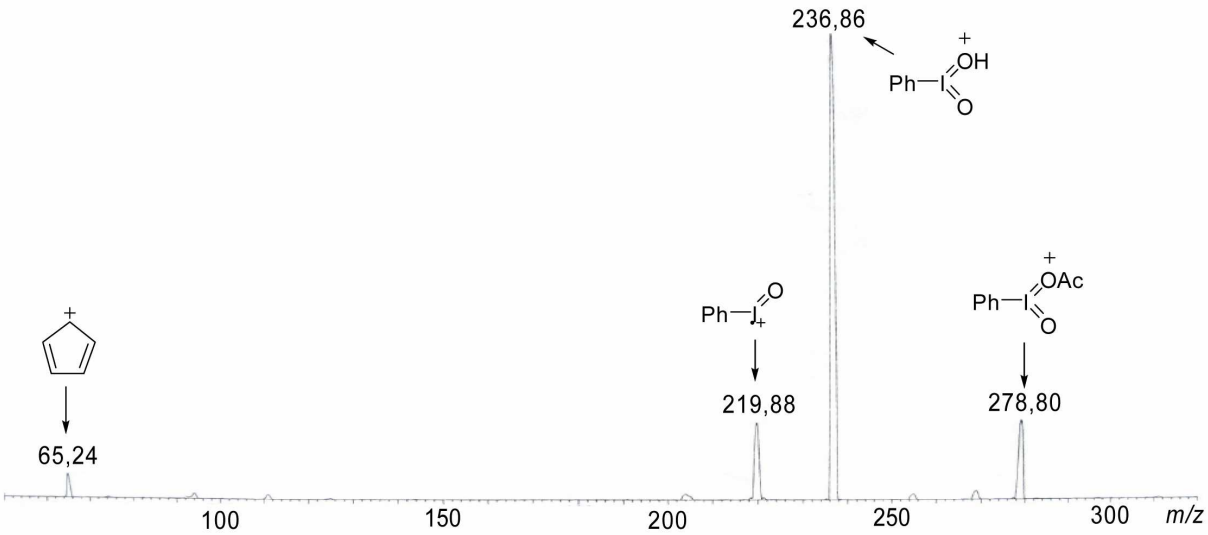
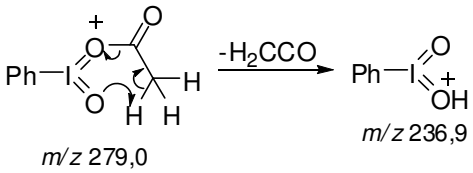
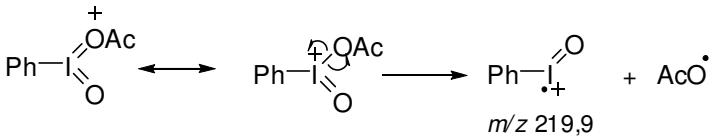


Figura 68: IES-EM/EM do íon $[PhI(O)OAc]^+$ (energia de colisão 7 eV)



Esquema 106



Esquema 107

O espectro de IES-EM/EM do dímero **189** (obs. *m/z* 440,8800, calc. 440,8849, -11,1 ppm) (Figura 69) mostrou o pico do íon iodosilbenzeno protonado $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9426, calc. 220,9463, -16,7 ppm) e a espécie de iodo(V) iodilbenzeno protonado $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9375, calc. 236,9413, -16,0 ppm) segundo mecanismo relatado no Esquema 82. Além disso foi detectado o cátion radical fenol $[PhOH]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 94,0419, calc. 94,0419, 0,0 ppm) cuja fragmentação já foi discutida no Esquema 103 e no Esquema 102.

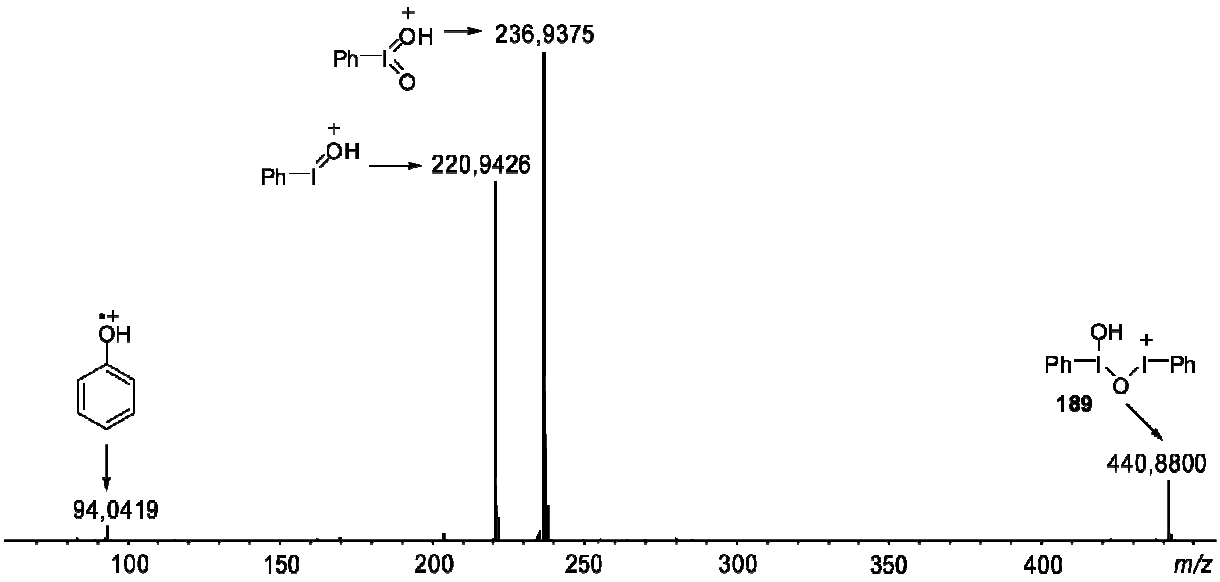


Figura 69: IES-EM/EM do dímero **189** (energia de colisão 3 eV)

O espectro de IES-EM/EM do dímero **190** (obs. *m/z* 482,8918 calc. 482,8954, -7,5 ppm) (Figura 70) apresenta o pico do íon $[PhI(O)OAc]^+$ (obs. *m/z* 278,9522, calc. 278,9518, 1,4 ppm) e a espécie de iodo(III) $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9561, calc. 262,9569, -3,0 ppm) cuja formação já foi discutida no Esquema 82. Já os íons iodilbenzeno protonado $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9413, calc. 236,9413, 0,0 ppm) (Esquema 106), os cátions radicais iodosilbenzeno $[PhIO]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 219,9402, calc. 219,9385, 7,7 ppm) (Esquema 107) e iodobenzeno $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9461, calc. 203,9436, 12,3 ppm) (Esquema 78) devem ser gerados pelos mecanismos mostrados anteriormente.

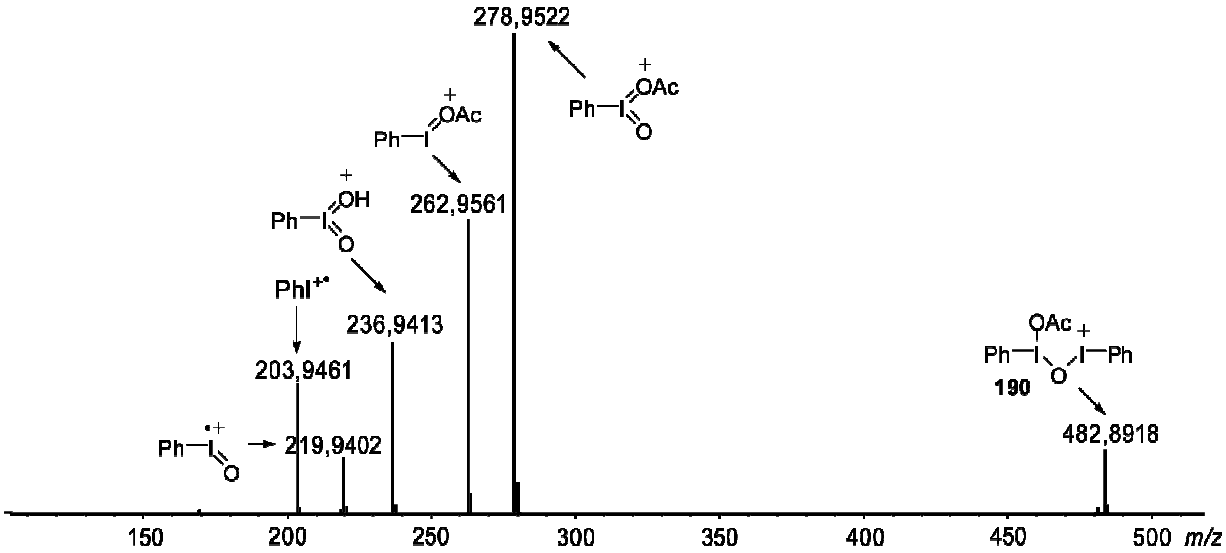


Figura 70: IES-EM/EM do dímero **190** (energia de colisão 3 eV)

O espectro de IES-EM/EM do dímero **200** (obs. *m/z* 498,8833, calc. 498,8903, -14,0 ppm) (Figura 71) mostra a formação de $[PhIOAc]^+$ (obs. *m/z* 262,9542, calc. 262,9509, 12,5 ppm) e do cátion radical $[PhI]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 203,9441, calc. 203,9413, 13,7 ppm) já discutidos no Esquema 83 e no Esquema 78.

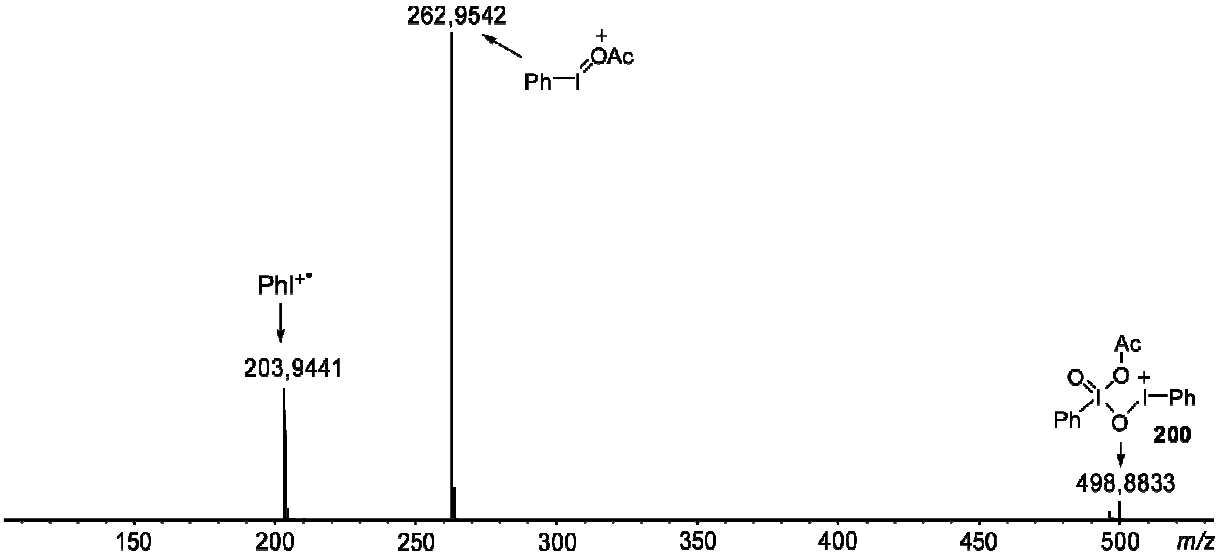


Figura 71: IES-EM/EM do dimero **200** (energia de colisão 1 eV)

O espectro de IES-EM/EM do dímero **204** (obs. *m/z* 594,8976, calc. 594,8937, 6,6 ppm) (Figura 72) mostra o íon $[PhI(O)OTs]^+$ (obs. *m/z* 390,9493, calc. 390,9501, -2,0 ppm) e o íon $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9514, calc. 374,9552, -10,1 ppm) cujo mecanismo foi descrito no Esquema 93. Além disso foi detectado o cátion radical $[PhOTs]^{\bullet+}$ (obs. *m/z* 248,0518, calc. 248,0507, 4,4 ppm) gerado, provavelmente, pelo ataque *ipso* do grupo OTs e saída de iodo radical $I^{\bullet}$ (Esquema 108);

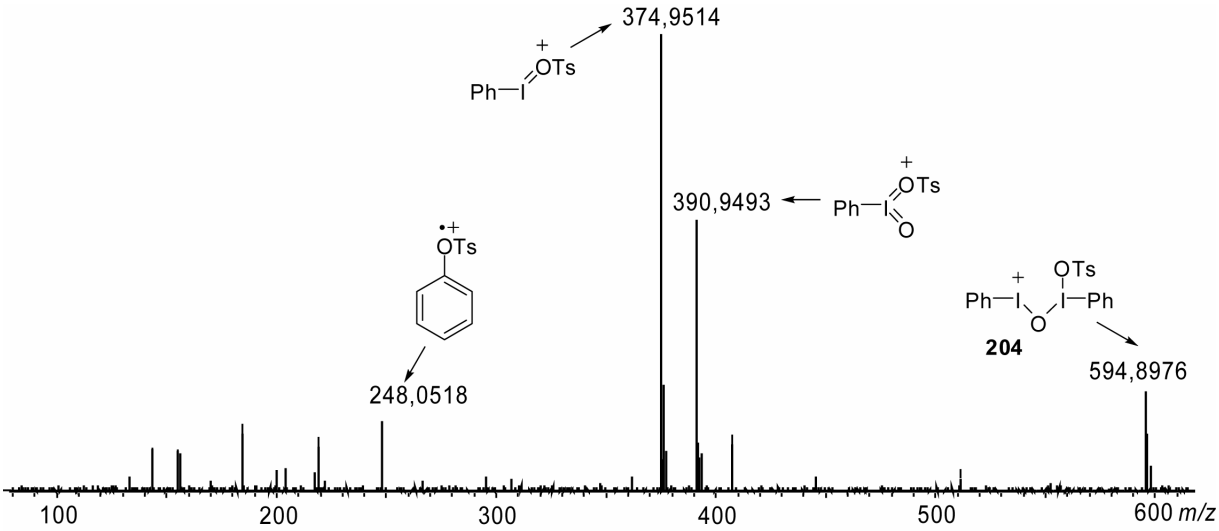
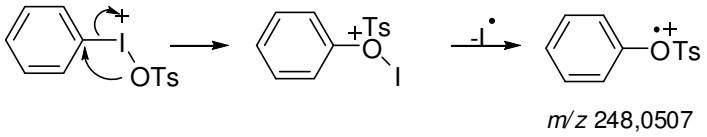


Figura 72: IES-EM/EM do dímero **204** (energia de colisão 5 eV)



Esquema 108

O espectro de IES-EM/EM do dímero **205** (obs. *m/z* 611,3467, calc. 610,8881) (Figura 73) mostra os picos relativos ao dímero **189** (obs. *m/z* 440,8858, calc. 440,8849, 2,0 ppm) (Esquema 94), o íon $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9506, calç. 374,9552, -12,3 ppm) (Esquema 92) e o íon $[PhI(O)OH]^+$ (obs. *m/z* 236,9397, calc. 236,9413, -6,8 ppm) (Esquema 95) cujos mecanismos de formação já foram propostos anteriormente. O íon $[PhIOH]^+$ (obs. *m/z* 220,9466, calc. 220,9463, 1,4 ppm), deve ser gerado pela reação reversa de formação do dímero **189** (Esquema 82). Além disso, foi detectado o o íon $[Ts]^+$ (obs. *m/z* 155,0167, calc. 155,0167, 0,0 ppm) que deve ser proveniente da cisão heterolítica do íon $[PhIOTs]^+$ ou do dímero **205** (Esquema 109).

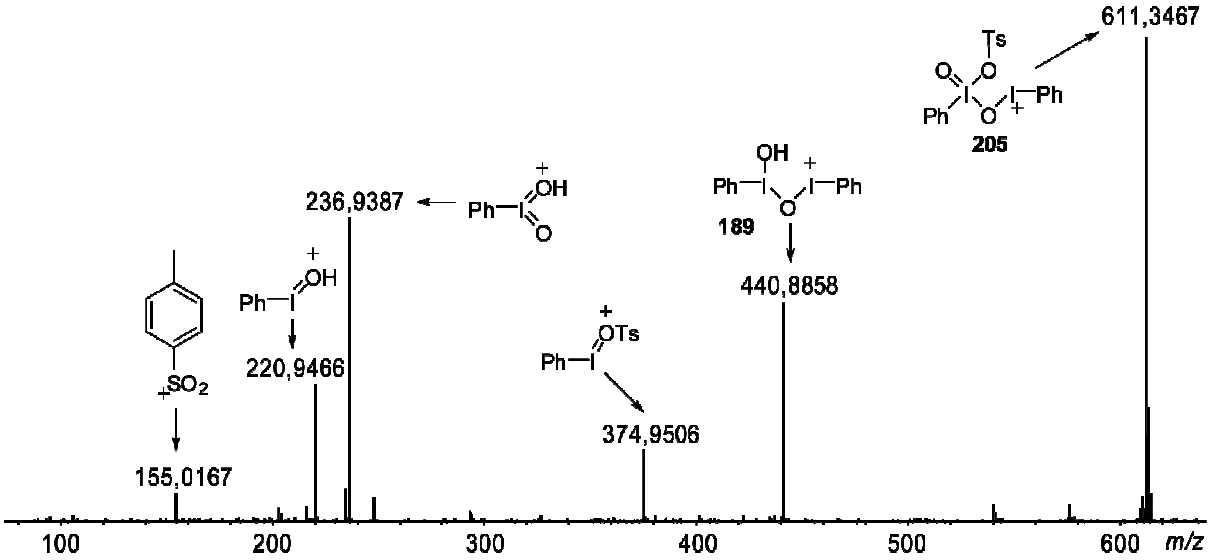
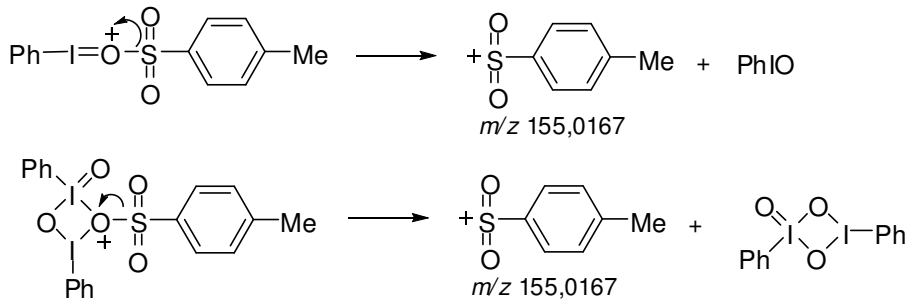


Figura 73: IES-EM/EM do dímero **205** (energia de colisão 5 eV)



Esquema 109

O espectro de IES-EM/EM do cátion **203** (obs. *m/z* 406,8744, calc. 406,8794, -12,3 ppm) (Figura 74) revelou a presença dos íons:

i) o cátion radical 2-iodobifenila (obs. *m/z* 279,9703, calc. 279,9749, -16,4 ppm) deve ser proveniente da saída do iodo radical do di-iodeto inicial $[Ph\text{-}PhI]^{\bullet+}$ seguido de rearranjo (Esquema 110);

ii) o cátion do iodobenzeno (obs. *m/z* 202,9323, calc. 202,9358, -17,2 ppm), deve ser gerado pelo ataque *ipso* do iodo à fenila do cátion radical 2-iodobifenila (obs. *m/z* 279,9703, calc. 279,9749, -16,4 ppm) (Esquema 111);

iii) o cátion bifenila $[Ph\text{-}Ph]^{+}$ (obs. *m/z* 153,0678, calc. 153,0698, -13,1 ppm), é possivelmente proveniente da saída iodo radical do cátion radical 2-iodobifenila (obs. *m/z* 279,9723, calc. 279,9749) (Esquema 112);

iv) e o cátion fenila $[Ph]^{+}$ (obs. *m/z* 77,0398, calc. 77,0391, 9,1 ppm) resultante, provavelmente, da quebra heterolítica da ligação I(III)-Ph do diiodeto inicial $[(PhI)IPh]^{+}$ (Esquema 113);

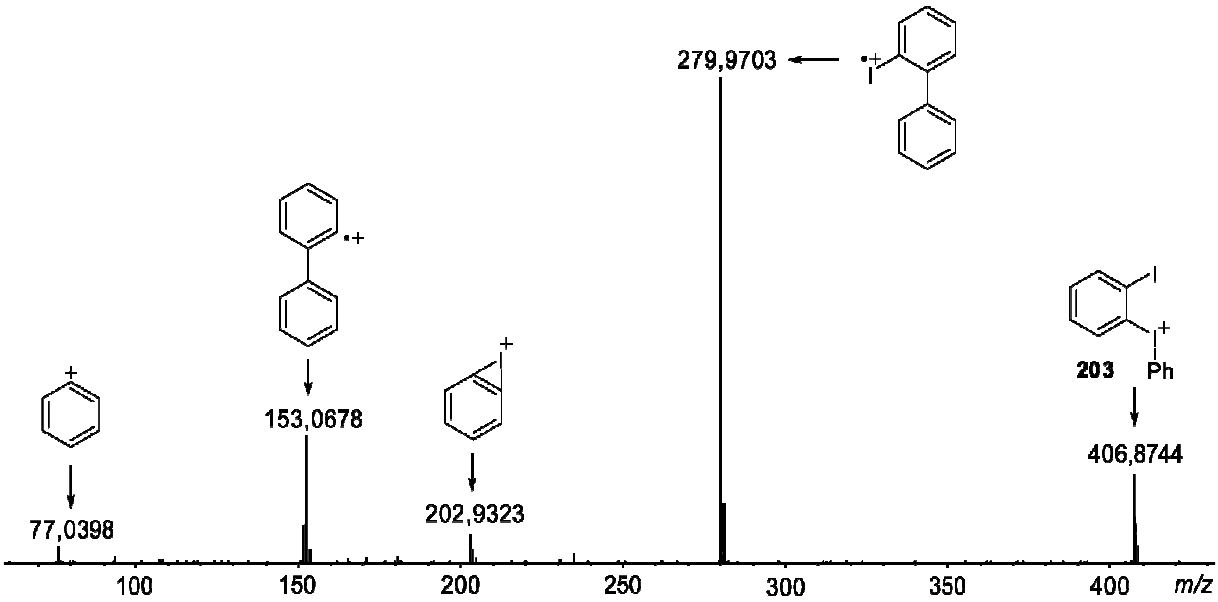
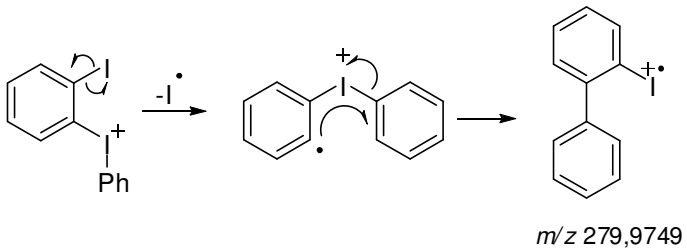
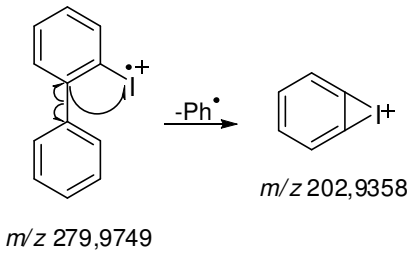


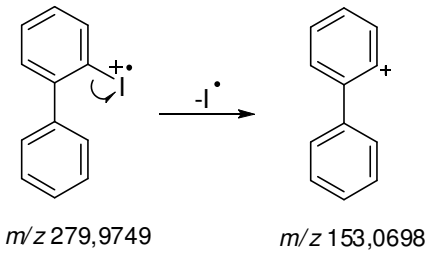
Figura 74: IES-EM/EM do íon **203** (energia de colisão 10 eV)



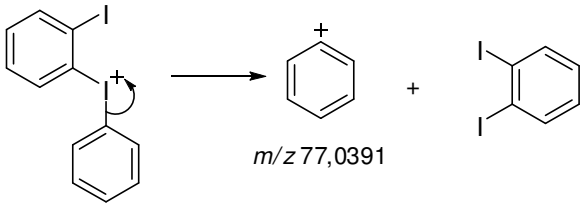
Esquema 110



Esquema 111



Esquema 112



Esquema 113

No espectro de IES-EM/EM do trímero **206** (obs. *m/z* 814,8260, calc. 814,8322, -7,6 ppm) (Figura 75) verificam-se as seguintes espécies: i) o íon do dímero **205** (obs. *m/z* 610,8824, calc. 610,8881, -9,3 ppm) (Esquema 96); ii) o dímero **204** (obs. *m/z* 594,8937, calc. 594,8937, 0,0 ppm) (Esquema 89); iii) o cátion **203** (obs. *m/z* 406,8811, calc. 406,8794, 4,2 ppm) (Esquema 90) ; iv) o cátion $[PhIOTs]^+$ (obs. *m/z* 374,9609, calc. 374,9552, 15,2 ppm) (Esquema 93). v) o cátion $[PhIO_2Ts]^+$ (est. *m/z* 390,9, calc. 390,9501) (Esquema 96 e Esquema 93).

