

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

PAULO SCARASSATI FILHO

Ciclofuncionalizações utilizando
iodo/iodo(III)

Versão corrigida da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

18/02/2019

PAULO SCARASSATI FILHO

**Ciclofuncionalizações utilizando
iodo/iodo(III)**

*Tese apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Química (Química Orgânica)*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior (*in memoriam*)

Orientador: Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

S285c Scarassati, Paulo
Ciclofuncionalizações utilizando iodo/iodo(III) /
Paulo Scarassati. - São Paulo, 2019.
330 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.

Orientador: Baader, Josef Wilhelm

1. Ciclofuncionalização. 2. Iodo. 3. Iodo
hipervalente. I. T. II. Baader, Josef Wilhelm,
orientador.

Aos meus pais e à minha querida esposa

Agradecimentos

A sensação de dever cumprido que hoje sinto só pode ser desfrutada devido à presença de muitas pessoas que estiveram junto comigo nessa caminhada.

Primeiramente, agradeço ao Prof. Luiz Fernando, cujos ensinamentos ultrapassam as fronteiras da química e me moldaram profundamente em muitos outros aspectos.

Ao meu pai Paulo, que sempre foi e continuará sendo minha referência de força e persistência. À minha mãe Iara que sempre me incentivou a trilhar os caminhos mais altos do conhecimento.

À minha querida esposa Aline, não existem palavras que expressem toda a minha gratidão a você. Sem a sua presença nada disso seria possível. Obrigado!

A todos os amigos que passaram pelo grupo de pesquisa durante o meu doutorado, em especial: Eloisa, Nathália, Khan, Bruno, Juliana, pelo companheirismo e cumplicidade nos momentos delicados.

Ao Josef Willhelm Baader, por ter me acolhido na dificuldade e permitido a continuidade dos estudos.

Aos funcionários do IQ, especialmente aos amigos Joca e Janaína por toda a força para finalizar os meus estudos.

À FAPESP pela bolsa concedida.

Resumo	viii
1. Introdução	24
1.1. Compostos heterocíclicos	24
1.2. Ciclofuncionalização utilizando iodo.....	25
1.3. Ciclofuncionalização utilizando iodo hipervalente	30
2. Objetivos	34
3. Resultados e discussão.....	35
3.1. Preparação de substratos	35
3.1.1. Álcoois homoalílicos primários.....	35
3.1.2. Álcoois homoalílicos secundários.....	45
3.1.3. Outros substratos	48
3.2. Estudos mecanísticos	52
3.3. Método A: Ciclização com I ₂ /iodo(III)	58
3.3.1. Álcoois primários	58
3.3.2. Álcoois secundários	66
3.3.3. 4-Alquenóis.....	80
3.3.4. Ácidos carboxílicos	83
3.3.5. Sulfonamida homoalílica	89
3.4. Método B: Ciclização com I ₂ /iodo(III)/ <i>t</i> -BuOK.....	97
4. Conclusões.....	104
5. Parte Experimental	106
5.1. Preparação de álcoois homoalílicos primários	107

5.1.1.	3-bromo-2-fenilpropeno (19) ⁶⁰	107
5.1.2.	3-Fenilbut-3-en-1-ol (21a) ⁶¹	107
5.1.3.	2-Fenilbut-3-en-1-ol (21b) ^{26,61}	108
5.1.4.	<i>Cis</i> -1,4-diacetóxi-2-buteno (27).....	109
5.1.5.	2-Ciclohexilbut-3-en-1-il acetato (28) ²⁷	110
5.1.6.	2-Ciclohexilbut-3-en-1-ol (21c) ⁶³	111
5.1.7.	(2,2-Dibromo-1-metilciclopropil)benzeno (30d) ²⁹	111
5.1.8.	Buta-2,3-dien-2-ilbenzeno (31d) ³¹	112
5.1.9.	Preparação do catalisador (η^3 -allyl)Ru(CO) ₃ Br ³²	113
5.1.10.	2-Fenil-2-metilbut-3-en-1-ol (21d) ²⁹	114
5.1.11.	1,1-Dibromo-2,2-difenilciclopropano (30e) ²⁹	114
5.1.12.	2,2-Difenil-1,2,propadieno (31e) ³¹	115
5.1.13.	2-Fenil-2-metilbut-3-en-1-ol (21e) ²⁹	116
5.2.	Preparação de álcoois homoalílicos secundários.....	117
5.2.1.	1-Fenilbut-3-en-1-ol (33a) ⁶⁶	117
5.2.2.	1-Ciclohexilbut-3-en-1-ol (33b) ⁶⁷	118
5.2.3.	2,2-Dimetilhex-5-en-3-ol (33c) ⁶⁸	119
5.2.4.	Undec-1-en-4-ol (33d) ⁷⁰	119
5.2.5.	1-(4-Bromofenil)but-3-en-1-ol (33e) ⁶⁷	120
5.2.6.	1-(4-Fluorofenil)but-3-en-1-ol (33f) ⁶⁷	121
5.2.7.	1-(Furan-2-il)but-3-en-1-ol (33g) ⁷⁰	122
5.2.8.	2,2-Dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ol (33h) ⁷³	122
5.2.9.	1-(4-Nitrofenil)but-3-en-1-ol (33i) ⁷⁵	123
5.2.10.	1-(4-Metóxfenil)but-3-en-1-ol (33j) ⁶⁷	124
5.3.	Preparação de outros substratos insaturados.....	125

5.3.1.	2-Alilóxi-1,4-naftoquinona (35) ⁷⁶	125
5.3.2.	3-Alil-lausona (37a) ⁷⁶	126
5.3.3.	Ácido 4-Fenilpent-4-enóico (41a) ⁷⁹	126
5.3.4.	4-Metil- <i>N</i> -(1-fenilbut-3-enil)benzenesulfonamida (44) ³⁵	127
5.4.	Estudos mecanísticos.....	128
5.5.	Procedimentos de ciclização.....	131
5.5.1.	Ciclização de álcoois primários.....	132
5.5.2.	Ciclização de álcoois homoalílicos secundários.....	137
5.5.3.	Ciclização de sulfonamidas homoalílicas.....	153
5.5.4.	Estudos visando a ciclização de outros substratos insaturados.....	158
6.	Referências.....	163
7.	Súmula Curricular.....	168
8.	Espectros de RMN.....	171

Resumo

Scarassati, P. **“Ciclofuncionalizações utilizando iodo/iodo(III)”**. 2019 (330 p.) Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Na primeira parte da tese são apresentados os resultados referentes aos estudos mecanísticos da reação de ciclização de álcoois homoalílicos com o sistema iodo/iodo(III). Os experimentos demonstraram que essa reação ocorre pela intermediação de espécies eletrofílicas hipiodídicas e que apenas um intermediário acíclico contribui efetivamente para a formação do produto desejado.

Na segunda parte da tese são discutidos os resultados obtidos na ciclização com iodo/iodo(III) para uma série de substratos insaturados. Essa metodologia mostrou-se versátil, permitindo que uma grande variedade de derivados tetra-hidrofurânicos metóxi-substituídos pudessem ser obtidos a partir de álcoois primários e secundários. Em todas as reações uma mistura de diastereoisômeros *cis/trans* foi obtida em rendimentos moderados.

Aplicando-se esse método a 4-alquenóis e ácidos carboxílicos insaturados, apenas produtos análogos aos obtidos em protocolos clássicos de ciclização eletrofílica puderam ser acessados. Nesses casos, devido a uma limitação dos substratos, a ciclização ocorre exclusivamente pelo ataque intramolecular da hidroxila/carboxila levando à formação do anel de cinco membros.

Submetendo sulfonamidas homoalílicas ao sistema iodo/iodo(III) produtos de co-iodação foram isolados. Pirrolidinas metóxi-substituídas foram obtidas empregando-se

t-BuOK como base para promover a ciclização. Esse método se mostrou efetivo no caso de substratos suscetíveis à migração, contendo grupos arila na ligação dupla e também foi aplicado com sucesso para os álcoois homoalílicos primários e secundários, o que permitiu obter em alguns casos os tetra-hidrofuranos em rendimentos maiores do que no método convencional.

Palavras-chave: ciclofuncionalização, iodo, iodo hipervalente, álcool homoalílico, ciclização, hipiodito.

Abstract

Scarassati, P. **“Cyclofunctionalization using iodine/iodine(III)”**. 2019. (330 p.) PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil.

In the first part of the thesis are presented the results regarding the mechanistic studies of the cyclization reaction of homoallyl alcohols with the iodine/iodine(III) system. The experiments demonstrated that this reaction occurs through the intermediation of hypoiodidic electrophilic species and that only an acyclic intermediate effectively contributes to the formation of the desired product.

In the second part of the thesis the results obtained in the cyclization with iodine/iodine(III) for a series of unsaturated substrates are discussed. This methodology proved to be versatile, allowing a large variety of methoxy-substituted tetrahydrofuran derivatives to be obtained from primary and secondary alcohols. In all reactions a mixture of *cis/trans* diastereoisomers was obtained in moderate yields.

Applying this method to 4-alkenols and unsaturated carboxylic acids, only products analogous to those obtained in classical electrophilic cyclization protocols could be accessed. In these cases, due to a limitation of the substrates, the cyclization occurs exclusively by the intramolecular hydroxyl/carboxyl attack leading to the formation of the five-membered ring.

Subjecting homoallyl sulfonamides to the iodine/iodine(III) system co-iodination products were isolated. Methoxy-substituted pyrrolidines were obtained using *t*-BuOK as a base to promote cyclization. This method proved to be effective in the case of

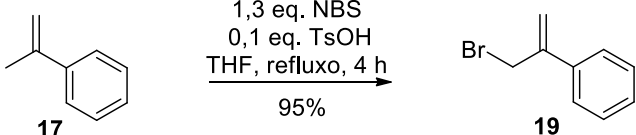
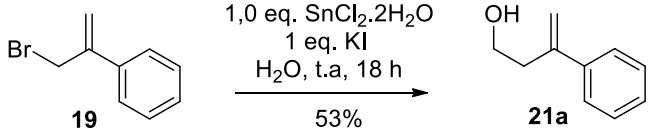
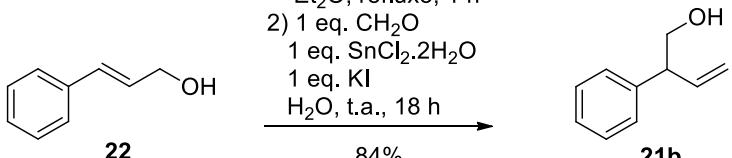
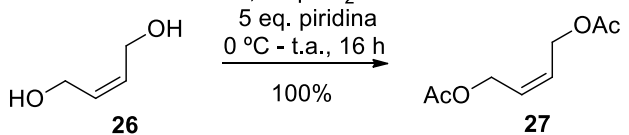
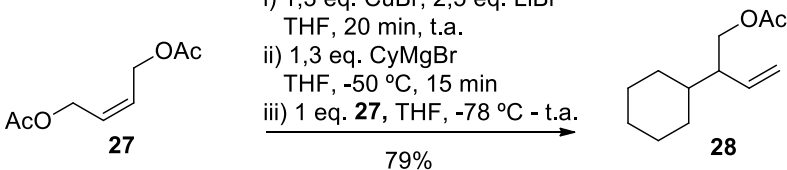
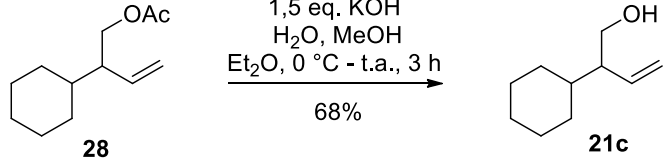
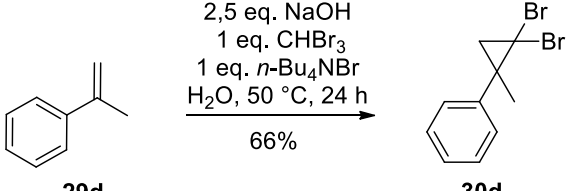
substrates susceptible to migration, containing aryl groups in the double bond and was also successfully applied to the primary and secondary homoallyl alcohols, which in some cases allowed the tetrahydrofurans to be obtained in higher yields than in the conventional method.


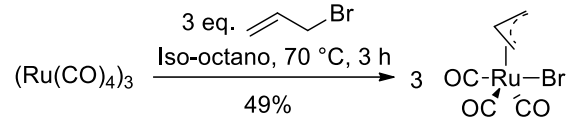
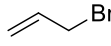
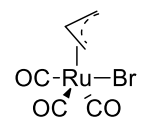
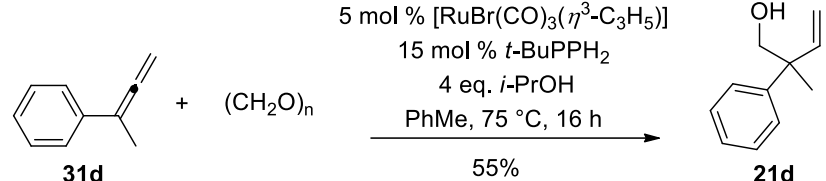
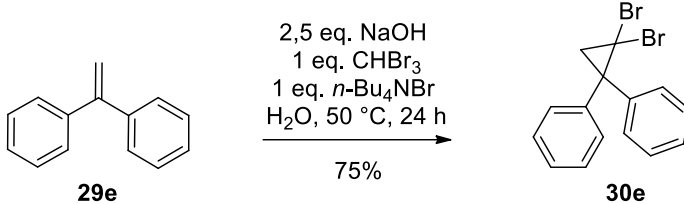
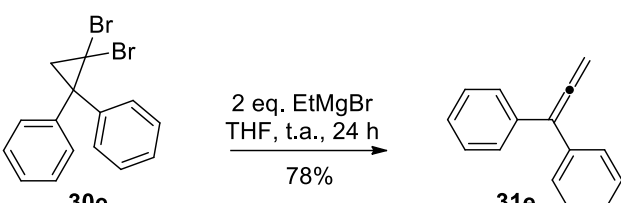
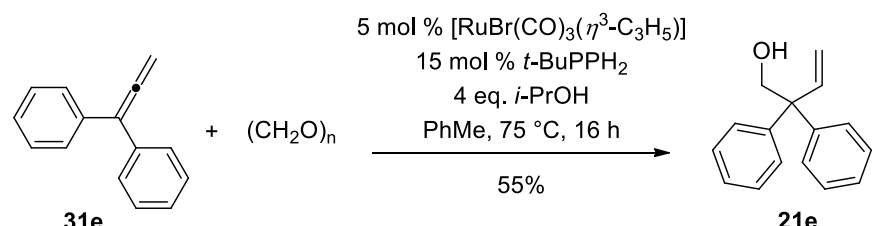
Keywords: Cyclofunctionalization, iodine, hypervalent iodine, homoallyl alcohol, cyclization, hypoiodite.

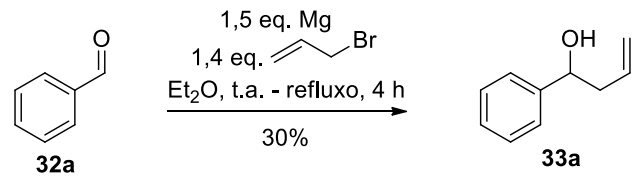
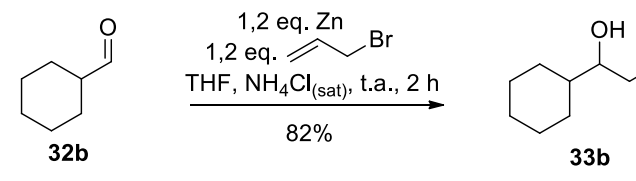
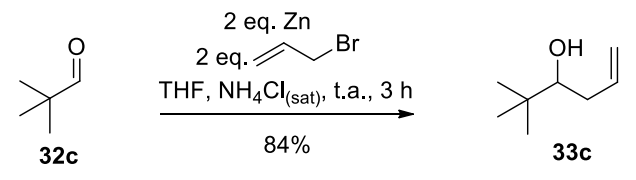
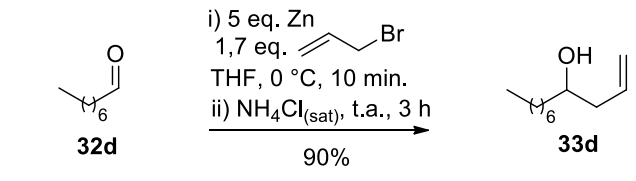
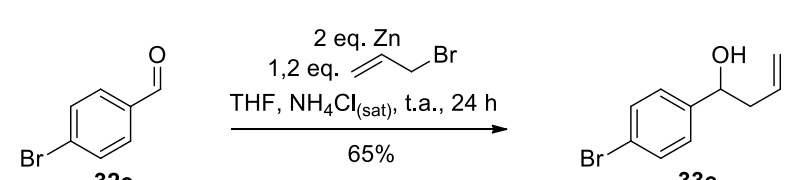
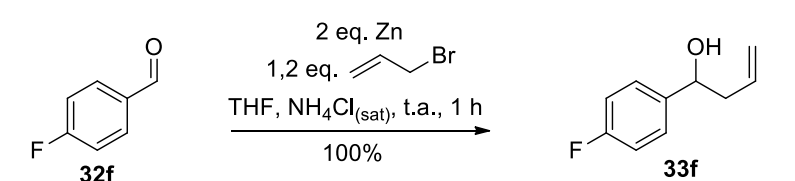
Lista de abreviaturas e siglas

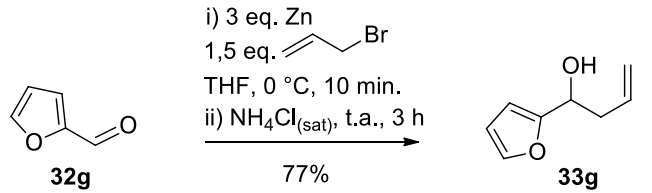
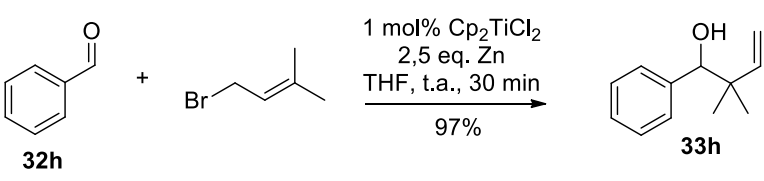
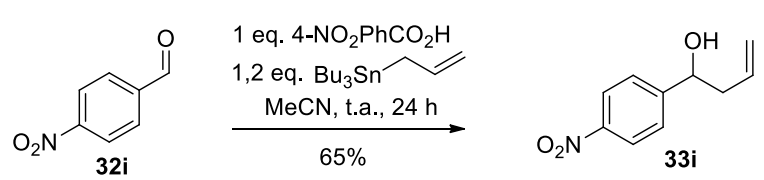
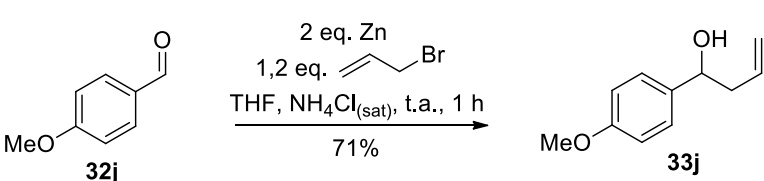
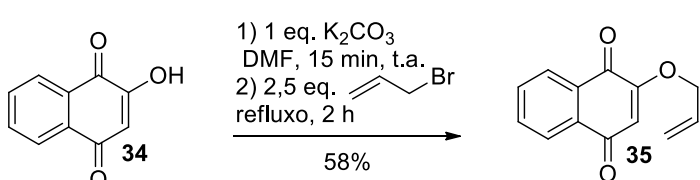
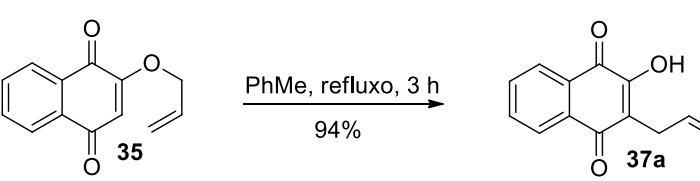
Ac	Acetato
CCD	Cromatografia de camada delgada
DIB	(Diacetóxiiodo)benzeno
DIT	Difluoriodotolueno
DMAP	4- <i>N-N</i> -Dimetilaminopiridina
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
HTIB	Hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno
IES	Ionização por <i>Electron Spray</i>
<i>m</i>CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear overhauser
RMN	Ressonância magnética nuclear
S_N1	Substituição nucleofílica unimolecular
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
THF	Tetra-hidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente
Ts	Tosila

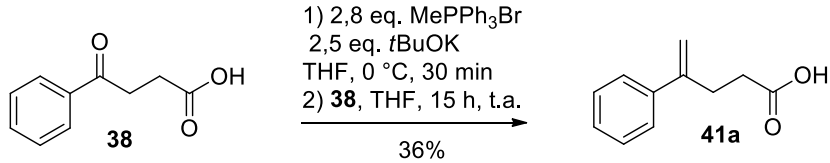
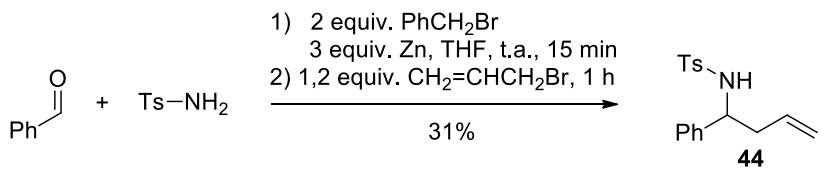
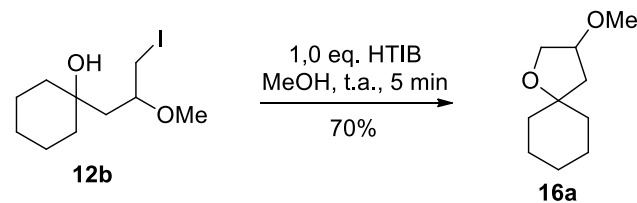
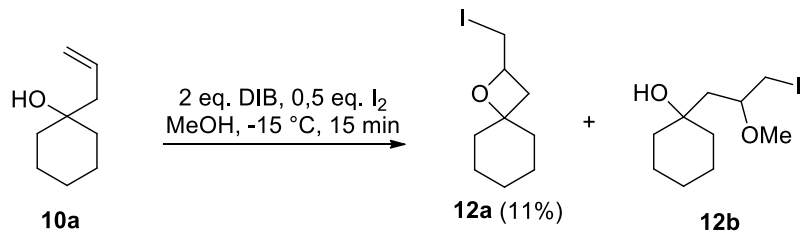
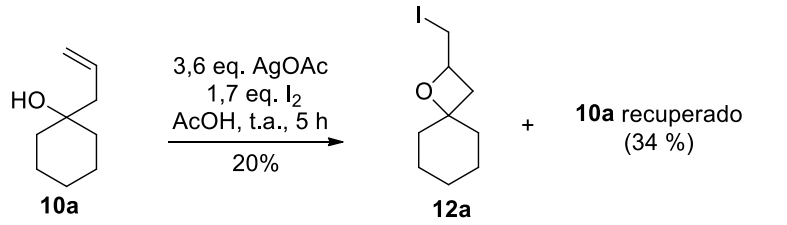
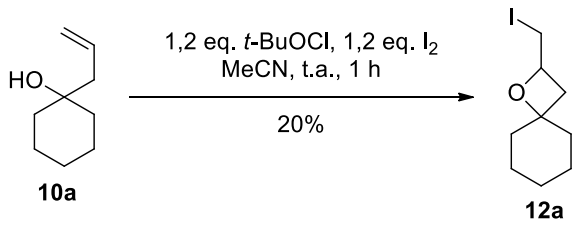
Lista das reações descritas

Entrada	Reação efetuada	Página
1	 <p>1,3 eq. NBS 0,1 eq. TsOH THF, refluxo, 4 h 95%</p>	107 (103)
2	 <p>1 eq. CH₂O 1,0 eq. SnCl₂.2H₂O 1 eq. KI H₂O, t.a., 18 h 53%</p>	107 (174-175)
3	 <p>1) 0,4 eq. PBr₃ Et₂O, refluxo, 1 h 2) 1 eq. CH₂O 1 eq. SnCl₂.2H₂O 1 eq. KI H₂O, t.a., 18 h 84% (após 2 etapas)</p>	108 (176-177)
4	 <p>2,5 eq. Ac₂O 5 eq. piridina 0 °C - t.a., 16 h 100%</p>	109 (178-179)
5	 <p>i) 1,3 eq. CuBr, 2,5 eq. LiBr THF, 20 min, t.a. ii) 1,3 eq. CyMgBr THF, -50 °C, 15 min iii) 1 eq. 27, THF, -78 °C - t.a. 79%</p>	110 (180-181)
6	 <p>1,5 eq. KOH H₂O, MeOH Et₂O, 0 °C - t.a., 3 h 68%</p>	111 (182-183)
7	 <p>2,5 eq. NaOH 1 eq. CHBr₃ 1 eq. <i>n</i>-Bu₄NBr H₂O, 50 °C, 24 h 66%</p>	111 (184-185)

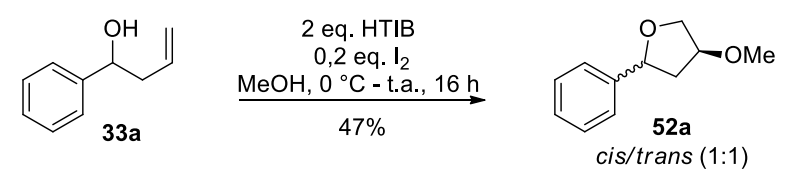
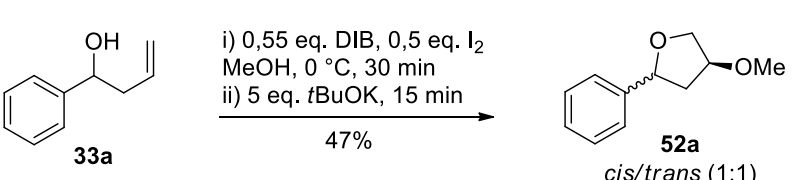
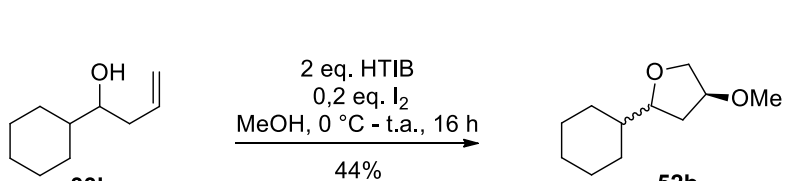
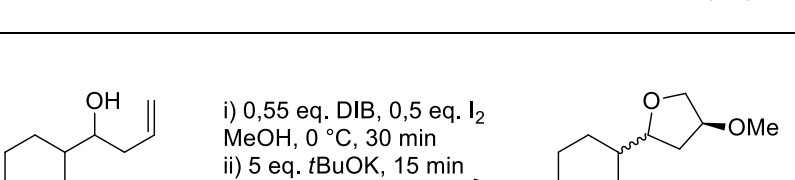
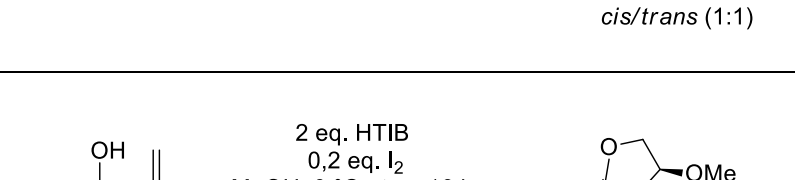
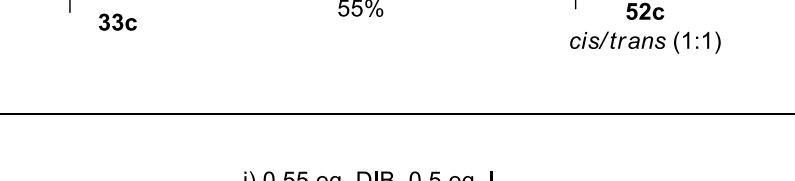
Entrada	Reação efetuada	Página
8	 <p>2 eq. EtMgBr THF, t.a., 24 h 67%</p> <p>30d 31d</p>	112 (186-187)
9	 <p>3 eq.  (Ru(CO)₄)₃ Iso-octano, 70 °C, 3 h 49%</p> <p>3 </p>	113 (188)
10	 <p>5 mol % [RuBr(CO)₃(η^3-C₃H₅)] 15 mol % <i>t</i>-BuPPH₂ 4 eq. <i>i</i>-PrOH PhMe, 75 °C, 16 h 55%</p> <p>31d + (CH₂O)_n 21d</p>	114 (189-190)
11	 <p>2,5 eq. NaOH 1 eq. CHBr₃ 1 eq. <i>n</i>-Bu₄NBr H₂O, 50 °C, 24 h 75%</p> <p>29e 30e</p>	114 (191-192)
12	 <p>2 eq. EtMgBr THF, t.a., 24 h 78%</p> <p>30e 31e</p>	115 (193-194)
13	 <p>5 mol % [RuBr(CO)₃(η^3-C₃H₅)] 15 mol % <i>t</i>-BuPPH₂ 4 eq. <i>i</i>-PrOH PhMe, 75 °C, 16 h 55%</p> <p>31e + (CH₂O)_n 21e</p>	116 (195-196)