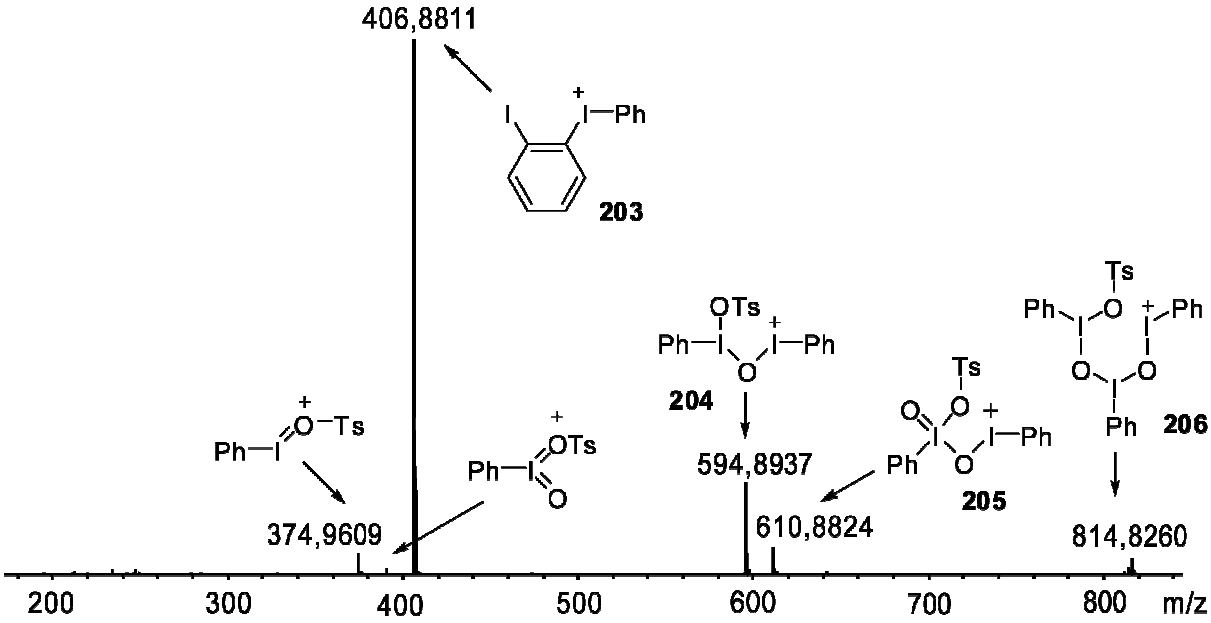


Figura 75: IES-EM/EM do trímero **206** (energia de colisão 1 eV)

3.5. Conclusões

O estudo por IES-EM de alta resolução da solução de DIB em acetonitrila possibilitou determinar o mecanismo de desproporção das espécies de iodo(III) em compostos de iodo e iodo(V). Constatou-se que o dímero **189** estaria envolvido num mecanismo direto levando a PhI e $PhIO_2$, enquanto que os dímeros **190**, **200** e a espécie de I(V) $[PhI(O)OAc]^+$ compõem um mecanismo alternativo cíclico partindo de $[PhIOAc]^+$, sendo este último provavelmente o caminho preferencial da reação para a desproporção de DIB em acetonitrila.

Já no caso do HTIB, estima-se que o caminho direto pelo dímero **189** seja o preferencial. Apesar de apresentar uma rota cíclica alternativa de desproporção, de modo similar ao DIB. No mecanismo cíclico estariam envolvidos as espécies análogas ao DIB, como o íon $[PhIOTs]^+$, os dímeros **204** e **205** e o íon de I(V) $[PhI(O)OTs]^+$. O trímero **206** também pode contribuir na desproporção formando **205**, $[PhI(O)OTs]^+$ e **203**. A maior reatividade do HTIB provavelmente contribui para a complexidade do mecanismo no processo de desproporção.

A temperatura desempenha um papel mais importante na solução de DIB do que de HTIB, provavelmente pelo fato do processo de desproporção do DIB ser mais endotérmico devido a uma necessidade energética para a ionização não requerida na solução de HTIB.

A forte influência da água no processo de desproporção das soluções de DIB foi demonstrada pelos resultados obtidos da solução de DIB em acetonitrila/água e pela saturação da câmara do aparelho com água antes da injeção de uma solução de DIB em acetonitrila pura, levando a um aumento das espécies formadas na desproporção.

4. Parte Experimental

4.1. Informações Gerais

DIB 98% e I_2 foram usados como recebidos. HTIB 97%, brometo de vinil magnésio e brometo de alil magnésio foram obtidos comercialmente ou preparados conforme procedimentos descritos na literatura.[42,181,182]

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada utilizando placas de sílica gel 60 (Merck) empregando-se UV, I_2 ou soluções de p-anisaldeído ou ácido fosfomolibidico para visualização. Os testes com papel KI foram realizados aplicando-se uma gota da mistura reacional em papel de filtro previamente impregnado com solução de KI 10% e seco sob fluxo de ar quente.

As análises de cromatografia gasosa foram realizados nos cromatográfos a gás modelos HP 6890 ou Shimadzu 2010 com coluna capilar HP-5, 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano.

Os pontos de fusão foram determinados nos aparelhos Büchi B-540 e B-545, cujos valores não foram corrigidos.

Os espectros de RMN foram efetuados nos aparelhos Varian 300, Bruker AC-200, Bruker DPX-300, Bruker DPX-500, Varian Mercury-400BB, Varian Mercury-300BB e Varian Gemini-200BB. As amostras foram preparadas utilizando-se $CDCl_3$ como solvente e como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal de $CHCl_3$ residual presente no solvente.

Os espectros de infravermelho (IV) foram realizados no aparelho Perkin-Elmer 1750-FT e Genesis ATI (Mattson/Unicam).

Os espectros de massas de baixa resolução foram conduzidos em um equipamento Finnigam-MAT INCOS 50B acoplado a um CG Varian 3400 e Saturn 2200 acoplado a um CG Varian CP-3800 com analisador íon-trap, enquanto os de alta resolução em um aparelho LC/MS Bruker MicroTOF com analisador do tipo tempo de vôo, em um aparelho Finnigan MAT 8230 acoplado a um CG Varian 3400 com analisador duplo quadrupolo, e em um aparelho Bruker-Daltonics Apex II FT-ICR equipado com um magneto de 7 Tesla com blindagem ativa e interface de ionspray. As análises de IES-EM foram realizadas no modo positivo.

As análises de raio-X foram efetuados no equipamento Enraf-Nonius CAD-4 Mach3.

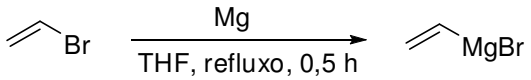
Os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme métodos usuais.[183]

A nomenclatura dos compostos foi atribuída de acordo com o Beilstein, utilizando-se o programa ChemDraw.

4.2. Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)

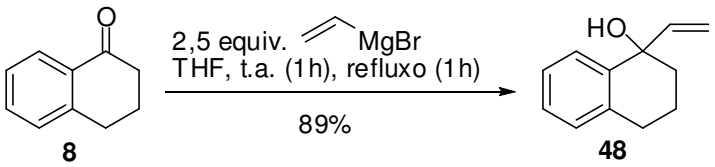
4.2.1. Preparação dos alcoóis alílicos e derivados

4.2.1.1. Procedimento geral de preparação de brometo de vinil magnésio.[42]

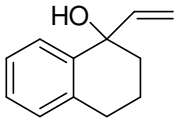


Uma solução de brometo de vinila (2 mL; 27 mmol) em THF anidro (2 mL) foi preparada, condensando-se o gás em um balão de 10 mL acoplado a um condensador de $CO_{2(sólido)}$/EtOH com THF anidro (2 mL) a -72 °C. Esta solução foi transferida lentamente via seringa para outro balão com Mg (0,600 g; 25,0 mmol) em THF anidro (23,0 mL) acoplado a um condensador de $CO_{2(sólido)}$/EtOH. Após a adição a reação foi aquecida até refluxo do THF anidro por 30 minutos. Deixou-se a solução chegar a t.a. e foi usada logo em seguida.

4.2.1.2. Procedimento geral para preparação do 1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (44).[44,184]



Uma solução de α-tetralona **8** (1,3 mL; 10 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionado lentamente (1,5 h) em uma solução de brometo de vinil magnésio preparado como no procedimento anterior ou obtido comercialmente (25 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 25 mmol) em THF anidro. A reação foi mantida sob agitação durante 1 h a t.a., e então refluxada por 1 h. O balão foi resfriado com gelo, quando uma solução de NH_4Cl saturada (16 mL) foi adicionada lentamente. A reação foi extraída três vezes com AcOEt (12 mL), lavada com solução saturada de NaCl (12 mL) e seca sob $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **48**[184] (1,55 g; 8,90 mmol; 89%).



48

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,76-2,02 (m, 5H), 2,69-2,88 (m, 2H), 5,18 (dd, *J* = 1,5 e 10,5 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 1,5 e 17,1 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 10,5 e 17,1 Hz, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H);

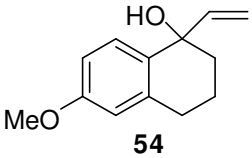
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 19,3, 29,6, 37,7, 73,3, 113,0, 126,1, 127,4, 127,9, 128,9, 137,0, 139,7, 144,9;

EM *m/z* (%): 174 ($M^{\bullet+}$, 17), 156 (29), 146 (100), 131 (61), 115 (48), 103 (11), 91 (78), 77 (25);

IV (filme): 730, 764, 925, 938, 996, 1448, 1487, 1640, 2839, 2868, 2937, 3018, 3062, 3389 cm^{-1}.

4.2.1.3. 6-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (54).

A preparação do álcool **54** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2. sem refluxo, utilizando 6-metóxi-1-tetralona **49** (0,880 g; 0,500 mmol), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de vinil magnésio (12 mL, 1,0 $mol.L^{-1}$; 12 mmol) em THF anidro, obtendo-se **54**[45] (0,810 g; 3,95 mmol; 79%).



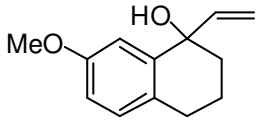
54

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75-2,04 (m, 5H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,17 (dd, J = 1,6 e 10,5 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 1,6 e 17,1 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 10,5 e 17,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 0,5, 8,6 e 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

4.2.1.4. 7-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (55).

A preparação do álcool **55** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2., utilizando a 7-metóxi-1-tetralona **50** (0,880 g; 5,00 mmol), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de vinil magnésio (10 mL, 1,0 $mol.L^{-1}$; 10 mmol) em THF anidro, obtendo-se **55**[185] (0,784 g; 3,85 mmol; 77%).



55

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,26-1,99 (m, 5H), 2,63-2,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,18 (dd, *J* = 1,5 e 10,6 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 1,5 e 17,2 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,6 e 17,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 2,7 e 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 19,4, 28,8, 37,7, 55,2, 73,5, 112,3, 113,1, 114,2, 129,1, 129,9, 140,7, 144,7, 157,8;

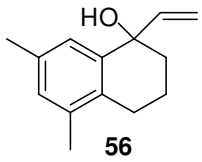
EM *m/z* (%): 204 ($M^{\bullet+}$, 89), 186 (100), 177 (91), 161 (49), 145 (26);

EMAR [ESI(+)] calculado 227,1048 para $[C_{13}H_{16}O_2 + Na]^+$, encontrado 227,1043 (-2,2 ppm).

4.2.1.5. 5,7-Dimetil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (56).

A preparação do álcool **56** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2. sem refluxo, utilizando 5,7-dimetil-1-tetralona **51** (0,871 g; 5,00 mmol), THF anidro (5 mL) e

solução de brometo de vinil magnésio (12 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 12 mmol) em THF anidro, obtendo-se **56** (0,857 g; 4,25 mmol; 85%).



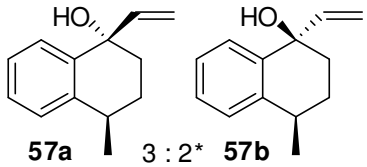
56

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,83-2,07 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,46-2,73 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 1,6 e 10,5 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 1,6 e 17,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 10,5 e 17,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

4.2.1.6. 4-Metil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftol (57a e 57b).

A preparação dos alcoóis **57a** e **57b** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2., utilizando 4-metil-tetralona **52** (0,801 g; 5,00 mmol), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de vinil magnésio (12 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 12 mmol) em THF anidro, obtendo-se a mistura de **57a** e **57b**[186] (0,910 g; 4,75 mmol; 95%).

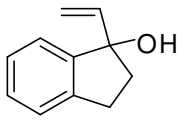


57a 3 : 2* **57b**

O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

4.2.1.7. 1-Vinil-1-indanol (58).

A preparação do álcool **58** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2., utilizando a α-indanona **53** (0,661 g; 5,00 mmol), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de vinil magnésio (10 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 10 mmol) em THF anidro, obtendo-se **58**[44] (0,631 g; 3,94 mmol; 79%).



58

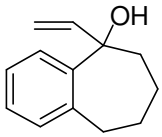
Óleo transparente;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (s, 1H), 2,16-2,38 (m, 2H), 2,81-3,17 (m, 2H), 5,17 (dd, *J* = 1,4 e 10,6 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 1,4 e 17,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,6 e 17,2 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 4H);

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 29,5, 41,2, 83,7, 112,7, 123,4, 124,9, 126,6, 128,4, 142,1,143,5, 146,2;

4.2.1.8. 5-Vinil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzociclo-hepten-5-ol (59).

A preparação do álcool **59** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2. à 0 °C,[46] utilizando benzosuberona **7** (0,527 g; 3,29 mmol), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de vinil magnésio (12 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 12 mmol) em THF anidro, obtendo-se **59** (0,429 g; 2,28 mmol; 69%).



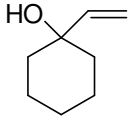
59

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ:1,49-1,57 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,00 (s, 1H, OH), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 2H), 5,01 (dd, J = 1,3 e 17,3 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 1,3 e 10,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 10,6 e 17,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H).

4.2.1.9. 1-Vinil-ciclohexanol (60).[43]

A preparação do álcool **60** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.2., mas com a adição do brometo de vinil magnésio (15 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 15 mmol) em THF anidro em uma solução de ciclo-hexanona **6** (1,0 mL; 10 mmol) em Et_2O (25,0 mL) a 0 °C, obtendo-se **60**[43] (0,930 g; 7,36 mmol; 74%).

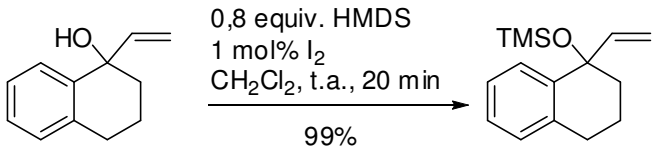


60

Óleo transparente;

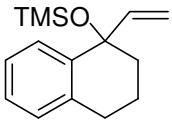
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24-1,37 (m, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,49-1,66 (m, 9H), 5,04 (dd, *J* = 1,3 e 10,8 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 1,3 e 17,4 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 10,8 e 17,4 Hz, 1H);

4.2.1.10. Procedimento geral de preparação do álcool protegido (1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano com HMDS/I_2 (34).



48 **34**

A uma solução de **48** (0,348 g; 2,00 mmol) e I_2 (0,005 g; 0,02 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (8 mL) foi adicionado solução de HMDS (0,34 mL; 1,6 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) gota a gota por 5 minutos. A reação foi mantida sob agitação durante 20 minutos a t.a., quando foi adicionado $Na_2S_2O_3$ (0,6 g) e deixado em agitação por 30 minutos. A reação foi filtrada em sílica gel e passado outros 8 mL de CH_2Cl_2. O álcool alílico protegido **34** foi obtido puro suficiente para caracterização (0,485 g; 0,197 mmol; 99%).



34

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,03 (s, 9H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 3H), 2,73-2,86 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 1,8 e 17,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 1,8 e 10,5 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 17,0 e 10,5 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 2,2, 19,7, 29,4, 37,9, 76,4, 113,0, 125,6, 127,1, 128,6, 128,9, 136,9, 140,1, 145,7;

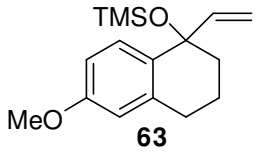
EM *m/z* (%): 246 ($M^{\bullet+}$, 15), 231 (13), 218 (62), 203 (15), 73 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado 269,1332 para $[C_{15}H_{22}OSi + Na]^+$, encontrado 269,1329 (-1,1 ppm).

IV (filme): 756, 840, 907, 1050, 1251, 2673, 2798, 2839, 2871, 2944, 3019, 3060 cm^{-1}.

4.2.1.11. (6-Metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (63).

A proteção do álcool foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.10., utilizando **54** (0,810 g; 3,95 mmol), CH_2Cl_2 anidro (16 mL), I_2 (0,01 g; 0,04 mmol) e HMDS (0,68 mL; 3,2 mmol), obtendo-se o álcool protegido **63** (1,04 g; 3,79 mmol; 96%).



Óleo amarelo pálido;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,04 (s, 9H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 3H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,09 (dd, J = 1,9 e 9,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 1,9 e 17,6 Hz,1H), 6,03 (dd, J = 9,8 e 17,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,7 e 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H);

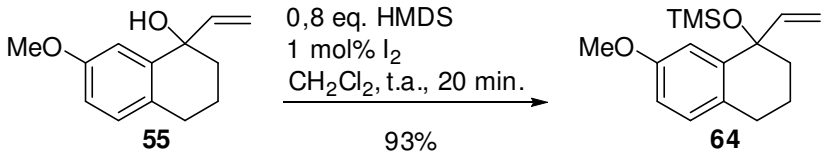
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 2,2, 19,6, 29,8, 38,1, 55,1, 76,1, 111,9, 112,65, 112,72, 130,3, 132,4, 138,5, 145,9, 158,6;

EM *m/z* (%): 276 ($M^{\bullet+}$, 20), 171 (40), 187 (44), 186 (20), 158 (26), 73 (83);

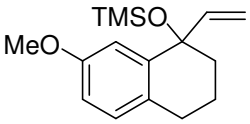
EMAR [ESI(+)] calculado 299,1443 para $[C_{16}H_{24}O_2Si + Na]^+$, encontrado 299,1440 (-1,0 ppm).

IV (filme): 838, 908, 1044, 1250, 1499, 1608, 2945 cm^{-1}.

4.2.1.12. Procedimento modificado de preparação do álcool protegido (7-metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano com HMDS/I_2 (64).



Uma solução do álcool alílico **55** (0,388 g; 1,90 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de HMDS (0,32 mL; 1,5 mmol) e I_2 (0,005 g; 0,020 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (8 mL) por 5 minutos. A reação foi mantida sob agitação durante 20 minutos a t.a., quando foi adicionado $Na_2S_2O_3$ (0,6 g) e deixado em agitação por 30 minutos. Em seguida, a reação foi filtrada em sílica gel e passado outros 8 mL de CH_2Cl_2. O álcool alílico **64** foi obtido puro suficiente para caracterização (0,487 g; 1,76 mmol; 93%).



64

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,00 (s, 9H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 3H), 2,66-2,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,06 (dd, *J* = 1,7 e 16,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 1,7 e 10,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 10,5 e 16,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 2,8 e 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 2,2, 19,8, 28,6, 37,9, 55,2, 76,6, 113,1, 113,2, 113,9, 129,1, 129,5, 141,2, 145,6, 157,5;

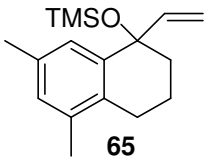
EM *m/z* (%): 276 ($M^{\bullet+}$, 10), 249 (36), 186 (80), 158 (46), 90 (8), 73 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado para $[C_{16}H_{24}O_2Si + Na]^+$ 299,1443, encontrado 299,1441 (-0,7 ppm).