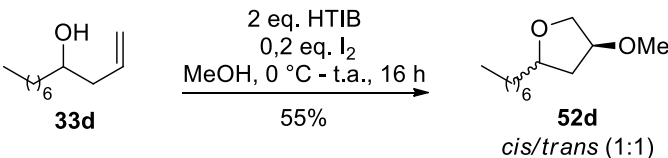
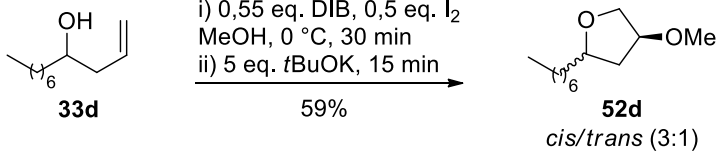
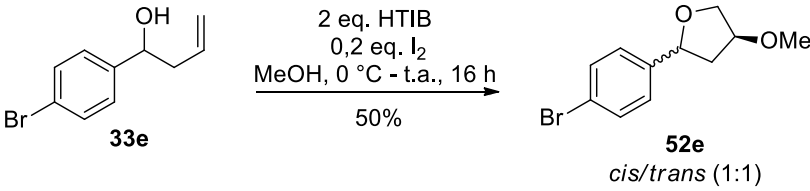
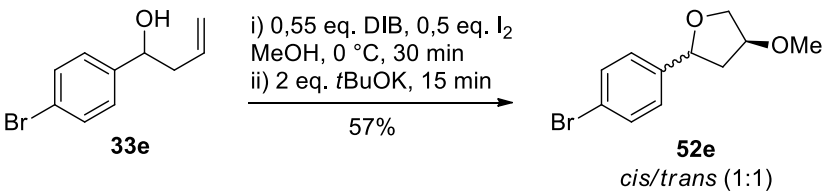
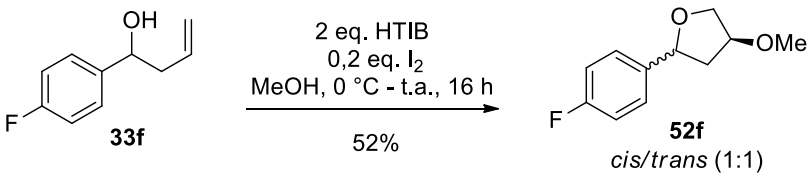
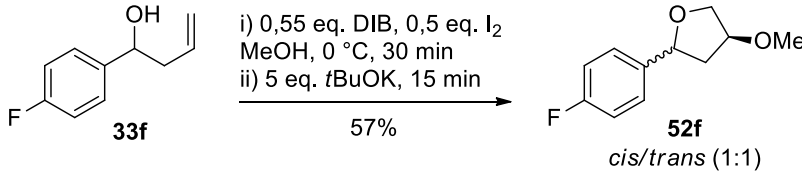
Entrada	Reação efetuada	Página
14	 <p>1,5 eq. Mg 1,4 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ Et_2O, t.a. - refluxo, 4 h 30%</p>	117 (197-198)
15	 <p>1,2 eq. Zn 1,2 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ THF, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, t.a., 2 h 82%</p>	118 (199-200)
16	 <p>2 eq. Zn 2 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ THF, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, t.a., 3 h 84%</p>	119 (201-202)
17	 <p>i) 5 eq. Zn 1,7 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ THF, 0 °C, 10 min. ii) $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, t.a., 3 h 90%</p>	119 (203-204)
18	 <p>2 eq. Zn 1,2 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ THF, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, t.a., 24 h 65%</p>	120 (205-206)
19	 <p>2 eq. Zn 1,2 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ THF, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, t.a., 1 h 100%</p>	121 (207-208)

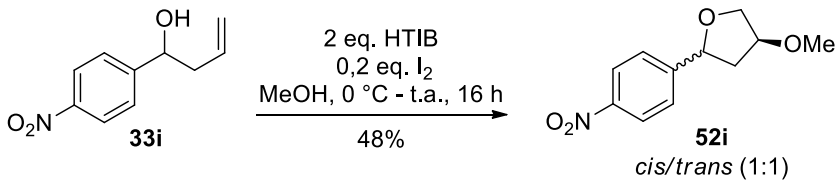
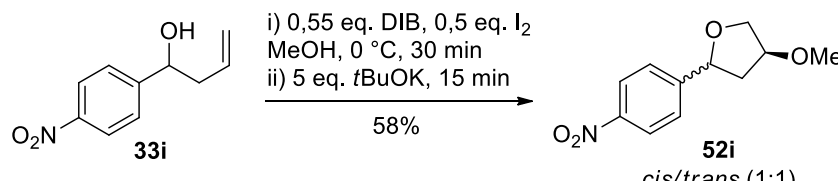
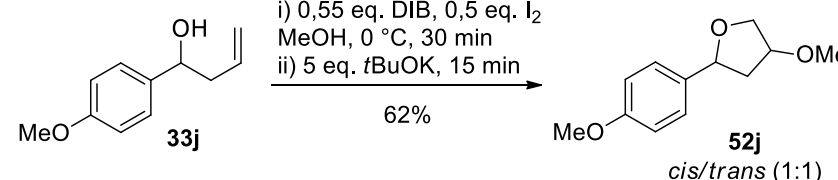
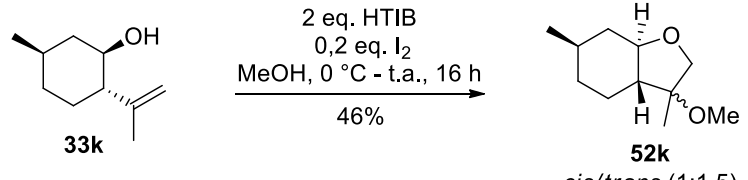
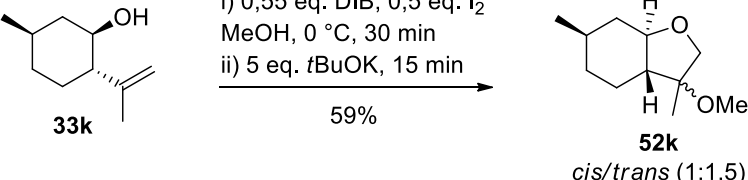
Entrada	Reação efetuada	Página
20	 <p>i) 3 eq. Zn 1,5 eq. <chem>BrC=CC</chem> THF, 0 °C, 10 min. ii) <chem>NH4Cl</chem>(sat), t.a., 3 h 77%</p>	122 (209-210)
21	 <p>1 mol% <chem>Cp2TiCl2</chem> 2,5 eq. Zn THF, t.a., 30 min 97%</p>	122 (211)
22	 <p>1 eq. 4-NO₂PhCO₂H 1,2 eq. <chem>Bu3SnC=CC</chem> MeCN, t.a., 24 h 65%</p>	123 (212-213)
23	 <p>2 eq. Zn 1,2 eq. <chem>BrC=CC</chem> THF, <chem>NH4Cl</chem>(sat), t.a., 1 h 71%</p>	124 (214-215)
24	 <p>1) 1 eq. K₂CO₃ DMF, 15 min, t.a. 2) 2,5 eq. <chem>BrC=CC</chem> refluxo, 2 h 58%</p>	125 (216)
25	 <p>PhMe, refluxo, 3 h 94%</p>	126 (217)

Entrada	Reação efetuada	Página
26	 <p>1) 2,8 eq. MePPh₃Br 2,5 eq. tBuOK THF, 0 °C, 30 min 2) 38, THF, 15 h, t.a. 36%</p>	126 (218-219)
27	 <p>1) 2 equiv. PhCH₂Br 3 equiv. Zn, THF, t.a., 15 min 2) 1,2 equiv. CH₂=CHCH₂Br, 1 h 31%</p>	127 (220-221)
28	 <p>1,0 eq. HTIB MeOH, t.a., 5 min 70%</p>	128 (222)
29	 <p>2 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, -15 °C, 15 min</p> <p>12a (11%) + 12b</p>	129 (223-226)
30	 <p>3,6 eq. AgOAc 1,7 eq. I₂ AcOH, t.a., 5 h 20%</p> <p>12a + 10a recuperado (34 %)</p>	129 (223-224)
31	 <p>1,2 eq. t-BuOCl, 1,2 eq. I₂ MeCN, t.a., 1 h 20%</p> <p>12a</p>	130 (223-224)

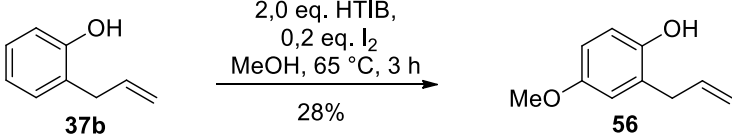
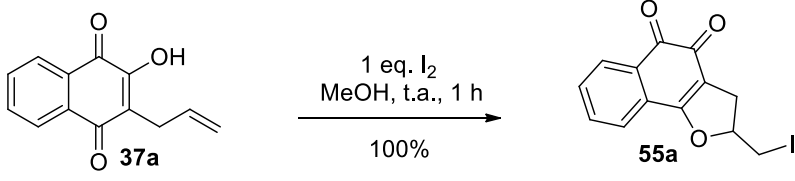
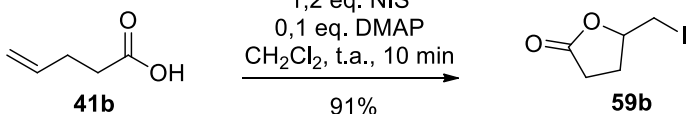
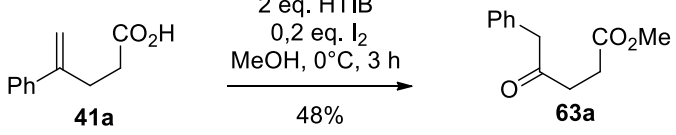
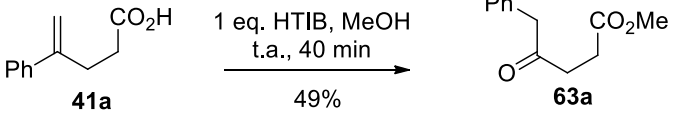
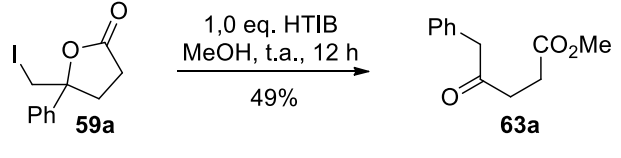
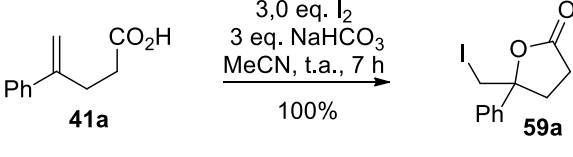
Entrada	Reação efetuada	Página
32	<p>21a $\xrightarrow[0\text{ }^{\circ}\text{C} - \text{t.a.}, 3\text{ h}]{2\text{ eq. HTIB}, 0,2\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}}$ 47a (13%) + 48a (36%)</p>	132 (227-231)
33	<p>21a $\xrightarrow[83\%]{3\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}, \text{t.a.}, 3\text{ h}}$ 72a $\xrightarrow[67\%]{4\text{ eq. tBuOK}, \text{THF}, \text{t.a.}, 5\text{ h}}$ 47a</p>	133 (232-237)
34	<p>21b $\xrightarrow[35\%]{2\text{ eq. HTIB}, 0,2\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}, 0\text{ }^{\circ}\text{C} - \text{t.a.}, 16\text{ h}}$ 47b <i>cis/trans</i> (1:3)</p>	134 (238-243)
35	<p>21b $\xrightarrow[43\%]{\text{i) } 0,55\text{ eq. DIB}, 0,5\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}, 0\text{ }^{\circ}\text{C}, 30\text{ min}; \text{ii) } 5\text{ eq. tBuOK}, 15\text{ min}}$ 47b <i>cis/trans</i>-(1:3)</p>	134 (238-243)
36	<p>21c $\xrightarrow[52\%]{2\text{ eq. HTIB}, 0,2\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}, 0\text{ }^{\circ}\text{C} - \text{t.a.}, 16\text{ h}}$ 47c <i>cis/trans</i> (1:2,3)</p>	136 (244-246)
37	<p>21c $\xrightarrow[38\%]{\text{i) } 0,55\text{ eq. DIB}, 0,5\text{ eq. I}_2, \text{MeOH}, 0\text{ }^{\circ}\text{C}, 30\text{ min}; \text{ii) } 5\text{ eq. t-BuOK}, 15\text{ min}}$ 47c <i>cis/trans</i> (1:2,3)</p>	136 (244-246)

Entrada	Reação efetuada	Página
38	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 47%</p> <p>52a <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	137 (247-252)
39	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 47%</p> <p>52a <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	137 (247-252)
40	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 44%</p> <p>52b <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	139 (253-258)
41	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 52%</p> <p>52b <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	139 (253-258)
42	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 55%</p> <p>52c <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	140 (259-261)
43	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 54%</p> <p>52c <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	141 (259-261)

Entrada	Reação efetuada	Página
44	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 55%</p> <p>52d <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	142 (262-264)
45	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 59%</p> <p>52d <i>cis/trans</i> (3:1)</p>	142 (262-264)
46	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 50%</p> <p>52e <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	143 (265-270)
47	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 2 eq. tBuOK, 15 min 57%</p> <p>52e <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	143 (265-270)
48	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 52%</p> <p>52f <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	145 (271-276)
49	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 57%</p> <p>52f <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	145 (271-276)

Entrada	Reação efetuada	Página
50	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 48%</p> <p>52i <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	146 (277-282)
51	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 58%</p> <p>52i <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	147 (277-282)
52	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 62%</p> <p>52j <i>cis/trans</i> (1:1)</p>	148 (283-288)
53	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h 46%</p> <p>52k <i>cis/trans</i> (1:1,5)</p>	150 (289-294)
54	 <p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. tBuOK, 15 min 59%</p> <p>52k <i>cis/trans</i> (1:1,5)</p>	150 (289-294)

Entrada	Reação efetuada	Página
55	<p> <chem>CC(C)(O)C=Cc1ccccc1</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH, } 0\text{ }^\circ\text{C} - \text{t.a., } 16\text{ h}]{2\text{ eq. HTIB, } 0,2\text{ eq. I}_2}$ <chem>CC(C)(O)C(I)C1OC1</chem> </p> <p> 33h 11% 54h <i>cis/trans</i> (1:1,5) </p>	151 (295-297)
56	<p> <chem>CC(C=C)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH, t.a. } 24\text{ h}]{20\text{ equiv. de HTIB, } 2\text{ equiv. de I}_2}$ <chem>CC(C)C(OC)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> </p> <p> 44a 42% 67a <i>cis/trans</i> (1:1) </p>	153 (298-303)
57	<p> <chem>CC(C=C)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> $\xrightarrow[\text{MeCN:MeOH (3:1), } 0\text{ }^\circ\text{C, } 30\text{ min}]{\text{i) } 0,55\text{ eq. DIB, } 0,5\text{ eq. I}_2}$ $\xrightarrow[\text{15 min}]{\text{ii) } 5\text{ eq. } t\text{-BuOK}}$ <chem>CC(C)C(OC)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> </p> <p> 44a 51% 67a <i>cis/trans</i> (1:1) </p>	153 (298-303)
58	<p> <chem>CC(C=C)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH, } 0\text{ }^\circ\text{C, } 30\text{ min}]{1,1\text{ eq. DIB, } 0,5\text{ eq. I}_2}$ </p> <p> 44a 24% cis-66a 22% trans-66a + 11% 68a' 19% 68a'' </p>	154 (304-315)
59	<p> <chem>CC(C)C(OC)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH, t.a., } 4\text{ dias}]{4\text{ eq. HTIB}}$ <chem>CC(C)C(OC)C(NC(=O)c1ccc(C)cc1)c2ccccc2</chem> </p> <p> trans-66a 82% trans-67a </p>	156 (298-303)
60	<p> <chem>CC(C)C=C1C(C)C(C1)N(C(=O)c2ccc(C)cc2)C</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH, t.a., } 5\text{ min}]{\text{i) } 0,5\text{ eq. I}_2, 1\text{ eq. DIB}}$ $\xrightarrow[\text{5 min}]{\text{ii) } 5\text{ eq. } t\text{-BuOK}}$ </p> <p> 44b 43% 67b + 19% 71b </p>	157 (316-321)

Entrada	Reação efetuada	Página
61	 <p>2,0 eq. HTIB, 0,2 eq. I₂ MeOH, 65 °C, 3 h 28%</p>	158 (322-323)
62	 <p>1 eq. I₂ MeOH, t.a., 1 h 100%</p>	158 (324)
63	 <p>1,2 eq. NIS 0,1 eq. DMAP CH₂Cl₂, t.a., 10 min 91%</p>	159 (325-326)
64	 <p>2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 3 h 48%</p>	160 (327-328)
65	 <p>1 eq. HTIB, MeOH t.a., 40 min 49%</p>	160 (327-328)
66	 <p>1,0 eq. HTIB MeOH, t.a., 12 h 49%</p>	160 (327-328)
67	 <p>3,0 eq. I₂ 3 eq. NaHCO₃ MeCN, t.a., 7 h 100%</p>	161 (329-330)

1. Introdução

1.1. Compostos heterocíclicos

Compostos heterocíclicos compreendem uma das classes de compostos mais importantes devido às suas destacadas atividades biológicas.¹⁻⁵ Na natureza, estão presentes em uma série de moléculas com funções diferenciadas, tais como a clorofila, pigmento fotossintético imprescindível para o desenvolvimento das plantas; a hemoglobina, uma metaloproteína presente nos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte de oxigênio; e a tiamina, uma vitamina essencial para o metabolismo encontrada em alimentos de origem animal e vegetal (**Figura 1**).

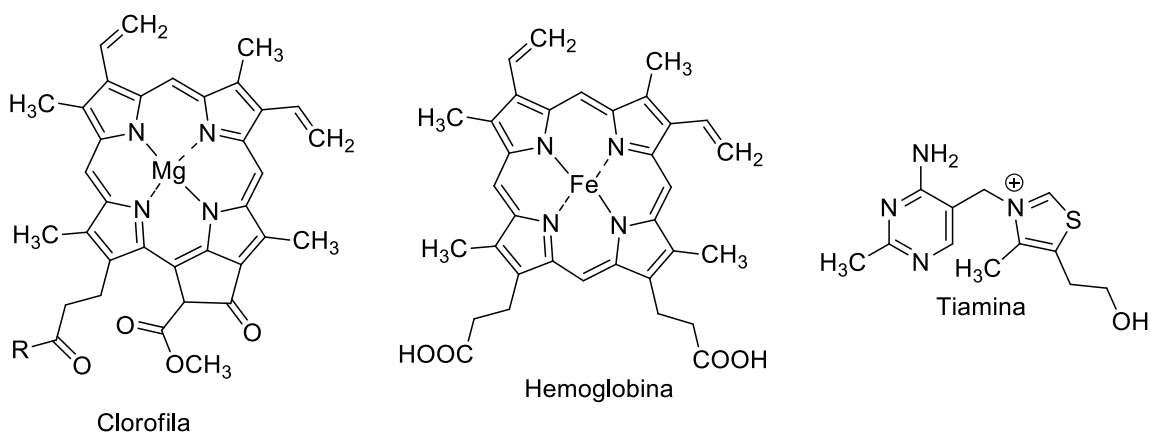


Figura 1. Exemplos de compostos heterociclos de ocorrência natural.

Esses compostos também ocupam um papel de destaque na indústria farmacêutica, já que uma grande diversidade de fármacos possui um anel com heteroátomos em sua estrutura. Alguns exemplos incluem o Rivaroxaban, empregado como anticoagulante; o Sofosbuvir, utilizado para tratamento de hepatite C crônica; e a Emtricitabina, que auxilia no tratamento do HIV (**Figura 2**), que juntos somaram as vendas de 31 milhões de dólares em 2016.⁶

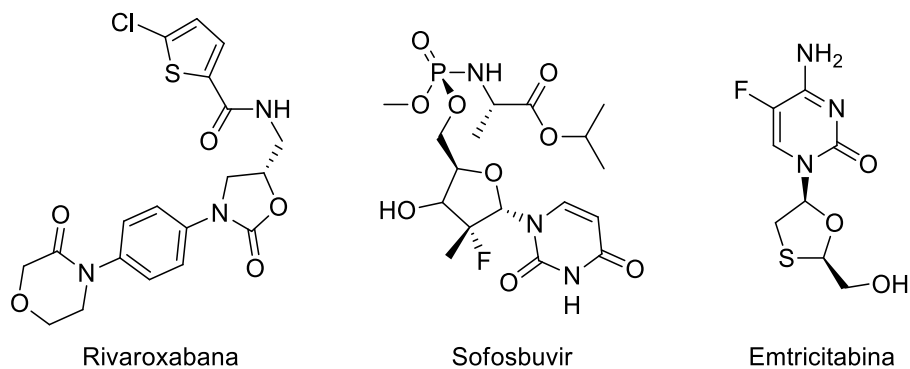
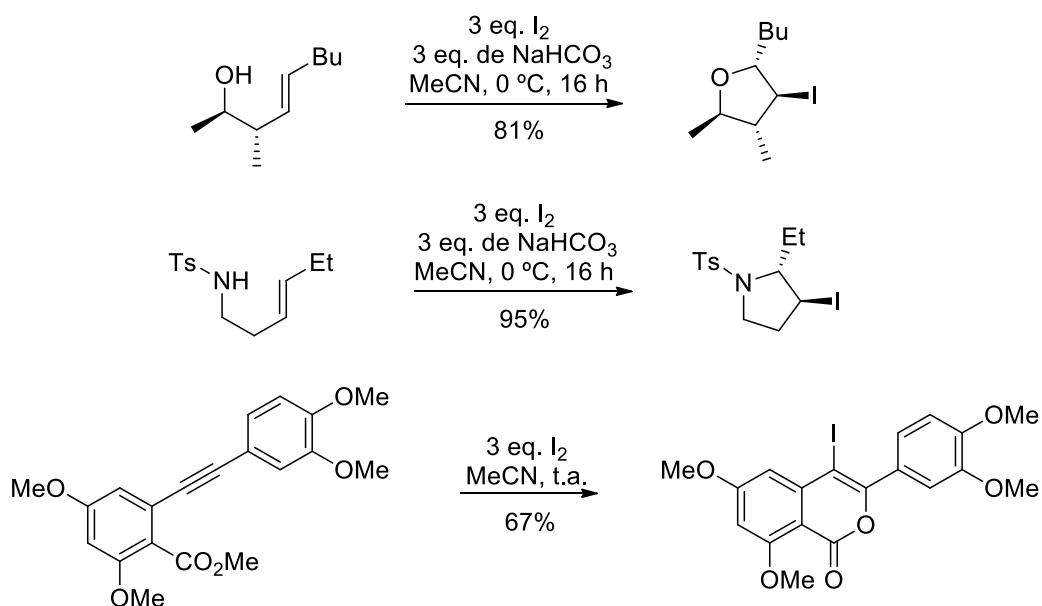


Figura 2. Exemplos de compostos heterocíclicos em uso clínico.

Devido a essas características, o desenvolvimento de metodologias para a síntese de heterociclos é uma área de pesquisa em potencial, sendo um tópico de grande interesse em química orgânica sintética. Nesse contexto, reações de ciclofuncionalização de substratos insaturados ocupam um papel de destaque, constituindo-se como um dos principais métodos de sua obtenção, conforme será apresentado a seguir.

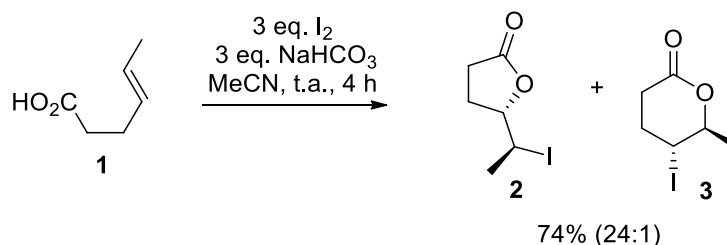
1.2. Ciclofuncionalização utilizando iodo

Dentre as diversas estratégias para se acessar os compostos heterocíclicos, a iodociclização é uma das mais amplamente conhecidas e utilizadas por décadas.⁷⁻⁹ Essa reação se utiliza de um grupo nucleofílico e de uma insaturação do substrato para promover a ciclização. Assim, com a utilização de álcoois, aminas ou ácidos carboxílicos insaturados é possível obter éteres, aminas cíclicas e lactonas, respectivamente (Esquema 1).¹⁰



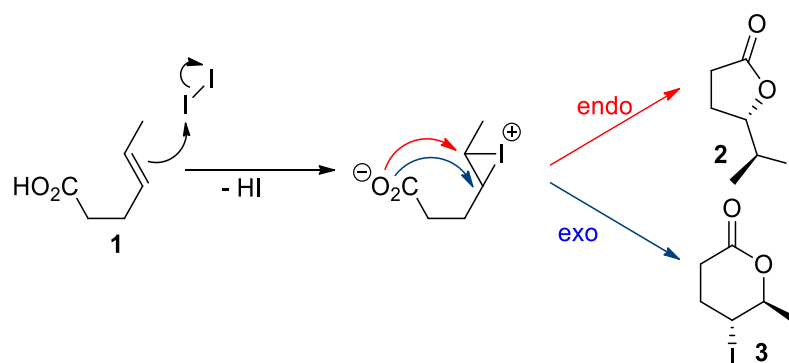
Esquema 1

Dependendo do modo de ciclização, produtos distintos podem ser obtidos, conforme exemplificado para o ácido **1**. Nesse caso, utilizando-se iodo molecular na presença de bicarbonato de sódio uma mistura dos produtos **2** e **3** foi obtida em 74% de rendimento em uma proporção de 24:1, respectivamente (**Esquema 2**).



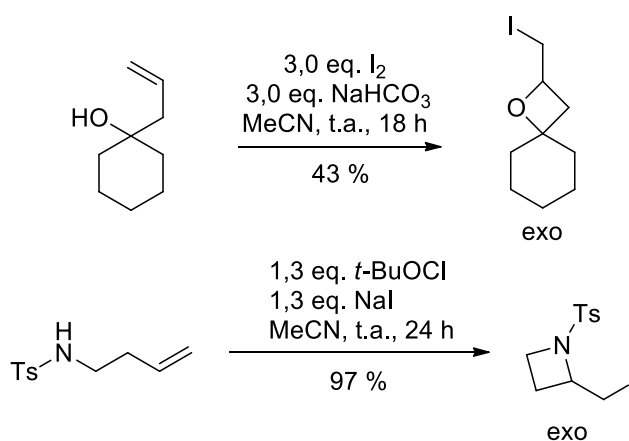
Esquema 2

O mecanismo clássico da iodociclização consiste em duas etapas fundamentais (**Esquema 3**): ataque eletrofílico da espécie de iodo (I₂, ICl, NIS) para a formação do íon iodônio, seguido do ataque nucleofílico intramolecular ocasionando o fechamento do anel. Denomina-se ciclização *endo* quando a ligação dupla se quebra dentro da estrutura do anel formado e *exo* quando essa ligação se quebra para fora desse anel.



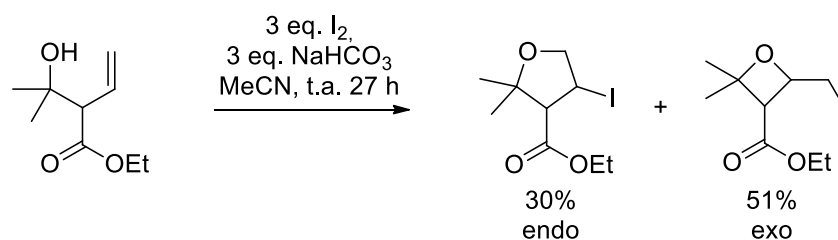
Esquema 3

Essa seletividade é bem suscetível ao padrão de substituição da dupla e geralmente segue a regra de Markovnikov. Como consequência, as iodociclicizações de substratos que possuem duplas terminais tendem a ocorrer sempre pelo modo *exo* (Esquema 4).^{11,12}



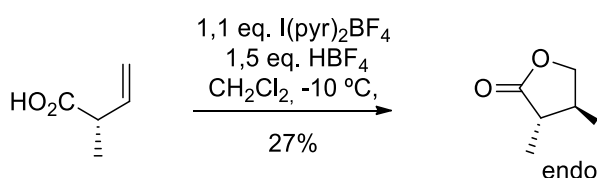
Esquema 4

Entretanto, existem algumas exceções a essa regra. Para os escassos exemplos encontrados para os álcoois homoalílicos, nos quais há formação preferencial do produto *exo*, verifica-se também a geração do produto de ciclização *endo* (produto *anti*-Markovnikov) (Esquema 5).¹³



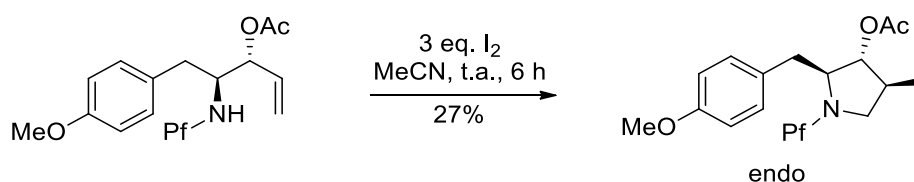
Esquema 5

Empregando ácidos carboxílicos a formação do produto *exo* também é favorecida, sendo que para esses substratos a formação do produto *endo* restringe-se a apenas um exemplo na literatura com baixo rendimento (**Esquema 6**).