IV (filme): 755, 839, 1046, 1237, 1498, 1612, 2836, 2870, 2945, 2999, 3058, 3089 cm^{-1}.

4.2.1.13. (5,7-Dimetil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (65):

A proteção do álcool foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.10, utilizando **56** (0,809 g; 4,00 mmol), CH_2Cl_2 anidro (16 mL), I_2 (0,01 g; 0,04 mmol) e HMDS (0,68 mL; 3,2 mmol), obtendo-se o álcool protegido **65** (1,10 g; 3,88 mmol; 97%).



65

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,03 (s, 9H), 1,76-2,04 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 1,9 e 10,5 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 1,9 e 16,9 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 10,5 e 16,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (s, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 2,2, 19,3, 19,7, 21,0, 26,3, 37,5, 76,5, 112,7, 127,2, 129,7, 132,3, 134,2, 135,7, 139,7, 145,9;

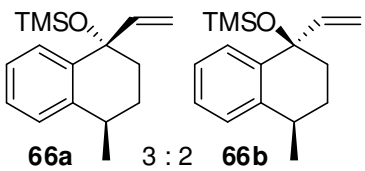
EM *m/z* (%): 274 ($M^{\bullet+}$, 14), 259 (15), 247 (62), 231 (17), 184 (52), 169 (37), 156 (35);

EMAR [ESI(+)] calculado 297,1651 para $[C_{17}H_{26}O + Na]^+$, encontrado 297,1642 (-3,0 ppm);

IV (filme): 755, 839, 913, 1044, 1091, 1250, 1477, 2834, 2869, 2942, 3009, 3090 cm^{-1}.

4.2.1.14. (4-Metil-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilóxi)-trimetilsilano (66a e 66b).

A proteção do álcool foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.10, utilizando **57a** e **57b** (0,910 g; 4,75 mmol), CH_2Cl_2 anidro (16 mL), I_2 (0,01 g; 0,04 mmol) e HMDS (0,68 mL; 3,2 mmol), obtendo-se o álcool protegido **66a** e **66b** (1,26 g; 4,61 mmol; 97%).



Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: (**66a**) 0,01 (s, 9H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 17,0 e 1,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 10,4 e 1,8 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 17,0 e 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H); (**66b**) -0,02 (s, 9H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 17,0 e 1,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,4 e 1,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 17,0 e 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: (**66a**) 2,3, 22,7, 27,4, 32,4, 34,6, 76,64, 112,9, 125,5, 127,3, 127,8, 128,7, 141,7, 145,8; (**66b**) 2,1, 22,5, 28,1, 32,5, 35,9, 76,61, 113,3, 125,5, 127,2, 127,4, 128,7, 139,8, 141,7, 145,9;

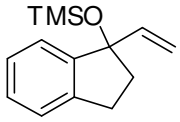
EM *m/z* (%): 260 ($M^{\bullet+}$, 15), 245 (9), 233 (48), 217 (20), 203 (9), 170 (37);

EMAR [ESI(+)] calculado 283,1494 para $[C_{16}H_{24}O + Na]^+$, encontrado 297,1642 (-2,5 ppm);

IV (filme): 757, 840, 1045, 1251, 2958, 2868, 2958, 3020, 3062 cm^{-1}.

4.2.1.15. (1-Vinil-indan-1-ilóxi)-trimetilsilano (67).

A proteção do álcool foi realizada seguindo o procedimento modificado em 4.2.1.12., utilizando o álcool alílico **58** (0,631 g; 3,94 mmol), CH_2Cl_2 anidro (16 mL), I_2 (0,010 g; 0,04 mmol) e HMDS (0,68 mL; 3,2 mmol),obtendo-se o álcool protegido **67** (0,844 g; 3,62 mmol; 92%).



Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,00 (s, 9H), 2,18-2,46 (m, 2H), 2,84 (ddd, J = 5,9, 7,3 e 15,8 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J = 6,4, 7,3 e 15,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 1,6 e 10,4 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 1,6 e 17,1 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 10,4 e 17,1 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,9; 29,8; 41,5; 85,8; 111,9; 124,5; 124,7; 126,3; 128,2; 143,1; 143,4; 146,4;

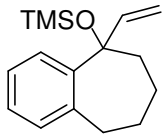
EM *m/z* (%): 232 ($M^{\bullet+}$, 39), 217 (30), 205 (20), 203 (18), 142 (62), 128 (33), 115 (31), 73 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado 255,1176 para $[C_{14}H_{20}OSi + Na]^+$, encontrado 255,1171 (-2,0 ppm);

IV (filme): 759, 840, 891, 1251, 2837, 2957, 3029, 3077 cm^{-1}.

4.2.1.16. (5-vinil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzociclohepten-5-ilóxi)-trimetilsilano (68).

A proteção do álcool foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.1.10., utilizando **59** (0,809 g; 4,00 mmol), CH_2Cl_2 anidro (16 mL), I_2 (0,01 g; 0,04 mmol) e HMDS (0,68 mL; 3,2 mmol), obtendo-se o álcool protegido **68** (0,474 g; 2,45 mmol; 90%).



68

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,17 (s, 9H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,72-1,98 (m, 3H), 2,01-2,15 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 3,8 e 8,7 Hz, 2H), 4,96 (dd, J = 1,4 e 17,4 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 1,4 e 10,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 10,6 e 17,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,8 e 7,5 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 1,8 e 7,5 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 1,8 e 7,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,8 e 7,5 Hz, 1H);

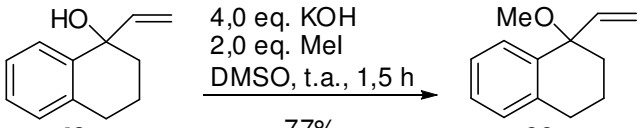
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 2,7, 26,0, 27,9, 36,6, 41,5, 81, 3, 115,4, 125,6, 126,9, 127,6, 130,4, 140,9, 143,3, 145,0;

EM *m/z* (%): 260 ($M^{\bullet+}$, 13), 245 (8), 231 (16), 217 (97), 170 (38), 155 (9), 141 (21), 129 (30);

EMAR ESI(+) calculado, para $[C_{16}H_{24}OSi + Na]^+$ 283,1494, encontrado 283,1498 (1,4 ppm);

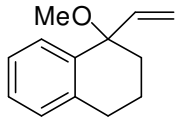
IV (filme): 754, 839, 1064, 1093, 1253, 2857, 2931, 3018, 3062 cm^{-1}.

4.2.1.17. Preparação do 1-metóxi-1-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno (69).



48 **69**

Foi adicionado KOH (0,224 g; 4,00 mmol) ao DMSO (1,5 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 5 min. Em seguida, uma solução de **48** (0,174 g; 1,00 mmol) em DMSO (0,5 mL) e MeI (0,125 mL; 2,00 mmol) foram adicionadas consecutivamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1,5 h. Após análise por TLC, foi adicionado H_2O (20 mL) e a mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (5 x 10 mL), secas com $MgSO_4$ anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se **69** (0,146 g; 0,774 mmol; 77%), como um óleo incolor com pureza suficiente para caracterização.



69

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,69-2,18 (m, 4H), 2,65-2,91 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 4,97 (dd, *J* = 1,5 e 17,3 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 1,5 e 10,7 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,7 e 17,3 Hz, 1H), 7,06-7,21 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,7, 29,6, 31,6, 50,4, 78,7, 114,6, 125,6, 127,2, 128,69, 128,73, 137,1, 138,4, 143,4;

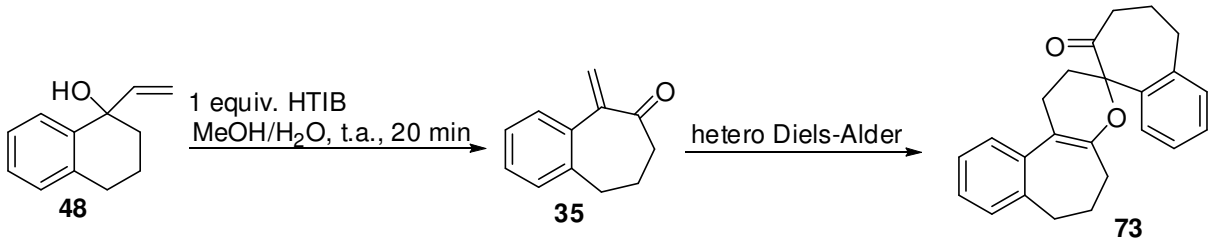
EM *m/z* (%): 188 ($M^{\bullet+}$, 10), 160 (66), 141 (37), 128 (100), 115 (71), 91 (25), 77 (19);

EMAR [ESI(+)] calculado 211,1099 para $[C_{13}H_{16}O + Na]^+$, encontrado 211,1091 (-3,8 ppm);

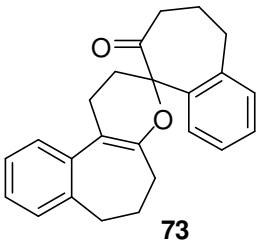
IV (filme): 761, 925, 1073, 1450, 2939, 3018 cm^{-1}.

4.2.2. Oxidação de alcoóis alílicos e derivados com HTIB

4.2.2.1. Oxidação de 48 com 1,0 equiv. de HTIB.



A uma solução de **48** (0,174 g; 1,00 mmol) em MeOH/H_2O 95:5 (4,5 mL) à t.a., adicionou-se HTIB (0,392 g; 1,00 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 20 min e acompanhada por TLC e teste em papel KI. A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi então extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (100 mL hexano; 10% AcOEt em hexanos) produzindo os produtos **35** e **73** (0,087 g; 0,51 mmol; 51%). O dímero **73** foi recristalizado da mistura utilizando hexanos como solvente (0,044 g, 0,25 mmol, 25%).



2,5,6,7,8',9'-Hexa-hidro-espiro[benzo[3,4]ciclo-hepta[1,2-b]piran-3(1H),5'-[5H]benzociclo-hepten]-6'(7'H)-ona (**73**)

Cristal incolor, PF 142,5-143,9 °C ;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,84 (ddq, *J* = 2,1, 4,0 e 13,1 Hz, 1H); 2,15-2,59 (m, 11H), 2,79 (ddd, *J* = 2,1, 6,1 e 14,1 Hz, 1H), 3,05 (ddd, *J* = 2,7, 6,0 e 12,7 Hz, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 5,7, 11,0 e 13,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 2,1, 13,1 e 14,1 Hz, 1H), 7,08-7,28 (m, 7H), 7,44-7,49 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 20,8, 25,6, 28,0, 29,1, 31,5, 32,4, 34,1, 40,5, 85,9, 107,7, 124,7, 124,9, 125,0, 125,1, 126,0, 127,9, 128,0, 130,5, 135,6, 138,8, 139,7, 141,7, 149,8, 211,8;

EM *m/z* (%): 172* ($M^{\bullet+}$, 56), 144 (18), 129 (100), 115 (85), 89 (15), 77 (9);

EMAR [ESI(+)] calculado 367,1674 para $[C_{24}H_{24}O_2 + Na]^+$, encontrado 367,1671 (0,8 ppm) e calculado 345,1854 para $[C_{24}H_{25}O_2 + H]^+$, encontrado 345,1854 (0,0 ppm);

IV (KBr): 760, 1649, 1706, 1813, 1917, 2852, 2946, 3018, 3060 cm^{-1}.

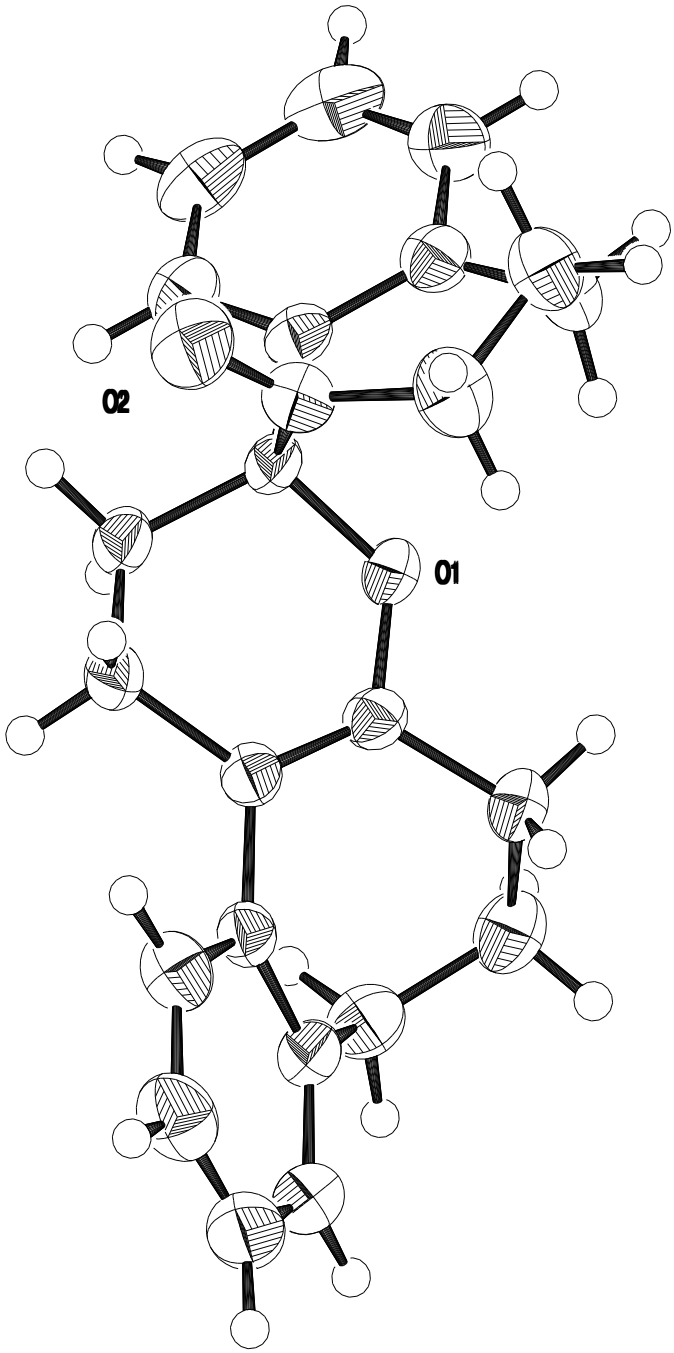
* referente à massa da enona formada pela reação de retro hetero-Diels-Alder

Raio X de monocristal:

Tabela 15: Dados do cristal e refinamento da estrutura para o dímero **73**

Fórmula Empírica	$C_{24}H_{24}O_2$
Massa Molecular	344,43
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensões da célula unitária	a = 7,746(2) Å α = 78,44(3)° b = 9,390(2) Å β = 74,71(4)° c = 13,269(10) Å Γ = 78,92(2)°
Volume	902,1(7) Å³
Z	2
Densidade (calculada)	1,268 g/cm³
Coeficiente de absorção	0,079 mm^{-1}
F(000)	368
Tamanho do cristal	0,17 x 0,17 x 0,15 mm³
Intervalo de ângulo para coleta de dados	4,01 to 26,47°
Intervalos de indexação	-9≤h≤3, -11≤k≤11, -16≤l≤16
Reflexões medidas	3999
Reflexões independentes	3717 [R(int) = 0,0171]
Tipo de radiação	Mo Kα
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F²
Dados / eestrições / parâmetros	3717 / 0 / 235
Correlação linear em F²	1,013
Índices R finais [I>2□(I)]	R1 = 0,0514, wR2 = 0,1102
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1392, wR2 = 0,1426
Maior diferença entre pico e buraco	0,190 e –0,291 e.$Å^{-3}$

O programa *SHELXS-97* (Sheldrick, 1990) foi usado para solução da estrutura e *SHELXL-97* (Sheldrick, 1997) para refinamento da estrutura.



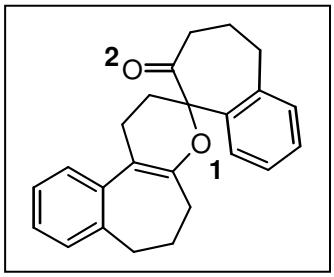


Figura 76: Diagrama ORTEP para o dímero **73**

Tabela 16: Coordenadas atômicas (Å) e deslocamento isotrópico equivalente (Å²) para o dímero **73.**

Atomo	x	y	z	$U_{(eq)}$
O1	0,31982(19)	0,80153(17)	0,67255(12)	0,0386(4)
O2	-0,0776(2)	0,6811(2)	0,84325(15)	0,0585(5)
C1	0,3267(3)	0,7646(2)	0,57617(18)	0,0349(5)
C2	0,5188(3)	0,7113(3)	0,52319(19)	0,0440(6)
H2A	0,5236	0,6156	0,5046	0,053
H2B	0,5936	0,6989	0,5735	0,053
C3	0,5987(3)	0,8130(3)	0,4240(2)	0,0567(8)
H3A	0,6373	0,8930	0,4446	0,068
H3B	0,7047	0,7588	0,3832	0,068
C4	0,4662(3)	0,8763(3)	0,3548(2)	0,0495(7)
H4A	0,3884	0,9603	0,3829	0,059
H4B	0,5337	0,9118	0,2845	0,059
C5	0,3486(3)	0,7709(3)	0,34547(19)	0,0408(6)
C6	0,3686(4)	0,7208(3)	0,2515(2)	0,0563(8)
H6	0,4630	0,7460	0,1946	0,068
C7	0,2521(4)	0,6342(3)	0,2397(2)	0,0636(8)
H7	0,2711	0,5986	0,1765	0,076
C8	0,1082(4)	0,6011(3)	0,3217(2)	0,0570(8)
H8	0,0266	0,5460	0,3134	0,068
C9	0,0850(3)	0,6492(3)	0,4161(2)	0,0453(6)
H9	-0,0142	0,6277	0,4708	0,054
C10	0,2071(3)	0,7300(2)	0,43197(18)	0,0343(5)
C11	0,1836(3)	0,7726(2)	0,53656(17)	0,0339(5)
C12	-0,0045(3)	0,8259(3)	0,59776(18)	0,0392(6)
H12A	-0,0669	0,7424	0,6320	0,047
H12B	-0,0730	0,8879	0,5495	0,047
C13	0,0069(3)	0,9119(3)	0,68038(18)	0,0386(6)
H13A	0,0413	1,0069	0,6458	0,046
H13B	-0,1112	0,9284	0,7281	0,046
C14	0,1432(3)	0,8310(2)	0,74330(17)	0,0329(5)
C15	0,0826(3)	0,6851(3)	0,80612(19)	0,0407(6)
C16	0,2229(4)	0,5561(3)	0,8253(2)	0,0545(7)
H16A	0,3118	0,5441	0,7595	0,065
H16B	0,1664	0,4678	0,8493	0,065
C17	0,3176(4)	0,5754(3)	0,9079(2)	0,0570(8)
H17A	0,4015	0,4868	0,9215	0,068
H17B	0,2278	0,5868	0,9735	0,068
C18	0,4211(3)	0,7069(3)	0,8759(2)	0,0522(7)
H18A	0,5048	0,6944	0,9210	0,063
H18B	0,4923	0,7059	0,8039	0,063
C19	0,3297(4)	0,9391(3)	0,9512(2)	0,0528(7)
H19	0,4137	0,9006	0,9920	0,063
C20	0,2327(4)	1,0772(3)	0,9621(2)	0,0583(8)
H20	0,2516	1,1306	1,0091	0,070
C21	0,1081(4)	1,1342(3)	0,9022(2)	0,0535(7)
H21	0,0425	1,2274	0,9081	0,064
C22	0,0805(3)	1,0535(3)	0,8336(2)	0,0434(6)
H22	-0,0056	1,0926	0,7943	0,052
C23	0,1776(3)	0,9151(3)	0,82164(18)	0,0353(6)
C24	0,3065(3)	0,8556(3)	0,88172(19)	0,0411(6)

Tabela 17: Parâmetros de deslocamento anisotrópico (Å²) para o dímero **73**

Átomo	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	0,0236(8)	0,0520(10)	0,0378(9)	-0,0087(8)	-0,0037(7)	-0,0029(7)
O2	0,0447(11)	0,0632(13)	0,0628(12)	0,0043(10)	-0,0039(9)	-0,0232(9)
C1	0,0314(13)	0,0398(14)	0,0318(13)	-0,0048(11)	-0,0032(10)	-0,0081(11)
C2	0,0296(13)	0,0543(16)	0,0460(15)	-0,0121(13)	-0,0070(11)	0,0008(12)
C3	0,0329(14)	0,077(2)	0,0564(17)	-0,0113(15)	-0,0019(13)	-0,0094(14)
C4	0,0397(14)	0,0594(17)	0,0429(15)	0,0006(13)	0,0022(12)	-0,0175(13)
C5	0,0340(13)	0,0469(15)	0,0364(14)	-0,0055(12)	-0,0042(11)	-0,0002(12)
C6	0,0444(16)	0,076(2)	0,0437(16)	-0,0158(15)	-0,0077(13)	0,0041(15)
C7	0,067(2)	0,071(2)	0,0559(19)	-0,0289(17)	-0,0239(17)	0,0137(17)
C8	0,0657(19)	0,0504(17)	0,066(2)	-0,0163(15)	-0,0305(17)	-0,0070(15)
C9	0,0459(15)	0,0428(15)	0,0502(16)	-0,0012(12)	-0,0170(12)	-0,0120(12)
C10	0,0327(13)	0,0336(13)	0,0351(13)	-0,0029(10)	-0,0095(11)	-0,0021(10)
C11	0,0289(12)	0,0371(13)	0,0327(12)	0,0010(10)	-0,0044(10)	-0,0088(10)
C12	0,0268(12)	0,0515(15)	0,0369(13)	-0,0024(12)	-0,0073(10)	-0,0049(11)
C13	0,0280(12)	0,0444(14)	0,0374(13)	-0,0018(11)	-0,0030(10)	-0,0020(11)
C14	0,0251(11)	0,0378(13)	0,0310(12)	-0,0043(10)	-0,0010(10)	-0,0024(10)
C15	0,0444(15)	0,0387(14)	0,0401(14)	-0,0043(11)	-0,0102(12)	-0,0106(12)
C16	0,0644(18)	0,0340(15)	0,0637(18)	0,0021(13)	-0,0213(15)	-0,0057(13)
C17	0,0606(18)	0,0520(17)	0,0536(17)	0,0010(14)	-0,0201(15)	0,0028(15)
C18	0,0439(15)	0,0664(19)	0,0472(16)	-0,0054(14)	-0,0202(13)	-0,0010(14)
C19	0,0452(16)	0,070(2)	0,0502(17)	-0,0128(15)	-0,0117(13)	-0,0219(15)
C20	0,0586(18)	0,069(2)	0,0527(17)	-0,0245(16)	0,0059(15)	-0,0339(17)
C21	0,0479(16)	0,0486(17)	0,0602(18)	-0,0169(14)	0,0090(14)	-0,0197(14)
C22	0,0371(14)	0,0428(15)	0,0471(15)	-0,0060(12)	-0,0018(12)	-0,0109(12)
C23	0,0296(12)	0,0401(14)	0,0328(13)	-0,0038(10)	0,0024(10)	-0,0126(11)
C24	0,0344(13)	0,0503(16)	0,0368(14)	-0,0035(12)	-0,0031(11)	-0,0130(12)

Tabela 18: Distâncias de ligação (Å) para o dímero **73**

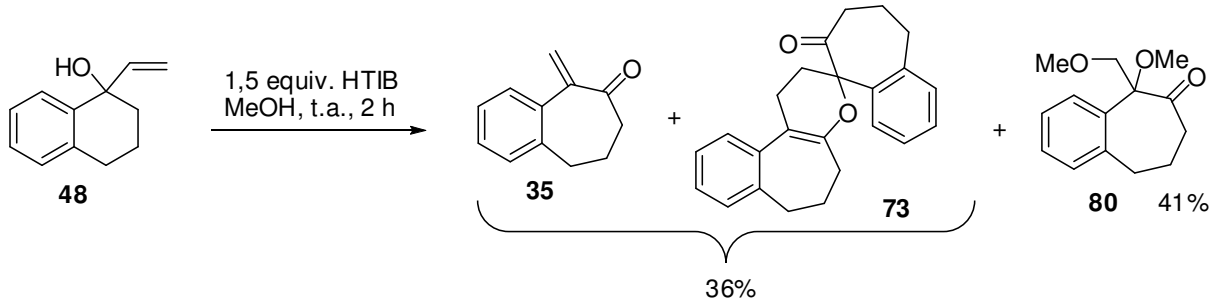
Atomo 1	Atomo 2	Distância
O1	C1	1,376(3)
O1	C14	1,453(2)
O2	C15	1,213(3)
C1	C11	1,331(3)
C1	C2	1,504(3)
C2	C3	1,524(4)
C3	C4	1,514(4)
C4	C5	1,510(3)
C5	C6	1,381(4)
C5	C10	1,410(3)
C6	C7	1,381(4)
C7	C8	1,372(4)
C8	C9	1,371(4)
C9	C10	1,400(3)
C10	C11	1,476(3)
C11	C12	1,514(3)
C12	C13	1,515(3)
C13	C14	1,514(3)
C14	C23	1,527(3)
C14	C15	1,541(3)
C15	C16	1,494(3)
C16	C17	1,526(4)
C17	C18	1,529(4)

C18	C24	1,508(4)
C19	C20	1,382(4)
C19	C24	1,388(4)
C20	C21	1,372(4)
C21	C22	1,376(4)
C22	C23	1,387(3)
C23	C24	1,404(3)

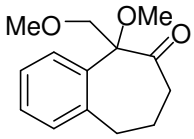
Tabela 19: Ângulos de ligação (°) para o dímero **73**

Átomo1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
C1	O1	C14	117,96(16)
C11	C1	O1	124,8(2)
C11	C1	C2	125,0(2)
O1	C1	C2	110,15(19)
C1	C2	C3	114,4(2)
C4	C3	C2	112,9(2)
C5	C4	C3	115,2(2)
C6	C5	C10	118,8(2)
C6	C5	C4	121,4(2)
C10	C5	C4	119,7(2)
C5	C6	C7	121,8(3)
C8	C7	C6	119,6(3)
C9	C8	C7	119,9(3)
C8	C9	C10	121,5(3)
C9	C10	C5	118,2(2)
C9	C10	C11	120,0(2)
C5	C10	C11	121,8(2)
C1	C11	C10	120,2(2)
C1	C11	C12	120,5(2)
C10	C11	C12	119,35(19)
C11	C12	C13	110,09(19)
C14	C13	C12	111,49(19)
O1	C14	C13	109,99(18)
O1	C14	C23	103,93(17)
C13	C14	C23	115,48(19)
O1	C14	C15	109,64(18)
C13	C14	C15	110,11(19)
C23	C14	C15	107,44(18)
O2	C15	C16	122,0(2)
O2	C15	C14	118,8(2)
C16	C15	C14	119,1(2)
C15	C16	C17	111,4(2)
C16	C17	C18	114,1(2)
C24	C18	C17	115,7(2)
C20	C19	C24	122,5(3)
C21	C20	C19	118,9(3)
C20	C21	C22	119,9(3)
C21	C22	C23	121,7(3)
C22	C23	C24	119,1(2)
C22	C23	C14	119,5(2)
C24	C23	C14	121,4(2)
C19	C24	C23	117,8(2)
C19	C24	C18	117,9(2)
C23	C24	C18	124,3(2)

4.2.2.2. Oxidação de 48 com 1,5 equiv. de HTIB (80).



A uma solução de **48** (0,087 g; 0,50 mmol) em MeOH (2,0 mL) à t.a., adicionou-se lentamente HTIB (0,29 g, 0,75 mmol) em 1 h à t.a.. A mistura foi deixada sob agitação por 1 h e acompanhada por TLC e teste em papel KI. A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi então extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (gradiente, 10% AcOEt em hexanos) produzindo enona/dímero **35** e **73** (0,031 g, 0,18 mmol, 36%) e **80** (0,048 g, 0,21 mmol, 41%).



80

5-Metóxi-5-metoximetil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**80**)

Sólido amarelo claro, PF 50,0-52,5 °C;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,73-1,92 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H) 2,69 (ddd, *J* = 3,1, 6,0 e 14,1 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,32-3,48 (m, 2H), 3,42 (s, 3H); 4,02 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 4H);

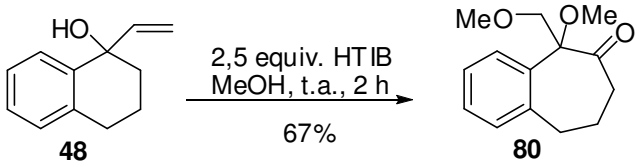
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 28,7, 33,7, 39,7, 51,0, 59,7, 71,7, 87,7, 126,8, 127,0, 128,8, 131,1, 134,5, 141,7, 209,8;

EM *m/z* (%): 234 ($M^{\bullet+}$, 10), 219 (11), 202 (15), 189 (47), 161 (100), 143 (19), 129 (85), 115 (30), 103 (15), 91 (26), 77 (16);

EMAR [ESI(+)] calculado, para $[C_{14}H_{18}O_3 + Na]^+$ 257,1154, encontrado 257,1144 (-3,9 ppm);

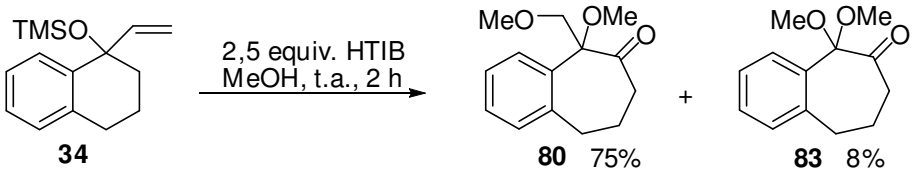
IV (KBr): 577, 762, 919, 1085, 1115, 1192, 1451, 1717, 2827, 2866, 2934, 3063 cm^{-1}.

4.2.2.3. Oxidação de 48 com 2,5 equiv. de HTIB (80).

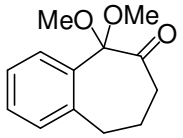


A uma solução de **44** (0,087 g; 0,50 mmol) em MeOH (2,0 mL) à t.a., adicionou-se lentamente HTIB (0,490 g; 1,25 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 1 h e acompanhada por TLC e teste em papel KI. A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi então extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (100 mL hexano, 10% AcOEt em hexanos) produzindo **80** (0,079 g; 0,34 mmol; 67%).

4.2.2.4. Método geral de oxidação de 34 com 2,5 equiv. de HTIB.



A uma solução de **34** (0,087 g; 0,50 mmol) em MeOH (2,0 mL) à t.a., adicionou-se lentamente HTIB (0,490 g; 1,25 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 1 h e acompanhada por TLC e teste em papel KI. A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi então extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **80** (0,079 g; 0,37 mmol; 75%) e **83** (0,009 g; 0,04 mmol; 8%).



83

5,5-Dimetóxi-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**83**)

Óleo amarelo claro;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,94-2,03 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,21 (s, 6H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,75-7,78 (m, 1H);

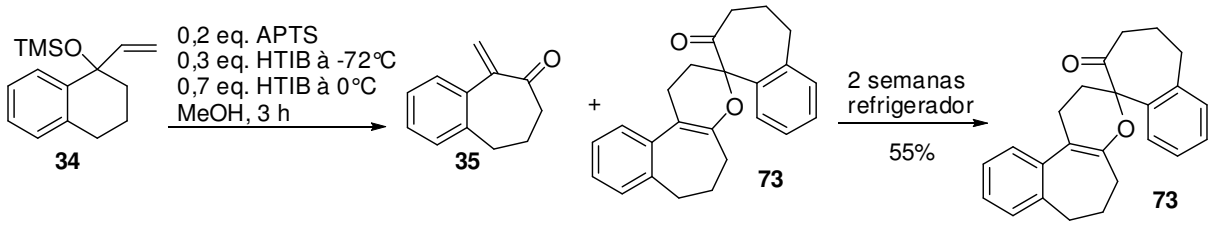
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,0; 34,1; 41,8; 49,7; 104,5; 127,0; 128,0; 129,3; 130,6; 133,8; 140,8; 207,5;

EM *m/z* (%): 220 ($M^{\bullet+}$, 0,3), 189 (4), 161 (100), 149 (19), 129 (11), 105 (23), 91 (24);

EMAR [ESI(+)] calculado, para $[C_{13}H_{16}O_3 + Na]^+$ 243,0997, encontrado 243,0991 (-2,5 ppm);

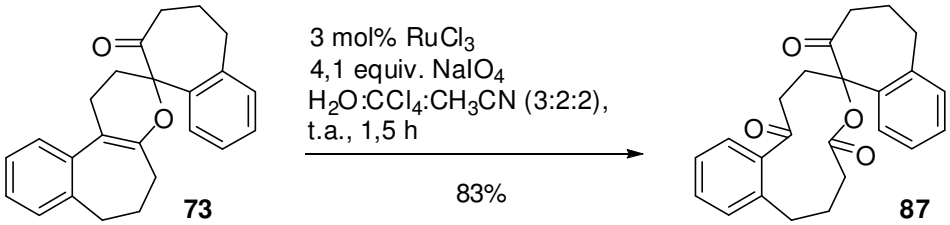
IV (KBr): 577, 762, 919, 1085, 1115, 1192, 1451, 1717, 2827, 2866, 2934, 3063 cm^{-1}.

4.2.2.5. Oxidação de 34 com 1,0 equiv. de HTIB (73).

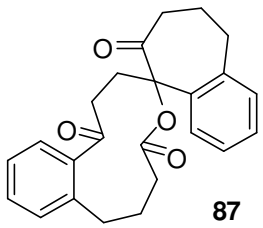


A uma solução de **34** (0,123 g; 0,500 mmol) em MeOH (2,0 mL) à -72 °C, adicionou-se APTS (0,017 g; 0,10 mmol) e HTIB (0,059 g; 0,15 mmol) lentamente. A mistura foi deixada sob agitação deixando que atingisse 0 °C (1 h) e mais HTIB (0,137 g; 0,350 mmol) foi adicionado em 30 min. A reação foi acompanhada por TLC e teste em papel KI. Após 3 h à 0 °C e um breve aquecimento a 30 °C (15 min) a mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi então extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo uma mistura da enona e do dímero. A mistura foi mantida no refrigerador por 2 semanas, resultando no dímero **73** (0,095 g; 0,28 mmol; 55%).

4.2.2.6. Oxidação do dímero 67 com $RuCl_3$ / $NaIO_4$



Em uma solução do dímero **73** (0,138 g; 0,400 mmol) em H_2O:CCl_4:CH_3CN (3:2:2, 2,8 mL) foi adicionado $RuCl_3$ (0,0025 g; 0,012 mmol) e $NaIO_4$ (0,351 g; 1,64 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 1,5 h e então foi adicionada uma solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (4 mL). A solução remanescente foi extraída com CH_2Cl_2 (3 X 4 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (2 X 2 mL), seco com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, resultando em **87** como um óleo incolor puro suficiente para caracterização (0,125 g; 0,331 mmol; 83%).



87

2',3',8,8',9,9'-hexa-hidro-1'*H*-espiro[benzo[7]anuleno-5,4'-benzo[f][1]oxaciclo-undecino]-1',6,6'(7*H*,7'*H*)-triona (**87**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,81-2,04 (m, 4H), 2,19-2,45 (m, 2H), 2,59-2,89 (m, 4H), 2,96-3,26 (m, 6H), 7,08-7,44 (m, 8H);

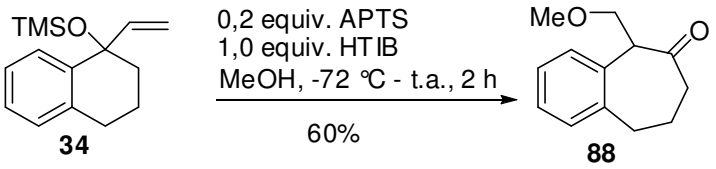
RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,4, 27,3, 29,3, 31,1, 32,9, 33,7, 36,9, 40,1, 89,6, 125,9, 126,5, 126,6, 127,2, 128,7, 130,71, 130,74, 131,3, 136,1, 139,2, 139,6, 141,1, 170,6, 206,1, 207,0;

EM *m/z* (%): 376 ($M^{\bullet+}$, 16), 257 (30), 145 (65), 131 (65), 90 (75), 55 (100);

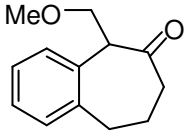
EMAR [ESI(+)] calculado 399,1572 para $[C_{24}H_{24}O_4 + Na]^+$, encontrado 399,1567 (-1,3 ppm);

IV (filme): 736, 758, 992, 1142, 1203, 1266, 1447, 1685, 1713, 1741, 2868, 2940, 3019, 3062 cm^{-1}.

4.2.2.7. Oxidação de 34 com 1,0 equiv. de HTIB (88).



A uma solução de **34** (0,123 g; 0,500 mmol) em MeOH (2,0 mL) à -72 °C, adicionou-se APTS (0,017 g; 0,10 mmol) e HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) lentamente. A mistura foi deixada sob agitação deixando que atingisse a t.a. e foi acompanhada por TLC e teste em papel KI. Após 2 h e total consumo do material de partida foi adicionado $NaHCO_3$ (0,138 g; 1,50 mmol). A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **88** (0,061 g; 0,30 mmol; 60%).



88

8,9-Di-hidro-5-(metoximetil)-5H-benzo[7]annulen-6(7H)-ona (**88**)

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,87 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,56 (ddd, *J* = 4,4, 5,7 e 11,7 Hz, 1H), 2,70 (ddd, *J* = 6,9, 10,8 e 11,7 Hz, 1H), 2,86-3,07 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,86 (dd, *J* = 4,4 e 7,9 Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 7,07-7,25 (m, 4H);

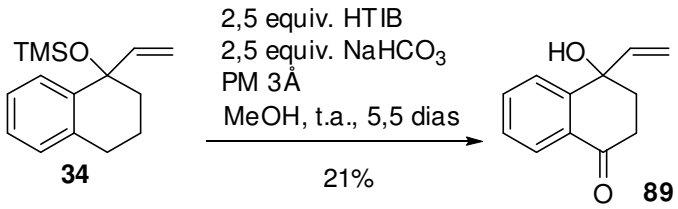
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 27,5, 32,9, 43,8, 56,6, 59,1, 71,1, 127,0, 127,2, 127,4, 129,5, 134,7, 140,6, 208,9;

EM *m/z* (%): 204 ($M^{\bullet+}$, 8), 172 (24), 145 (16), 130 (52), 115 (35), 45 (100);

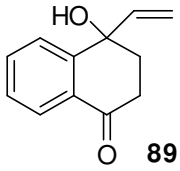
EMAR [ESI(+)] calculado 227,1043 para $[C_{13}H_{16}O_2 + Na]^+$, encontrado 227,1040 (-1,3 ppm);

IV (filme): 761, 1115, 1453, 1713, 2863, 2928, 3063 cm^{-1}.

4.2.2.8. Oxidação de 34 com 2,5 equiv. de HTIB com PM 3Å e $NaHCO_3$.



A uma solução de **34** (0,087 g; 0,50 mmol) em MeOH seco (2,0 mL), $NaHCO_3$ (0,105 g; 1,25 mmol) com peneira molecular 3Å (0,225 g) à t.a., adicionou-se lentamente HTIB (10 adições de 0,049 g; 1,25 mmol) durante 5 dias sob agitação. A mistura foi deixada sob agitação por mais 12 h e acompanhada por TLC e teste em papel KI. A mistura reacional foi filtrada em Celite. O solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi impregnado em sílica gel e purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **89** (0,027 g; 0,11 mmol; 21%).



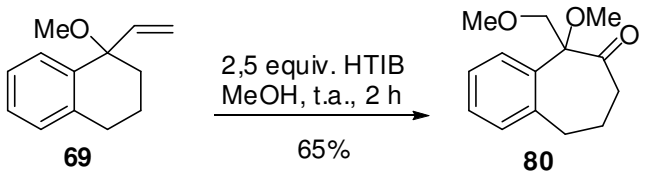
4-hidróxi-4-vinil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (**89**)

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,25-2,34 (m, 2H + OH), 2,66 (ddd, J = 5,9, 8,7 e 17,5 Hz, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 1,0 e 17,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 1,0 e 10,6 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 10,6 e 17,2 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,53-7,65 (m, 2H), 8,01-8,05 (m, 1H);

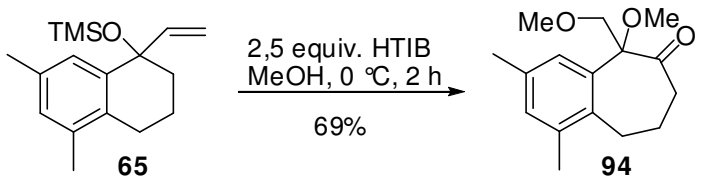
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 197,3; 146,0; 142,3; 134,0; 131,4; 128,30; 127,04; 126,82; 116,00; 77,42; 77,19; 77,00; 76,57; 73,16; 36,55; 35,05;

4.2.2.9. Oxidação de 69 com 2,5 equiv. HTIB.

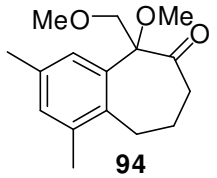


A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral 4.2.2.4., utilizando **69** (0,094 g; 0,50 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol), e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **80** (0,076 g; 0,325 mmol; 65%).

4.2.2.10. Oxidação de 65 com 2,5 equiv. HTIB.



A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral 4.2.2.4., utilizando **65** (0,137 g, 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) e MeOH (2,0 mL), obtendo-se a **94** (0,072 g; 0,27 mmol; 59%). Alterando a temperatura para 0 °C obteve-se **94** (0,090 g; 0,35 mmol; 69%).



5-Metóxi-5-metoximetil-1,3-dimetil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**94**)

Sólido amarelo pálido; PF 104,0-106,3 °C;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,68-1,82 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (ddd, J = 4,9, 6,3 e 10,9Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 3,6, 6,7 e 14,5 Hz, 1H), 3,01-3,15 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H);

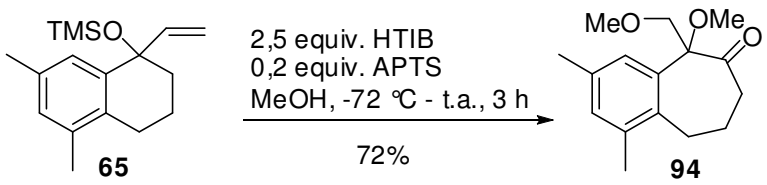
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 20,6, 21,0, 25,7, 27,0, 39,0, 51,2, 59,6, 72,6, 87,2, 125,7, 131,7, 134,6, 135,4, 136,0, 136,1, 210,1;

EM *m/z* (%): 262 ($M^{\bullet+}$, 7), 247 (10), 230 (17), 217 (53), 189 (100), 171 (13), 142 (23);

EMAR [ESI(+)] calculado, para $[C_{16}H_{22}O_3 + Na]^+$ 285,1467, encontrado 285,1467 (0,0 ppm);

IV (KBr) 917, 1041, 1059, 1121, 1452, 1717, 2862, 2929, 2957 cm^{-1}.

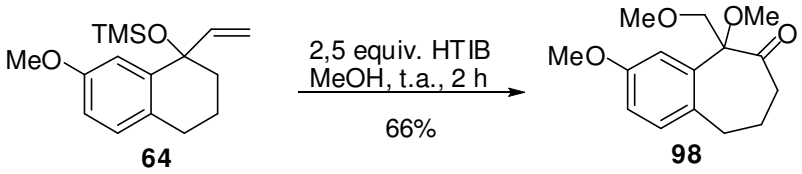
4.2.2.11. Método geral de oxidação de 65 com 2,5 equiv. de HTIB catalisado por APTS.



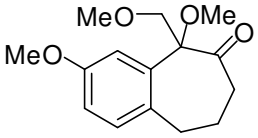
A uma solução de **65** (0,137 g; 0,500 mmol) em MeOH (2,0 mL) à -72 °C, adicionou-se APTS (0,017 g; 0,10 mmol) e em seguida HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) lentamente. A mistura foi deixada sob agitação deixando que atingisse t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI (3h). A mistura reacional foi concentrada e o óleo resultante particionado com CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (4 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com H_2O (4 mL) e com solução saturada de NaCl (4 mL). A fase aquosa combinada foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi

removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **94** (0,095 g; 0,36 mmol; 72%).

4.2.2.12. Oxidação de 64 com 2,5 equiv. HTIB.



A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.2.4., utilizando **64** (0,132 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **98** (0,087 g; 0,33 mmol; 66%).