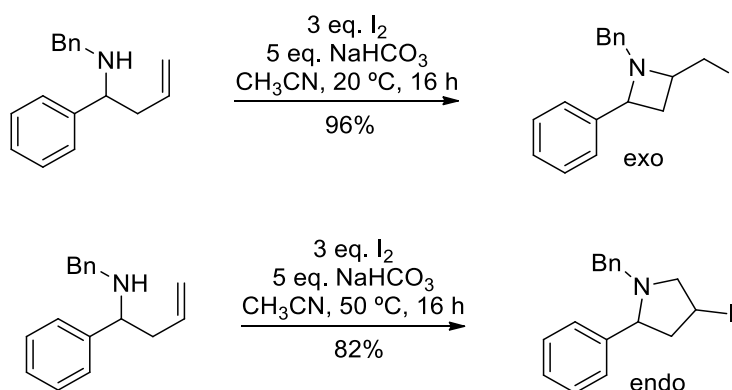
Esquema 6

No caso das aminas é possível encontrar exemplos em que a ciclização *endo* foi favorecida pelo tipo de grupo protetor utilizado. Efetuando-se a reação de 3-alquenilaminas protegidas com o volumoso grupo 9-fenil-9-fluorenil (Pf) foi possível obter derivados de pirrolidinas (**Esquema 7**).¹⁴



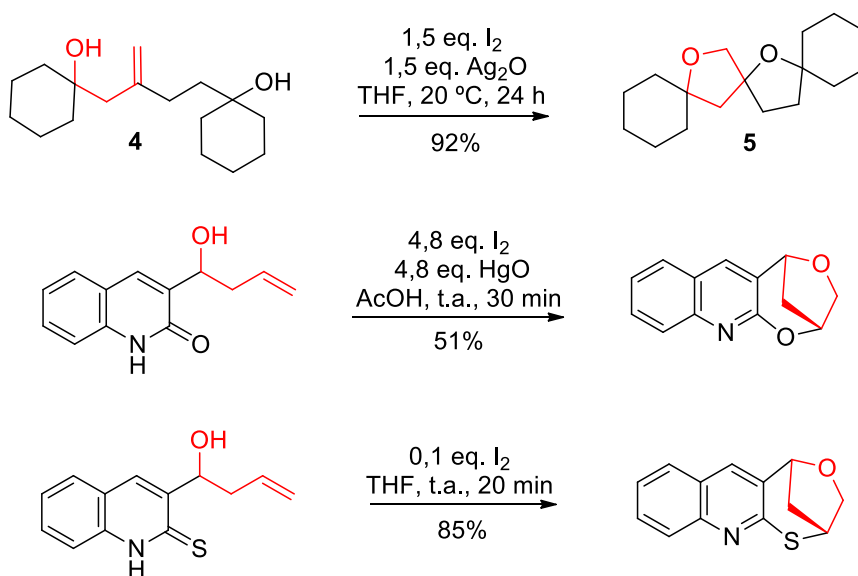
Esquema 7

Em 2010, foi mostrado que a iodociclicação de aminas homoalílicas protegidas com benzila formam azetidinas por uma ciclização *exo* (**Esquema 8**). Porém, quando a reação é mantida sob um aquecimento brando de 50 °C, ocorre a formação da pirrolidina (produto *endo*) por uma isomerização térmica.^{15,16}



Esquema 8

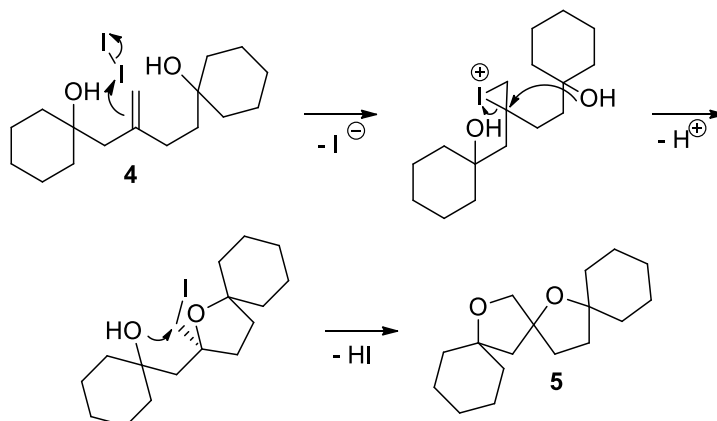
Uma estratégia para se obter produtos de ciclização *endo* a partir da iodociclicização de substratos com dupla terminal é a utilização de reações em cascata (Esquema 9).¹⁷⁻¹⁹



Esquema 9

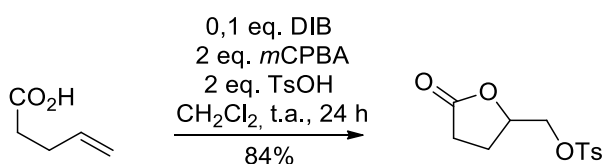
Tomando como exemplo a reação do álcool **4**, verifica-se que a primeira ciclização ocorre por um processo 5-*exo*-trig que é mais favorecido (Esquema 10). A segunda ciclização, que seria equivalente a uma ciclização 5-*endo*-trig, ocorre via uma S_N2 com a eliminação do iodeto. Assim, o princípio geral que se extrai desses exemplos é a transformação da ligação dupla em um iodoalcano através de uma iodociclicização

clássica, permitindo contornar essa limitação de ciclização de 3-alquenóis com dupla terminal.



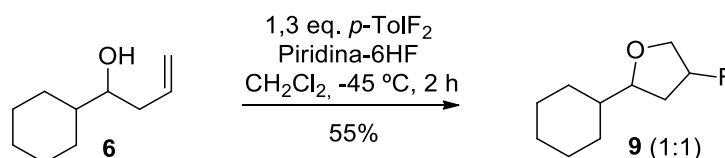
1.3. Ciclofuncionalização utilizando iodo hipervalente

Os compostos de iodo hipervalente são agentes oxidantes atraentes em química orgânica sintética. Esses reagentes têm sido amplamente investigados e utilizados para uma série de transformações oxidativas com um alto nível de seletividade, constituindo uma alternativa aos metais pesados tóxicos.²⁰ . Esses compostos também têm sido utilizados na ciclização de ácidos carboxílicos insaturados. Nesse caso, em todos os exemplos já descritos na literatura, quando foi utilizado um alqueno com duplas terminais, apenas o produto *exo* de ciclização foi obtido (**Esquema 11**).²¹



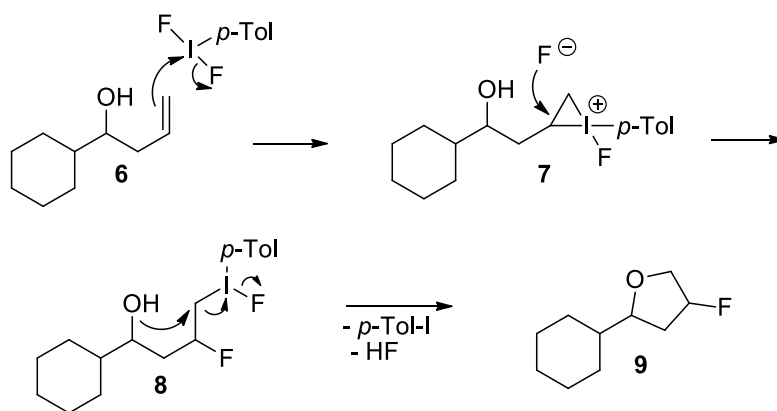
No entanto, até hoje poucos estudos foram realizados para a ciclização de álcoois

insaturados utilizando iodo(III). Dentre eles, um interessante trabalho sobre a ciclização de álcoois homoalílicos com DIT (*p*-TolIF₂) e ácido fluorídrico descreveu a obtenção de produtos de ciclização *endo* (**Esquema 12**).²²



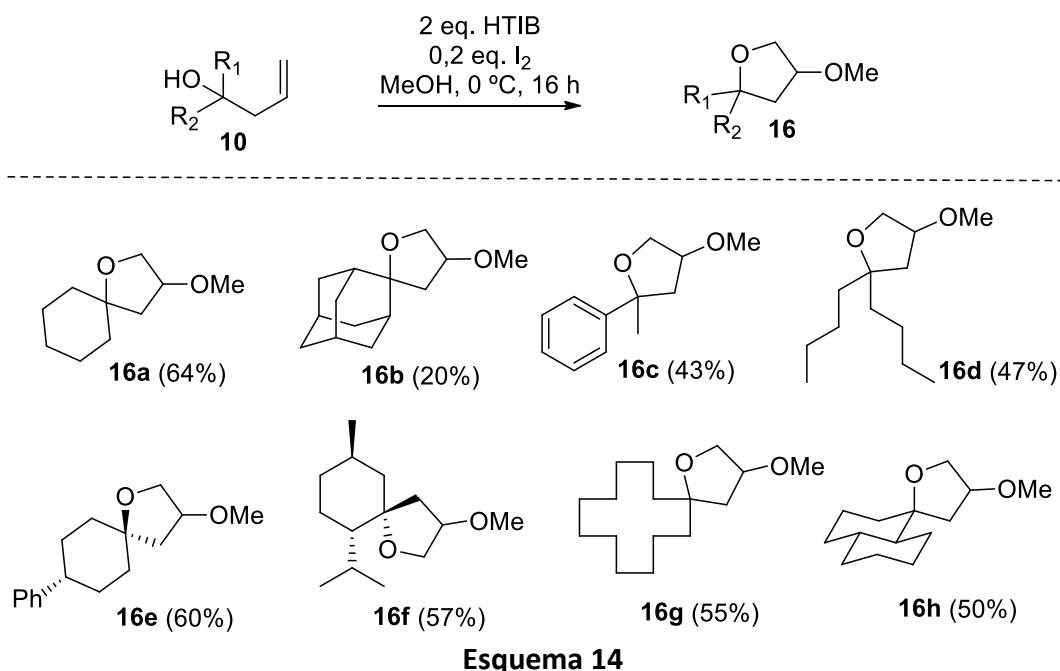
Esquema 12

Nessa estratégia é descrito que o DIT faz um ataque eletrofílico no alqueno **6**, formando o íon iodônio **7** (**Esquema 13**). O fluoreto abundante no meio reacional realiza um ataque nucleofílico no carbono mais substituído do íon tricíclico, gerando o composto **8**. Finalmente, o THF **9** foi obtido através de uma S_N2 intramolecular promovida pela hidroxila.

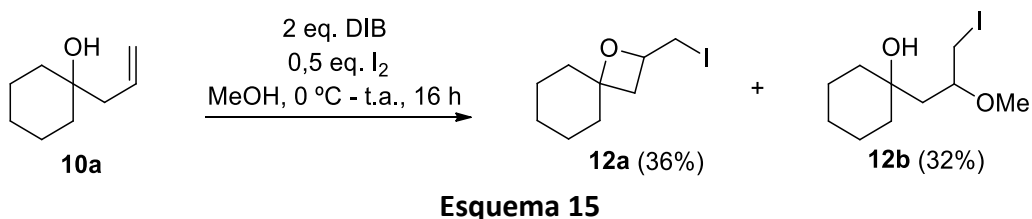


Esquema 13

Em 2011, nosso grupo descreveu a ciclização de 3-alquenóis com duplas terminais para a obtenção de THFs a partir da combinação de iodo/iodo(III) (**Esquema 14**).¹¹ Essa metodologia foi aplicada com sucesso para diversos álcoois terciários o que permitiu a obtenção de uma grande diversidade de éteres cíclicos.



Durante a reação foi observada a formação de dois intermediários que com o passar das horas eram consumidos. Com uma leve modificação nas quantidades de reagentes, foi possível isolar e caracterizar esses intermediários (**Esquema 15**).

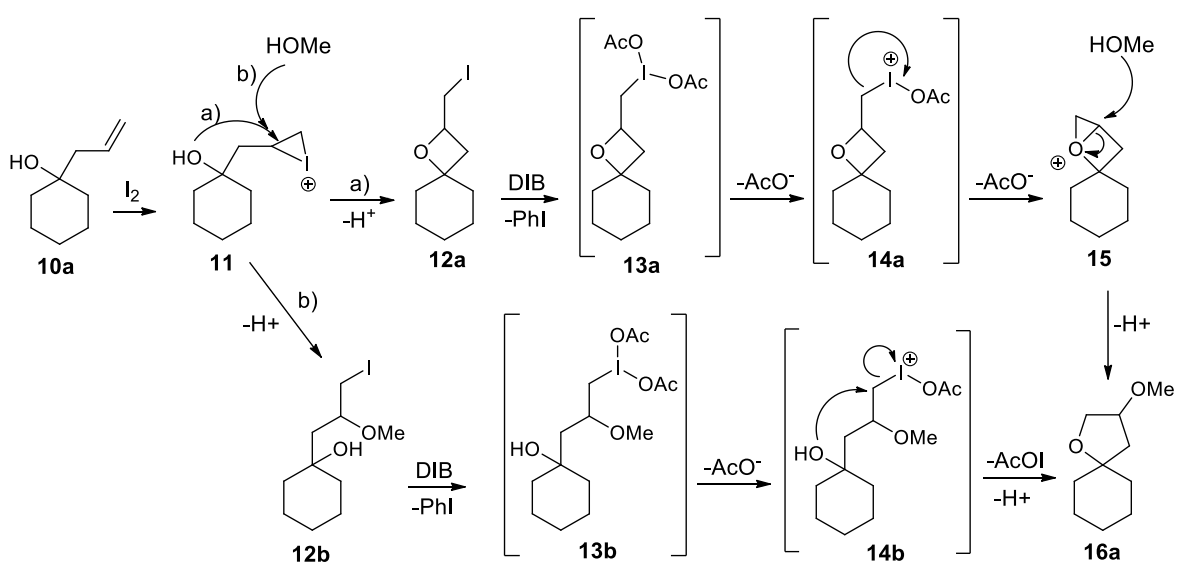


Inicialmente foi proposto um mecanismo por duas vias, uma para cada intermediário (**Esquema 16**). Primeiramente o iodo ataca a ligação dupla do álcool **10a** gerando o íon iodônio **11**. A concorrência entre o ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila e do metanol na posição mais substituída do iodônio leva à formação dos intermediários **12a** e **12b**, ramificando o mecanismo em duas vias.

Seguindo a primeira via, o oxetano **12a** é oxidado por DIB para uma espécie de I(III) instável **13a**, que perde um íon acetato para gerar **14a** e que na sequência conduzirá

na formação do íon oxônio bicíclico **15**. O metanol é adicionado e depois da desprotonação gera o éter cíclico **16a**. Seguindo a segunda via, ocorre a oxidação do átomo de iodo do composto **12b** para I(III). Com o ataque intramolecular da hidroxila e eliminação de IOAc seguido de desprotonação, o mesmo éter cíclico **16a** é obtido.

Foi atribuído um importante papel para o iodo(III) devido à capacidade de oxidar os iodetos de alquila **12a-12b** aos correspondentes derivados de iodo(III) **13a-13b**, os quais são considerados hipernucleófilos: 10^{13} vezes melhor grupo de partida do que um iodeto.^{11,23,24} Esse foi considerado o principal fator para explicar a formação do tetra-hidrofurano **16a**.



Esquema 16

2. Objetivos

No trabalho anterior do nosso grupo a reatividade de uma série de álcoois homoalílicos terciários com o sistema iodo/iodo(III) foi investigada. Assim, um dos objetivos desta tese foi de ampliar o escopo desta reação, estudando-se a reatividade de outros substratos, tais como álcoois homoalílicos primários e secundários.

Considerando que as duas vias de mecanismo proposto pelo grupo careciam de um maior esclarecimento, visou-se também a elucidação mecanística a partir de experimentos e busca na literatura.

A aplicação de outros tipos de substratos tais como 4-alquenóis, aminas homoalílicas e ácidos carboxílicos insaturados também foi planejada. Em todos os casos, o objetivo foi preparar produtos diferentes daqueles obtidos nos protocolos clássicos de ciclização eletrofílica.

3. Resultados e discussão

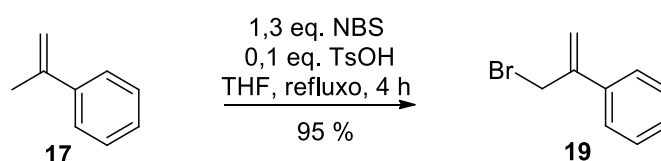
Para auxiliar na discussão dos resultados este item foi dividido em três partes. Inicialmente, serão apresentadas as estratégias utilizadas na preparação de alguns substratos. Em seguida, os estudos e experimentos que possibilitaram a elucidação do mecanismo da reação. Por fim, a aplicação da metodologia de ciclização eletrofílica a partir dos métodos (iodo/iodo(III) e $I_2/t\text{-BuOK}$) para uma série de álcoois e outros compostos.

3.1. Preparação de substratos

3.1.1. Álcoois homoalílicos primários

3.1.1.1 Síntese do álcool 21a

O álcool **21a** foi preparado em duas etapas, a partir do α -metil-estireno comercial. Efetuou-se inicialmente a reação de bromação alílica de **17**, na presença de NBS em meio ácido e refluxo, o que permitiu obter o composto **19** em excelente rendimento (**Esquema 17**).



Esquema 17

A formação do produto **19** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H , no qual observou-se o desaparecimento de um dos hidrogênios metilênicos e a presença de um singlete desprotegido em δ 4,38, o que é consistente com a incorporação de um átomo de bromo na molécula (**Figura 3**).

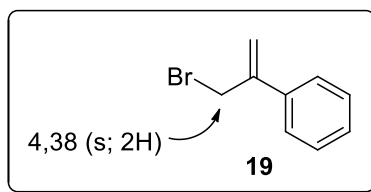
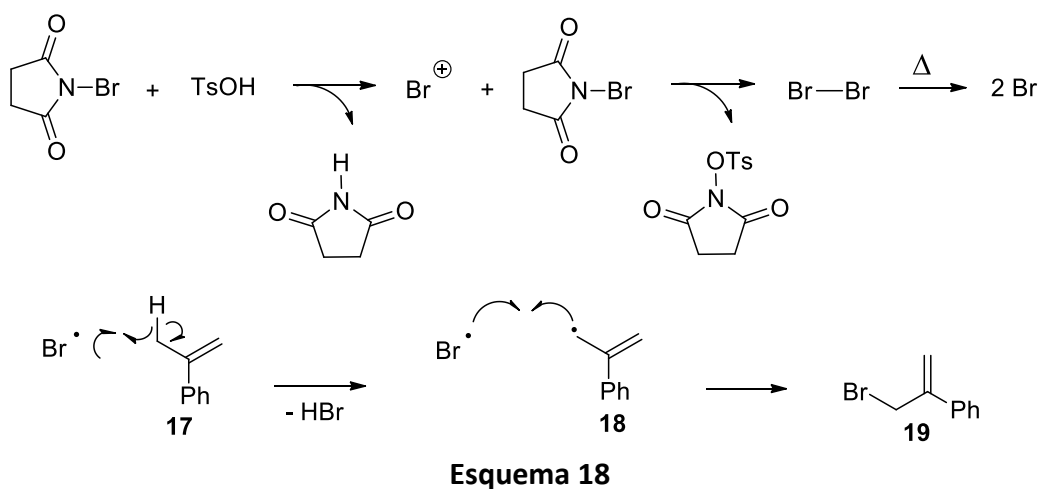
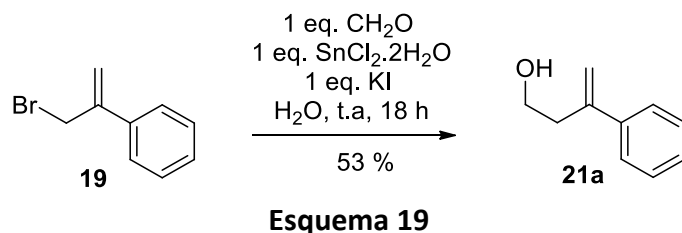


Figura 3. Dado de RMN de ^1H selecionado de **19**.

O mecanismo dessa reação encontra-se no **Esquema 18**. Inicialmente a reação do ácido TsOH com NBS leva à formação de *N*-succinimida e liberação de Br^{\oplus} , que reage com outro equivalente de NBS para a produção de Br_2 no meio reacional (**Esquema 18**). Devido à elevada temperatura, bromo radicalar é formado através de uma quebra homolítica. Essa espécie abstrai o hidrogênio alílico do estireno **17** gerando a espécie radicalar **18**. Esse composto pode atacar outro Br_2 (etapa de propagação) ou reagir com o bromo radicalar (etapa de terminação), ambas gerando o composto **19**.



De posse do composto **19**, efetuou-se a reação de alilação com formaldeído mediada por cloreto de estanho, obtendo-se o álcool **21a** em 53% de rendimento (**Esquema 19**).



No espectro de RMN de ^1H a principal evidência para a formação de **21a** foi o aparecimento de um singlete alargado em δ 1,45 referente à hidroxila e dos sinais em δ 3,67-3,78 e em δ 2,79 correspondentes aos hidrogênios homoalílicos e alílicos, respectivamente (**Figura 4**). No espectro de RMN de ^{13}C a presença de sinais em δ 60,8 e em δ 38,4 atribuídos aos carbonos metilênicos confirmaram a obtenção de **21a**.

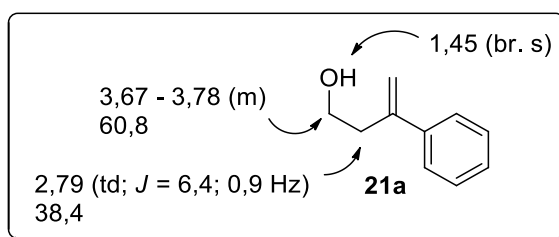
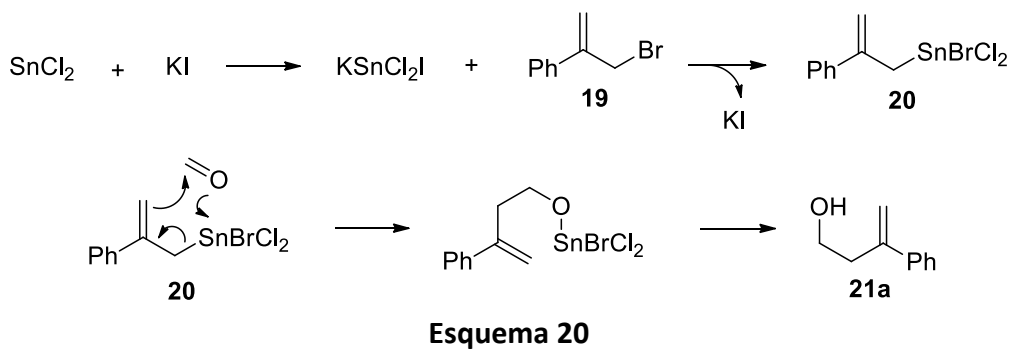


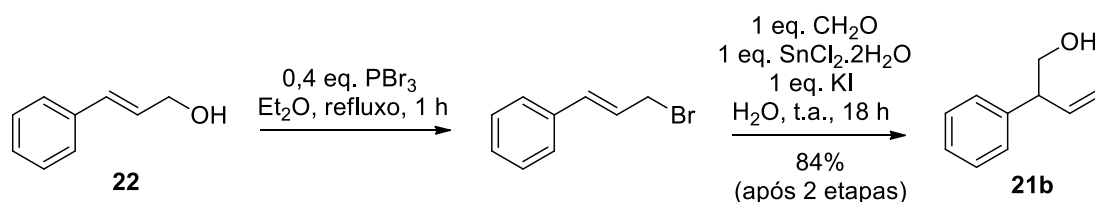
Figura 4. Dados de RMN selecionados do álcool **21a**.

O mecanismo proposto para essa reação encontra-se no **Esquema 20**. Inicialmente há formação do sal de estanho KSnCl_2I de coloração laranja,²⁵ que na etapa subsequente reage com **19** para a formação da organoestana **20**. Em seguida, com o ataque nucleofílico de **20** no formaldeído, obtém-se o álcool homoalílico **21a** desejado.

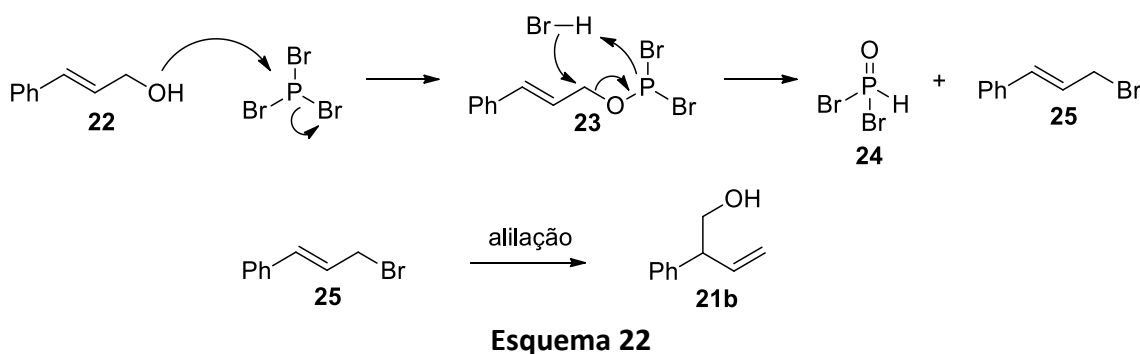


3.1.1.2 Síntese do álcool 21b

Empregando-se o álcool cinâmico **22** como precursor, uma estratégia semelhante foi adotada na preparação do álcool **21b**, que foi obtido após duas etapas em 84% de rendimento (**Esquema 21**).²⁶



Nesse caso, a bromação alílica foi realizada empregando-se PBr_3 como agente de halogenação. A primeira etapa do mecanismo dessa reação consiste no ataque nucleofílico do álcool **22** no PBr_3 , com a formação do intermediário **23** e liberação de ácido bromídrico (**Esquema 22**). A seguir, com o ataque do bromo ao carbono via uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$ obtém-se o óxido de fósforo **24** e o brometo de alila **25**, que após uma reação de alilação do formaldeído mediada por cloreto de estanho resultou no álcool homoalílico **21b**.



A formação de **21b** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H no qual notou-se a presença de três sinais em δ 6,00; δ 5,21 e δ 5,18 referentes aos três hidrogênios olefínicos e dos sinais em δ 3,82 e em δ 3,52 atribuídos aos homoalílicos e alílicos,

respectivamente. (Figura 5).

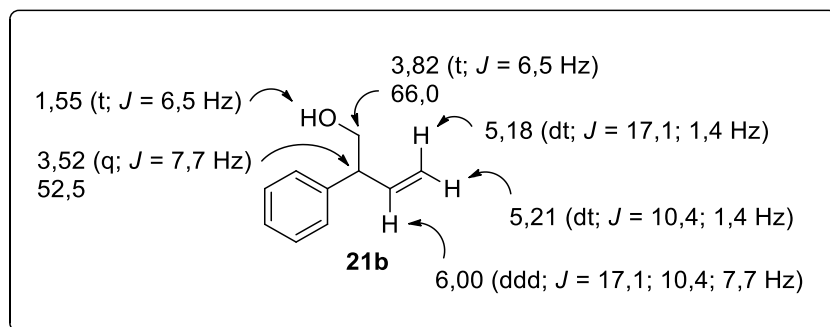
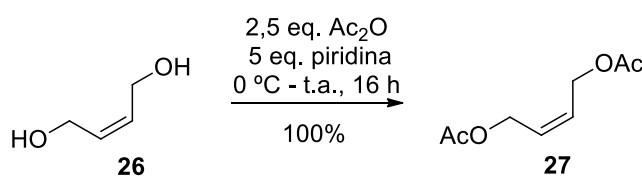


Figura 5. Dados de RMN de ^1H selecionados do álcool **21b**.

3.1.1.3 Síntese do álcool **21c**

A preparação do álcool homoalílico **21c** foi realizada em três etapas, a partir do butenodiol **26**. Inicialmente efetuou-se a acetilação desse composto, o que permitiu obter o produto protegido em rendimento quantitativo (Esquema 23).



Esquema 23

A obtenção do produto diacetilado **27** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H no qual notou-se a presença de um singlete em δ 2,07 referente aos hidrogênios metílicos e pelo espectro de ^{13}C no qual dois sinais em δ 170,7 correspondentes às duas carbonilas foram observados (Figura 6).

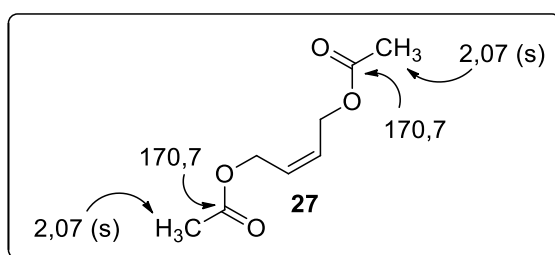
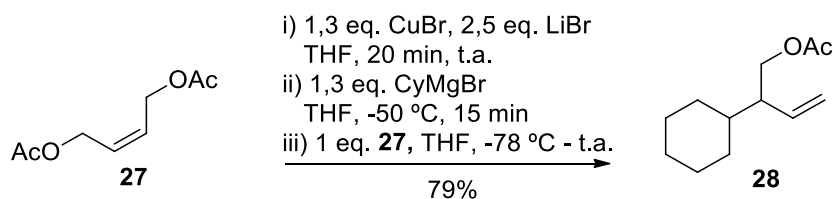


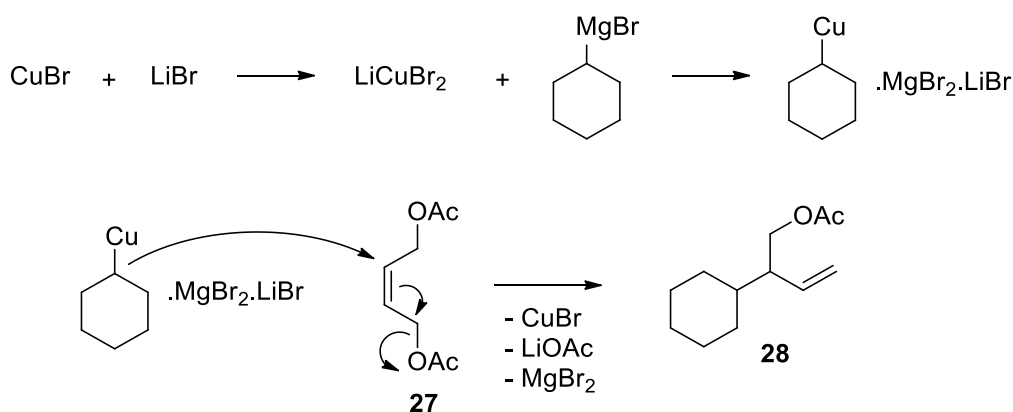
Figura 6. Dados de RMN selecionados de **27**.

Na etapa subsequente, preparou-se o álcool homoalílico protegido **28** através de uma reação S_N2' promovida por um organocobre (**Esquema 24**).²⁷



Esquema 24

O mecanismo dessa reação inicia-se com a formação da espécie $LiCuBr_2$ que reage com o brometo de ciclo-hexilmagnésio para formação do correspondente organocuprato (**Esquema 25**). Nessa etapa há conversão de um nucleófilo duro em uma espécie mole, que apresenta uma maior reatividade em reações de substituição nucleofílica do que em adições diretas à carbonila. Para essa reação, verifica-se que a quantidade de cobre empregada tem uma influência direta na regiosseletividade: na presença de quantidades estequiométricas obtém-se o produto de S_N2' ,²⁷ já utilizando-se quantidades catalíticas o produto obtido é o de S_N2 .²⁸



Esquema 25

A estrutura de **28** foi confirmada pelo espectro de RMN de 1H devido à presença de três sinais referentes aos hidrogênios olefínicos em δ 5,64; δ 5,08 e em δ 5,02, que

comprovaram o rearranjo da dupla *cis* para a formação do produto desejado (**Figura 7**). A presença de um sinal no espectro de RMN de ^{13}C em δ 48,8 correspondente ao carbono metínico também confirmou a estrutura de **28**.

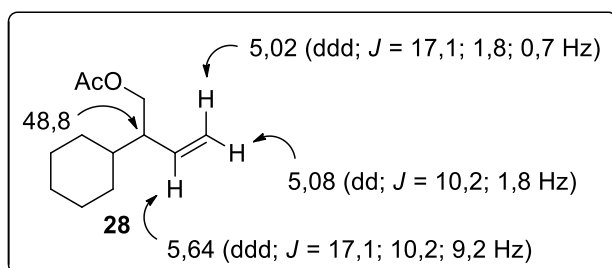
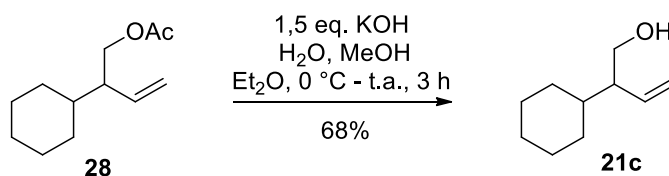


Figura 7. Dados de RMN selecionados de **28**.

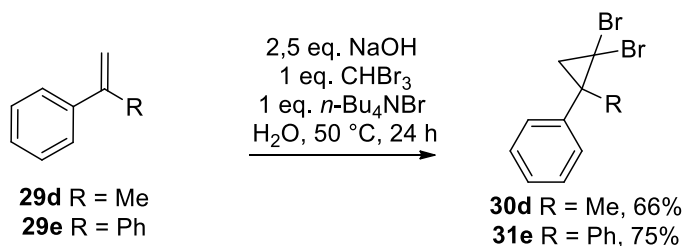
Por fim, efetuou-se a desproteção do grupo acetato em meio básico para a obtenção do álcool **21c** (**Esquema 26**), cuja estrutura foi confirmada pelo desaparecimento do singlete em δ 2,04 referente aos hidrogênios metílicos.



Esquema 26

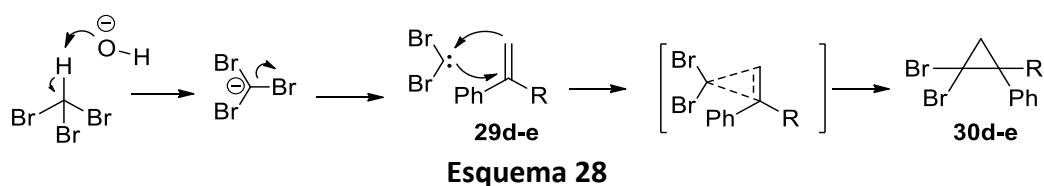
3.1.1.4 Síntese dos álcoois **21d** e **21e**

Os álcoois **21d** e **21e** foram preparados em três etapas,²⁹ efetuando-se inicialmente uma reação de ciclopropanação dos alquenos **29d** e **29e** com bromofórmio em meio básico (**Esquema 27**)³⁰



Esquema 27

Na primeira etapa dessa reação há uma α -eliminação catalisada por base, com a remoção do próton ácido do bromofórmio para a formação de uma espécie aniônica, que após uma eliminação de brometo resulta em um carbeno, uma molécula de carbono neutro que contém 6 elétrons na camada de valência. Por fim, com uma reação de inserção do carbeno na ligação π das olefinas **29d** e **29e** obtêm-se os ciclopropanos **30d** e **30e**, respectivamente (**Esquema 28**).



A formação dos produtos foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H , com o aparecimento de sinais característicos na região δ 2,48 - 1,78 referentes aos hidrogênios metilênicos em ambos os compostos (**Figura 8**). No espectro de RMN de ^{13}C a presença de três sinais em δ 45,1-33,7 atribuídos aos carbonos do anel ciclopropano também atestaram a estrutura desses compostos.

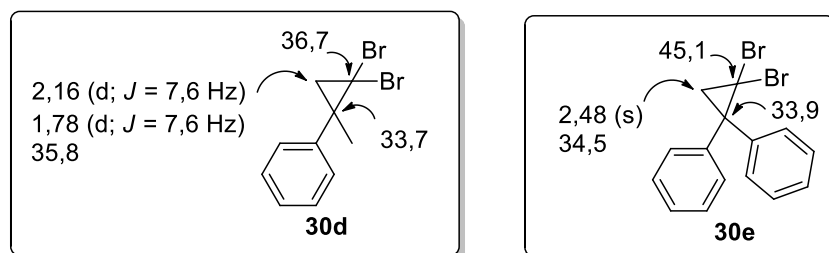
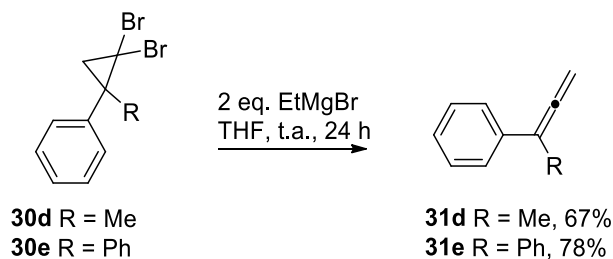


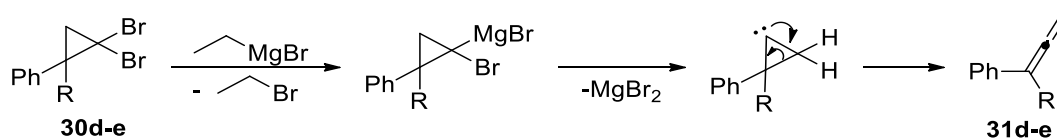
Figura 8. Dados de RMN selecionados dos ciclopropanos **30d** e **30e**.

De posse dos compostos **30d** e **30e**, a próxima etapa consistiu na preparação dos alenos **31d** e **31e**, através de um rearranjo mediado por um organomagnésio, conforme apresentado no **Esquema 29**.



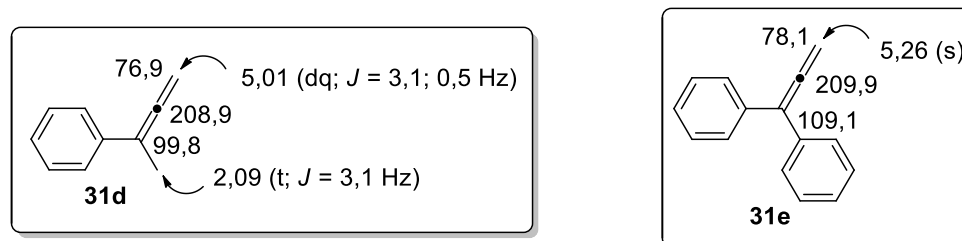
Esquema 29

O mecanismo proposto para essa transformação encontra-se no **Esquema 30**. Inicialmente há a inserção do magnésio na ligação C-Br seguido de uma eliminação de MgBr_2 para a formação de um intermediário carbeno, que sofre então um rearranjo de Skattebøl para a obtenção dos alenos **31d** e **31e**.³¹

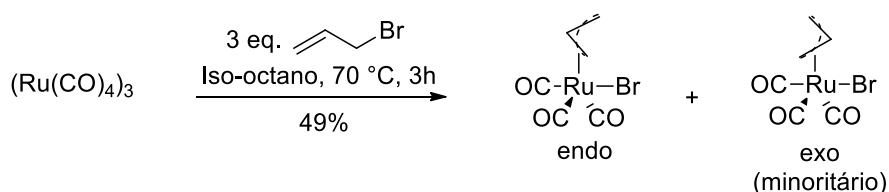


Esquema 30

A obtenção dos alenos foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H , com o surgimento de um duplo quarteto em δ 5,01 correspondente a dois hidrogênios para o composto **31d** e de um singleto em δ 5,26 para **31e** (**Figura 9**). No espectro de RMN de ^{13}C o aparecimento de sinais bastante desprotegidos em δ 208,9 e δ 209,9 referentes ao carbono central do aleno e também de carbonos insaturados na região δ 76,9 -109,1 atestaram a obtenção dos produtos.

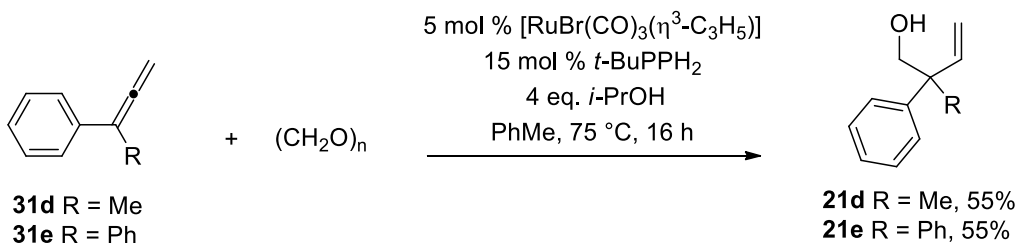
Figura 9. Dados de RMN selecionados dos alenos **31d** e **31e**.

Visando a realização da última etapa para a obtenção dos álcoois homoalílicos **21d** e **21e**, preparou-se inicialmente um catalisador de rutênio contendo um ligante alila, conforme apresentado no **Esquema 31**.³² Nesse caso, devido às duas formas possíveis desse ligante se posicionar ao bromo, *endo* ou *exo*,³³ a presença de outros sinais de menor intensidade foram observados no espectro de RMN ¹H.



Esquema 31

Por fim, efetuou-se uma reação de acoplamento redutivo dos alenos **31d** e **31e** à carbonila, o que permitiu obter os álcoois **21d** e **21e** em 55% de rendimento (**Esquema 32**).



Esquema 32

A formação dos produtos foi confirmada pelo espectro de RMN de ¹H, no qual notou-se o aparecimento de singletos alargados referentes às hidroxilas na região δ 1,54 - 1,44 e de duplos dubletos em δ 6,47 - 5,90 referentes aos hidrogênios olefinicos. No espectro de RMN de ¹³C o surgimento de sinais em δ 69,9 e em δ 68,2 atribuídos aos carbonos metilênicos também confirmaram a obtenção dos álcoois primários (**Figura 10**).

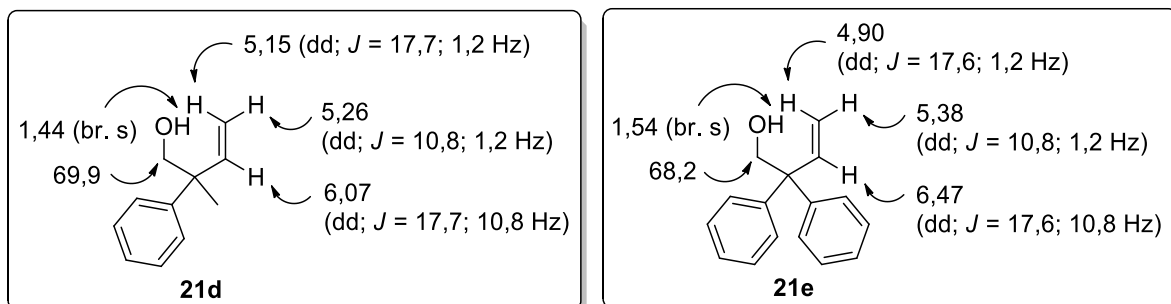


Figura 10. Dados de RMN selecionados dos álcoois **21d** e **21e**.

3.1.2. Álcoois homoalílicos secundários

3.1.2.1 Síntese dos álcoois 33a-33j

Empregando como estratégia geral uma reação de alilação de aldeídos na presença de metais, uma grande variedade de álcoois homoalílicos secundários foram preparados em rendimentos de bons a excelentes (**Tabela 1**)

O mecanismo comum entre essas reações consiste inicialmente no ataque nucleofílico do reagente organometálico à carbonila do aldeído (**Esquema 33**). O átomo metálico do reagente atua como ácido de Lewis na ativação da carbonila, porém, ao se utilizar Sn, é necessário adicionar o ácido *p*-nitrobenzóico para promover a ativação carbonílica. A reação ocorre via um rearranjo alílico em que o estado de transição dessa transformação é cíclico e com movimentação de 6 elétrons. O *work-up* dessa reação com água fornece os álcoois desejados.

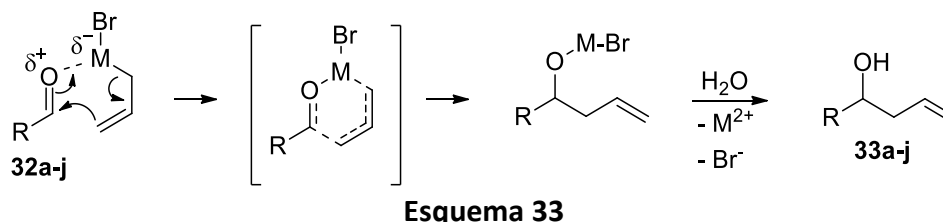

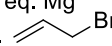
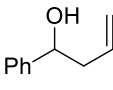
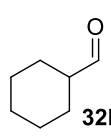
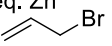
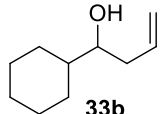

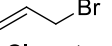
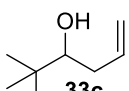

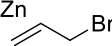
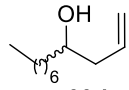
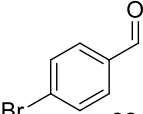
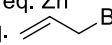
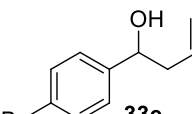
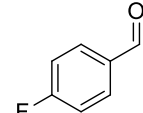
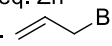
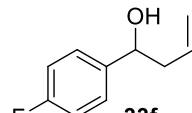
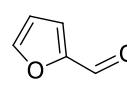
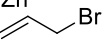
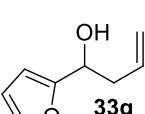

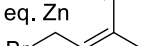
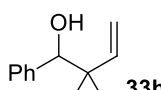
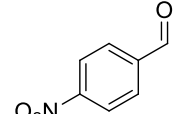
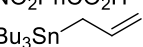
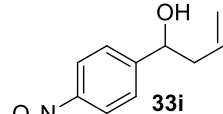
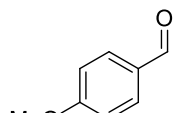
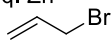
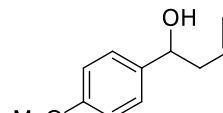


Tabela 1. Preparação de álcoois homoalílicos secundários.

		$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 32a-32j	reagente de alilação metal, solvente temperatura, tempo ----->	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 33a-33j		
Entrada	Substrato	Condição reacional	Produto	Rendimento		
1	 32a	1,5 eq. Mg 1,4 eq.  Et ₂ O, t.a. - refluxo, 4 h	 33a	30%		
2	 32b	1,2 eq. Zn 1,2 eq.  THF, NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 2 h	 33b	82%		
3	 32c	2 eq. Zn 2 eq.  THF, NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 3 h	 33c	84%		
4	 32d	i) 5 eq. Zn 1,7 eq.  THF, 0 °C, 10 min. ii) NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 3 h	 33d	90%		
5	 32e	2 eq. Zn 1,2 eq.  THF, NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 24 h	 33e	65%		
6	 32f	2 eq. Zn 1,2 eq.  THF, NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 1 h	 33f	100%		
7	 32g	i) 3 eq. Zn 1,5 eq.  THF, 0 °C, 10 min. ii) NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 3 h	 33g	77%		
8	 32h	1 mol% Cp ₂ TiCl ₂ , 2,5 eq. Zn 2,5 eq.  THF, t.a., 30 min	 33h	97%		
9	 32i	1 eq. 4-NO ₂ PhCO ₂ H 1,2 eq. Bu ₃ Sn-  MeCN, t.a., 24 h	 33i	65%		
10	 32j	2 eq. Zn 1,2 eq.  THF, NH ₄ Cl _(sat) , t.a., 1 h	 33j	71%		

A formação desses produtos foi comprovada pelo espectro de RMN de ^1H com a presença dos hidrogênios olefínicos na região δ 5,92-5,06; da hidroxila em δ 2,23-1,57 e dos hidrogênios metínicos na região δ 4,87-3,26 dependendo do grupo R ligado ao carbono (**Figura 11**).

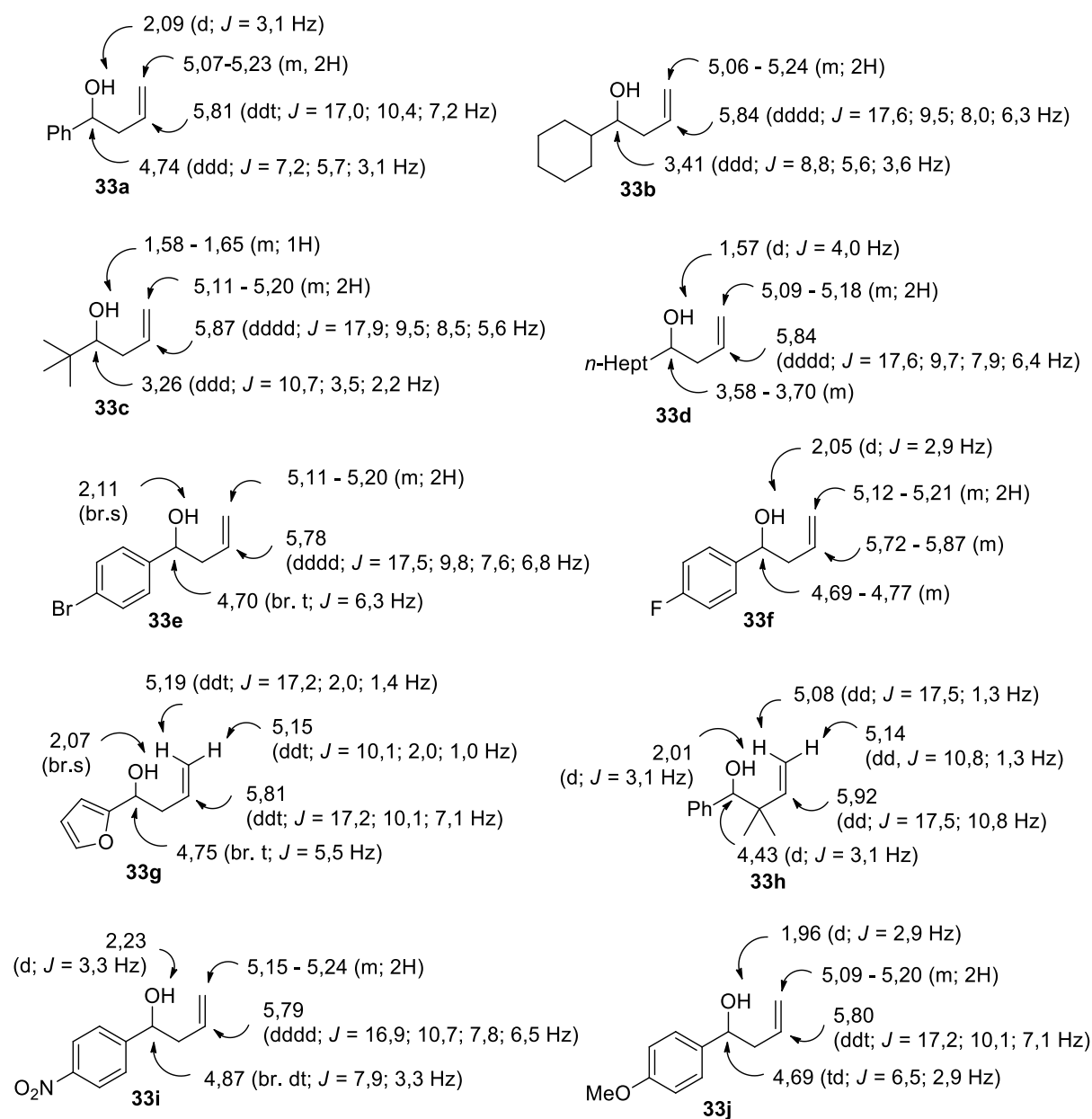
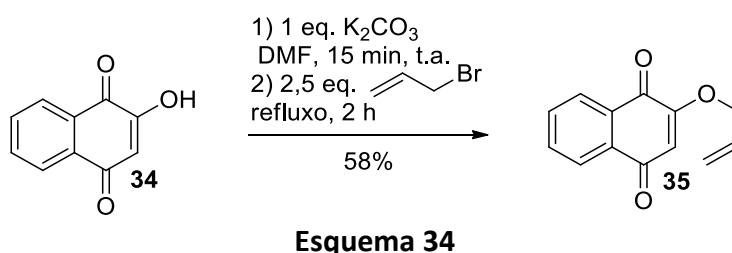


Figura 11. Dados de RMN selecionados dos álcoois **33a-33j**.

3.1.3. Outros substratos

3.1.3.1 Síntese da naftohidroquinona insaturada **37a**

A preparação de **37a**, que pertence a uma importante classe de produtos naturais das 1,4-naftohidroquinonas,³⁴ foi realizada em duas etapas iniciando-se pela obtenção do éter alílico **35** via uma reação de S_N2 de **34** em meio básico (**Esquema 34**).



A incorporação da porção alílica na molécula foi confirmada pelo aparecimento dos sinais em δ 6,06; 5,49 e 5,41 referentes aos três hidrogênios olefínicos, e bem como do sinal em δ 4,61, o qual foi atribuído aos hidrogênios metilênicos no espectro de RMN de ¹H. Além disso, a presença de um singlete em δ 6,17 comprova que não houve alteração na ligação dupla da unidade benzoquinona (**Figura 12**).

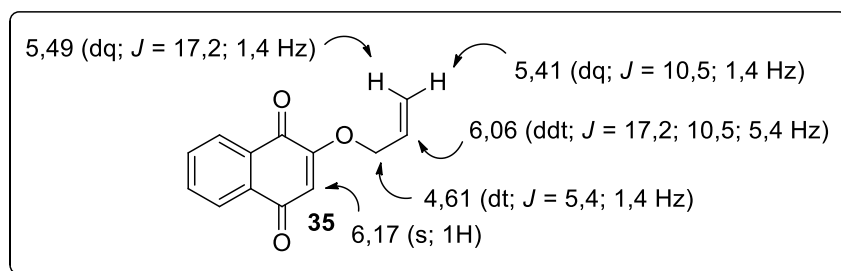
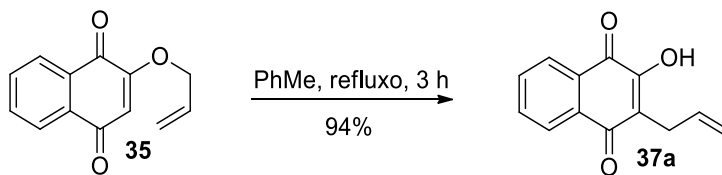
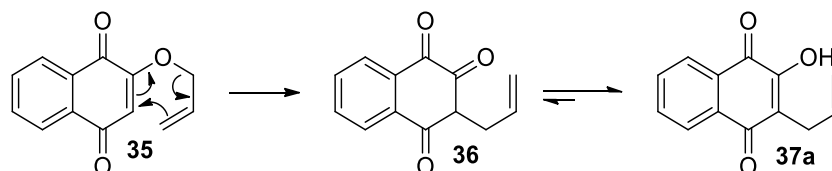


Figura 12. Dados de RMN selecionados de **35**.

De posse de **35**, um rearranjo de Claisen permitiu a obtenção do produto **37a** em excelente rendimento (**Esquema 35**). Esse rearranjo é do tipo [3,3] sigmatrópico em que inicialmente gera-se a cetona **36** (**Esquema 36**). Por fim, o equilíbrio ceto-enólico fornece o álcool **37a** que é estabilizado pelo sistema π conjugado com as carbonilas.



Esquema 35



Esquema 36

A formação de **37a** foi confirmada pelo desaparecimento do singlete em δ 6,17 referente ao hidrogênio da unidade benzoquinona e pelo o surgimento dos sinais em δ 5,92; 5,17 e 5,05 que são correspondentes à porção olefínica, além do sinal em δ 3,37 atribuído aos hidrogênios metilênicos (**Figura 13**). A presença de um singlete em δ 7,34 referente à hidroxila também atestou a estrutura de **37a**.

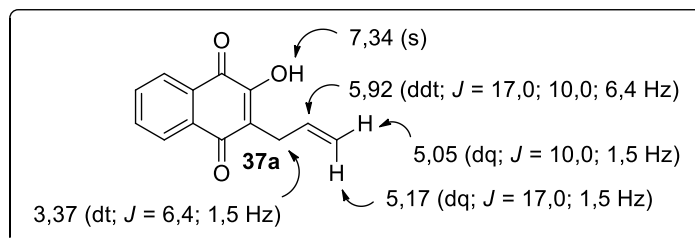
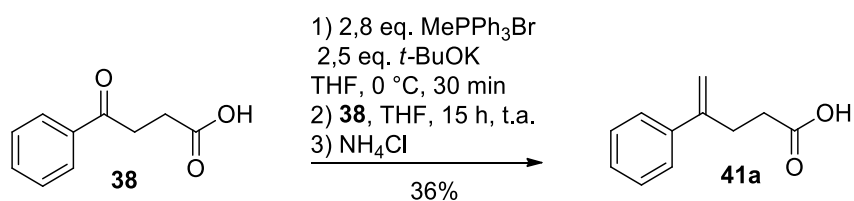


Figura 13. Dados de RMN selecionados de **37a**.

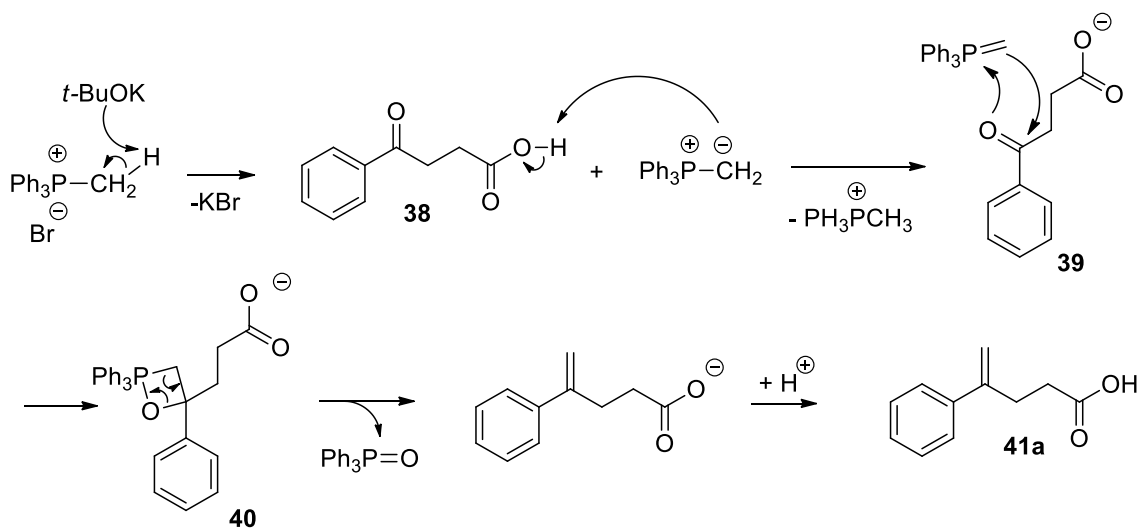
3.1.3.2 Síntese do ácido carboxílico insaturado **41a**

A preparação do ácido carboxílico **41a** foi realizada efetuando-se uma reação de Wittig da cetona **38** (**Esquema 37**).



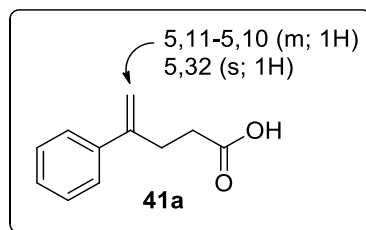
Esquema 37

Inicialmente preparou-se o ílide de fósforo através da desprotonação do sal de fosfônio na presença de uma base forte (**Esquema 38**). Essa fosforana foi preparada em excesso porque o ílide remove o próton do ácido carboxílico levando à formação de **39** e consequente liberação de Ph_3PMe^+ para o meio. A reação de cicloadição entre a fosforana e a cetona gera a oxafosfetana **40**, que sofre uma ciclo-reversão irreversível produzindo óxido de trifenilfosfina e o ácido insaturado **41a** após o *work-up*.



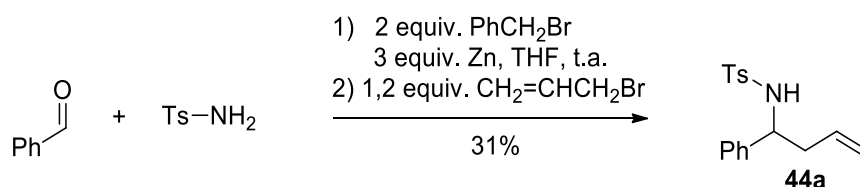
Esquema 38

A formação do produto insaturado foi confirmada por análises dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , nos quais foram observados o desaparecimento do sinal da carbonila da cetona e o surgimento de dois sinais entre δ 5,11-5,10 e em δ 5,32, correspondentes aos hidrogênios olefínicos (**Figura 14**).

Figura 14. Dados de RMN selecionados de **41a**.

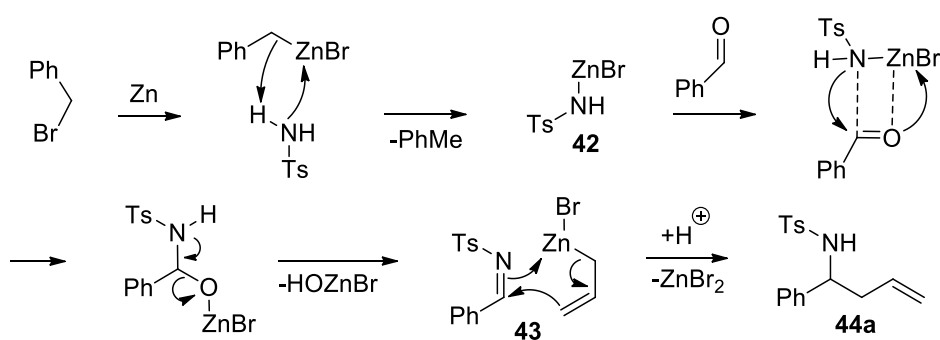
3.1.3.3 Síntese da sulfonamida homoalílica 44a

A sulfonamida homoalílica **44a** foi preparada através de uma reação multicomponente empregando benzaldeído e tosilamina na presença de brometo de alila, conforme representado no **Esquema 39**.