98

3,5-Dimetóxi-5-metoximetil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**98**)

Óleo amarelo claro;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,70-1,85 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,65 (ddd, J = 3,1, 6,0 e 14,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H);

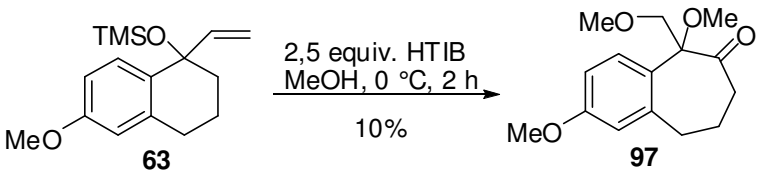
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 29,2, 32,7, 39,6, 50,9, 55,1, 59,6, 71,4, 87,5, 112,7, 113,8, 131,9, 133,6, 135,4, 158,2, 209,7;

EM *m/z* (%): 264 ($M^{\bullet+}$, 19), 249 (3), 232 (14), 219 (11), 191 (100), 91 (20), 77 (19);

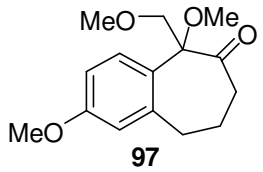
EMAR [ESI(+)] calculado 287,1259 para $[C_{15}H_{20}O_4 + Na]^+$, encontrado 287,1251 (-2,8 ppm);

IV (KBr): 1045, 1100, 1247, 1297, 1462, 1497, 1576, 1609, 1717, 2830, 2863, 2936 cm^{-1}.

4.2.2.13. Oxidação de 63 com 2,5 equiv. HTIB.



A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.2.2.4., mas à 0 °C, utilizando **63** (0,132 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **91** (0,013 g; 0,050 mmol; 10%).



2,5-Dimetóxi-5-metoximetil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**97**)

Óleo amarelo claro;

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,76-1,85 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,63 (ddd, J = 3,0, 5,9 e 14,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8 e 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H);

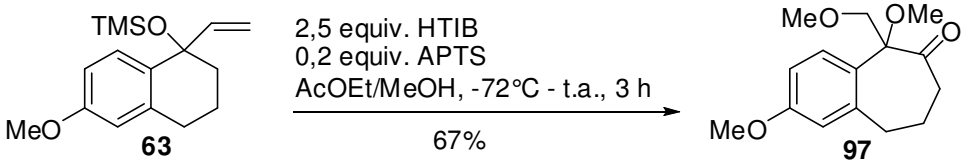
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 28,7, 33,8, 39,6, 50,6, 55,0, 59,6, 71,6, 87,3, 111,1, 117,0, 126,2, 128,2, 143,5, 159,4, 210,0;

EM *m/z* (%): 264 ($M^{\bullet+}$, 4), 219 (69), 191 (100), 161 (15), 91 (12), 45 (23);

EMAR [ESI(+)] calculado para $[C_{15}H_{20}O_4 + Na]^+$ 287,1259, encontrado 287,1250 (-3,1 ppm);

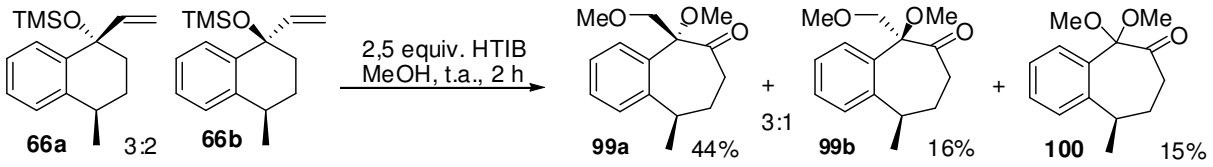
IV (filme): 1112, 1250, 1461, 1607, 1716, 2935 cm^{-1}.

4.2.2.14. Oxidação de 63 com 2,5 equiv. HTIB catalisado por APTS.

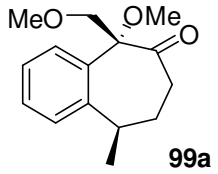


A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral 4.2.2.11., utilizando **63** (0,132 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol), APTS (0,017 g; 0,10 mmol), e AcOEt/MeOH 2:1 (3,0 mL), obtendo-se **97** (0,089 g; 0,34 mmol; 67%).

4.2.2.15. Oxidação de 66a e 66b com 2,5 equiv. HTIB.



A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral 4.2.2.4., utilizando **66a** e **66b** (0,130 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **99a** (0,055 g; 0,22 mmol; 44%), **99b** (0,019 g; 0,078 mmol; 16%), e **100** (0,011 g; 0,075 mmol; 15%).



(*5R*,9R**)-5-Metóxi-5-metoximetil-9-metil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (Diastereoisômero Majoritário) (**99a**)

Óleo amarelo claro;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (tdd, J = 5,4, 7,3 e 12,7 Hz, 1H), 2,10 (dddd, J = 3,9, 7,3, 8,2 e 12,7 Hz, 1H) resolvido, 2,50 (ddd, J = 7,3, 8,2 e 11,1 Hz, 1H), 2,83 (ddd, J = 5,4, 7,3 e 11,1 Hz, 1H), 3,09

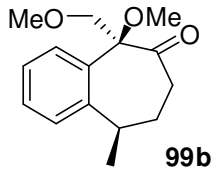
(s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,52 (dqd, J = 3,9, 6,7 e 13,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,7, 32,6, 35,5, 38,8, 51,7, 59,5, 73,8, 86,7, 125,4, 126,2, 127,4, 129,0, 133,8, 144,5, 210,7;

EM *m/z* (%): 248 ($M^{\bullet+}$, 4), 233 (13), 203 (29), 175 (100), 143 (90), 91 (25), 77 (22);

EMAR [ESI(+)] calculado 271,1310 para $[C_{15}H_{20}O_3 + Na]^+$, encontrado 271,1304 (-2,2 ppm);

IV (filme): 761, 1033, 1115, 1193, 1450, 1720, 2834, 2880, 2939, 2963, 3064 cm^{-1}.



99b

(*5S*,9R**)-5-Metóxi-5-metoximetil-9-metil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (Diastereoisômero Minoritário) (**99b**)

Óleo amarelo claro;

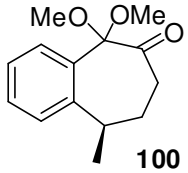
RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,49-1,65 (m, 1H), 2,05-2,31 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 10,4 e 19,2 e Hz, 1H), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,65-7,72 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,2, 32,9, 34,7, 36,9, 51,9, 59,6, 72,2, 84,0, 124,7, 126,2, 127,5, 128,3, 137,9, 141,1, 208,0;

EM *m/z* (%): 248 ($M^{\bullet+}$, 15), 233 (5), 203 (48), 175 (77), 143 (100), 91 (18), 77 (16);

EMAR [ESI(+)] calculado 271,1310 para $[C_{15}H_{20}O_3 + Na]^+$, encontrado 271,1306 (-1,5 ppm);

IV (filme): 753, 1094, 1123, 1453, 1715, 2828, 2857, 2935, 2963, 3065 cm^{-1}.



100

5,5-Dimetóxi-9-metil-5,7,8,9-tetra-hidro-benzociclohepten-6-ona (**100**)

Óleo amarelo claro;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60 (dddd, J = 5,4, 9,6, 11,3 e 13,2 Hz, 1H) resolvido, 2,05 (dtd, J = 2,6, 6,3 e 13,2 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J = 5,4, 6,3 e 11,3 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,09 (ddd, J = 6,3, 9,6 e 11,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,68 (dqd, J = 2,6, 7,1 e 11,3 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,82 (ddd, J = 0,6, 1,6 e 7,6 Hz, 1H);

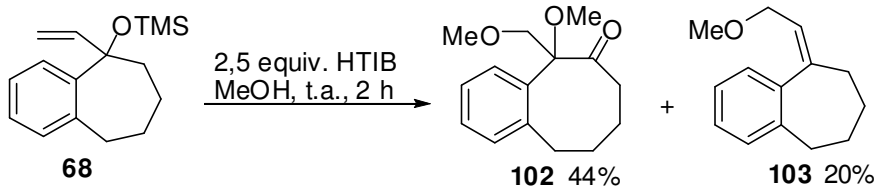
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 20,3, 33,4, 37,2, 40,0, 49,5, 50,2, 103,2, 125,2, 126,3, 128,0, 129,4, 134,1, 143,5, 206,4;

EM *m/z* (%): 234 ($M^{\bullet+}$, 4), 203 (4), 175 (100), 163 (11), 143 (14), 131 (50), 91 (11), 77 (18);

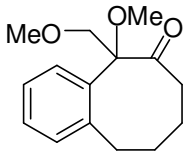
EMAR [ESI(+)] calculado 257,1154 para $[C_{15}H_{20}O_3 + Na]^+$, encontrado 257,1157 (1,2 ppm);

IV (filme): 761, 1001, 1064, 1100, 1216, 1447, 1727, 2834, 2880, 2939, 2963, 3064 cm^{-1}.

4.2.2.16. Oxidação de 68 com 2,5 equiv. HTIB.



A oxidação foi realizada seguindo o procedimento geral 4.2.2.4., utilizando **68** (0,138 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **102** (0,055 g; 0,22 mmol; 44%) e **103** (0,020 g; 0,10 mmol; 20%).



102

5-Metóxi-5-metoximetil-7,8,9,10-tetra-hidro-5H-benzo-cicloocten-6-ona (**102**)

Óleo amarelo pálido;

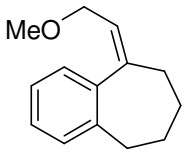
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,87 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 25,8, 29,7, 31,6, 39,1, 52,1, 59,7, 74,4, 85,0, 126,2, 127,7, 128,8, 130,9, 136,5, 140,8, 211,7;

EM *m/z* (%): 248 ($M^{\bullet+}$, 10), 233 (13), 203 (62), 175 (100), 143 (46), 128 (30), 45 (40);

EMAR [ESI(+)] calculado para $[C_{15}H_{20}O_3 + Na]^+$ 271,1305, encontrado 271,1301 (-1,5 ppm);

IV (filme): 742, 765, 1056, 1081, 1447, 1711, 2933 cm^{-1}.



103

(*Z*)-5-(2-Metóxi-etilideno)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo-ciclo-hepteno (**103**)

Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,65-1,73 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,29-2,33 (m, 2H), 2,70-2,73 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,71 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 3H);

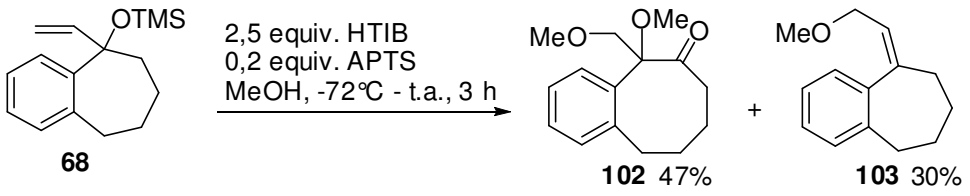
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 27,7, 32,7, 36,3, 37,7, 57,8, 69,9, 123,7, 125,6, 127,1, 128,6, 129,1, 141,0, 141,1, 147,4;

EM *m/z* (%): 202 ($M^{\bullet+}$, 20), 170 (70), 155 (25), 144 (57), 129 (100), 115 (51), 91 (21), 77 (12);

EMAR [ESI(+)] calculado 225,1255 para $[C_{14}H_{18}O + Na]^+$, encontrado 225,1243 (-5,3 ppm);

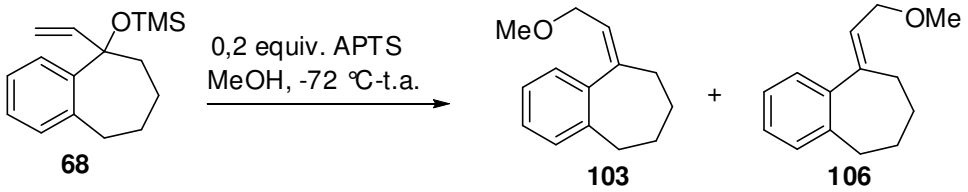
IV (filme): 761, 1085, 1101, 1120, 1444, 2851, 2924, 3016, 3062 cm^{-1}.

4.2.2.17. Oxidação de 68 com 2,5 equiv. HTIB catalisado por APTS.

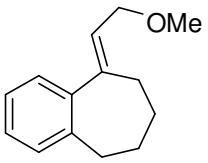


A oxidação foi realizada seguindo o método geral em 4.2.2.11., utilizando **68** (0,130 g; 0,500 mmol), HTIB (0,490 g; 1,25 mmol), APTS (0,017 g; 0,10 mmol), e MeOH (2,0 mL), obtendo-se **102** (0,059 g; 0,24 mmol; 47%) e **103** (0,030 g; 0,015 mmol; 30%).

4.2.2.18. Reação de 68 com APTS.



A uma solução de **68** (0,065 g; 0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) à -72 ℃ foi adicionado APTS (0,009 g; 0,05 mmol). A mistura foi deixada sob agitação deixando que atingisse t.a. e acompanhada por TLC (6,5 h). Foi adicionado H_2O (3 mL) e foi extraída com AcOEt (4 X 5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo a mistura de **103** e **106** numa proporção de 2:3 (0,042 g; 0,15 mmol; 59%).



106

(*E*)-5-(2-Metóxi-etilideno)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo-ciclo-hepteno (**106**)

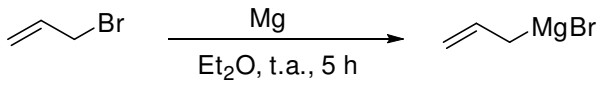
Óleo amarelo pálido;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,65-1,91 (m, 4H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,12 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,61 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,00-7,23 (m, 4H).

4.3. Ciclização de alcoóis homoalílicos promovida por iodo(III)

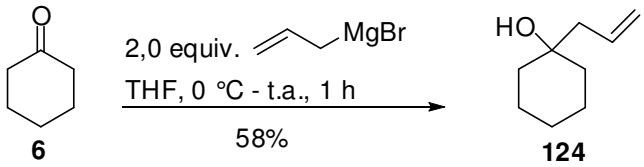
4.3.1. Preparação dos alcoóis homoalílicos

4.3.1.1. Procedimento geral de preparação de brometo de alil magnésio.[182]



A um balão acoplado a um condensador de refluxo com Mg (1,83 g; 75,0 mmol) em Et_2O anidro (10,0 mL) foi adicionado brometo de alila (0,2 mL; 2,3 mmol) para iniciar a reação. Em seguida, foi adicionada uma solução de brometo de alila (3,25 mL; 37,5 mmol) em Et_2O anidro (3 mL) em 2 h e deixado sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. A reação foi diluída a 1 M com Et_2O anidro (aproximadamente 20 mL), transferida para um frasco Schlenk e guardada na geladeira para uso posterior.

4.3.1.2. Procedimento geral para preparação do 1-alilciclo-hexanol (124)[109]



A uma solução de brometo de alilmagnésio preparado como no procedimento anterior ou obtido comercialmente (10 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 10 mmol) em Et_2O anidro à 0 °C foi adicionada uma solução de ciclo-hexanona **6** (5,0 mmol; 0,52 mL) em THF anidro (2 mL). Após 1 h sob agitação à t.a., foi adicionada solução de NH_4Cl 10% (5 mL). Em seguida, a mistura foi extraída com Et_2O (3 X 10 mL) e seca sob $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexano) produzindo **124**[109] (0,407 g, 2,90 mmol, 58%).

Óleo incolor;

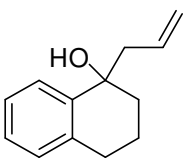
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17-1,62 (m, 11H), 2,20 (ddd, *J* = 0,9, 1,2 e 7,5 Hz, 2H), 5,05-5,11 (m, 1H), 5,11-5,15 (m, 1H), 5,87 (ddt, *J* = 7,5, 10,3 e 16,9 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 22,1, 25,7, 37,3, 46,7, 70,9, 118,5, 133,7.

4.3.1.3. 1-Alil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol (128)[115,116]:

A preparação do álcool **128** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando α-tetralona **8** (10 mmol; 1,3 mL), Et_2O anidro (5 mL) e solução de brometo de

alilmagnésio (20 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 20 mmol) em Et_2O anidro. Após 1 h de reação sob refluxo, obteve-se **128**[115,116] (1,615 g, 8,579 mmol, 86%).



128

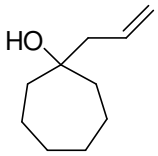
Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,76-1,95 (m, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,62 (td, *J* = 1,1 e 7,3 Hz, 1H), 2,69-2,88 (m, 2H), 5,10-5,12 (m, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 5,75-5,89 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,8, 29,7, 36,0, 47,0, 71,9, 118,5, 126,2, 126,3, 127,1, 128,8, 134,0, 136,7, 141,8.

4.3.1.4. 1-Alilciclo-heptanol (140)[109,110]

A preparação do álcool **140** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando ciclo-heptanona **5** (20 mmol; 2,3 mL), THF anidro (8 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (40 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 40 mmol) em Et_2O anidro. Após 15 h de reação à t.a., obteve-se **140**[187] (1,838 g, 11,92 mmol, 60%) por destilação (83–85 °C) 10 mbar.



140

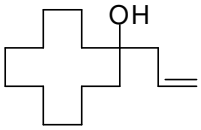
Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35-1,42 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 3H), 1,57-1,65 (m, 8H), 2,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,08-5,15 (m, 2H), 5,88 (ddt, *J* = 7,5, 10,3 e 17,6 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 22,3, 29,7, 41,1, 47,8, 74,9, 118,7, 134,1.

4.3.1.5. 1-Alilciclododecanol (141)[109]

A preparação do álcool **141** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando ciclododecanona **132** (0,912 g; 5,00 mmol), THF anidro (2 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (10 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 10 mmol) em Et_2O anidro. Após 1 h de reação à t.a., obteve-se **141**[188] (0,892 g, 3,97 mmol, 79%).



141

Sólido branco (PF: 61,8 - 63,5 °C; lit. óleo incolor);[188]

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35 (s, 19H), 1,40 (s, 1H, OH), 1,46-1,60 (m, 3H), 2,17 (dd, *J* = 1,0 e 7,4 Hz, 2H), 5,07-5,18 (m, 2H), 5,92 (ddt, *J* = 7,4, 10,6 e 16,7 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,5, 22,1, 22,5, 26,0, 26,4, 34,4, 45,2, 74,6, 118,7, 133,9;

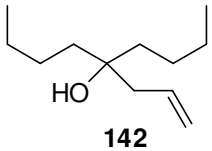
EM *m/z* (%): 224 ($M^{\bullet+}$, 0,02), 183 (9), 109 (7), 95 (10), 83 (24), 69 (23), 55 (75), 41 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado para $[C_{15}H_{28}O + Na]^+$ 247,20324 encontrado 247,20326 (0,1 ppm) e calculado para $[2 X C_{15}H_{28}O + Na]^+$ 471,41725, encontrado 471,41717 (0,2 ppm);

IV (KBr): 665, 895, 906, 989, 1471, 1638, 2845, 2863, 2908, 2931, 3072, 3302 cm^{-1}.

4.3.1.6. 5-alilnonan-5-ol (142)[110]

A preparação do álcool **142** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando 5-nonanona **133** (3,0 mmol; 0,52 mL), THF anidro (3 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (8 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 8 mmol) em Et_2O anidro. Após 14 h de reação à t.a., obteve-se **142**[110] (0,494 g, 2,68 mmol, 89%).



142

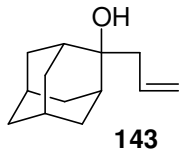
Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,24-1,48 (m, 12H + OH), 2,21 (dt, *J* = 1,1 e 7,4 Hz, 2H), 5,04-5,10 (m,1H), 5,14-5,15 (m, 1H), 5,84 (ddt, *J* = 7,4, 11,1 e 16,1 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 14,1, 23,3, 25,7, 38,8, 43,9, 73,9, 118,4, 134,0.

4.3.1.7. 1-Adamantil-3-buten-1-ol (143)[113]

A preparação do álcool **143** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2. à t.a, utilizando adamantanona **134** (4,00 mmol; 0,600 g), Et_2O anidro (5 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (6 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 6 mmol) em Et_2O anidro. Após 2 h de reação sob refluxo, obteve-se **143**[189] (0,310 g, 1,61 mmol, 40%).



143

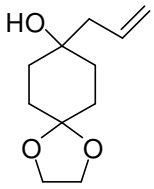
Sólido branco (PF: 44,7-45,7 °C, lit. 46-48 °C[189]);

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,69-1,92 (m, 11H), 2,20 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,11-5,19 (m, 2H), 5,91 (ddt, *J* = 7,5, 10,9 e 15,2 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 27,3, 27,4, 32,9, 34,4, 37,0, 38,3, 42,7, 74,5, 118,8, 133,7.

4.3.1.8. 8-Alil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (144)[114]

A uma solução de monoetilenocetal de 1,4-ciclohexadiona **135** (0,312 g; 2,00 mmol) em THF anidro (4 mL) à -72 °C foi adicionado brometo de alilmagnésio (5 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 5 mmol). Após 30 minutos sob agitação à -72 °C, foi adicionada solução saturada de NH_4Cl (4 mL). Em seguida, a mistura deixada atingir t.a. e foi extraída com CH_2Cl_2 (3 X 5 mL) e seca sob $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em hexanos) produzindo **144**[114] (0,122 g, 0,616 mmol, 31%).



144

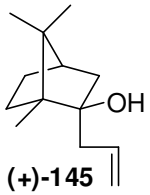
Óleo levemente amarelo;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56-1,69 (m, 7H), 1,74-1,97 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 5,07-5,15 (m, 1H), 5,15-5,19 (m, 1H), 5,89 (tdd, *J* = 7,5, 10,4 e 16,9 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,4, 34,7, 46,8, 64,16, 64,24, 69,9, 108,8, 119,2, 133,4.

4.3.1.9. (+)-(1*R*,2*R*)-2-*exo*-Hidróxi-2-*endo*-alil-1,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1] heptano ((+)-145)[109,118]

A preparação do álcool **(+)-145** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando (R)-(+)-cânfora **(+)-136** (3,0 mmol; 0,4567 g), THF anidro (5 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (6 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 6 mmol) em Et_2O anidro. Após 1 h de reação sob refluxo, obteve-se **(+)-145**[118] (0,468 g, 2,41 mmol, 80%).