Esquema 39

O mecanismo proposto para essa transformação está descrito no **Esquema 40**.³⁵ Inicialmente o reagente organometálico gerado no meio atua como base para desprotonar a sulfonamida e gerar a espécie de zinco **42**. O átomo de zinco ativa o benzaldeído como um ácido de Lewis, e esse aduto reage por meio de um estado de transição de 4 membros, que após a eliminação de sais de zinco gera a imina **43**. Devido ao excesso de Zn no meio, a adição de brometo de alila promoveu a reação de alilação formando a sulfonamida **44a**.



Esquema 40

A estrutura de **44a** foi confirmada pelo espectro de RMN com a presença do hidrogênio da amina em δ 5,11; do hidrogênio metínico em δ 4,37 e dos sinais referentes

à incorporação do grupo alila em δ 2,44 e entre δ 4,99-5,58 (Figura 15).

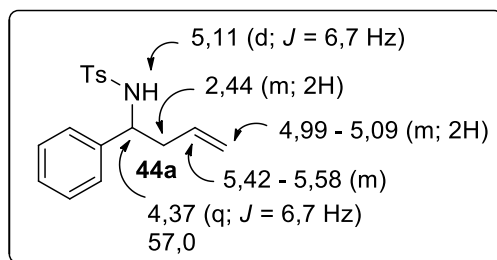
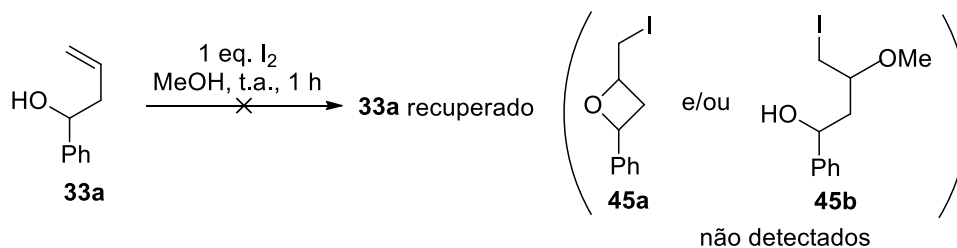


Figura 15. Dados de RMN selecionados de **44a**.

3.2. Estudos mecanísticos

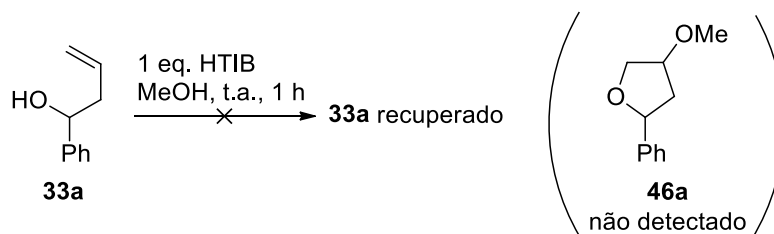
Conforme mencionado anteriormente (**Esquema 16**), um mecanismo em duas vias foi inicialmente proposto por nosso grupo de pesquisa durante os estudos da ciclização mediada pelo sistema iodo/iodo(III).¹¹ No entanto, considerando que o embasamento dessa proposta carecia de evidências experimentais, diversos estudos foram conduzidos com a finalidade de suportar cada etapa para essa reação.

Na primeira proposta mecanística foi sugerido que o iodo molecular era a espécie responsável em formar o iodônio e que na sequência um ataque do metanol ou da hidroxila intramolecular levaria à formação dos intermediários reacionais. Para investigar essa hipótese, reagiu-se o álcool homoalílico **33a** com iodo e metanol na ausência de qualquer espécie de iodo(III) (**Esquema 41**). Nessas condições, não foi observado nenhum consumo do substrato mesmo utilizando-se uma quantidade estequiométrica de iodo ou deixando a reação por mais tempo, de modo que nenhum traço dos intermediários **45a** e/ou **45b** foi detectado.



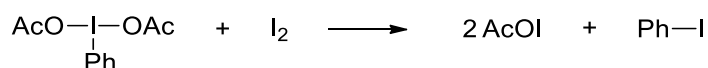
Esquema 41

Em um experimento complementar, efetuou-se uma reação em que o álcool **33a** estivesse presente apenas na presença da espécie de iodo(III) em metanol (**Esquema 42**). Nesse caso, similarmente à reação anterior, apenas material de partida foi recuperado.



Esquema 42

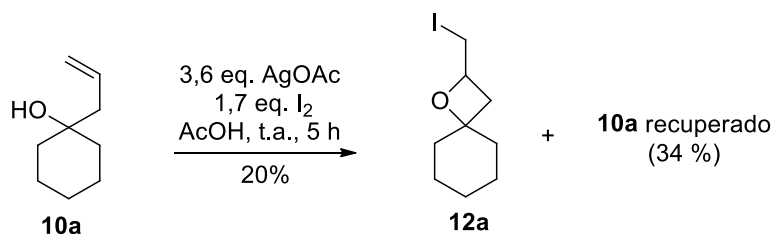
Baseado nesses resultados pôde-se inferir que a necessidade de se utilizar I_2 e HTIB conjuntamente para que haja reação sugere a formação de uma outra espécie eletrofílica que seja capaz de promover o ataque à ligação dupla. Essa conclusão é endossada por uma vasta gama de artigos em que há a descrição da formação de diversas espécies hipiodídicas através do sistema iodo/iodo(III), tais como o $TsOI$ ³⁶, CF_3CO_2I ³⁷, $I(mCBA)$ ³⁸ e $AcOI$ ^{37,39,40} (**Esquema 43**).



Esquema 43

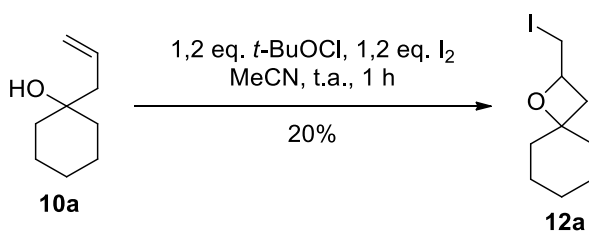
Para confirmar a hipótese da mediação de espécies hipiodídicas na primeira etapa da reação de ciclização, empregou-se um protocolo de formação de $AcOI$ sem a

utilização da espécie de iodo hipervalente (**Esquema 44**).⁴¹ Efetuando-se a reação com o álcool **10a**, 20% do intermediário **12a** foi isolado juntamente com a recuperação de 34% do material de partida.



Esquema 44

Realizando-se essa reação com a espécie hipiodídica *t*-BuOI,⁴² o mesmo intermediário **12a** foi isolado em 20% de rendimento, confirmando a possibilidade de outras espécies desse tipo mediarem a formação desses compostos (**Esquema 45**).



Esquema 45

De acordo com a metodologia de ciclização desenvolvida previamente por nosso grupo, foi descrita a possibilidade de se utilizar tanto DIB quanto HTIB nessa reação, o que corresponderia à possibilidade de formação de AcOI, TsOI e HOI como espécies eletrofílicas ativas. Porém, como o metanol é o solvente utilizado nessas transformações, a espécie hipiodídica originada do reagente de iodo hipervalente entra em equilíbrio formando MeOI,⁴⁰ sendo essa provavelmente a espécie atuante em todas as reações (**Esquema 46**).



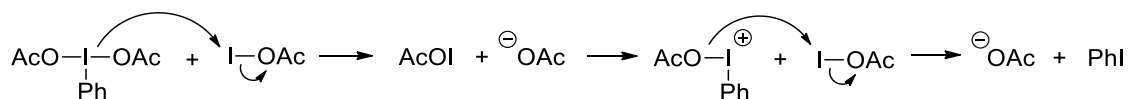
Esquema 46

O aspecto visual dessa reação também corrobora para esse entendimento do mecanismo. Após a adição de todos os reagentes, há a mudança da cor castanha escuro para levemente amarelada entre um período de 1-3 minutos correspondendo ao consumo do iodo para a formação do hipiodito.⁴³ E com o decorrer do tempo há o descoloramento da reação para incolor, significando que há diminuição da concentração de AcOI no meio. Essa mudança de cor também ocorre quando se mistura iodo com iodo(III) em MeOH sem a presença do substrato, porém de forma mais lenta. Nesse caso, há persistência da cor amarela, por não haver consumo do hipiodito.

No final da reação, ocorre o reaparecimento da cor amarelada, significando um aumento da concentração de AcOI no meio devido ao consumo total do substrato. Nessa etapa, logo a cor castanha é restabelecida devido a oxidação do íon iodeto, gerando novamente iodo molecular.⁴⁴

Conforme a primeira proposta mecanística descrita por nosso grupo, teoricamente haveria a necessidade de apenas 1 equivalente de iodo hipervalente, que teria o papel de transformar os intermediários no produto formado. Porém, foi notado experimentalmente que a reação não consome todo o material de partida com apenas essa quantidade, sendo necessário utilizar 2 equivalentes de HTIB ou 4 equivalentes de DIB. O entendimento do papel do AcOI nessa reação explica em partes a necessidade de se utilizar mais de um equivalente de iodo hipervalente nessa reação de ciclização.

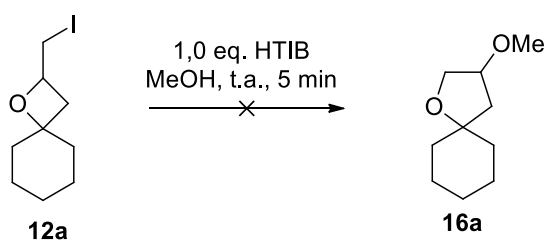
Pela estequiometria da reação, no mínimo seriam necessários 1,5 equivalentes da espécie de iodo(III) para o consumo total dos reagentes. No entanto, devido a um mecanismo de decomposição do iodo hipervalente mediado por AcOI,^[39] um excesso de iodo(III) é necessário para que haja completa conversão do substrato (**Esquema 47**).



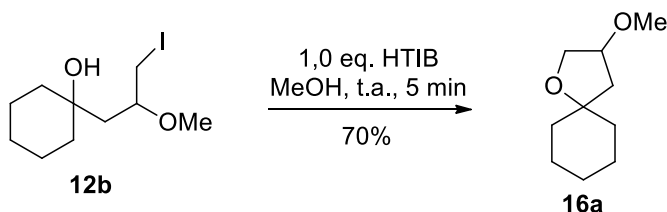
Esquema 47

A presença de mais iodo no início da reação eleva a concentração de AcOI que consequentemente aumenta a taxa de decomposição do reagente de iodo hipervalente, importante para a transformação dos intermediários no tetra-hidrofurano de interesse. Isso explica porque ao se utilizar uma quantidade maior de iodo (**Esquema 15**) foi possível isolar apenas os dois intermediários dessa reação.

Dando continuidade aos estudos mecanísticos, a importância de cada intermediário para a formação do produto foi avaliada, submetendo os compostos **12a** e **12b** separadamente na presença apenas do iodo hipervalente em metanol (**Esquema 48** e **Esquema 49**). A partir desses testes pôde-se concluir que o intermediário acíclico **12b** é o único responsável pela formação do produto, que foi obtido em 70% de rendimento. Por sua vez, a análise de CCD da reação com **12a** mostrou a formação de uma mistura complexa, provavelmente decorrente de reações radicalares.^{41,45}

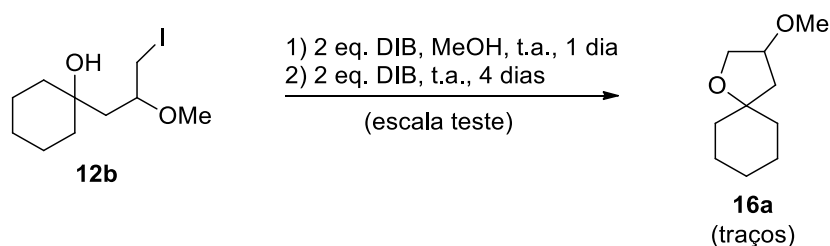


Esquema 48



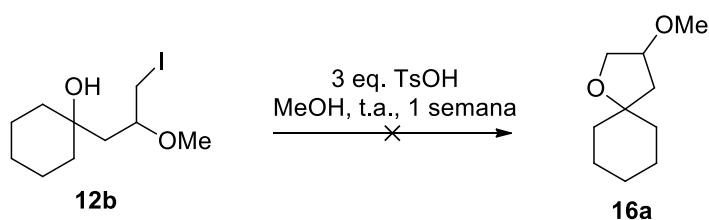
Esquema 49

A influência do reagente de iodo hipervalente também foi investigada monitorando-se por CCD a reação de **12b** na presença de DIB como espécie eletrofílica (**Esquema 50**). Após 1 dia de reação observou-se apenas o consumo parcial do substrato e a reação tornou-se castanha, indicando o fim do poder oxidante do meio reacional. A tentativa de se adicionar mais 2 equivalentes de DIB para o consumo completo do material de partida também se mostrou infrutífera, sendo que a conversão total não foi observada mesmo após 4 dias de reação. Esses resultados sugerem que diferentemente da etapa de adição de hipiodito, o tipo de reagente de iodo(III) escolhido tem um papel importante para promover a ciclização intramolecular.



Esquema 50

Visando estudar o efeito da acidez do meio para a etapa de ciclização, realizou-se um experimento no qual o ácido TsOH foi adicionado a uma solução de **12b** em MeOH (**Esquema 51**). Nessas condições, observou-se que mesmo após 1 semana de reação, não houve consumo do material de partida.

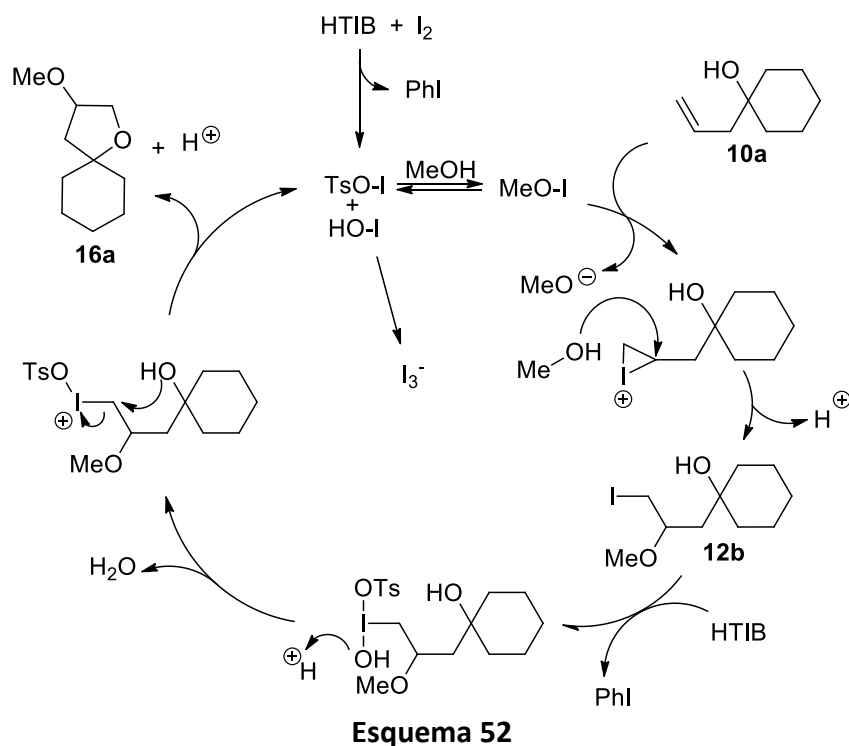


Esquema 51

O mecanismo atualizado para essa transformação está descrito no **Esquema 52**.

A reação do HTIB com I_2 gera as espécies hipiodídicas TsOI e HOI que estão em

equilíbrio com o solvente gerando a espécie MeOI. O álcool **10a** sofre um ataque eletrofílico para formar o íon iodônio que sofrerá um ataque nucleofílico do MeOH resultando no intermediário **12b**. O segundo equivalente de HTIB oxida o átomo de iodo gerando a espécie iodo(III), que é um hipernucleófilo. O ataque intramolecular da hidroxila fornece o produto de ciclização **16a** e regenera TsOI. Após o consumo total do material de partida as espécies ROI se degradam com o tempo formando a espécie I_3^- que dá a cor avermelhada na solução.



3.3. Método A: Ciclização com I_2 /iodo(III)

3.3.1. Álcoois primários

Os testes iniciais foram conduzidos baseando-se no método de ciclização com o sistema iodo/iodo(III) desenvolvido previamente em nosso grupo. Nessas condições, álcoois homoalílicos primários foram ciclizados, o que permitiu obter os

correspondentes éteres cíclicos em rendimentos moderados (**Tabela 2**). Submetendo o composto **21b** às condições padrão de ciclização, o THF de interesse **47b** foi obtido em 35% de rendimento como uma mistura *cis/trans* em uma proporção de 1:3 (**Entrada 1**). Uma melhora significativa no rendimento foi observada para o álcool **21c**, isolado em 52% de rendimento como uma mistura inseparável em uma proporção 1:2,3 (**Entrada 2**). Infelizmente, os álcoois **21d** e **21e** dissustituídos na posição alílica não se mostraram suscetíveis à ciclização (**Entradas 3 e 4**). Em ambos os casos apenas uma mistura complexa foi observada, juntamente com traços do material de partida pela CCD. Resultados similares foram observados aumentando-se o número de equivalentes de HTIB e empregando-se outras espécies de iodo hipervalente (**Figura 16**), mostrando assim que a reatividade do iodo(III) tem pouca influência na reação de ciclização.

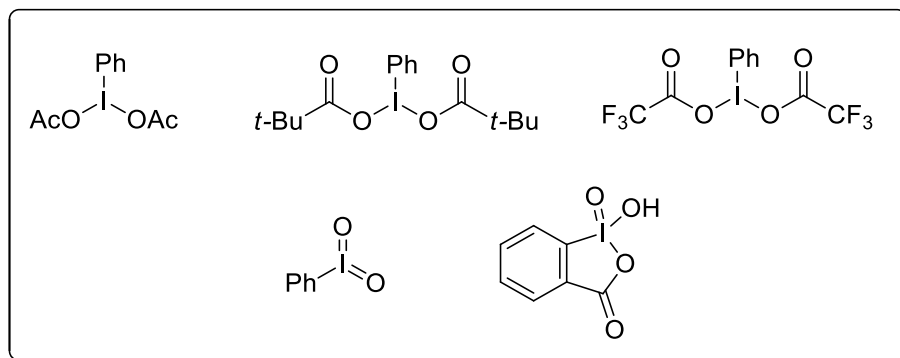
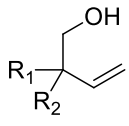
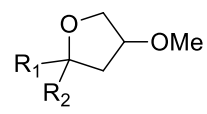
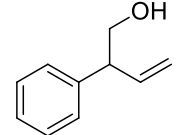
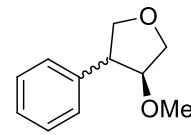
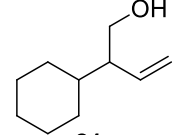
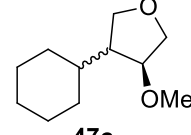
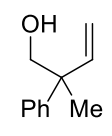
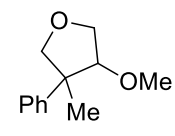
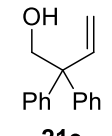
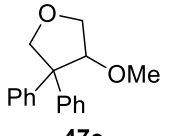


Figura 16. Outros reagentes de iodo hipervalente testados na ciclização de **21d** e **21e**.

Tabela 2. Ciclização de álcoois homoalílicos primários com o sistema iodo/iodo(III).

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
	 21b-e	<p style="text-align: center;">2 eq. HTIB 0,2 eq. I₂ MeOH, 0 °C - t.a., 16 h</p>  47b-e	
1	 21b	 47b <i>cis/trans</i> (1:3)	35%
2	 21c	 47c <i>cis/trans</i> (1:2,3) mistura inseparável	52%
3	 21d	 47d	0% (mistura complexa)
4	 21e	 47e	0% (mistura complexa)

Durante os estudos, observou-se que o tipo de grupo ligado à dupla influencia diretamente no produto formado. Para os substratos anteriores, no qual o substituinte R₃ é um hidrogênio, apenas os produtos de ciclização foram isolados. Já para o álcool homoalílico **21a**, cujo R₃ é um grupamento fenila, produtos de migração também foram formados (**Tabela 3**). Empregando-se a mistura HTIB/iodo, o produto **47a** foi obtido em apenas 13% de rendimento, juntamente com 36% do produto majoritário **48a** (**Entrada 1**). Resultado semelhante foi observado efetuando-se a reação na ausência de iodo (**Entrada 2**), sendo que nesse caso traços do produto metóxi protegido **49a** também

foram isolados. Esses dados mostraram que a presença de um anel aromático ligado à dupla aumenta a nucleofilicidade dessa ligação, não sendo necessária a utilização da combinação iodo/iodo(III).

Tabela 3. Reação do álcool **21a** com HTIB.

Entrada	Condição Reacional	Rendimento 47a	Rendimento 48a	Rendimento 49a
1	2 eq. HTIB 0,2 eq. I ₂ MeOH, 0°C - t.a., 3 h	13%	36%	0%
2	1 eq. HTIB, MeOH 0°C, 30 min	14%	29%	6%

A formação de **48a** foi confirmada pelos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C com o aparecimento do sinal em δ 209,1 referente à carbonila; em δ 3,81; δ 2,71 e δ 3,72 correspondentes aos hidrogênios metilênicos e em δ 2,44 atribuído à hidroxila (**Figura 17**).

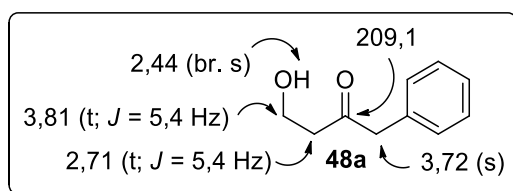
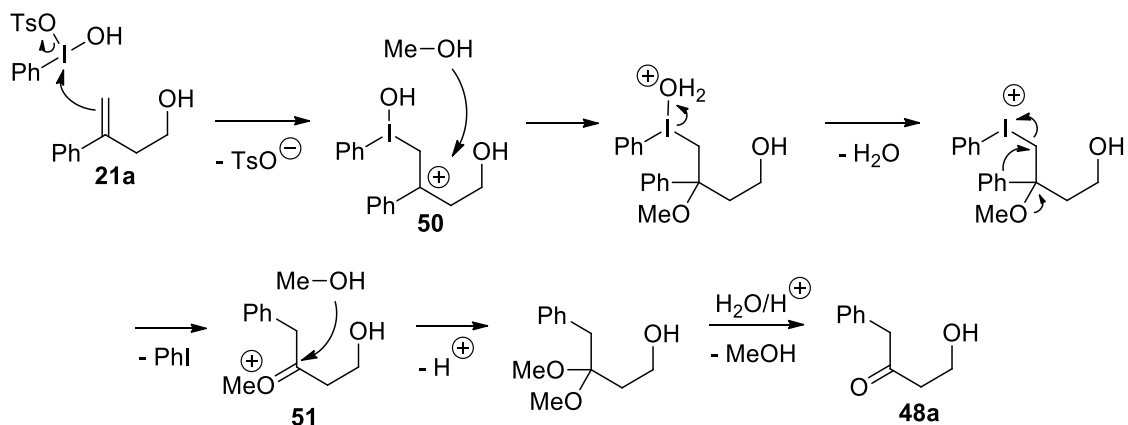


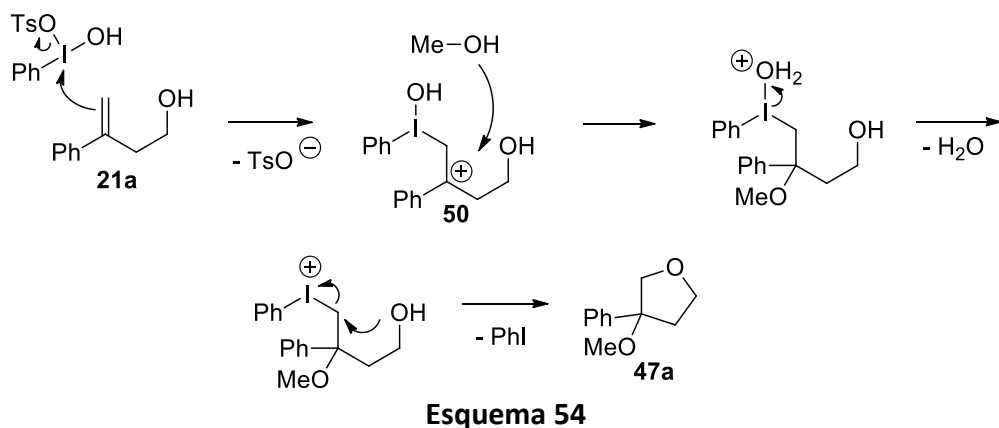
Figura 17. Dados de RMN selecionados de **48a**.

O mecanismo proposto para a formação de **48a** encontra-se no **Esquema 53**. A primeira etapa consiste no ataque eletrofílico do PhI(OH)OTs à dupla formando o carbocátion benzílico **50** (**Esquema 53**).⁴⁶ Após o ataque do metanol do meio, e a saída do grupo hidroxila, ocorre a migração do grupo fenila e eliminação de iodobenzeno formando o oxônio **51**. Por fim, com o ataque do metanol obtém-se o acetal que após o

work-up resulta na cetona **48a**. O produto **49a** pode ter sido formado a partir da reação de S_N2 da cetona **48a** com o metanol mediada pelo HTIB.



O mecanismo da formação do produto de ciclização sem a presença de I₂ é muito semelhante ao anterior, sendo a principal diferença um ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila via S_N2 em vez da migração da fenila (**Esquema 54**).



De uma maneira geral, os compostos ciclopentânicos apresentam constantes de acoplamento características que podem auxiliar na determinação da configuração relativa. Nesses sistemas, prótons que apresentam constantes de acoplamento vicinais (J_3) menor do que 4 Hz tipicamente estão em uma posição *trans*. Já para constantes em torno de 5 Hz ou maior que 7 Hz os prótons podem estar em uma relação *cis* ou *trans*,

dependendo de cada caso (**Figura 18**).⁴⁷

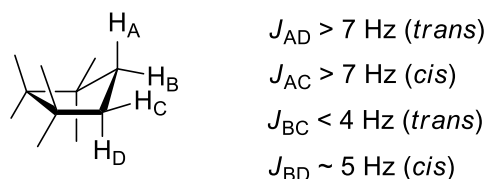


Figura 18. Constantes de acoplamento típicas para o acoplamento vicinal (J_3) em anéis ciclopentânicos.

A seguir são apresentados os principais sinais do espectro de RMN que confirmaram a formação dos produtos **47a-47b** (**Figura 19** a **Figura 21**). No espectro de RMN de ^1H pode-se observar a presença de dubletos na região entre δ 4,3-2,2 correspondentes aos hidrogênios do anel ciclopentânico, assim como de singletos em δ 3,4-3,0 referentes à introdução do grupo metoxila. Nos casos em que a constante de acoplamento vicinal é menor do que 4 Hz os prótons foram atribuídos a uma configuração *trans*, conforme explicado anteriormente. No espectro de RMN de ^{13}C o surgimento de sinais na região δ 89-35 correspondentes aos quatro carbonos do anel e também à metoxila confirmaram a formação dos tetra-hidrofuranos.

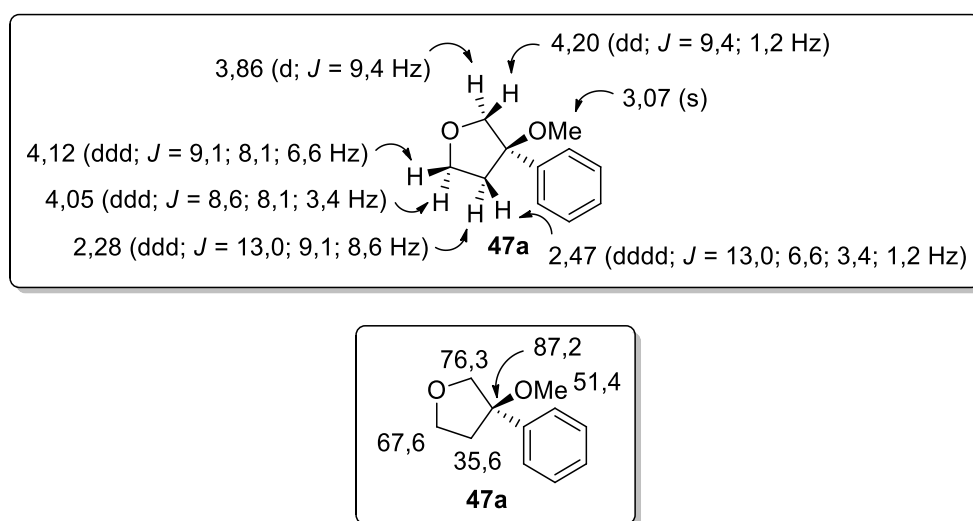


Figura 19. Sinais característicos do espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C de **47a**.

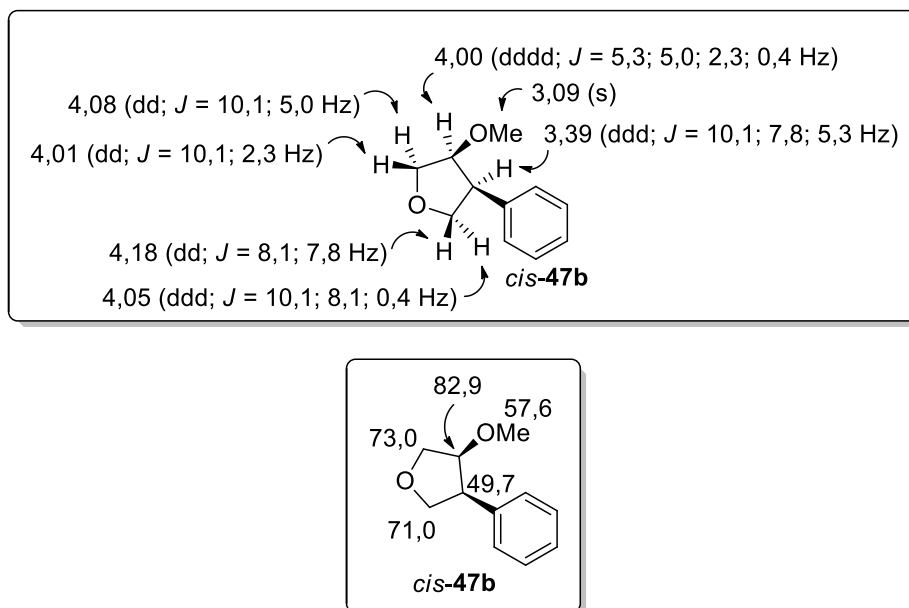


Figura 20. Sinais característicos do espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C de *cis-47b*.

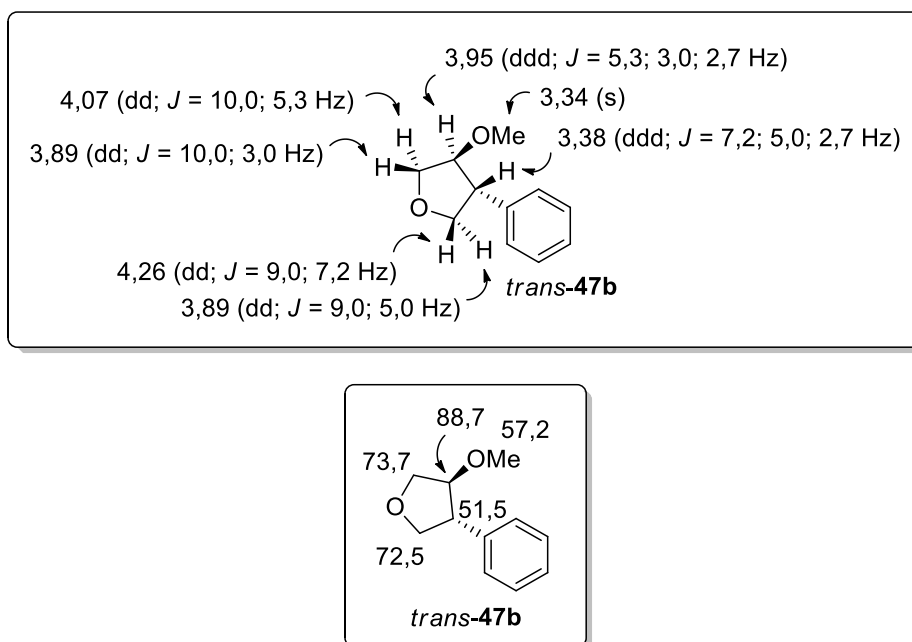


Figura 21. Sinais característicos do espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C de *trans-47b*.

A identificação dos isômeros *cis* e *trans-47b* foi realizada baseando-se apenas na diferença dos valores de deslocamento químico, considerando a inviabilidade de se analisar essas moléculas por RMN NOESY 1D. No caso do composto *cis*, em que a fenila e a metoxila estão do mesmo lado a anisotropia do anel blinda os hidrogênios tornando-

os mais protegidos. Isso explica a diferença de deslocamento químico observada para esse substituinte nas duas moléculas. Já no caso do composto *trans*, em que a fenila está do mesmo lado do hidrogênio o efeito de blindagem é maior para esse átomo (Figura 22).

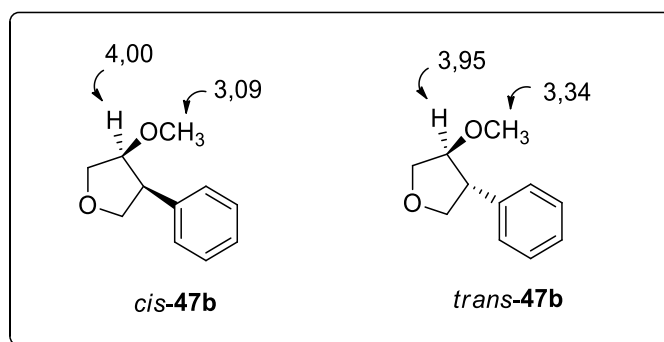


Figura 22. Diferença de deslocamento químico nos compostos *cis* e *trans-47b* devido à anisotropia do anel benzênico.

Por fim, uma outra característica marcante desses compostos é presença de um acoplamento de baixa magnitude entre hidrogênios que estão na mesma face (J_4), conhecido como “acoplamento W”, comum a sistemas cíclicos quando existe um alinhamento geométrico favorável ao longo da cadeia H-C-C-C-H, conforme destacado nos compostos **47a** e *cis-47b* (Figura 23).

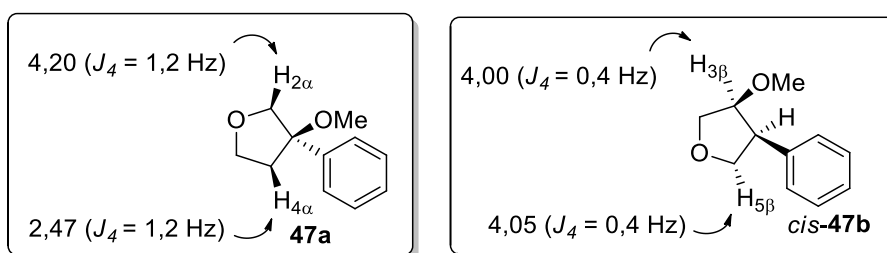


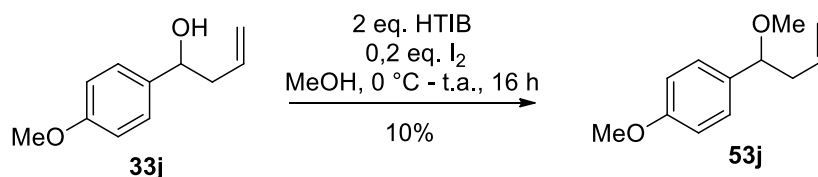
Figura 23. Exemplos de “acoplamento W” característico em anéis ciclopentânicos.

3.3.2. Álcoois secundários

O método de ciclização com o sistema iodo/iodo(III) também foi empregado para uma série de álcoois homoalílicos secundários que possuíam diversos substituintes, tais como cadeias alifáticas lineares e ramificadas, anéis benzênicos e alifáticos, um anel furânico e também um monoterpeneo (**Tabela 4**).

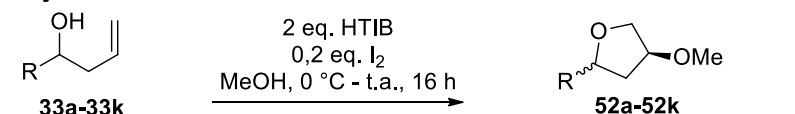
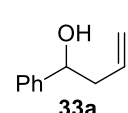
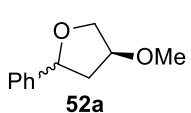
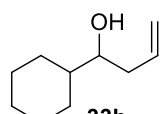
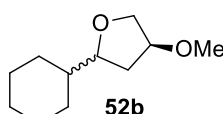
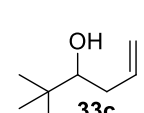
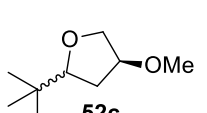
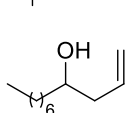
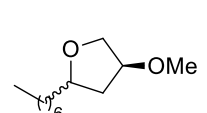
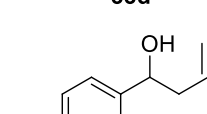
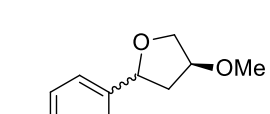
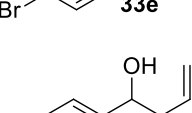
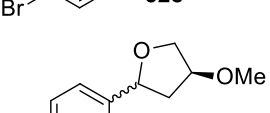
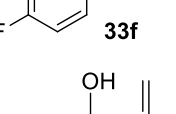
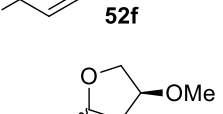
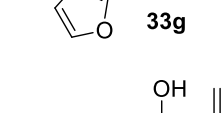
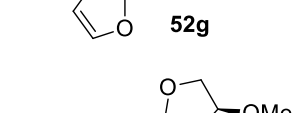
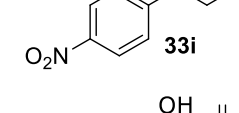
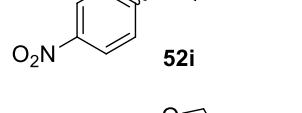
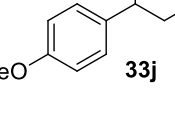
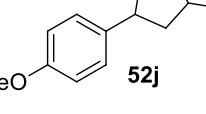
De uma maneira geral, nos exemplos em que foi possível obter o tetra-hidrofurano de interesse, os substituintes não resultaram em grandes diferenças nos rendimentos, que variaram entre 44%-55%. Nas condições empregadas os substratos contendo um anel furânico e um substituinte metoxila levaram à formação de uma mistura complexa, impossibilitando o isolamento dos produtos esperados (**Entradas 7 e 9**). Uma possível explicação para esses resultados é que devido à alta densidade eletrônica dos anéis nesses compostos eles ficam mais suscetíveis a ataques eletrofílicos, favorecendo a ocorrência de reações laterais.

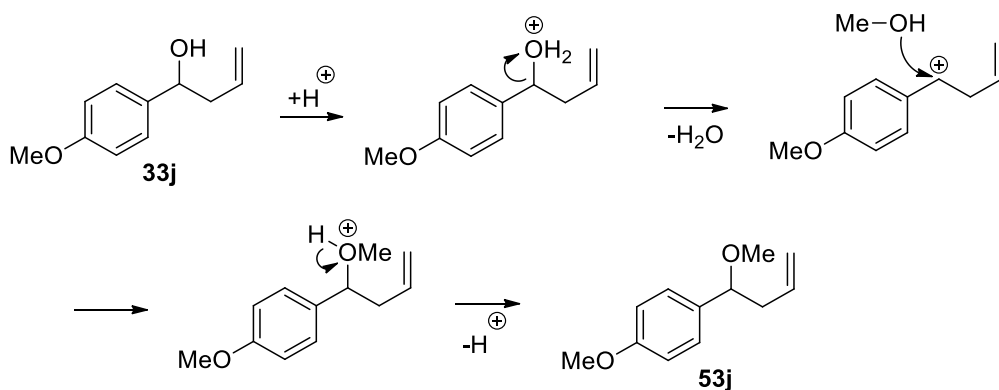
No caso específico do substrato **33j** foi possível isolar 10% do éter acíclico **53j** (**Esquema 55**), cuja formação foi confirmada pela semelhança do espectro de ^1H com o material de partida e o aparecimento de um singlete em δ 3,19 (s; 3H), além da comparação do RMN com a literatura.⁴⁸ O provável mecanismo de formação desse composto é via uma reação $\text{S}_{\text{N}}1$ com a formação de um carbocátion benzílico estabilizado pelo efeito de doação de elétrons da metoxila do anel (**Esquema 56**).



Esquema 55

Tabela 4. Ciclização de álcoois homoalíficos secundários com o sistema iodo/iodo(III).

			
Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	 33a	 52a	47% (<i>cis/trans</i> 1:1)
2	 33b	 52b	44% (<i>cis/trans</i> 1:1)
3	 33c	 52c	55% (<i>cis/trans</i> 1:1)
4	 33d	 52d	55% (<i>cis/trans</i> 1:1) mistura inseparável
5	 33e	 52e	50% (<i>cis/trans</i> 1:1)
6	 33f	 52f	52% (<i>cis/trans</i> 1:1)
7	 33g	 52g	0% (mistura complexa)
8	 33i	 52i	48% (<i>cis/trans</i> 1:1)
9	 33j	 52j	0% (mistura complexa)
10	 33k	 52k	46% (<i>cis/trans</i> 1:1,5)



Esquema 56

Os produtos da reação de ciclização foram isolados como uma mistura de isômeros *cis/trans* na proporção 1:1 (com exceção de **52k**, cuja proporção foi 1:1,5; vide **Entrada 10**). Porém, usando uma mistura de solventes 5% Et₂O, 35% Hexanos em 60% de CH₂Cl₂ foi possível obter separadamente os dois isômeros em quase todos os casos. A atribuição dos compostos *cis/trans* foi realizada por experimentos de RMN NOESY 1D, no qual foi possível verificar correlações entre átomos que estão espacialmente próximos irradiando-se um hidrogênio específico.

Empregando **52a** como exemplo, a **Figura 24** ilustra o resultado obtido no experimento de RMN NOESY 1D para os isômeros *cis* e *trans*, com destaque para as porcentagens de acoplamento entre alguns hidrogênios específicos. No caso do composto *cis*, irradiando-se os hidrogênios H_{4α} e H_{4β} (em vermelho) foi possível verificar que esse último apresenta um acoplamento maior com H₅ (2,1%), indicando que provavelmente eles estão na mesma face. Já para o composto *trans* o maior acoplamento ocorreu entre H_{4α} e H₅ (1,2%), confirmando assim a estrutura desses compostos.

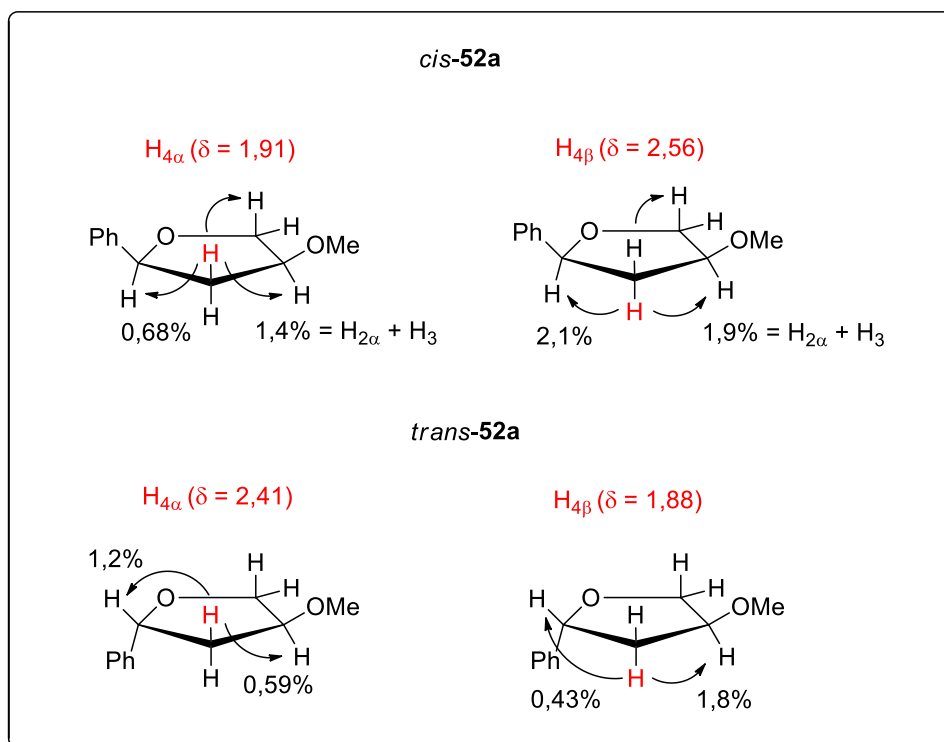


Figura 24. Resultados obtidos no experimento de RMN NOESY 1D

para os compostos *cis* e *trans*-52a.

Um outro aspecto interessante para diferenciar os isômeros *cis* e *trans* é a diferença de acoplamento entre os hidrogênios $H_{4\alpha}$ e $H_{4\beta}$ com H_5 . Para os compostos *cis* a diferença entre $J_{H_{4\alpha}-H_5}$ e $J_{H_{4\beta}-H_5}$ é menor do que para os compostos *trans*, fazendo com que para algumas moléculas o sinal de H_5 no espectro de RMN de 1H tenha a aparência de um tripleto apesar de ser um duplo dubleto (**Figura 25**). Já para os compostos *trans*, nos quais essa diferença é maior, o sinal de H_5 aparece como um duplo dupleto bem definido (**Figura 26**). Assim, com base no padrão de desdobramento e deslocamentos químicos dos picos para os isômeros *cis* e *trans* foi possível diferenciar os demais tetra-hidrofuranos.

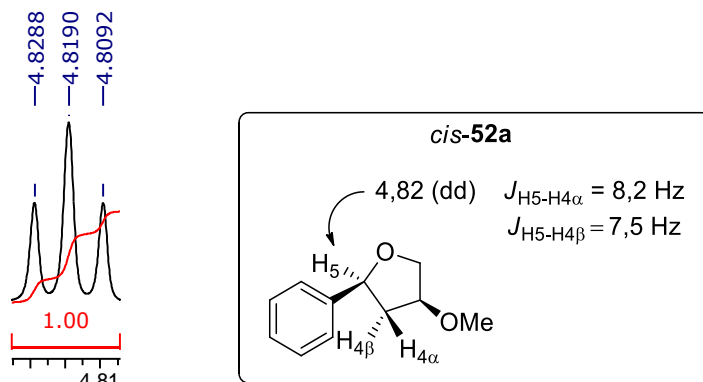


Figura 25. Padrão do hidrogênio H₅ no espectro de RMN de ¹H de *cis-52a* e constantes de acoplamento para $J_{H5-H4\alpha}$ e $J_{H5-H4\beta}$.

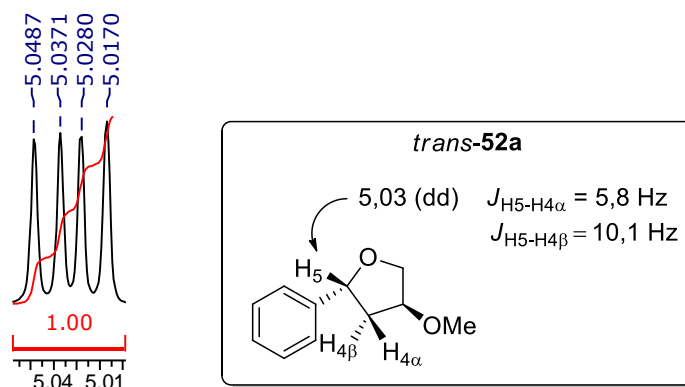


Figura 26. Padrão do hidrogênio H₅ no espectro de RMN de ¹H de *trans-52a* e constantes de acoplamento para $J_{H5-H4\alpha}$ e $J_{H5-H4\beta}$.

A formação dos tetra-hidrofuranos foi confirmada pelos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C (Figura 27 a Figura 42). No espectro de RMN de ¹H observou-se o aparecimento de sinais na região δ 5,2-1,1 referentes aos hidrogênios do anel ciclopentânico e de singletos em δ 3,4-3,2 correspondentes às metoxilas. Similarmente ao que já foi discutido anteriormente, foi possível verificar o “acoplamento W” em alguns casos e também atribuir os deslocamentos químicos de alguns hidrogênios baseado nos valores das constantes de acoplamento vicinais. No espectro de RMN de ¹³C a formação do anel ciclopentânico foi confirmada pelo aparecimento de sinais na região δ 84-36 e em δ 57-50 referentes ao grupo metoxila.

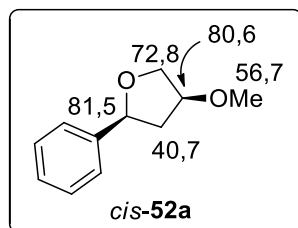
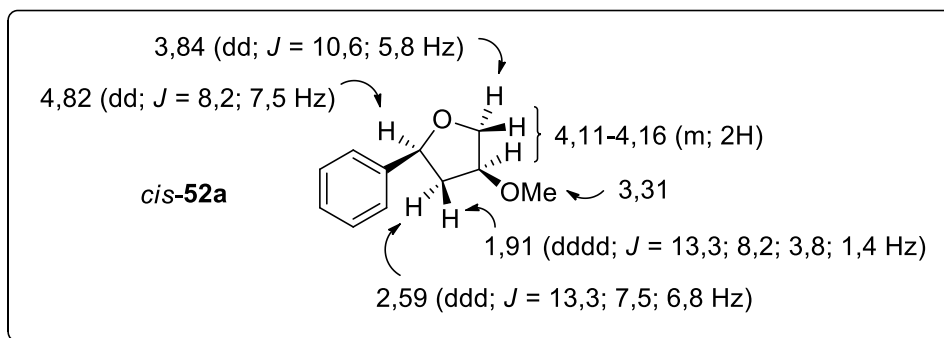


Figura 27. Dados de RMN de 1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52a*.

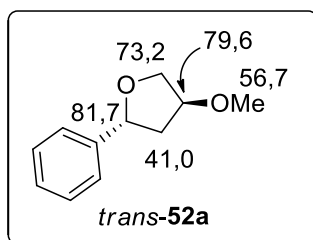
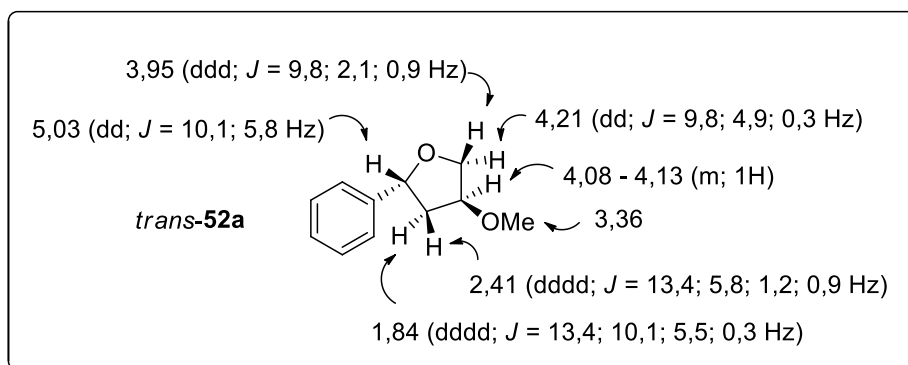


Figura 28. Dados de RMN de 1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52a*.

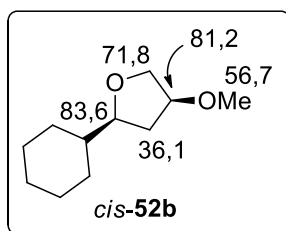
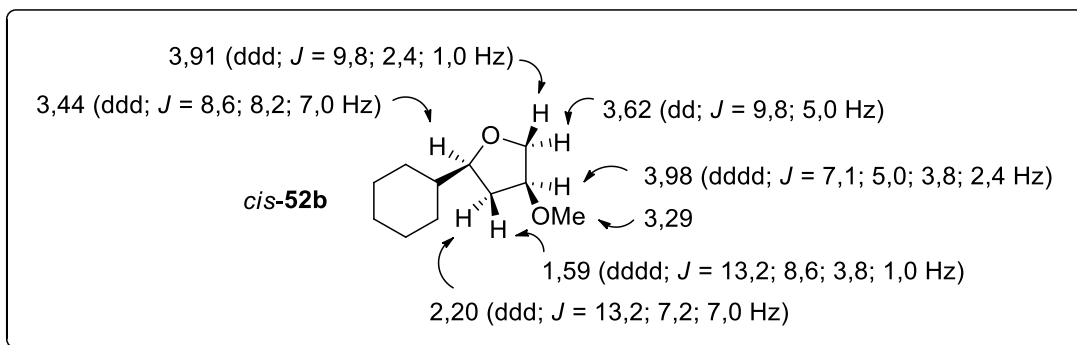


Figura 29. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52b*.

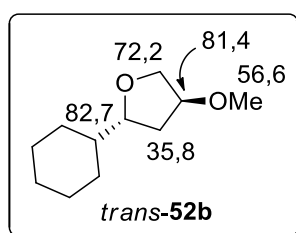
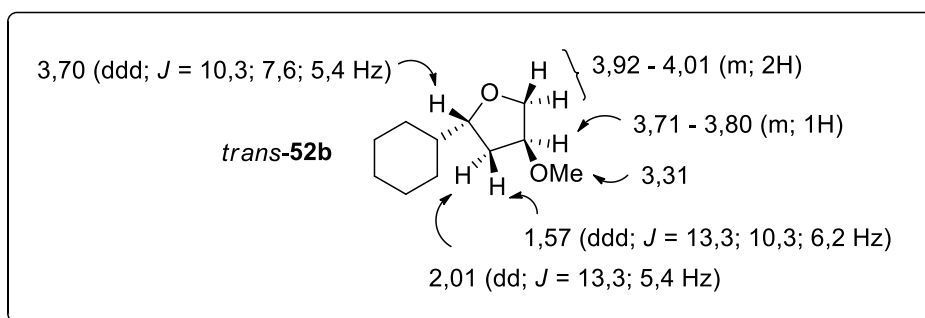


Figura 30. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52b*.

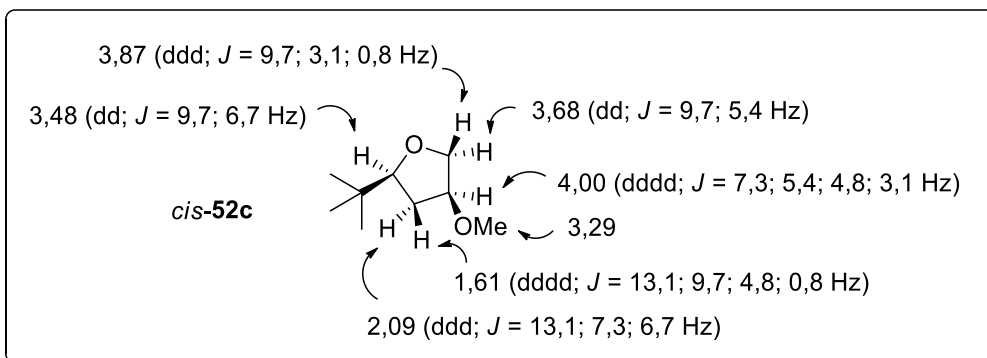


Figura 31. Dados de RMN de ^1H selecionados de *cis-52c*.

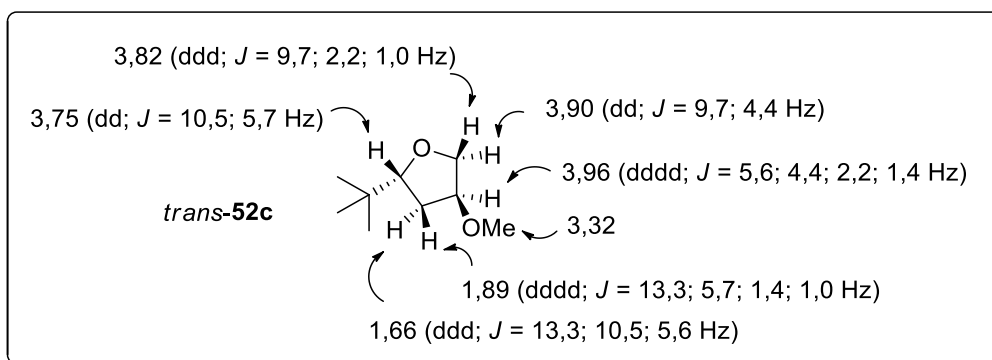


Figura 32. Dados de RMN de ^1H selecionados de *trans-52c*.

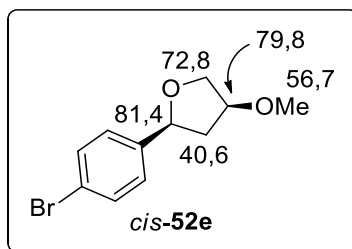
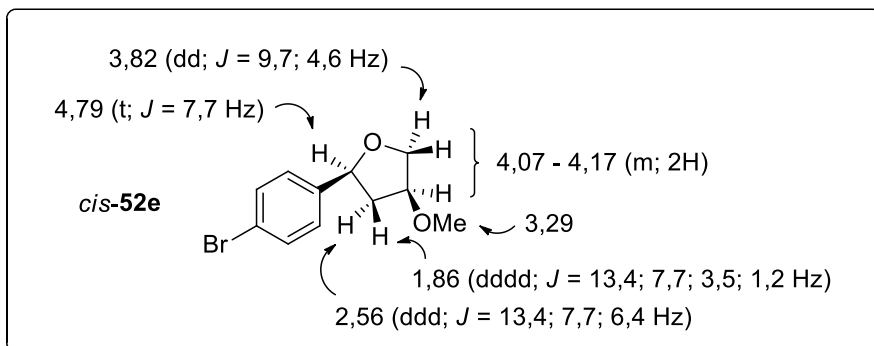


Figura 33. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52e*.

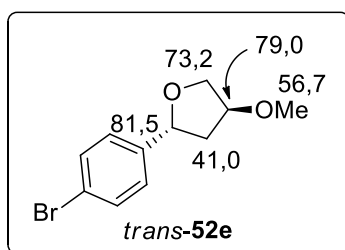
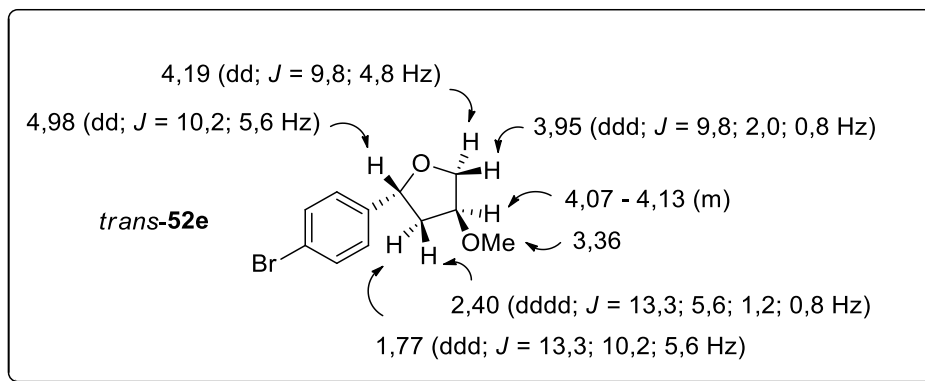


Figura 34. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52e*.