(+)-145

Óleo incolor;

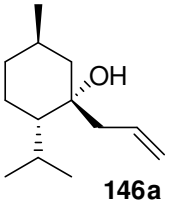
$[\alpha]_D^{20}$: +4,1 (3,95 $CHCl_3$), lit. +4,1 (3,95 $CHCl_3$)[118];

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,84 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,97-1,07 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,38-1,45 (m, 3H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,96 (dt, *J* = 3,8 e 13,1 Hz, 1H), 2,22-2,35 (m, 2H), 5,10-5,15 (m, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 5,93 (dddd, *J* = 7,1, 7,7, 10,6 e 16,6 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (MHz, $CDCl_3$) δ: 10,9, 20,9, 21,4, 27,0, 30,5, 44,5, 45,0, 46,0, 49,4, 52,2, 79,7, 118,8, 135,0.

4.3.1.10. (+)-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol ((+)-146a)[111]

A preparação do álcool **(+)-146a** foi realizada seguindo o procedimento geral em 5.2.1.1., utilizando (-)-mentona **(-)-137** (3,0 mmol; 0,52 mL), THF anidro (3 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (8 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 8 mmol) em Et_2O anidro. Após 2 h de reação à t.a., obteve-se **(+)-146a**[111] (0,364 g, 1,85 mmol, 62%) e **(-)-146b** (0,027 g, 0,14 mmol, 5%).



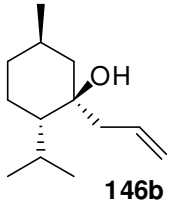
146a

Óleo incolor;

$[\alpha]_D^{25}$: +7,4 (1,0, $CHCl_3$), lit. +7,4 (1,0, $CHCl_3$);[111]

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,77-0,92 (m, 1H), 0,86 (d, 6,2 Hz, 3H), 0,89 (d, 6,9 Hz, 3H), 0,90 (d, 6,9 Hz, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,11-1,13 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 2,27-2,43 (m, 2H), 5,03-5,13 (m 2H), 5,70-5,91 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 18,1, 20,6, 22,4, 23,5, 25,6, 27,9, 35,1, 45,6, 47,1, 48,1, 74,9, 118,0, 134,3.



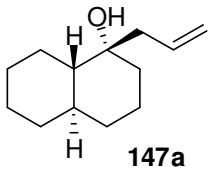
146b

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67-0,76 (m, 1H), 0,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05-1,28 (m, 3H), 1,33-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,58-1,86 (m, 3H), 2,05-2,26 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 5,05-5,12 (M, 1H), 5,14-5,16 (m, 1H), 5,88 (ddt, J = 7,4, 10,5 e 16,8 Hz, 1H).

4.3.1.11. 1-Alildeca-hidronaftalen-1-ol (147a)[109,110]

A preparação do álcool **147a** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2., utilizando *trans*-1-decalona **138** (3,00 mmol; 0,457 g), THF anidro (1,5 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (5 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 5 mmol) em Et_2O anidro. Após 18 h de reação sob refluxo, obteve-se o isômero majoritário **147a** (0,287 g, 1,48 mmol, 49%) e o isômero minoritário **147b** (0,040 g, 0,21 mmol, 7%).



147a

(1S*,4aR,8aS)-1-Alildeca-hidronaftalen-1-ol **(147a)**

Óleo incolor;

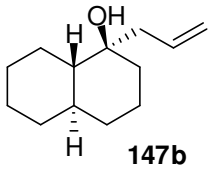
RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,89-1,81 (m, 16H + OH), 2,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,03-5,06 (m, 1H), 5,11 (sl, 1H), 5,70-5,91 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 21,1, 24,8, 26,2, 26,7, 34,0, 34,6, 37,1, 37,2, 45,0, 48,5, 72,6, 118,0, 134,2;

EM *m/z* (%): 153 ($M^{\bullet+}$ - CH_2=CH-CH_2, 48), 135 (100), 107 (17), 93 (39), 79 (36), 67 (88), 55 (63);

EMAR [ESI(+)] calculado 217,1563 para $[C_{13}H_{22}O + Na]^+$, encontrado 217,1566 (1,4 ppm);

IV (filme): 912, 1447, 1639, 2845, 2851, 2908, 2927, 3004, 3075, 3478 cm^{-1}.



147b

(1R*,4aR,8aS)-1-Alildeca-hidronaftalen-1-ol **(147b)**

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98-1,90 (m, 16H + OH), 2,17 (dd, *J* = 7,0 e 13,9 Hz, 1H), 2,35 (dd, *J* = 7,7 e 13,9 Hz, 1H), 5,07-5,16 (m, 2H), 5,79-6,00 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 22,4, 25,1, 26,4, 26,7, 33,9, 34,7, 36,7, 38,2, 38,9, 53,3, 73,5, 118,2, 134,2;

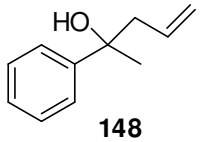
EM *m/z* (%): 153 ($M^{\bullet+}$ - CH_2=CH-CH_2, 53), 135 (100), 107 (15), 93 (34), 79 (30), 67 (71), 55 (48);

EMAR [ESI(+)] calculado 217,1563 para $[C_{13}H_{22}O + Na]^+$, encontrado 217,1560 (-1,4 ppm);

IV (filme): 913, 1448, 1639, 2845, 2851, 2927, 3004, 3075, 3481 cm^{-1}.

4.3.1.12. 2-Fenil-pent-4-en-2-ol (148)[112]

A preparação do álcool **148** foi realizada seguindo o procedimento geral em 4.3.1.2. à t.a., utilizando acetofenona **139** (3,0 mmol; 0,35 mL), THF anidro (3 mL) e solução de brometo de alilmagnésio (6 mL, 1,0 mol.L^{-1}; 6 mmol) em Et_2O anidro. Após 2 h de reação à t.a., obteve-se **148**[112] (0,357 g, 2,20 mmol, 73%).



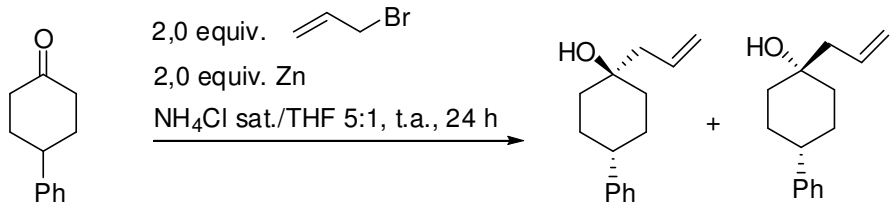
148

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 2,43 (dd, *J* = 8,2 e 13,7 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 6,4 e 13,7 Hz, 1H), 5,03-5,10 (m, 2H), 5,56 (dddd, *J* = 6,4, 8,2, 10,2 e 16,8 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H);

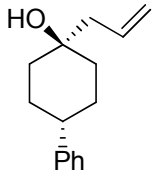
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 29,8, 48,4, 73,6, 119,4, 124,7, 126,6, 128,1, 133,6, 147,6.

4.3.1.13. 1-Alil-4-fenilciclo-hexanol (150a)[117]



150a 25% **150b** 15%

A uma mistura de 4-fenil-ciclo-hexanona **149** (2,00 mmol; 0,349 g) e brometo de alila (4,0 mmol; 0,35 mL) em solução saturada de NH_4Cl (2 mL) e THF (0,4 mL) foi adicionado zinco em pó (4,00 mmol; 0,262 g). Após 24 h de agitação à t.a., a mistura foi extraída com AcOEt (3 X 10 mL) e seca sob $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexanos) produzindo **150a**[190] (0,109 g, 0,504 mmol, 25%) e **150b**[190] (0,066 g, 0,31 mmol, 15%).



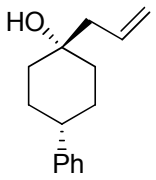
150a

trans-1-alil-4-fenilciclo-hexanol (**150a**)

Óleo levemente amarelado;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51-1,89 (m, 9H), 2,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,51-2,66 (m, 1H), 5,13-5,19 (m, 1H), 5,23 (sl, 1H), 5,93 (ddt, *J* = 7,4, 10,9 e 16,4 Hz, 1H), 7,15-7,34 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,9, 38,2, 41,3, 43,4, 71,4, 119,1, 126,1, 126,8, 128,4, 133,4, 146,3.



150b

cis-1-alil-4-fenilciclo-hexanol (**150b**)

Sólido branco (PF: 91,8-92,8 °C, lit. não consta);[190]

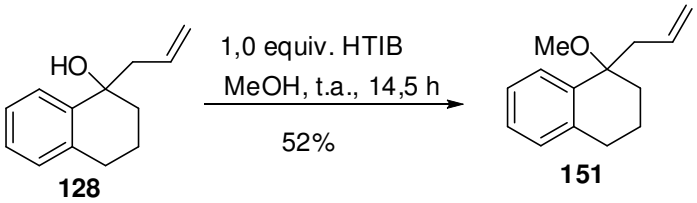
RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41-1,98 (m, 9H), 2,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (tt, *J* = 3,7 e 11,6 Hz, 1H), 5,09-5,16 (m, 1H), 5,19-5,20 (m, 1H), 5,92 (ddt, *J* = 7,5, 10,6 e 16,6 Hz, 1H), 7,13-7,34 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 29,2, 37,2, 44,0, 48,6, 69,9, 119,0, 125,9, 126,8, 128,3, 133,5, 147,2.

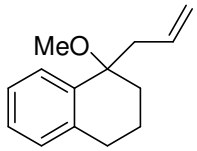
4.3.2. Oxidação de alcoóis homoalílicos com iodo(III), com iodo e com iodo(III)/iodo.

4.3.2.1. Oxidação dos alcoóis homoalílicos 128 e 124 com iodo(III).

4.3.2.1.1. Oxidação de 128 com HTIB em MeOH



A uma solução de 1-alil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol **128** (0,094 g; 0,50 mmol) em MeOH (1,5 mL) à t.a., adicionou-se HTIB (0,196 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI. Após 14,5 h, foi adicionado solução saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) e água (10 mL) à reação. Em seguida, a mistura foi extraída com AcOEt (5 X 5 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (19:1-9:1 hexano:AcOEt) produzindo **151**[191] (0,053 g, 0,26 mmol, 52%).



151

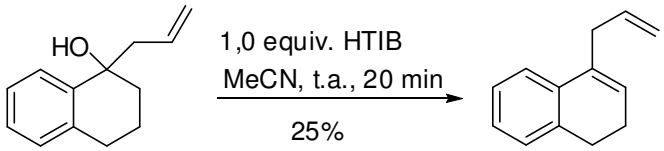
1-Alil-1-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**151**)

Óleo levemente amarelo;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,78-2,12 (m, 4H), 2,56 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62-2,88 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 4,99-5,05 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 5,82 (ddt, J = 7,4, 11,2 e 16,1 Hz, 1H), 7,07-7,26 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 20,4, 29,6, 29,7, 47,3, 50,2, 77,5, 117,4, 125,9, 126,9, 128,7, 134,5, 138,5, 139,1.

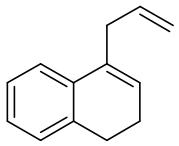
4.3.2.2. Oxidação de 128 com HTIB em MeCN



128 **152**

A uma solução de 1-alil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol **128** (0,094 g; 0,50 mmol) em MeCN anidro (1,5 mL) à t.a., adicionou-se HTIB (0,196 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI. Após 20 min, foi adicionado solução saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) e água (10 mL) à reação. Em seguida, a

mistura foi extraída com AcOEt (5 X 5 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (19:1 – 9:1 hexano:AcOEt) produzindo **152** (0,021 g, 0,12 mmol, 25%).



152

4-Alil-1,2-di-hidronaftaleno (**152**)

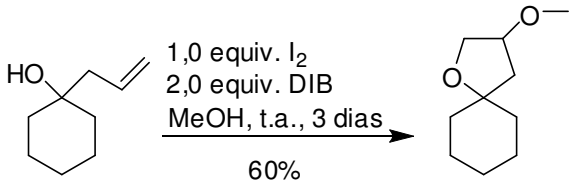
Óleo levemente amarelado;

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,26-2,32 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 2H), 5,09 (ddd, J = 1,7, 3,3 e 10,1 Hz, 1H), 5,14 (ddd, J = 1,7, 3,5 e 16,6 Hz, 1H), 5,89-5,92 (m, 1H), 5,97 (ddt, J = 6,4, 10,1, 16,6 Hz, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,2, 28,3, 37,0, 116,1, 122,8, 126,0, 126,2, 126,7, 127,5, 134,7, 134,9, 136,6, 136,7.

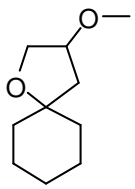
4.3.2.2. Reação de álcool homoalílico 124 com DIB e I_2.

4.3.2.2.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol 124 com 2,0 equiv. de DIB e 1,0 equiv. de I_2.



124 **153**

A uma solução de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e I_2 (0,064 g; 0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., adicionou-se DIB (0,161 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI (3 dias). Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com Et_2O (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em pentano) produzindo **153** (0,026 g, 0,15 mmol, 60%).



153

3-Metóxi-1-oxa-espiro[4,5]decano (**153**)

Óleo incolor;

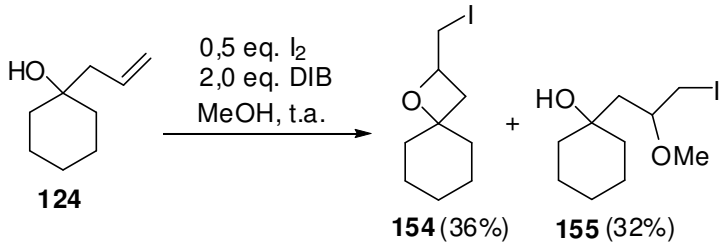
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,36-1,68 (m, 10H), 1,79 (ddd, *J* = 0,6, 3,6 e 13,4 Hz, 1H), 1,85 (dd, *J* = 6,0 e 13,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,83 (ddd, *J* = 0,6, 3,3 e 9,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 4,7 e 9,8 Hz, 1H), 3,97 (dddd, *J* = 3,3, 3,6, 4,7 e 6,0 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,6, 23,7, 25,5, 37,27, 37,33, 42,5, 56,8, 70,5, 81,9, 82,5;

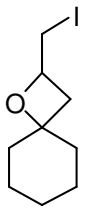
EM *m/z* (%): 170 ($M^{\bullet+}$, 23), 139 (44), 127 (96), 114 (30), 95 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado 193,11990 para $[C_{10}H_{18}O_2 + Na]^+$, encontrado 193,12012 (-1,1 ppm).

4.3.2.2.2. Reação de 1-alilciclo-hexanol 124 com 2,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2.



A uma solução de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e I_2 (0,032 g; 0,13 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., adicionou-se DIB (0,161 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI por 16 h. Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com AcOEt (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (35% hexano – 5% Et_2O em CH_2Cl_2) produzindo a **154**[192] (0,024 g, 0,091 mmol, 36%) e **155** (0,024 g, 0,080 mmol, 32%).



154

2-Iodometil-1-oxa-espiro[3,5]nonano (**154**)

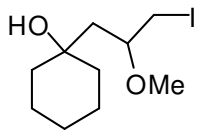
Óleo incolor;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22-1,42 (m, 4H), 1,58-1,85 (m, 6H), 1,95 (dd, *J* = 6,6 e 11,3 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J* = 7,5 e 11,3 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 8,9 e 9,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 5,5 e 9,3 Hz, 1H), 4,63 (dddd, *J* = 5,5, 6,6, 7,5 e 8,9 Hz, 1H);[192]

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 12,1, 22,3, 22,7, 25,0, 38,1, 38,6, 40,4, 74,0, 81,4;

EM *m/z* (%): 266 ($M^{\bullet+}$, 0,5), 223 (40), 139 (100);

EMAR [ESI(+)] calculado 289,00598 para $[C_9H_{15}IO + Na]^+$, encontrado 289,00621 (0,8 ppm) e calculado 555,02274 para $[2 X C_9H_{15}IO + Na]^+$, encontrado 555,02279 (0,1 ppm).



155

1-(3-Iodo-2-metóxi-propil)-ciclo-hexanol (**155**):

Óleo incolor;

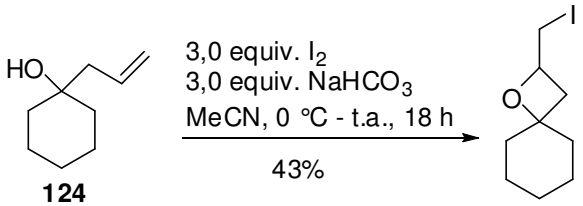
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,29-1,65 (m, 11H), 1,69 (dd, *J* = 9,7 e 14,8 Hz, 1H), 1,86 (dd, *J* = 2,7 e 14,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 7,0 e 10,4 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 2,7 e 10,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,45 (dddd, *J* = 2,7, 2,7, 7,0 e 9,7 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,1, 22,2, 22,4, 25,8, 37,3, 39,0, 44,9, 56,3, 70,6, 77,3;

EMAR [ESI(+)] calculado 321,03219 para $[C_{10}H_{19}IO_2 + Na]^+$, encontrado 321,03225 (0,2 ppm) e calculado 619,07517 para $[2 X C_{10}H_{19}IO_2 + Na]^+$, encontrado 619,07540 (0,4 ppm);

IV (filme): 1080; 1446; 2856; 2931; 3429 cm^{-1}.

4.3.2.3. Reação de ciclização de álcool homoalílico 124 com I_2 e $NaHCO_3$.[193]



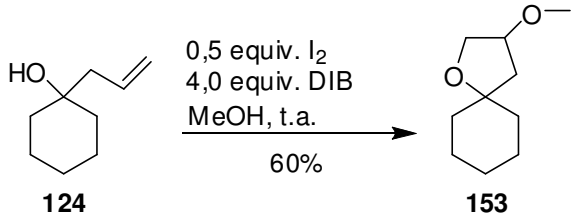
124 **154**

A uma suspensão de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e $NaHCO_3$ (0,063 g; 0,75 mmol) em MeCN anidra (1,0 mL) à 0 °C, adicionou-se I_2 (0,190 g; 0,750 mmol). A mistura foi deixada sob agitação com exclusão de luz por 18 h à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI. Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com AcOEt (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em CH_2Cl_2) produzindo a **154** (0,029 g, 0,11 mmol, 43%).

4.3.2.4. Reação dos alcoóis homoalílicos com DIB e iodo

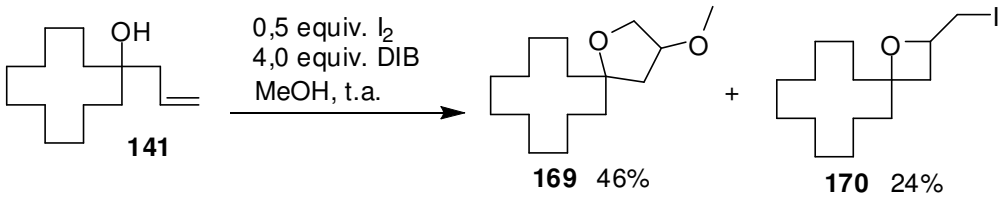
4.3.2.4.1. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2

4.3.2.4.1.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol 124 com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2 (Método Geral).

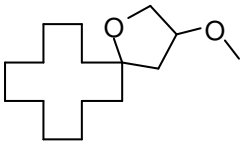


A uma solução de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e I_2 (0,032 g; 0,13 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., adicionou-se DIB (0,161 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI (3 dias). Mais duas adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em intervalos de 24 h foram necessárias. Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com Et_2O (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em pentano) produzindo **153** (0,026 g, 0,15 mmol, 60%).

4.3.2.4.1.2. Reação de 1-alil-ciclododecanol 141 com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.1.1., utilizando 1-alil-ciclododecanol **141** (0,056 g; 0,25 mmol), I_2 (0,032 g; 0,13 mmol) e DIB (0,161 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL). Mais duas adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em intervalos de 19 e 25 h foram necessárias, obtendo-se em 2 dias, **169** (0,029 g, 0,11 mmol, 46%) e **170** (0,021 g, 0,061 mmol, 24%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexano).



169

3-Metóxi-1-oxa-espiro[4,11]hexadecano (**169**)

Óleo incolor;

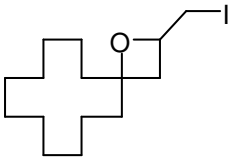
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,34 (s aparente, 19H), 1,46-1,63 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,76 (dd, *J* = 3,3 e 13,3 Hz, 1H), 1,84 (dd, *J* = 6,7 e 13,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 3,2 e 9,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 5,3 e 9,8 Hz, 1H), 4,00 (dddd, *J* = 3,2, 3,3, 5,3 e 6,7 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,9, 22,1, 22,2, 22,45, 22,46, 26,0, 26,43, 26,44, 32,9, 33,3, 42,5, 56,8, 70,7, 82,1, 85,8;

EM *m/z* (%): 254 ($M^{\bullet+}$, 44), 223 (90), 183 (48), 127 (100), 95 (90);

EMAR [ESI(+)] calculado 277,21435 para $[C_{16}H_{30}O_2 + Na]^+$, encontrado 277,21380 (-2,0 ppm) e calculado 531,43893 para $[2 X C_{16}H_{30}O_2 + Na]^+$, encontrado 531,43838 (-1,0 ppm);

IV (filme): 733, 1074, 1099, 1445, 1471, 2243, 2863, 2934 cm^{-1}.



170

2-Iodometil-1-oxa-espiro[3,11]pentadecano (**170**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,33 (s, 18H), 1,60-1,76 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,97 (dd, *J* = 6,8 e 11,2 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 7,5 e 11,2 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 8,8 e 9,4 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 5,3 e 9,4, Hz, 1H), 4,62 (dddd, *J* = 5,3, 6,8, 7,5 e 8,8 Hz, 1H);

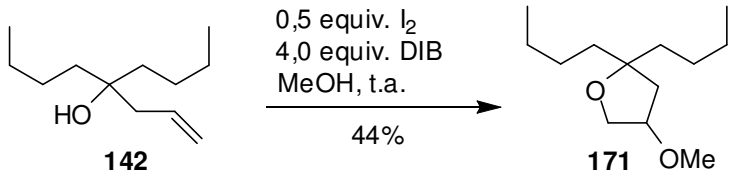
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,2, 18,4, 18,9, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 25,8, 26,1, 26,2, 34,3, 36,7, 38,8, 74,1, 83,9;

EM *m/z* (%): 223 ($M^{\bullet+}$ - I, 55), 205 (28), 171 (37), 123 (52), 109 (80), 95 (75);

EMAR [ESI(+)] calculado 373,10043 para $[C_{15}H_{27}IO + Na]^+$, encontrado 373,09988 (-1,5 ppm) e calculado 723,21109 para $[2 X C_{15}H_{27}IO + Na]^+$, encontrado 723,21054 (-0,8 ppm);

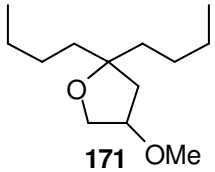
IV (filme): 947, 1445, 1468, 2847, 2928 cm^{-1}.