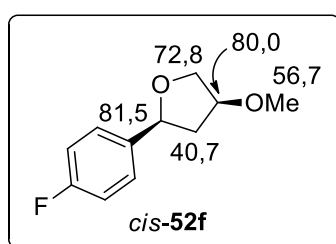
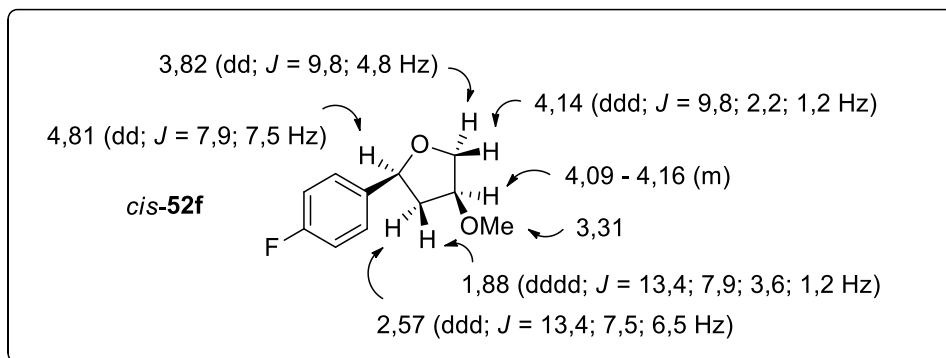


Figura 35. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52f*.

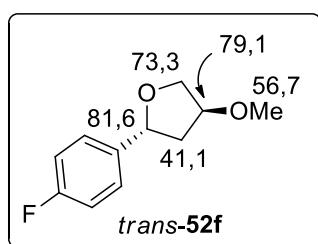
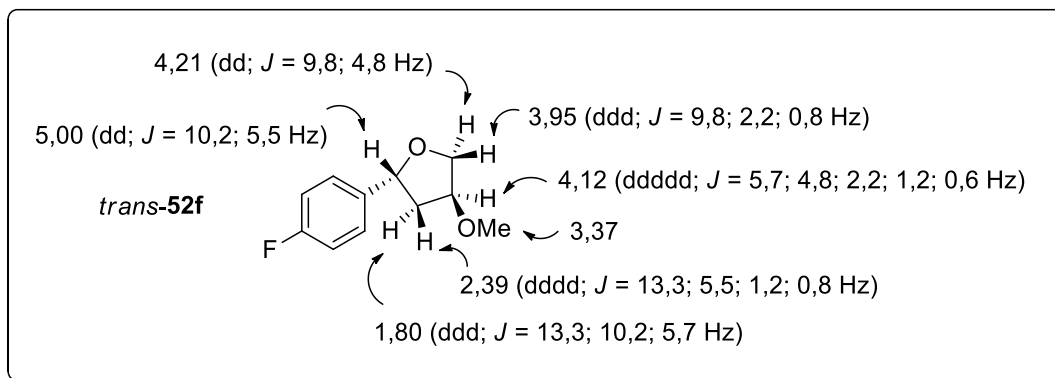


Figura 36. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52f*.

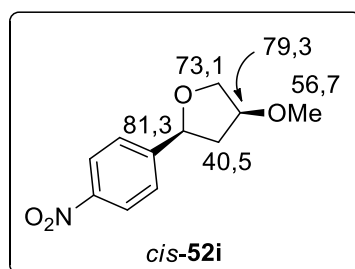
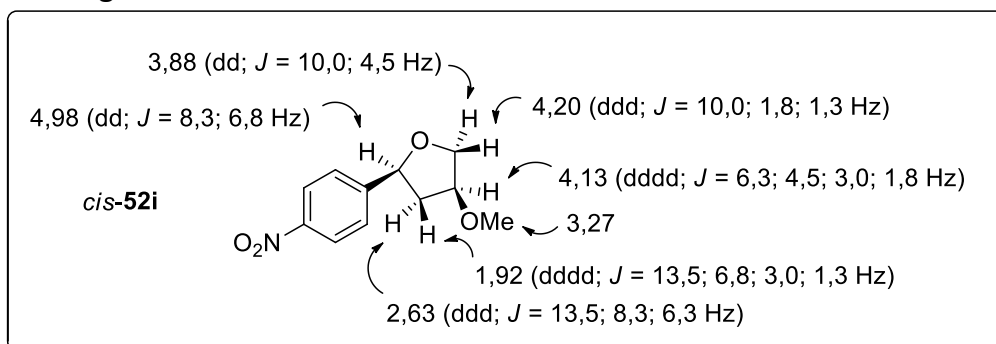


Figura 37. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52i*.

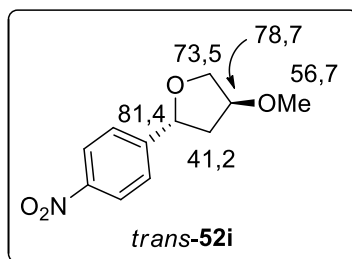
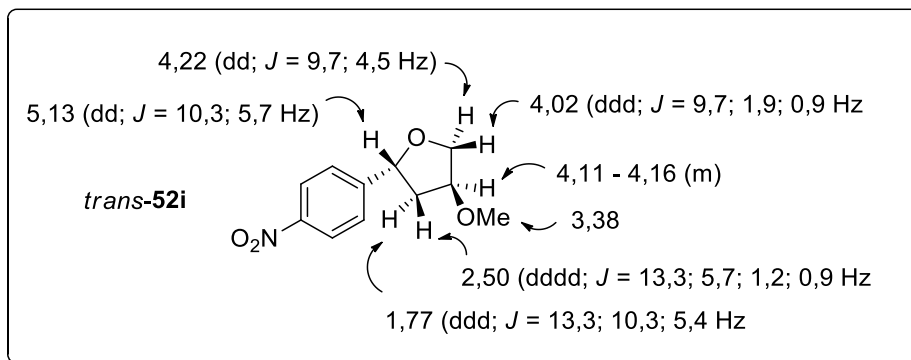


Figura 38. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52i*.

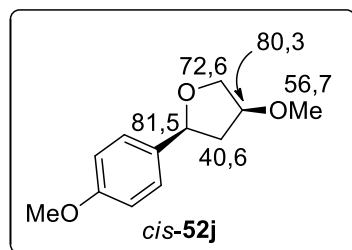
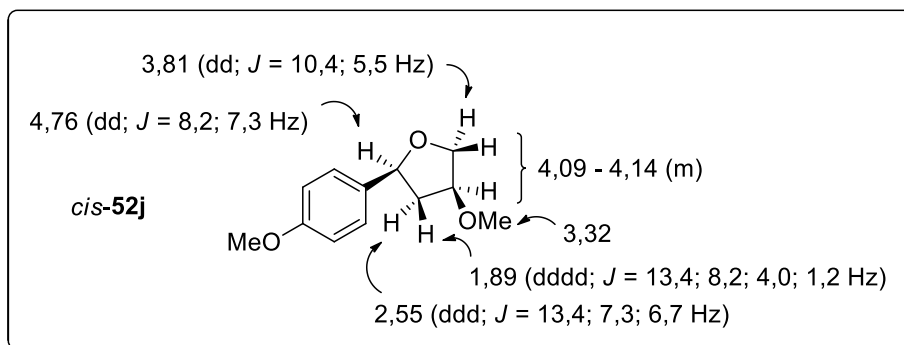


Figura 39. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52j*.

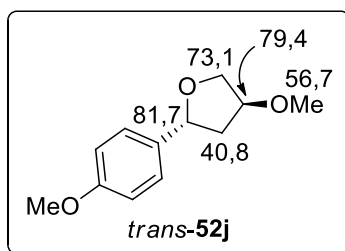
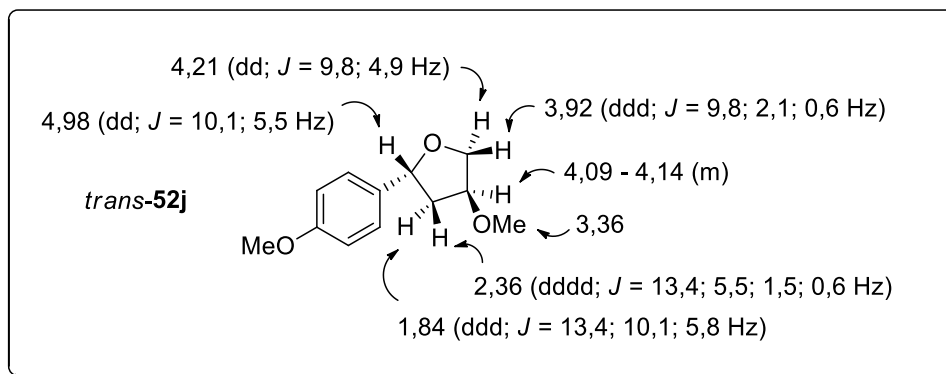


Figura 40. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans-52j*.

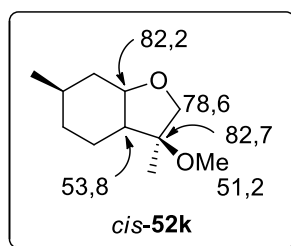
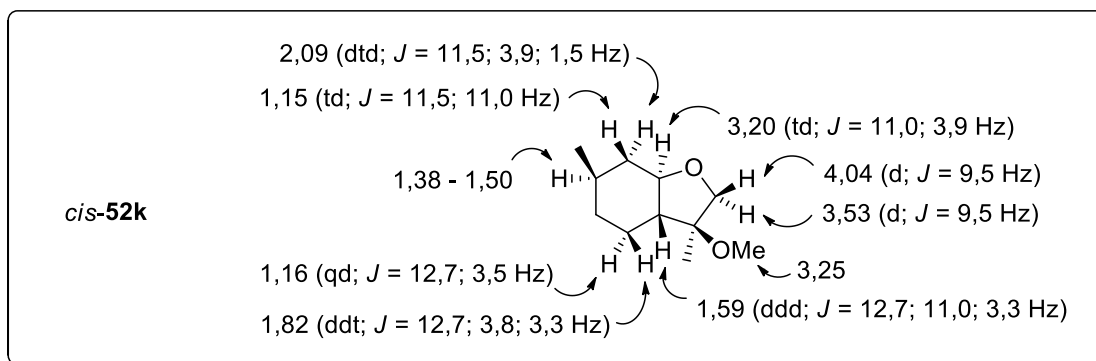


Figura 41. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *cis-52k*.

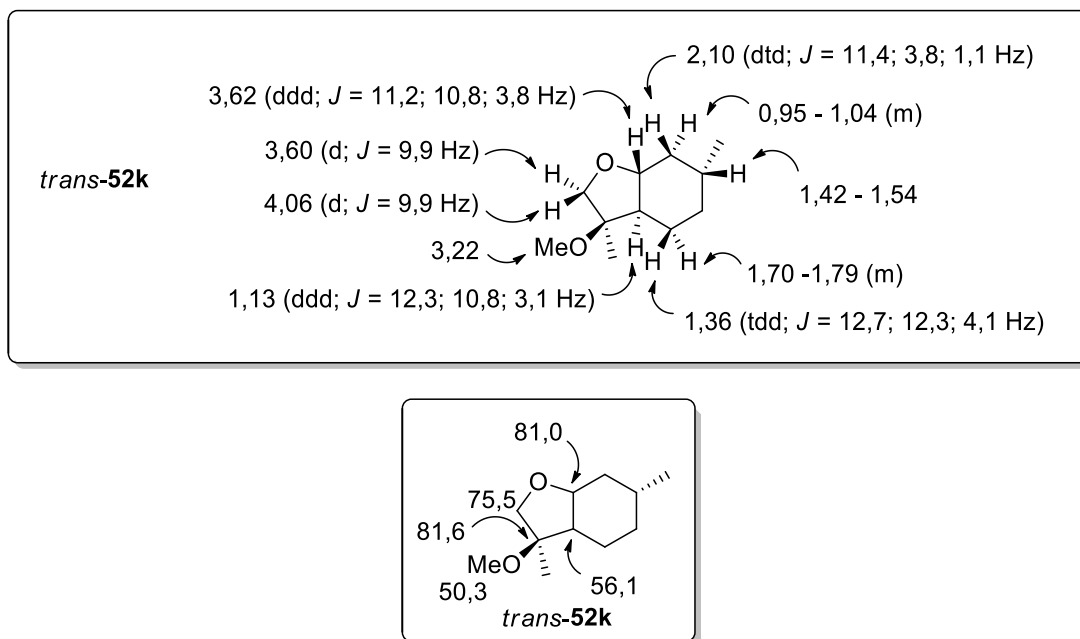
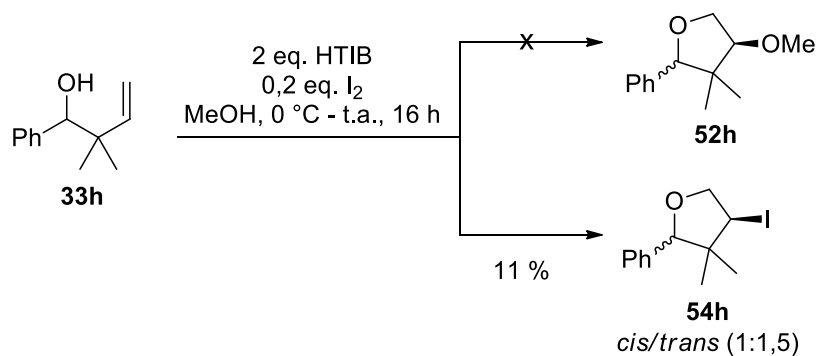


Figura 42. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C selecionados de *trans*-**52k**.

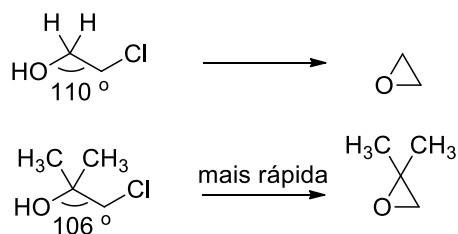
Curiosamente, a reação do substrato **33h** nas condições da ciclização com o sistema iodo/iodo(III) não resultou na formação do produto ciclopentânico contendo o grupo metoxila, mas sim no composto **54h** contendo um átomo de iodo (**Esquema 57**).



Esquema 57

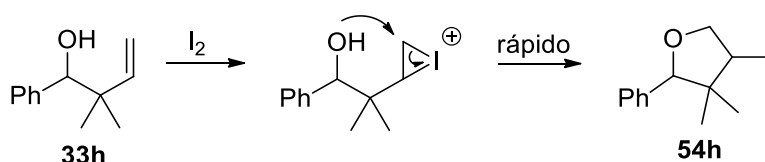
Uma possível justificativa para a obtenção desse produto está baseada no conhecido efeito Thorpe-Ingold, ou efeito dimetil geminal, no qual a presença de substituintes aumenta a velocidade da reação de ciclização e favorece reações intramoleculares. Uma explicação para esse fenômeno é que o aumento do tamanho dos substituintes aumenta o ângulo entre eles e conseqüentemente diminua o ângulo

entre os outros dois substituintes, aumentando assim a velocidade da reação intramolecular, conforme exemplificado no **Esquema 58**.



Esquema 58

No caso do substrato **33h**, após a formação do iodônio deve ocorrer um ataque intramolecular da hidroxila no carbono menos substituído, ou seja, cineticamente favorecido, resultando assim no produto **54h** (**Esquema 59**).



Esquema 59

A formação do produto **54h** foi confirmada por espectro de RMN, no qual foi observada a ausência do grupo metoxila e o surgimento do sinal em δ 35,4 - 37,2 de CH no experimento de DEPT típico de um carbono secundário ligado ao iodo (**Figura 43**).

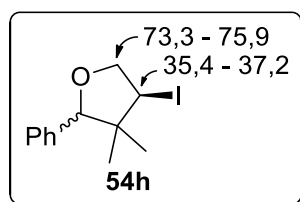


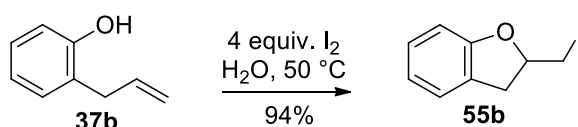
Figura 43 Dados de RMN de ^{13}C selecionados de **54h**.

Por fim, a análise do composto por EMAR resultou em um valor de m/z igual a 325,0052 $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}+\text{Na}]^+$, divergindo em 2,5 ppm do valor calculado ($m/z = 325,0060$) para essa estrutura.

3.3.3. 4-Alquenóis

Dando continuidade aos estudos da ciclização com o sistema iodo/iodo(III), a empregabilidade de outros substratos, tais como 4-alquenóis, também foi investigada.

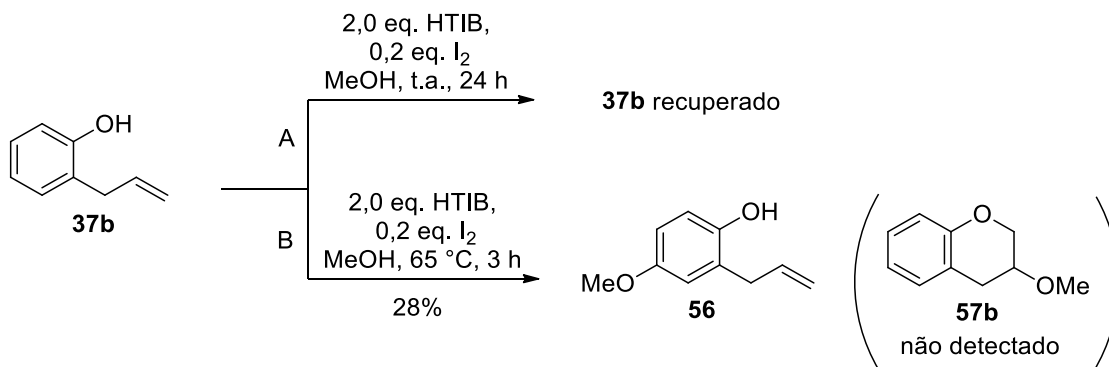
Empregando condições clássicas, a iodociclização do 4-alquenol **37b** fornece preferencialmente o produto cíclico de cinco membros **55b**, formado a partir de uma ciclização 5-*exo*-trig (**Esquema 60**).⁴⁹ No entanto, de acordo com as regras de Baldwin, a reação que formaria o anel de seis membros via uma ciclização 6-*endo*-trig também é possível.⁵⁰ Nesse contexto, vislumbrou-se que a aplicação do procedimento desenvolvido em nosso grupo poderia levar à formação desse produto.



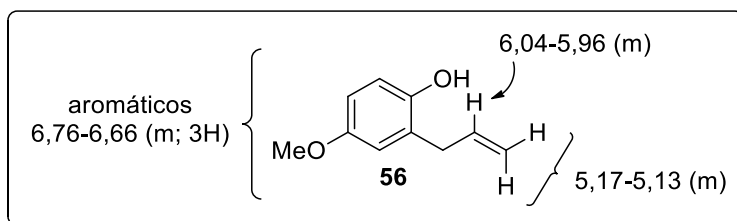
Fousteris, M. et al. *Green Chem.* **2006**, *8*, 522.

Esquema 60

Submetendo **37b** às condições padrão de ciclização (**condição A, Esquema 61**), não houve mudança de cor após a adição de HTIB e o material de partida não foi consumido mesmo após 24 horas. Realizando o mesmo experimento sob condições de refluxo (**condição B, Esquema 61**), notou-se a conversão completa do substrato em apenas 3 horas. Nesse caso, a análise de RMN de ¹H revelou que o produto obtido não era o cíclico **57b**, devido à presença de sinais característicos de hidrogênios olefínicos em δ 6,04-5,13 e de apenas três hidrogênios aromáticos na região δ 6,76-6,66. Após comparação com a literatura,⁵¹ verificou-se que o produto formado é proveniente de uma substituição eletrofílica aromática do grupo metoxila na posição *para* em relação ao fenol (**Figura 44**).

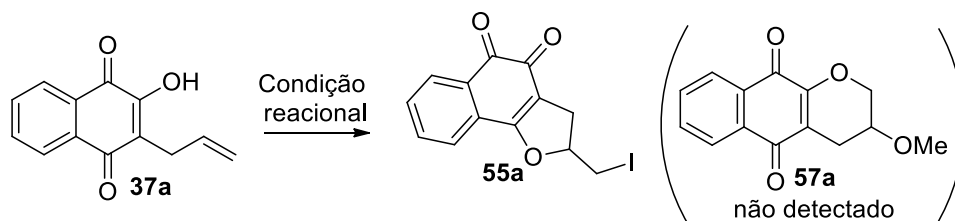


Esquema 61

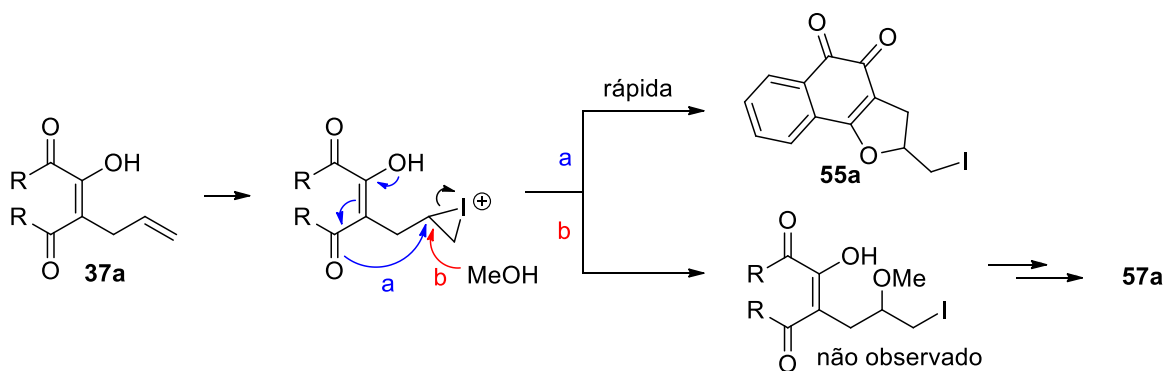
Figura 44. Dados de RMN selecionados de **56**.

Aplicando o protocolo com iodo/iodo(III) para a naftohidroquinona insaturada **37a**, apenas o produto de iodo ciclização **55a** foi observado (**Entrada 1, Tabela 5**). A formação desse produto pode ser entendida considerando que para esse substrato o ataque intramolecular do oxigênio ao iodônio (**Condição a, Esquema 62**) deve ser mais rápido do que o ataque do metanol do meio (**Condição b, Esquema 62**), devido à formação de um anel de cinco membros. No caso em que esse ataque intramolecular resulta em um anel de quatro, como no caso dos 3-alquenóis, uma competição entre os dos intermediários pode ocorrer.

Como o rendimento do produto obtido corresponde essencialmente ao número de equivalentes de iodo utilizado nessa reação, realizou-se um experimento complementar empregando apenas essa espécie e metanol. Nesse caso, empregando quantidade equivalente de iodo foi possível obter o mesmo produto em rendimento quantitativo (**Entrada 2, Tabela 5**).

Tabela 5. Ciclização da naftohidroquinona insaturada **37a**.

Entrada	Condição reacional	Rendimento
1	0,2 eq. I ₂ 2 eq. HTIB MeOH, t.a., 30 min	20%
2	1 eq. I ₂ MeOH, t.a., 1 h	100%



Esquema 62

A formação do produto **55a** foi confirmada por comparação dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C com a literatura,⁵² nos quais foi possível observar a presença dos hidrogênios do anel ciclopentânico em δ 5,16 e em δ 3,33-2,95, além dos sinais em δ 85,1, δ 33,1 e δ 7,16 referentes ao carbono metínico e metilênicos do anel e ligado ao iodo, respectivamente (**Figura 45**).

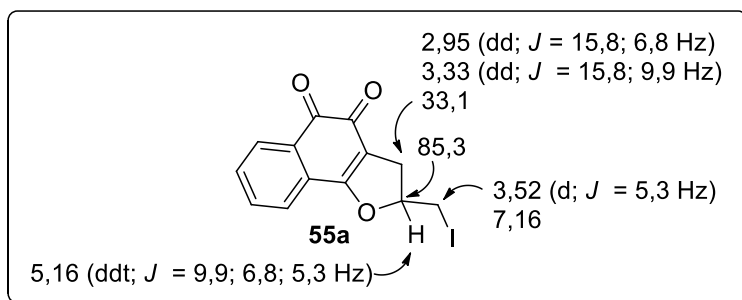
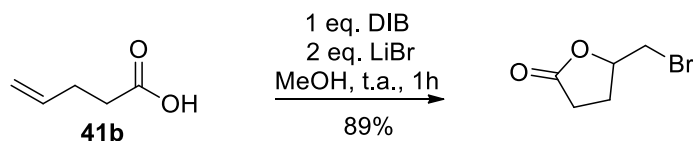
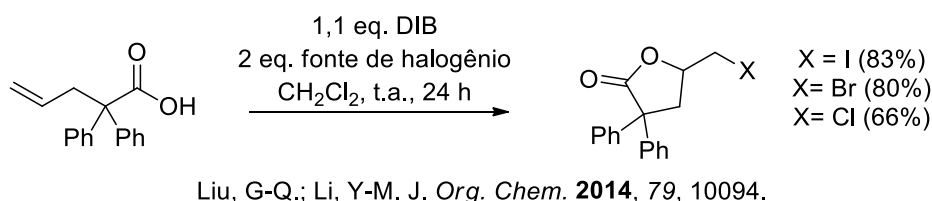


Figura 45. Dados de RMN selecionados de **55a**.

3.3.4. Ácidos carboxílicos

A ciclização de ácidos carboxílicos para a formação de anéis substituídos é uma importante reação em química orgânica sintética. Existem vários exemplos na literatura de halolactonização de ácidos carboxílicos empregando DIB e sais de halogênio,⁵³⁵⁴⁵⁵ nos quais apenas o produto com o anel de cinco membros é formado. Até mesmo no caso em que um solvente nucleofílico como o metanol é usado, apenas esse tipo de composto é relatado (**Esquema 63**).

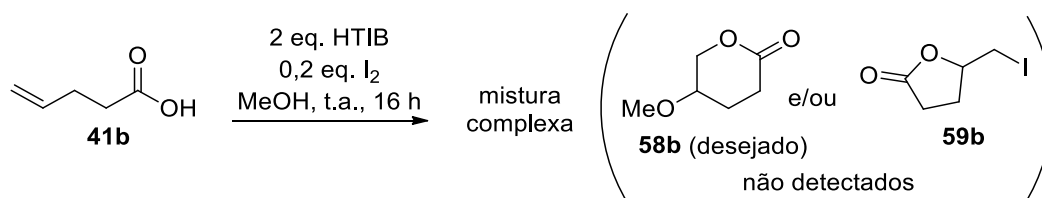


He, Y., Yang, Z.; Yan, J. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 167.

Esquema 63

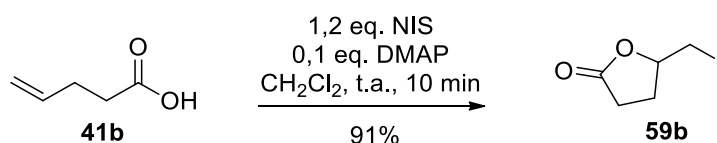
Em contrapartida, não há exemplos de reações em que empregando-se substratos do tipo **41b** o anel de seis membros é formado. Nesse contexto, a aplicabilidade do método com iodo/HTIB foi investigada.

Infelizmente, submetendo o ácido carboxílico **41b** às condições de ciclização uma mistura complexa foi formada, o que impossibilitou a identificação de produtos como **58b** e/ou **59b** (Esquema 64).



Esquema 64

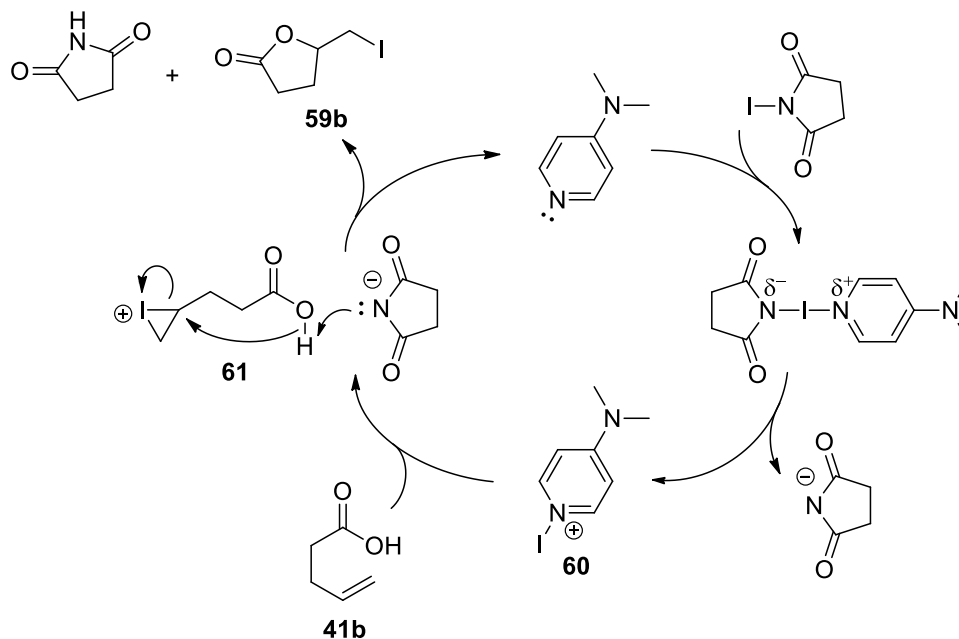
Visando a obtenção de **58b** e considerando que esse produto poderia ser obtido por uma expansão de anel da β -iodolactona **59b**, esse último composto foi inicialmente preparado por uma iodolactonização com NIS catalisada por DMAP (Esquema 65)⁵⁶



Esquema 65

O mecanismo dessa reação está descrito no Esquema 66. O DMAP ativa o NIS formando a espécie **60** que promove o ataque eletrofílico à dupla de **41b** formando o íon iodônio **61**. A ciclização é promovida pela desprotonação da carboxila de **61** pelo íon succinimida seguido de um ataque nucleofílico do oxigênio no carbono mais eletrofílico do iodônio, formando então o produto **59b**.⁵⁷

A formação do produto **59b** foi confirmada pela ausência dos sinais olefínicos e o aparecimento de um sinal em δ 4,57 no espectro de RMN de 1H atribuído ao hidrogênio ligado ao oxigênio. Além disso, a incorporação do iodo foi confirmada pela presença de duplos dubletos em δ 3,43 e em δ 3,32 e um sinal em δ 7,4 nos espectros de RMN de 1H e de ^{13}C , respectivamente (Figura 46).