4.3.2.4.1.3. Reação de 5-alilnonan-5-ol 142 com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.1.1., utilizando 5-alilnonan-5-ol **142** (0,0461 g; 0,250 mmol), I_2 (0,032 g; 0,13 mmol) e DIB (0,161 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL). Mais duas adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em

intervalos de 19 e 25 h foram necessárias, obtendo-se em 3 dias, **171** (0,0235 g, 0,110 mmol, 44%) após purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em hexano).



171

2,2-Dibutil-4-metóxi-tetra-hidrofurano (**171**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,19-1,35 (m, 8H), 1,38-1,67 (m, 4H), 1,76 (dd, *J* = 3,5 e 13,3 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J* = 6,9 e 13,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 3,5 e 9,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 5,2 e 9,6 Hz, 1H), 3,98 (dddd, *J* = 3,5, 3,5, 5,2 e 6,9 Hz, 1H);

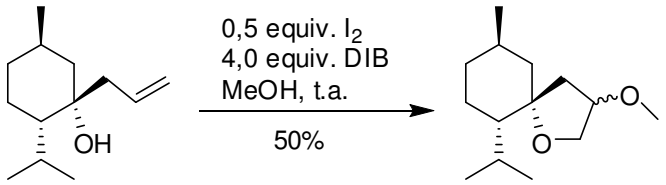
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 14,1, 23,3, 26,4, 26,6, 37,9, 38,1, 41,4, 56,9, 70,9, 81,9, 85,3;

EM *m/z* (%): 157 ($M^{\bullet+}$ - *n*-Bu, 100), 125 (80);

EMAR [ESI(+)] calculado 237,18305 para $[C_{13}H_{26}O_2 + Na]^+$, encontrado 237,18250 (-2,3 ppm) e calculado 451,37633 para $[2 \times C_{13}H_{26}O_2 + Na]^+$, encontrado 451,37578 (-1,2 ppm);

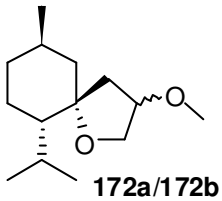
IV (filme): 1079, 1101, 1195, 1241, 1378, 1466, 1742, 2872, 2932 cm^{-1}.

4.3.2.4.1.4. Reação de (1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol (+)-146a com 4,0 equiv. de DIB e 0,50 equiv. de I_2.



(+)-146a **172a/172b** (7:3)

A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.1.1., utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol **(+)-146a** (0,049 g; 0,25 mmol), I_2 (0,032 g; 0,13 mmol) e DIB (0,161 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL). Mais duas adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em intervalos de 2 e 4 dias foram necessárias, obtendo-se em 7 dias, a mistura de **172a** (majoritário) e de **172b** (minoritário) na proporção de 7:3 (0,028 g, 0,13 mmol, 50%) após purificação por coluna cromatográfica (0 - 5% Et_2O em CH_2Cl_2).



172a/172b

(3-*RS*)-(4,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropil-3-metóxi-9-metil-1-oxa-espiro[4,5] decano (**172a** e **172b**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: (**172a**) 0,81-0,93 (m, 11H), 1,02-1,12 (m, 1H), 1,38-1,58 (m, 3H), 1,61-1,77 (m, 3H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,06-2,31 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,66-4,03 (m, 3H); (**172b**); 0,81-0,93 (m, 11H), 1,02-1,12 (m, 1H), 1,38-1,58 (m, 3H), 1,61-1,77 (m, 3H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,06-2,31 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,66-4,03 (m, 3H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: (**172a**) 18,1, 21,8, 22,3, 23,9, 26,4, 28,8, 35,0, 41,6, 48,5, 49,2, 57,2, 71,0, 81,3, 85,8; (**172b**) 18,1, 22,1, 22,3, 23,9, 25,9, 28,7, 35,1, 41,5, 47,6, 48,6, 56,6, 70,4, 81,4, 86,0;

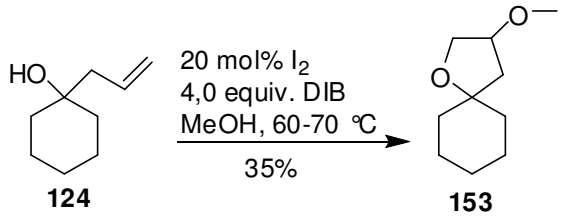
EM *m/z* (%): (**172a**) 226 ($M^{\bullet+}$, 7), 211 (5), 195 (5), 183 (4), 169 (10), 155 (11), 141 (100), 123 (7), 109 (47), 95 (8), (**172b**) 226 ($M^{\bullet+}$, 7^+), 211 (6), 195 (5), 183 (3), 169 (12), 155 (15), 141 (100), 123 (8), 109 (46), 95 (8);

EMAR [ESI(+)] calculado 249,18305 para $[C_{14}H_{26}O_2 + Na]^+$, encontrado 249,18250 (-2,2 ppm) e calculado 475,37633 para $[2 X C_{14}H_{26}O_2 + Na]^+$, encontrado 475,37578 (-1,2 ppm);

IV (KBr): 1063, 1090, 1114, 1139, 1365, 1456, 2867, 2927, 2951 cm^{-1}.

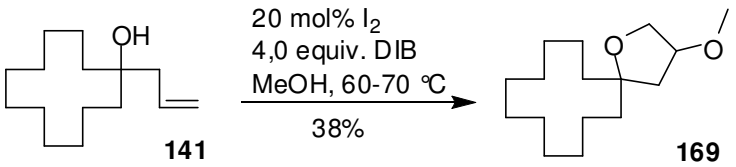
4.3.2.4.2. Reação dos alcoóis homoalílicos com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2.

4.3.2.4.2.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol 124 com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2 (Método Geral).



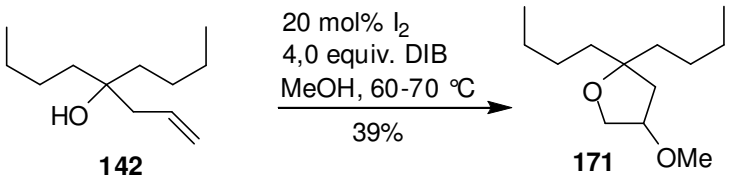
A uma solução de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., adicionou-se DIB (0,081 g; 0,25 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à 60-70 °C e acompanhada por TLC e teste em papel KI (3 dias). Mais três adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) após 21, 44 e 53 h foram necessárias. Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com AcOEt (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em pentano) produzindo **153** (0,015 g, 0,086 mmol, 35%).

4.3.2.4.2.2. Reação de 1-alil-ciclododecanol 141 com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2.



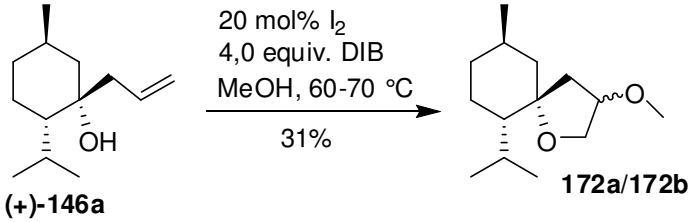
A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.2.1., utilizando 1-alil-ciclododecanol **141** (0,056 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,05 mmol) e DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) à 60-70 °C. Mais três adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol), após 7 h, 48 h e 80 h foram necessárias, obtendo-se em 6 dias, **169** (0,024 g, 0,094 mmol, 38%) após purificação por coluna cromatográfica flash (35% hexano em CH_2Cl_2, CH_2Cl_2, 5% Et_2O em CH_2Cl_2).

4.3.2.4.2.3. Reação de 4-butil-oct-1-en-4-ol 142 com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.2.1., utilizando 4-butil-oct-1-en-4-ol **142** (0,0461 g; 0,250 mmol), I_2 (0,013 g; 0,05 mmol) e DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) à 60-70 °C. Mais três adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol), após 20 h, 52 h e 72 h foram necessárias, obtendo-se em 4 dias, **171** (0,0207 g, 0,0966 mmol, 39%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexano).

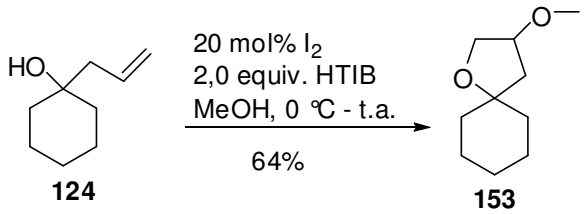
4.3.2.4.2.4. Reação de (+)-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol (+)-146a com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.2.1., utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol **(+)-146a** (0,049 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,05 mmol) e DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) à 60-70 °C. Mais três adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol), após 7 h, 49 h e 81 h foram necessárias, obtendo-se em 6 dias, a mistura de **172a** (majoritário) e **172b** (minoritário) na proporção de 3:2 (0,018 g, 0,078 mmol, 31%) após purificação por coluna cromatográfica flash (0 - 5% Et_2O em CH_2Cl_2).

4.3.2.5. Reação de alcoóis homoalílicos com HTIB e I_2.

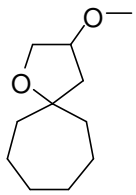
4.3.2.5.1. Reação de 1-alilciclo-hexanol 124 com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2 (Método Geral).



A uma solução de 1-alilciclo-hexanol **124** (0,035 g; 0,25 mmol) e I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) em MeOH (1,0 mL) à 0 °C, adicionou-se lentamente HTIB (0,196 g; 0,500 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 16 h à t.a. e acompanhada por TLC e teste em papel KI. Em seguida, foi adicionada solução de Na_2SO_3 10% (6 mL) e extraído com AcOEt (5 mL + 3 X 4 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (4 mL), seguido de solução saturada de NaCl (4 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash (10% - 20% Et_2O em pentano) produzindo **153** (0,027 g, 0,16 mmol, 64%).

4.3.2.5.2. Reação de 1-alil-ciclo-heptanol 140 com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.

A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-alil-ciclo-heptanol **140** (0,039 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,196 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., obtendo-se em 15 h, **173** (0,020 g, 0,11 mmol, 44%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% Et_2O em pentano).



173

3-Metóxi-1-oxa-espiro[4,6]undecano (**173**)

Óleo incolor;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,30-1,44 (m, 2H), 1,46-1,68 (m, 6H), 1,70-1,92 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,81 (ddd, *J* = 0,6, 3,3 e 9,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 5,0 e 9,8 Hz, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H);

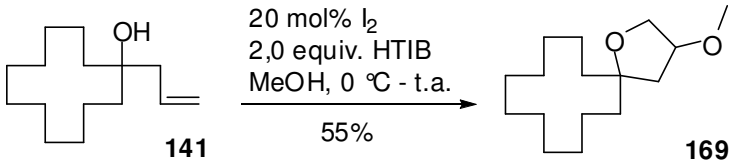
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 22,7, 29,11, 29,13, 40,3, 40,6, 44,2, 56,8, 70,6, 81,9, 86,2;

EM *m/z* (%): 184 ($M^{\bullet+}$, 35), 153 (48), 141 (73), 127 (100), 109 (25), 95 (89);

EMAR [ESI(+)] calculado 185,1536 para $[C_{11}H_{20}O_2 + H]^+$, encontrado 185,1535 (-0,5 ppm) e calculado 207,1356 para $[C_{11}H_{20}O_2 + Na]^+$, encontrado 207,1362 (2,9 ppm);

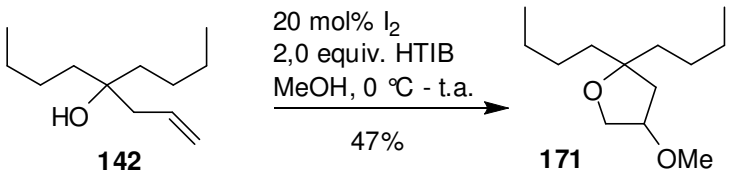
IV (filme): 1058, 1078, 1102, 1460, 2857, 2927 cm^{-1}.

4.3.2.5.3. Reação de 1-alil-ciclododecanol 141 com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



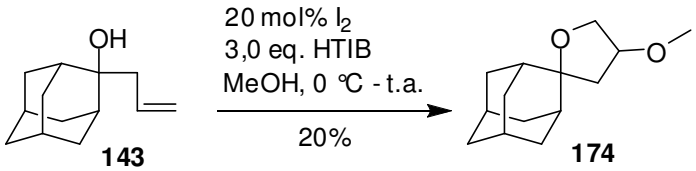
A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-alil-ciclododecanol **141** (0,056 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,196 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., obtendo-se em 22 h, **169** (0,035 g, 0,14 mmol, 55%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexano) como um óleo incolor.

4.3.2.5.4. Reação de 4-butil-oct-1-en-4-ol 142 com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.

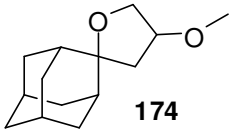


A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 4-butil-oct-1-en-4-ol **142** (0,046 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,196 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a., obtendo-se em 16 h, **171** (0,025 g, 0,12 mmol, 47%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% AcOEt em hexano) como um óleo incolor.

4.3.2.5.5. Reação de 1-adamantil-3-buten-1-ol 143 com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-adamantil-3-buten-1-ol **143** (0,048 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,294 g; 0,750 mmol) em MeOH (1 mL) à t.a., obtendo-se em 41 h, **174** (0,011 g, 0,050 mmol, 20%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% - 20% AcOEt em hexanos).



174

Di-hidro-4-metóxi-espiro[furan-2(3H),2'-triciclo[3,3,1,13,7]decano] (**174**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49-1,97 (m, 14H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,87-4,00 (m, 3H);

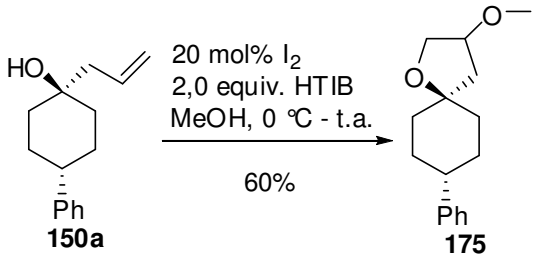
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 26,8, 27,2, 27,8, 33,2, 33,6, 35,4, 35,9, 36,8, 37,1, 37,7, 41,4, 56,8, 70,1, 82,0, 86,4;

EM *m/z* (%): 222 ($M^{\bullet+}$, 17), 192 (14), 175 (8), 160 (23), 91 (46), 79 (57), 41 (100);

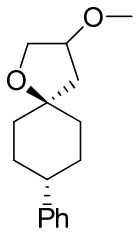
EMAR [ESI(+)] calculado 223,1693 para $[C_{14}H_{23}O_2 + H]^+$, encontrado 223,1690 (-1,3 ppm) e calculado 245,1512 para $[C_{14}H_{22}O_2 + Na]^+$, encontrado 245,1509 (-1,2 ppm);

IV (filme): 1099, 1108, 1452, 2853, 2905 cm^{-1}.

4.3.2.5.6. Reação de 1-alil-4-fenilciclo-hexanol 150a com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-alil-4-fenilciclo-hexanol **150a** (0,061 g; 0,282 mmol), HTIB (0,221 g; 0,563 mmol) e I_2 (0,014 g; 0,056 mmol) em MeOH (1 mL) à t.a., obtendo-se em 20 h, **175** (0,042 g, 0,17 mmol, 60%) após purificação por coluna cromatográfica flash (20% Et_2O em hexanos).



175

3-Metóxi-8-fenil-1-oxaespiro[4,5]decano (**175**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45-1,57 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 7H), 2,08 (ddd, *J* = 3,0, 5,9 e 13,6 Hz, 1H), 2,48 (tt, *J* = 3,5 e 12,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,86-3,96 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 4H);

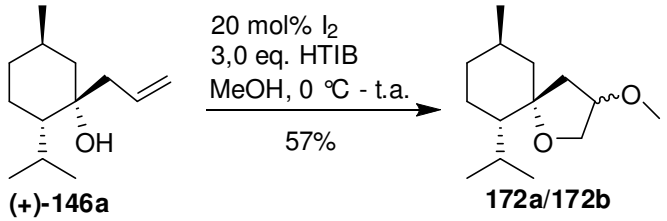
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,2, 30,4, 36,8, 37,1, 43,7, 44,5, 56,8, 70,9, 80,8, 81,7, 125,8, 126,9, 128,2, 147,3;

EM *m/z* (%): 246 ($M^{\bullet+}$, 2), 127 (100), 104 (17), 91 (22), 77 (10);

EMAR [ESI(+)] calculado 269,1512 para $[C_{16}H_{22}O_2 + Na]^+$, encontrado 269,1510 (-0,7 ppm);

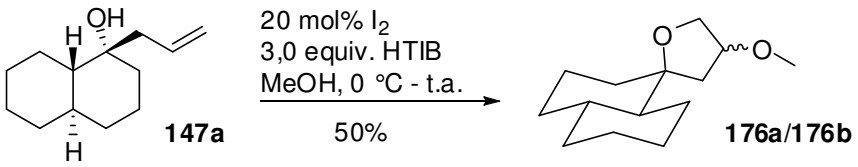
IV (filme): 533, 700, 756, 1046, 1072, 1095, 1108, 1441, 1493, 2858, 2927, 3027, 3060, 3083 cm^{-1}.

4.3.2.5.7. Reação de (+)-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol 146a com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.

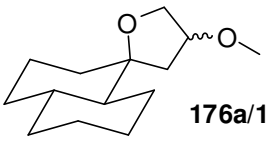


A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando (1*R*,2*S*,5*R*)-1-alil-2-isopropil-5-metil-ciclo-hexanol **(+)-146a** (0,049 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,294 g; 0,750 mmol) em MeOH (1 mL) à t.a., obtendo-se em 26 h, a mistura de **172a** e **172b** na proporção de 1:1 (0,032 g, 0,14 mmol, 57%) após purificação por coluna cromatográfica flash (0 - 5% Et_2O em CH_2Cl_2) como um óleo incolor.

4.3.2.5.8. Reação de 1-alildeca-hidronaftalen-1-ol 147a com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-alildeca-hidronaftalen-1-ol **147a** (0,049 g; 0,250 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,294 g; 0,750 mmol) em MeOH (1 mL) à t.a., obtendo-se em 45 h, a mistura de **176a** (majoritário) e **176b** (minoritário) na proporção de 2:1 (0,028 g, 0,13 mmol, 50%) após purificação por coluna cromatográfica flash (10% - 20% Et_2O em hexanos).



176a/176b

(±)-4-Metóxi-decahidro-2'H,3H-espiro[furan-2,1'-naftaleno] (**176a e 176b**)

Óleo incolor;

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: (**176a**) 0,89-0,97 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 6H), 1,51-1,81 (m, 6H), 1,89-2,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,74-3,95 (m, 3H); (**176b**) 0,89-0,97 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 6H), 1,51-1,81 (m, 6H), 1,89-2,25 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,74-3,95 (m, 3H);

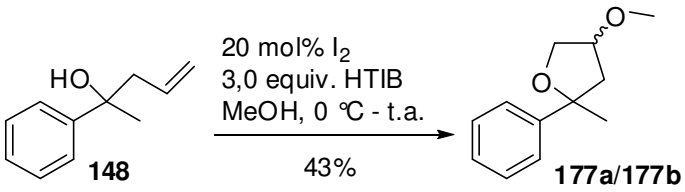
RMN de ^{13}C (MHz, $CDCl_3$) δ: (**176a**) 22,1, 25,6, 26,3, 26,9, 33,9, 34,8, 38,3, 39,1, 40,9, 50,2, 57,0, 71,9, 81,4, 83,8; (**176b**) 22,0, 25,4, 26,4, 26,9, 34,0, 35,0, 38,0, 38,6, 40,8, 49,4, 56,7, 71,1, 81,4, 83,9;

EM *m/z* (%): 224 ($M^{\bullet+}$, 8), 181 (50), 127 (41), 114 (22), 95 (52), 79 (41);

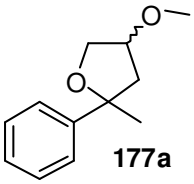
EMAR [ESI(+)] calculado 225,1849 para $[C_{14}H_{24}O_2 + H]^+$, encontrado 225,1848 (-0,4 ppm) e calculado 247,1669 para $[C_{14}H_{24}O_2 + Na]^+$, encontrado 247,1665 (-1,6 ppm);

IV (filme): 1066, 1097, 1122, 1447, 2850, 2927 cm^{-1}.

4.3.2.5.9. Reação de 2-fenil-pent-4-en-2-ol 148 com 3,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 2-fenil-pent-4-en-2-ol **148** (0,162 g; 1,00 mmol), I_2 (0,051 g; 0,20 mmol) e HTIB (1,177 g; 3,000 mmol) em MeOH (4 mL) obtendo-se em 4 dias, o isômero majoritário **177a** (0,048 g; 0,25 mmol, 25%) e o isômero minoritário **177b** (0,035 g; 0,18 mmol, 18%) após purificação por coluna cromatográfica flash (5% - 10% THF em hexanos).



(±)-4-Metóxi-2-metil-2-fenil-tetrahidro-furano (**177a**)

Óleo incolor;

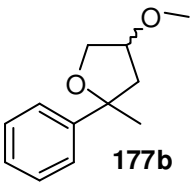
RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,59 (s, 3H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,46 (dd, *J* = 6,5 e 13,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,5, 45,4, 56,8, 71,6, 82,0, 84,3, 124,5, 126,5, 128,2, 147,8;

EM *m/z* (%): 177 ($M^{\bullet+}$ - CH_3, 100), 145 (38), 115 (20), 105 (48), 91 (20);

EMAR [ESI(+)] calculado 193,1229 para $[C_{12}H_{16}O_2 + H]^+$, encontrado 193,1225 (-2,1 ppm) e calculado 215,1048 para $[C_{12}H_{16}O_2 + Na]^+$, encontrado 215,1051 (1,4 ppm);

IV (filme): 703, 765, 1032, 1094, 1122, 1446, 1492, 2825, 2886, 2932, 2977, 3026, 3060, 3082 cm^{-1}.



(±)-4-Metóxi-2-metil-2-fenil-tetrahidro-furano (**177b**)

Óleo incolor;

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 2,23-2,38 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H);

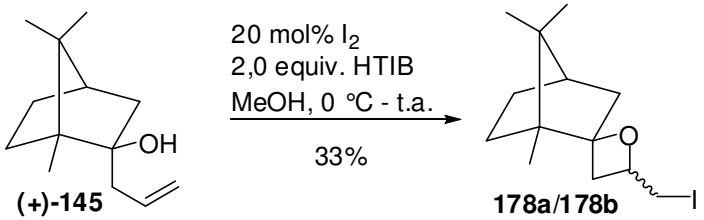
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 30,1, 45,2, 56,7, 71,7, 81,8, 84,1, 124,6, 126,3, 128,1, 147,6;

EM *m/z* (%): 177 ($M^{\bullet+}$ - CH_3,100), 145 (58), 115 (35), 105 (77), 91 (41);

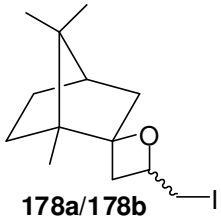
EMAR [ESI(+)] calculado 193,1229 para $[C_{12}H_{16}O_2 + H]^+$, encontrado 193,1220 (4,7 ppm) e calculado 215,1048 para $[C_{12}H_{16}O_2 + Na]^+$, encontrado 215,1046 (-0,9 ppm);

IV (filme): 701, 763, 1082, 1113, 1447, 1492, 2828, 2856, 2926, 2961, 3026, 3060, 3088 cm^{-1}.

4.3.2.5.10. Reação de (+)-(1*R*,2*R*)-2-*exo*-hidróxi-2-*endo*-alil-1,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1]heptano ((+)-145) com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1*R*,2*R*)-2-*exo*-hidróxi-2-*endo*-alil-1,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1]heptano **(+)-145** (0,049 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,196 g; 0,500 mmol) em MeOH (1,0 mL) à t.a.,, obtendo-se em 16 h, a mistura de **178a** (majoritário) e **178b** (minoritário) na proporção de 3:2 (0,026 g, 0,083 mmol, 33%) após purificação por coluna cromatográfica flash (5% AcOEt em hexano).



(2S, 4'R)-4'-(Iodometil)-1,7,7-trimetil-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-oxetana] e (2S, 4'S)-4'-(Iodometil)-1,7,7-trimetil-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-oxetana] (**178a** e **178b**)

Óleo incolor;

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (**178a**) 0,94 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 4H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 0,5H), 1,70-1,71 (m, 1H), 1,76 (dd, *J* = 3,7 e 13,3 Hz, 1H), 1,94 (ddd, *J* = 2,6, 4,2 e 9,6 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J* = 9,2 e 13,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 8,5 e 9,4 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 5,0 e 9,4 Hz, 0,5H), 4,21-4,31 (m, 1H); (**178b**) 0,93 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,03 e 1,05 (s, 4H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,68-1,69 (m, 1H), 2,04 (ddd, *J* = 1,7, 2,6, e 9,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 6,0 e 12,6Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 9,4 e 9,4 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 4,3 e 9,4 Hz, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H);

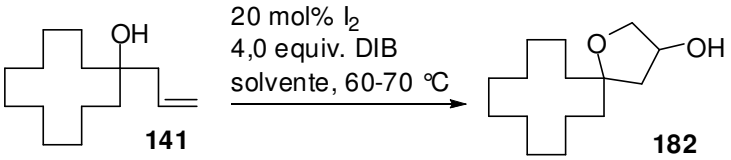
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ: (**178a**) 11,3, 16,3, 22,9, 23,5, 24,7, 26,4, 34,6, 39,0, 44,9, 50,3, 58,7, 78,3, 93,4; (**178b**) 11,9, 21,0, 23,0, 23,5, 24,7, 25,9, 36,6, 40,9, 46,3, 49,2, 60,0, 79,0, 92,6;

EMAR [ESI(+)] calculado 321,07098 para $[C_{13}H_{21}IO + H]^+$, encontrado 321,07127 (+0,9 ppm) e calculado 343,05293 para $[C_{13}H_{21}IO + Na]^+$, encontrado 343,05291 (-0,1 ppm);

IV (filme): 786, 1008, 1387, 1427, 1454, 2933, 2962, 2993 cm^{-1}.

4.3.2.6. Obtenção do derivado espiro-hidroxilado

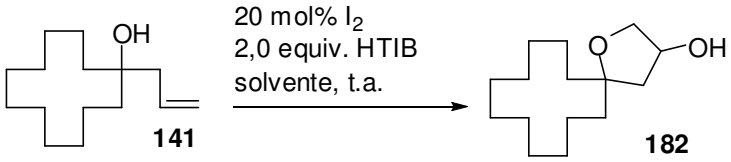
4.3.2.6.1. Reação de 1-alil-ciclododecanol 141 com 4,0 equiv. de DIB e 20 mol % de I_2 em água.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.4.2.1., utilizando 1-alil-ciclododecanol **141** (0,056 g; 0,25 mmol)), I_2 (0,013 g; 0,05 mmol) e DIB (0,081 g; 0,25 mmol) em MeOH/H_2O, em MeCN/H_2O e em *t*-BuOH/H_2O (1,0 mL) à 60-70 °C. Mais três adições de DIB (0,081 g; 0,25 mmol) foram necessárias, sendo em intervalos de 24 h em MeCN/H_2O e em *t*-BuOH/H_2O, enquanto em MeOH/H_2O as adições foram feitas após 22 h, 38 h, 114 h. Em seguida, obteve-se **182** por purificação por coluna cromatográfica flash (20% AcOEt em hexano), nos rendimentos descritos a seguir.

Solvente	Tempo	Rendimento
MeOH/H_2O 3:1 (2 mL)	5 dias	(0,010 g, 0,042 mmol, 17%) + (0,018 g, 0,072, 29%) metoxilado
MeCN/H_2O 10:1 (1 mL)	5 dias	(0,014 g, 0,059 mmol, 23%)
t-BuOH/H_2O 10:1 (1 mL)	8 dias	(0,011 g, 0,047 mmol, 18%)

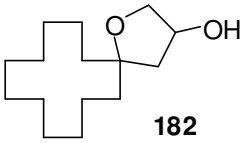
4.3.2.6.2. Reação de 1-alil-ciclododecanol 141 com 2,0 equiv. de HTIB e 20 mol% de I_2 em água.



A reação de ciclização foi realizada seguindo o procedimento geral 4.3.2.5.1., utilizando 1-alil-ciclododecanol **141** (0,056 g; 0,25 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e HTIB (0,196 g; 0,500 mmol) à t.a em MeCN/H_2O e à 45-50 °C em DME/H_2O e em *t*-BuOH/H_2O,

obtendo-se **182** após purificação por coluna cromatográfica flash (20% AcOEt em hexano) nos rendimentos descritos a seguir.

Solvente	Tempo	Rendimento
DME/H_2O 10:1 (1 mL)	1 dia	(0,0179 g, 0,0744 mmol, 30%)
MeCN/H_2O 4:1 (2,5 mL)	4 dias	(0,0202 g, 0,0840 mmol, 33%)
t-BuOH/H_2O 10:1 (1 mL)	8 dias	(0,0176 g, 0,0732 mmol, 29%)



182

1-Oxa-espiro[4,11]hexadecan-3-ol (**182**)

Óleo incolor;

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35 (s aparente, 18H + OH), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,72 (ddd, *J* = 1,1, 2,7 e 13,5 Hz, 1H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,95 (dd, *J* = 6,7 e 13,5 Hz, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 1,1, 2,7 e 9,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 4,7 e 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dddd, *J* = 2,7, 2,7, 4,7 e 6,7 Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,9, 20,1, 22,2, 22,5, 26,0, 26,4, 33,2, 34,1, 46,2, 73,2, 73,6, 85,9;

EM *m/z* (%): 240 ($M^{\bullet+}$, 24), 197 (23), 169 (37), 127 (58), 113 (100), 95 (46);

EMAR [ESI(+)] calculado 263,19870 para $[C_{15}H_{28}O_2 + Na]^+$, encontrado 263,19815 (-2,1 ppm) e calculado 503,40763 para $[2 \times C_{15}H_{28}O_2 + Na]^+$, encontrado 503,40708 (-1,1 ppm);

IV (filme): 1059, 1445, 1471, 1728, 2846, 2941, 3388 cm^{-1}.

4.4. Estudo do mecanismo de desproporção de DIB e de HTIB por IES-EM

DIB e HTIB são disponíveis comercialmente e foram usados como recebidos. A pureza do DIB foi confirmada por RMN, enquanto HTIB teve sua pureza confirmada por ponto de fusão (141,6-142,4 °C). Foi utilizada acetonitrila grau HPLC com 0,001% de H_2O.

Os espectros de massa de alta resolução e alguns espectros de IES-EM/EM dos compostos de iodo foram obtidos em um espectrômetro de massas híbrido UltrOTOF Q quadrupolo/tempo de vôo (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA) equipado com interface de ionspray. Os demais espectros de IES-EM/EM foram efetuados nos espectrômetros de massa Quattro LC quadrupolo/quadrupolo (Micromass. Manchester, UK).

Os espectros de fragmentação dos íons (EM/EM) foram promovidos por dissociação induzida por colisão do íon precursor selecionado usando N_2 como gás de colisão. As análises de IES-EM foram realizadas no modo positivo.

As amostras foram introduzidas utilizando uma bomba de seringa e microseringas Hamilton (Hamilton Co., Reno, NE). As análises de IES-EM foram realizadas no modo positivo.

A solução de DIB foi preparada dissolvendo-se DIB (1,5 mg, 0,0047 mmol) em acetonitrila (1 mL) cujo pH é 5. A solubilização foi promovida em banho de ultrassom à t.a. por 1 minuto. O pH da solução foi determinado utilizando papel indicador de pH universal. A solução de HTIB for preparada da mesma forma dissolvendo HTIB (1,5 mg, 0,0038 mmol).

Para comprovar a ocorrência da desproporção do DIB foi realizado um experimento controle, onde uma solução de DIB em acetonitrila foi deixada em repouso por 24 h, obtendo-se um sólido branco. A comparação direta do espectro de IV do sólido com uma amostra autêntica de $PhIO_2$, comprovou que os compostos eram idênticos, mostrando que a reação de desproporção do DIB estava realmente ocorrendo com o tempo.

Denominam-se soluções recém-preparadas ou frescas, aquelas que foram analisadas em no máximo 10 minutos.

5. Espectros

6. Referências

(1) Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.

(2) Yang, C. S.; Lambert, J. D.; Ju, J.; Lu, G.; Sang, S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *224*, 265.

(3) Davis, A. L.; Cai, Y.; Davies, A. P. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 549.

(4) Majetich, G.; Zou, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 81.

(5) Kelecom, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3603.

(6) Baba, M.; Nishimura, O.; Kanzaki, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Iizawa, Y.; Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Okonogi, K.; Ogawa, Y.; Meguro, K.; Fujino, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 5698.

(7) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603.

(8) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

(9) Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317.

(10) Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260.

(11) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251.

(12) Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478.

(13) Boontanonda, P.; Grigg, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 583.

(14) Kim, S.; Uh, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4325.

(15) Matsubara, Y.; Youzhu, Y.; Zhi, C.; Takekuma, S.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2578.

(16) Lenz, G. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5791.

(17) Farcasiu, D.; Schleyer, P. V. R.; Ledlie, D. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3455.

(18) Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *28*, 1827.

(19) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. D. *Synthesis* **1999**, 2001.

(20) Kim, S. G.; Uh, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3865.

(21) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.

(22) Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2009**, 1.

(23) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487.

(24) Felim, A.; Toussaint, A.; Philips, C. R.; Leca, D.; Vagstad, A.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 337.

(25) Çelik, M.; Alp, C.; Coskun, B.; Gültekin, M. S.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3659.

(26) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6159.

(27) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Molecules* **2005**, *10*, 217.

(28) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Dorigueto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.

(29) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
(30) Matveeva, E. D.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 595.
(31) Silva, L. F., Jr. *Molecules* **2006**, *11*, 421.
(32) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656.
(33) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893.
(34) Ochiai, M. In *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, 2003; Vol. 224; pp 5.
(35) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997.
(36) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.
(37) Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669.
(38) Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.
(39) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402.
(40) Schulze, A.; Giannis, A. *Synthesis* **2006**, 257.
(41) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244.
(42) Seyferth, D. *Org. Synth.* **1963**, *Coll. Vol. 4*, 258.
(43) Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672.
(44) Lee, M. Y.; Haseltine, J. N.; Smith, A. B.; Hochstrasser, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5044.
(45) Symmes, C.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1048.
(46) Vorogushin, A. V.; Predeus, A. V.; Wulff, W. D.; Hansen, H. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826.
(47) Ghatak, U. R.; Alam, S. K.; Ray, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1048.
(48) Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.
(49) Sweeley, C. C.; Bentley, R.; Makita, M.; Wells, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2497.
(50) Karimi, B.; Golshani, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7228.
(51) Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169.
(52) Desimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651.
(53) Bachler, V.; Mark, F. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2857.
(54) Whittaker, D.; Banthorpe, D. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 305.
(55) Lipkowitz, K. B.; Scarpone, S.; Mundy, B. P.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 486.
(56) Fedotova, O. V.; Kapitonova, E. V.; Reshetov, P. V.; Tsimbalenko, D. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 773.
(57) Quail, J. W.; Pandeya, S. N.; Dimmock, J. R. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, 1349.
(58) Fan, B. T.; Barbu, A.; Doucet, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1937.

(59) Schroder, H.; Netscher, T. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 701.

(60) Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141.

(61) Tarbell, D. S.; Wilson, H. F.; Ott, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 6263.

(62) Berrien, J. F.; Provot, O.; Mayrargue, J.; Coquillay, M.; Ciceron, L.; Gay, F.; Danis, M.; Robert, A.; Meunier, B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2859.

(63) D'Souza, A. M.; Paknikar, S. K.; Dev, V.; Beauchamp, P. S.; Kamat, S. P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 700.

(64) Karakasa, T.; Motoki, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4151.

(65) Banks, D. F. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243.

(66) Moriarty, R. M.; Penmasta, R.; Awasthi, A. K.; Prakash, I. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6124.

(67) Fukase, K.; Kinoshita, I.; Kanoh, T.; Nakai, Y.; Hasuoka, A.; Kusumoto, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3897.

(68) Harayama, Y.; Yoshida, M.; Kamimura, D.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 1764.

(69) Yadav, J. S.; Biswas, S. K.; Srinivas, R. *Synthesis* **2006**, 4237.

(70) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Ansary, I. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 472.

(71) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.

(72) Longo, L. S., Jr.; Bombonato, F. I.; Ferraz, H. M. C. *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 415.

(73) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.

(74) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

(75) Mehta, G.; Krishnamurthy, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1319.

(76) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183.

(77) Masson, I.; Race, E.; Pounder, F. E. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1669.

(78) Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Fujioka, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7365.

(79) Flowers, H. M. In *The Chemistry of the Hydroxyl Group*; Patai, S., Ed.; Ed. Wiley-Interscience: New York, 1971; Vol. 10/2; pp 1001.

(80) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2003**, 1031.

(81) Ménard, D.; St-Jacques, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1041.

(82) Moriarty, R. M.; Sultana, M.; Ku, Y. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 974.

(83) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175.

(84) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047.

(85) Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625.

(86) Kurti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379.

(87) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193.

(88) Lion, C. J.; Vasselin, D. A.; Schwalbe, C. H.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3996.

(89) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065.

(90) Kita, Y.; Egi, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Synthesis* **1999**, 885.

(91) Okuyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 12.

(92) Ochiai, M. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 5.

(93) Zhang, T.; Huang, X.; Xue, J.; Sun, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1290.

(94) Abramite, J. A.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2103.

(95) Tankard, M. H.; Whitehur.Js *Tetrahedron* **1974**, *30*, 451.

(96) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261.

(97) Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2301.

(98) Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711.

(99) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 332.

(100) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309.

(101) Brown, R. C. D.; Keily, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4496.

(102) Angle, S. R.; Chann, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1819.

(103) Kita, Y.; Nambu, H.; Ramesh, N. G.; Anilkumar, G.; Matsugi, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1157.

(104) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143.

(105) Togo, H.; Iida, S. *Synlett* **2006**, 2159.

(106) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354.

(107) Sawaguchi, M.; Hara, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 277.

(108) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

(109) Shao, Z. H.; Peng, F. Z.; Chen, J. B.; Wang, C. Y.; Huang, R.; Tu, Y. Q.; Li, L.; Zhang, H. B. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2031.

(110) Masamune, T.; Sato, S.; Abiko, A.; Ono, M.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, *53*, 2895.

(111) Nokami, J.; Ohga, M.; Nakamoto, H.; Matsubara, T.; Hussain, I.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.

(112) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *347*, 5.

(113) Bernaert, E.; Danneels, D.; Anteunis, M.; Verhegge, G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4127.

(114) Vanlaer, S.; De Borggraeve, W. M.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compernolle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2571.

(115) Hamann, H. J.; Wlosnewski, A.; Greco, T.; Liebscher, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2174.

(116) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1191.

(117) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.

(118) Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1699.

(119) Silva, L. F., Jr.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1017.

(120) Silva , L. F., Jr.; Lopes, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6023.

(121) Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Huple, D. B. *Synlett* **2005**, 2039.

(122) Gallos, J.; Varvoglis, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1999.

(123) Matveeva, E. D.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 595.

(124) Abo, T.; Sawaguchi, M.; Senboku, H.; Hara, S. *Molecules* **2005**, *10*, 183.

(125) Das, S.; Borah, R.; Devi, R. R.; Thakur, A. J. *Synlett* **2008**, 2741.

(126) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179.

(127) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271.

(128) Wirth, T. Oxidations and rearrangements, in *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T. Ed.; Springer-Verlag: Weinheim, **2003**; pp. 185-208.

(129) Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111.

(130) Ladziata, U.; Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2006**, *9*, 26.

(131) Matveeva, E. D.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 595.

(132) Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2009**, 1.

(133) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.

(134) Moriarty, R. M.; II, C. J. C.; II, J. W. K. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [Online (eEROS)]*; Paquete, L. A., Crich, D., Fuchs, P. L., Wipf, P., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.

(135) Koser, G. F. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [Online (eEROS)]*; Paquete, L. A., Crich, D., Fuchs, P. L., Wipf, P., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.

(136) Koser, G. F.; Wettach, R. H.; Troup, J. M.; Frenz, B. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3609.

(137) Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 89.

(138) Pohnert, G. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 731.

(139) Knight, D. W. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [Online (eEROS)]*; Paquete, L. A., Crich, D., Fuchs, P. L., Wipf, P., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.

(140) Ozanne, A.; Poységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903.

(141) Yusubov, M. S.; Chi, K. W.; Park, J. Y.; Karimov, R.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6305.

(142) Kazmierczak, P.; Skulski, L.; Kraszkiewicz, L. *Molecules* **2001**, *6*, 881.

(143) Koposov, A. Y.; Karimov, R. R.; Pronin, A. A.; Skrupskaya, T.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9912.

(144) Tohma, H.; Takizawa, S.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306.

(145) Tohma, H.; Maegawa, T.; Takizawa, S.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 328.

(146) Richter, H. W.; Cherry, B. R.; Zook, T. D.; Koser, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9614.

(147) Wilgerodt, C. *Ber.* **1892**, *25*, 3494.

(148) Zhdankin, V. V.; Koposov, A. E.; Smart, J. T.; Tykwinski, R. R.; McDonald, R.; Morales-Izquierdo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4095.

(149) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Shiro, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 75.

(150) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Shiro, M.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13006.

(151) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shiro, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2191.

(152) Cerioni, G.; Uccheddu, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 505.

(153) Fabris, D. *Mass Spectrometry Rev.* **2005**, *24*, 30.

(154) Santos, L. S.; Knaack, L.; Metzger, J. O. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *246*, 84.

(155) Marquez, C.; Metzger, J. O. *Chem. Commun.* **2006**, 1539.

(156) Lapis, A. A. M.; Neto, B. A. D.; Scholten, J. D.; Nachtigall, F. A.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6775.

(157) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Gonçalo, E. R. S.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 110.

(158) Qian, R.; Guo, H.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Ma, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4771.

(159) Markert, C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498.

(160) Sam, J. W.; Tang, X. J.; Magliozzo, R. S.; Peisach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1012.

(161) Li, Z.; Tang, Z. H.; Hu, X. X.; Xia, C. G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1210.

(162) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10153.

(163) Crotti, A. E. M.; Vessecchi, R.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 287.

(164) Schafer, M.; Drayss, M.; Springer, A.; Zacharias, P.; Meerholz, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5162.

(165) Togo, H.; Aoki, M.; Yokoyama, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8241.

(166) Togo, H.; Aoki, M.; Kuramochi, T.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2417.

(167) Muraki, T.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2441.

(168) Togo, H.; Hoshina, Y.; Muraki, T.; Nakayama, H.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5193.

(169) Silva, L. F., Jr. ; Lopes, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6023.

(170) Caldwell, R. A.; Hacobian, S. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 1.

(171) Ochiai, M.; Kida, M.; Sato, K.; Takino, T.; Goto, S.; Donkai, N.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1559.

(172) Hartmann, C.; Meyer, V. *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 426.

(173) Togo, H.; Aoki, M.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6559.

(174) Opitz, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 107.

(175) King, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 10.

(176) Cremlyn, R. J.; Saunders, D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *81*, 73.

(177) Varvoglis, A.; Academic Press: San Diego (CA), 1997.

(178) Schardt, B. C.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1563.

(179) Lancer, K. M.; Wiegand, G. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3360.

(180) Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Idetificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; 6ª ed.; LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.: Rio de Janeiro, 2000.

(181) Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1476.

(182) Hegedus, L. S.; Holden, M. S.; McKearin, J. M. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 48.

(183) *Purification of Laboratory Chemicals*; 2ª. ed.; Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R., Eds.; Pergamon: Inglaterra, 1980.

(184) Albrecht, U.; Langer, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4648.

(185) Ghatak, U. R.; Alam, S. K.; Ray, J. K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4598.

(186) Orton, W. L.; Mesch, K. A.; Quin, L. D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1979**, *5*, 349.

(187) Liu, L. Y.; Tang, L.; Yu, L.; Chang, W. X.; Li, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10930.

(188) Takahara, J. P.; Massuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577.

(189) Shen, K. H.; Yao, C. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3980.

(190) Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5909.

(191) Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827.

(192) Evans, R. D.; Magee, J. W.; Schauble, J. H. *Synthesis* **1988**, 862.

(193) Barks, J. M.; Weingarten, G. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3469.