Esquema 66

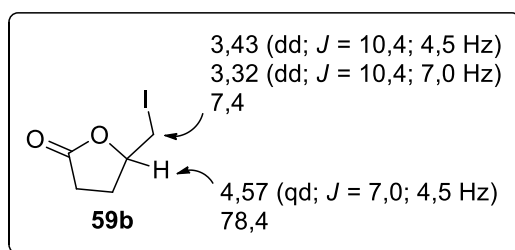


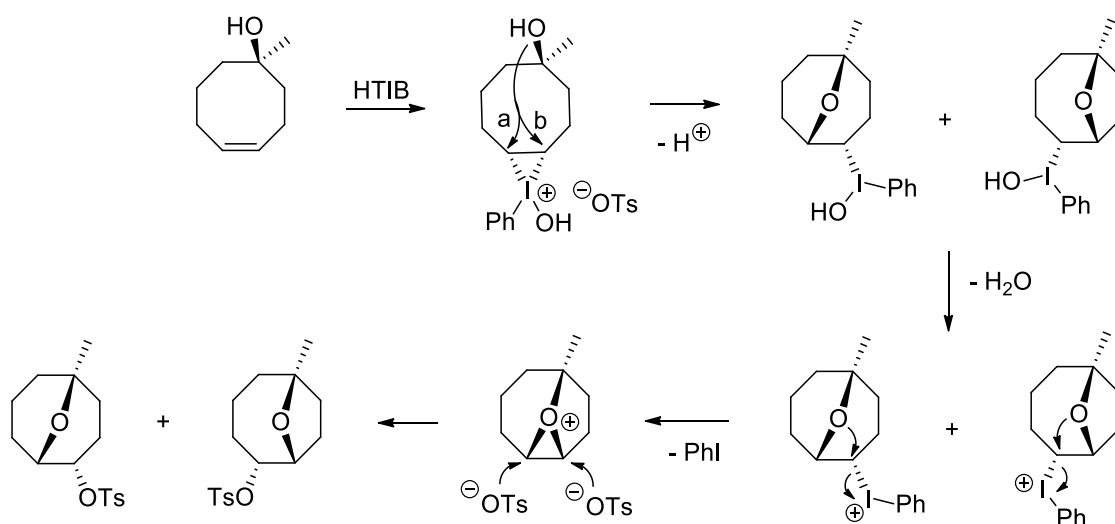
Figura 46. Dados de RMN selecionados de **59b**.

Conforme mencionado anteriormente, o composto **59b** foi preparado visando uma possível aplicação na síntese de **58b** via uma reação de expansão de anel mediada por HTIB. Submetendo esse composto a essas condições infelizmente não foi detectado nenhum sinal do produto desejado e apenas uma mistura complexa foi formada (Esquema 67).



Esquema 67

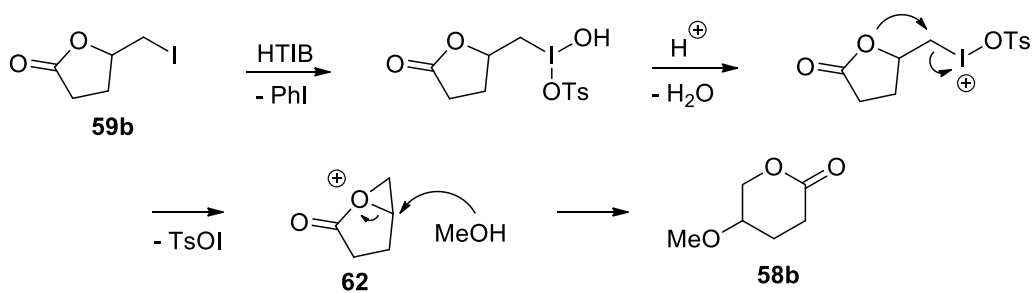
A ideia de que seria possível obter **58b** a partir de **59b** foi embasada na possibilidade de formação de um intermediário oxônio, considerando que esse tipo de espécie já foi descrita na literatura para se obter moléculas funcionalizadas (**Esquema 68**).⁵⁸



Kim, H-J.; Schlecht, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5229.

Esquema 68

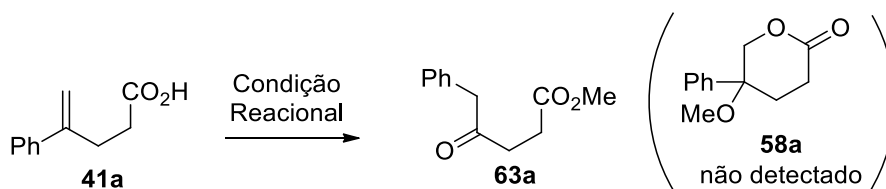
Assim, no caso da reação em questão, vislumbrou-se que o oxônio **62** poderia ser formado, sendo esse composto obtido após a oxidação do iodo de **59b** pelo HTIB seguido do ataque intramolecular do oxigênio e eliminação de TsOI. Por fim, com um ataque do metanol no carbono mais substituído de **62** o produto de expansão **58b** seria formado (**Esquema 69**).



Esquema 69

Prosseguindo com os estudos, o ácido carboxílico **41a** foi submetido à reação de ciclização visando a síntese da lactona **58a** (Entrada 1, Tabela 6). Porém, semelhantemente ao observado com o álcool **21a**, que possuía um substituinte arila ligado à dupla, houve a migração desse grupo com a formação exclusiva do produto de rearranjo **63a** em 48% de rendimento. Resultado similar foi observado efetuando-se a reação na ausência de iodo (Entrada 2, Tabela 6).

Tabela 6. Reação do ácido carboxílico **41a** com HTIB.



Entrada	Condição Reacional	Rendimento
1	2 eq. HTIB 0,2 eq. I ₂ MeOH, 0°C, 3 h	48%
2	1 eq. HTIB, MeOH t.a., 40 min	49%

A formação do produto de rearranjo **63a** foi confirmada pelos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C com o aparecimento de um sinal em δ 206,4 referente à carbonila da cetona e dos sinais em δ 3,74-2,56 e δ 3,65 atribuídos aos hidrogênios metilênicos e metílicos, respectivamente (**Figura 47**).

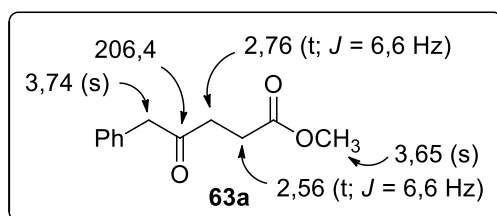
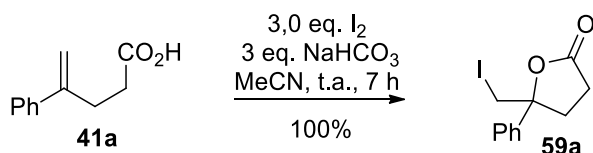


Figura 47. Dados de RMN selecionados de **63a**.

Diante do resultado obtido, decidiu-se investigar a viabilidade de obtenção do

produto **58a** através de uma expansão de anel da correspondente iodolactona, seguindo a mesma estratégia já mencionada anteriormente. Assim, preparou-se inicialmente o composto **59a** via uma iodolactonização, obtendo-se esse produto em 100% de rendimento (**Esquema 70**).



A formação de **59a** foi confirmada por comparação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com a literatura.⁵⁷ As principais evidências para a estrutura desse produto foram a ausência de sinais olefínicos, assim como o surgimento de um singlete em 3,63 correspondente aos hidrogênios metilênicos e de um sinal em δ 16,2 referente ao carbono ligado ao iodo. Por fim, a presença de um sinal em δ 175,3 atribuído à carbonila da lactona também atestou a obtenção de **59a** (**Figura 48**).

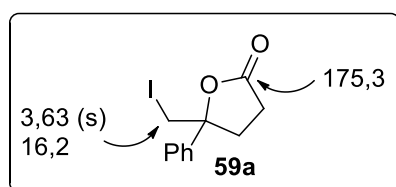
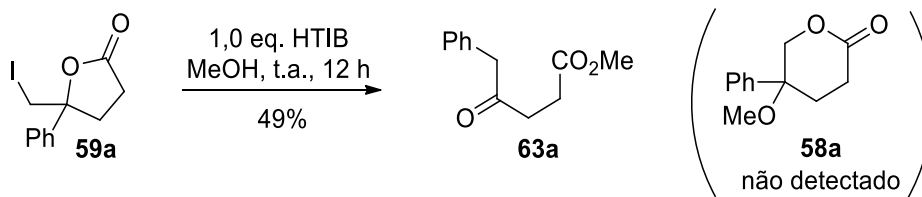


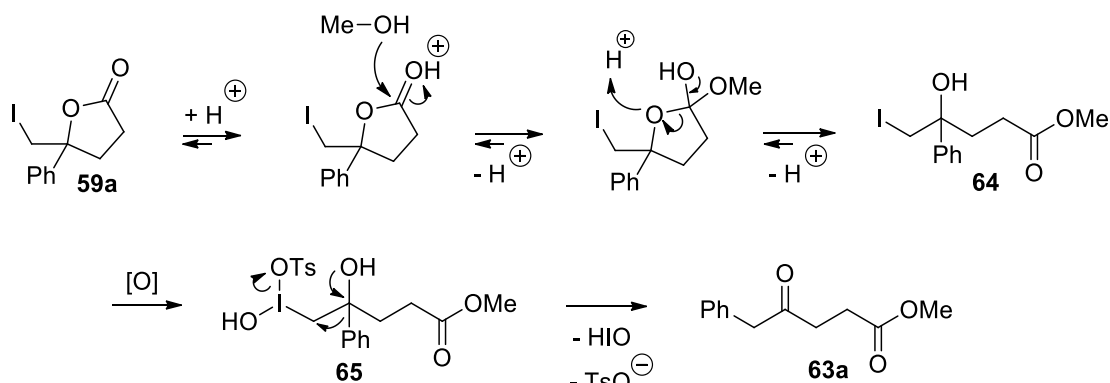
Figura 48. Dados de RMN selecionados de **59a**.

De posse de **59a**, a reação de expansão de anel com HTIB foi investigada (**Esquema 71**). Infelizmente nessas condições o produto **58a** não foi detectado, sendo observada apenas a formação do mesmo produto de migração obtido anteriormente.



Esquema 71

Uma possível explicação para a formação de **63a** é que devido às características acídicas do reagente de Koser houve a abertura do anel da lactona formando a espécie **64** (Esquema 72). A seguir, com a oxidação do iodo promovida pelo HTIB há formação da espécie de iodo(III) **65**. Por fim, a formação da cetona ocorre simultaneamente com a migração do grupo arila e a saída do grupo de iodo hipervalente.



Esquema 72

3.3.5. Sulfonamida homoalílica

Por fim, a aplicabilidade do sistema iodo/iodo(III) na ciclização da sulfonamida homoalílica **44a** também foi investigada.

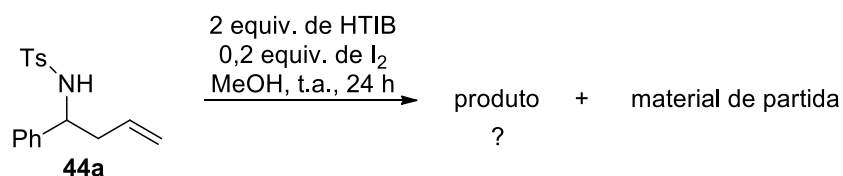
A ciclização de amins homoalílicas com duplas terminais já foi descrita na literatura,⁵⁹ através do emprego de espécies hipobromídricas geradas pela mistura de DIB/KBr (Esquema 73). Nesse trabalho, os autores citam que não houve bromociclização mesmo com a utilização de 2 equivalentes de Br_2 , mostrando assim a necessidade da utilização da espécie hipobromídrica que é mais eletrofílica.



Fan, R. et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7444-7447.

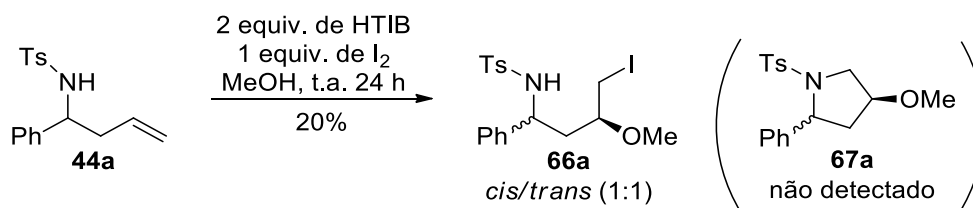
Esquema 73

Empregando as condições previamente desenvolvidas com o sistema iodo/iodo(III) à sulfonamida homoalílica **44a**, observou-se por CCD a formação de um novo produto, porém sem o consumo completo do material de partida mesmo após 24 horas (**Esquema 74**).



Esquema 74

Variando-se os equivalentes de HTIB e I₂, verificou-se que a proporção de 2 para 1, respectivamente, mostrou-se a mais adequada para que houvesse o consumo completo do substrato e a formação do mesmo produto observado anteriormente. Nessas condições, foi possível obter 20% do composto iodado **66a** como uma mistura *cis/trans* (1:1) (**Esquema 75**), cuja estrutura foi confirmada pelo experimento de EMAR (**Figura 49**), que resultou em um valor de m/z igual a 460,0428 [C₁₈H₂₂INO₃S+H]⁺, divergindo em 2 ppm do valor calculado (m/z 460,0438) para essa estrutura.



Esquema 75

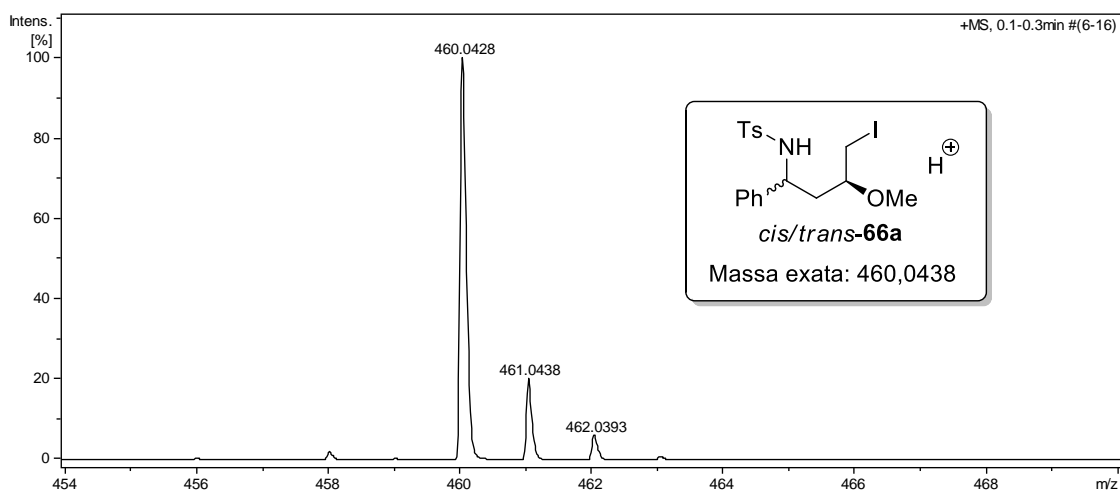
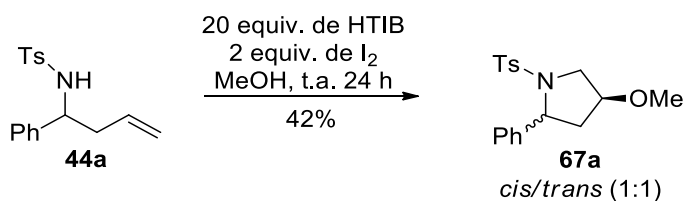


Figura 49. Espectro de massas de alta resolução de **66a**.

No exemplo descrito acima nenhum traço do produto de ciclização **67a** foi detectado, mostrando que nas condições empregadas o segundo equivalente de HTIB não foi capaz de oxidar o átomo de iodo de **66a** *in situ*, o que seria necessário para o prosseguimento da reação conforme o mecanismo já apresentado no **Esquema 52**.

Durante as tentativas de otimização da reação, a formação do produto de ciclização foi observada apenas com o uso de uma condição drástica, na qual um excesso de HTIB e iodo foi empregado (**Esquema 76**). Nesse caso, utilizando-se 20 equivalentes de HTIB e 2 equivalentes de iodo uma mistura inseparável *cis/trans* na proporção 1:1 foi isolada.



Esquema 76

A formação do produto de ciclização foi confirmada pelo desaparecimento do hidrogênio da amina em δ 5,11 e dos olefínicos em δ 5,58-4,99 e o surgimento dos sinais em δ 4,75-4,70; δ 3,80-3,52 e δ 2,39-1,94 referentes aos hidrogênios do anel

ciclopentânico e dos sinais em δ 3,20 e em 3,03 correspondentes às metoxilas nos dois compostos (**Figura 50**). A análise por EMAR (**Figura 51**), que resultou em um valor de m/z igual a 332,1313 para $[C_{18}H_{21}NO_3+H]^+$, divergindo em apenas 0,6 ppm para o calculado para essa molécula (m/z igual a 332,1315), também confirmou a obtenção do produto desejado.

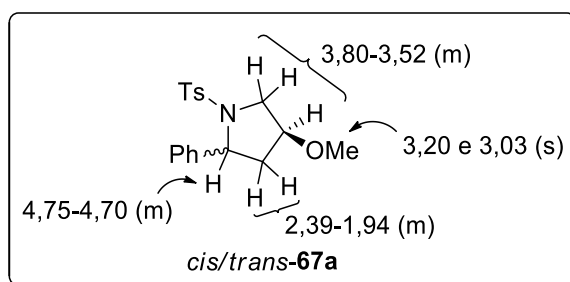


Figura 50. Dados de RMN de 1H selecionados da mistura *cis/trans-67a*.

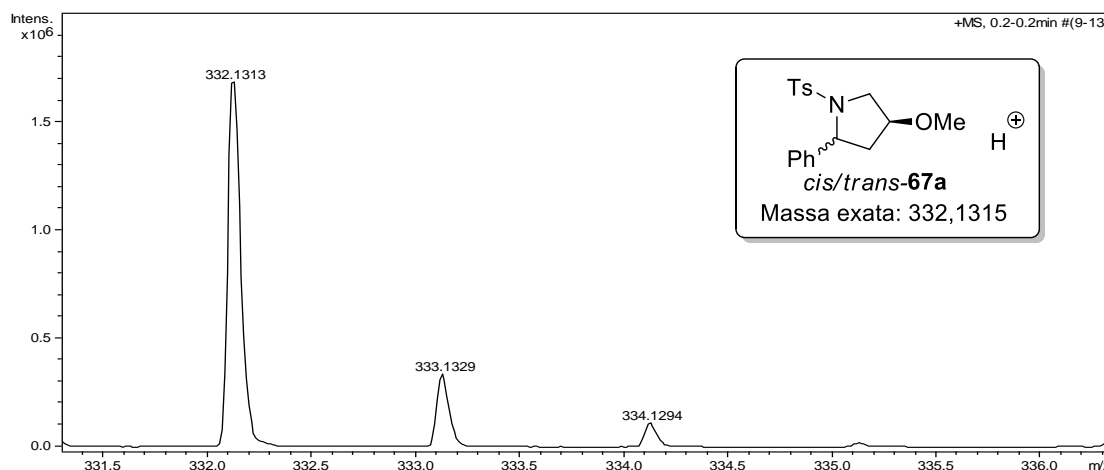
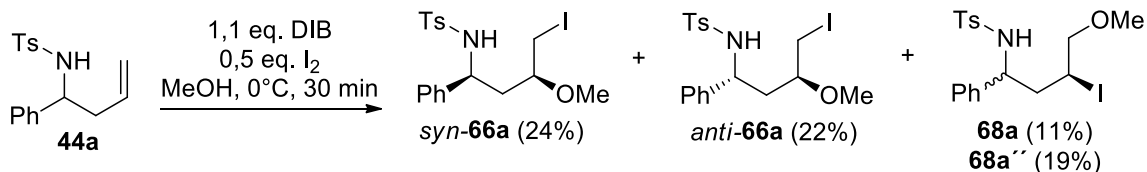


Figura 51. Espectro de massas de alta resolução da mistura *cis/trans-67a*.

Assim, apesar da ciclização da sulfonamida homoalílica **44a** com o sistema iodo/iodo(III) ter sido alcançada, a inviabilidade de se utilizar 20 equivalentes de HTIB para a reação motivou a continuidade dos estudos a partir do intermediário **66a**.

Em princípio, tanto o reagente HTIB quanto o DIB poderiam ser utilizados nessa investigação. Entretanto, considerando o menor custo do DIB quando comparado ao HTIB, decidiu-se preparar o composto **66a** através do sistema DIB/ I_2 (**Esquema 77**).



Nesse caso uma mistura de quatro compostos foi obtida: os produtos de adição markovnikov *cis/trans*-**66a**, que foram diferenciados pela análise da estereoquímica relativa do produto de ciclização, conforme será discutido mais adiante, e os produtos *anti*-markovnikov **68a** e **68a''**, cujos diastereoisômeros apesar de separados não puderam ser identificados. Por sua vez, a diferenciação dos isômeros de posição **66a** e **68a** foi realizada pela análise dos sinais dos carbonos ligados ao iodo e ao grupo metoxila no espectro de RMN de ^{13}C . No caso do carbono ligado ao iodo, o efeito de átomo pesado é mais acentuado para carbonos menos substituídos, como pôde ser verificado pelos deslocamentos de δ 8,6 e δ 8,8 para os isômeros **66a** e de δ 27,6 e δ 28,2 para **68a**. No caso de **66a** esses carbonos apresentaram-se como metilênicos pelo experimento de DEPT, enquanto que em **68a** revelaram-se como metínicos, confirmando assim a estrutura dos produtos. Já os carbonos ligados ao grupo metoxila foram diferenciados essencialmente pelo DEPT, no qual em **66a** os sinais em δ 75,9 e em δ 76,9 mostraram-se metínicos e em **68a** os sinais δ 77,5 e δ 77,9 apareceram como metilênicos (**Figura 52** e **Figura 53**).

É interessante notar que o produto *anti*-Markovnikov **68a** foi formado em uma quantidade razoável. Buscando uma explicação para a formação deste produto, verificou-se que para reações semelhantes envolvendo hipioditos e aminas existe a formação de uma ligação N-I.¹² Na literatura, um interessante experimento demonstrou que em um meio reacional onde existe uma amina e uma olefina, a espécie hipiodídica

t-BuOI gerada tem preferência do ataque na amina, formando a ligação N-I (Esquema 78).

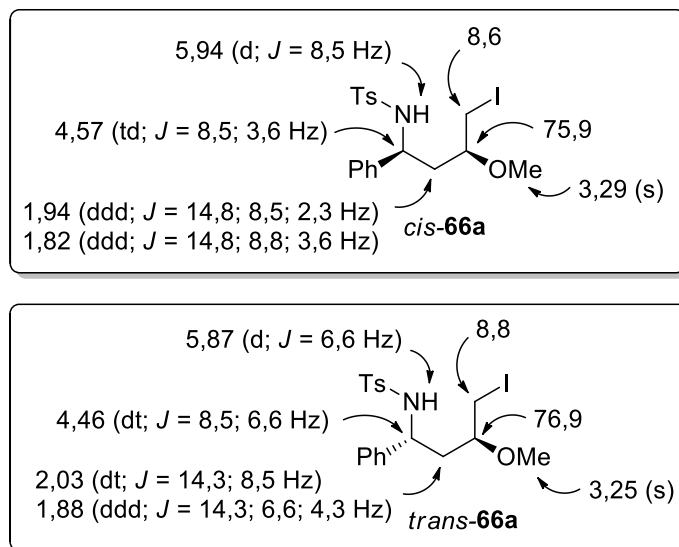


Figura 52. Dados de RMN selecionados de *cis* e *trans*-66a.

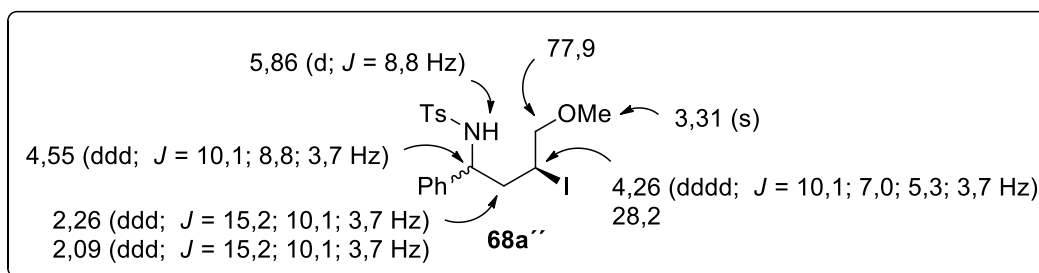
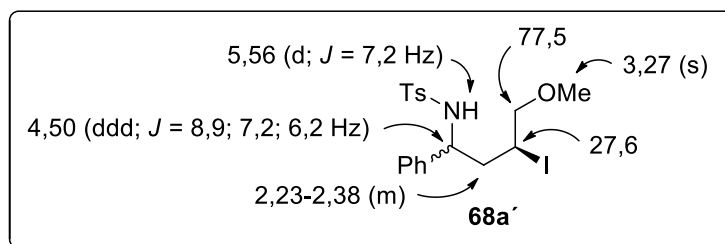
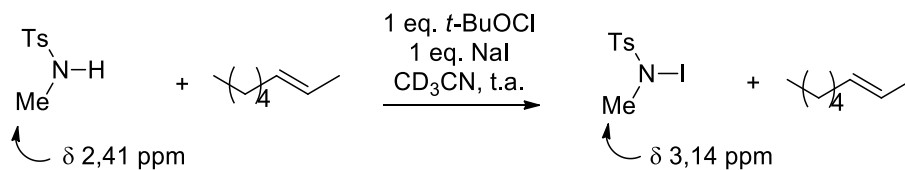


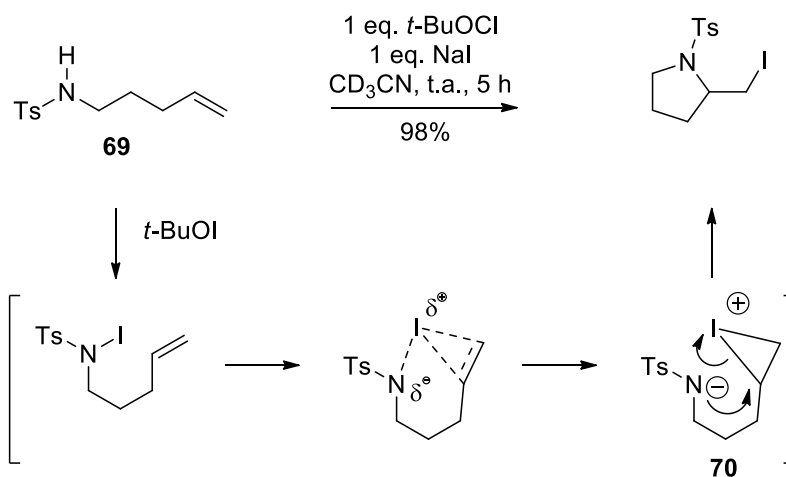
Figura 53. Dados de RMN selecionados dos diastereoisômeros 68a e 68a''.



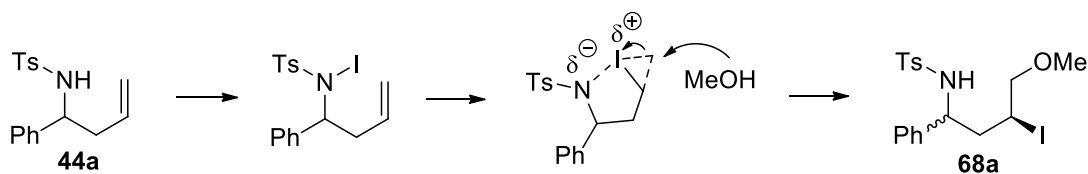
Minakata, S. Y. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3335.

Esquema 78

Na ciclização do substrato **69** descrita nesse artigo,¹² Minakata descreve um intermediário **70** em que o átomo de nitrogênio está doando elétrons para o iodônio (Esquema 79). Aplicando essa ideia para a reação do Esquema 77, o efeito dessa doação diminui a diferença de eletrofilicidade dos carbonos tornando a importância do efeito estérico muito maior, de modo que o ataque nucleofílico do MeOH ocorra na posição menos impedida da molécula. Outro ponto importante é que devido à ligação entre o iodo e o nitrogênio esse átomo está menos disponível do que o MeOH, fazendo com que o ataque seja preferencialmente intermolecular e não se observe um intermediário cíclico (Esquema 80).

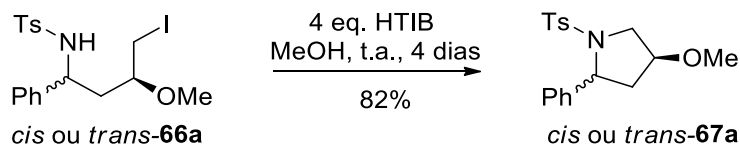


Esquema 79



Esquema 80

Dando prosseguimento aos estudos tentou-se submeter um dos compostos iodados **66a** à uma condição de ciclização com HTIB (**Esquema 81**). Nesse caso apenas com a adição de 4 equivalentes de HTIB e agitação por 4 dias o consumo completo do material de partida foi observado, o que permitiu obter o produto **67a** em 82% de rendimento.



Esquema 81

A análise da diferença de acoplamento entre os hidrogênios $H_{4\alpha}$ e $H_{4\beta}$ com H_5 permitiu a identificação da estereoquímica relativa do produto, conforme já discutido anteriormente para os álcoois homoalílicos. Nesse caso o hidrogênio H_5 apresentou-se como um duplo dubleto bem definido (**Figura 54**), confirmando se tratar do produto *trans*. A análise desse mesmo hidrogênio na mistura *cis/trans* confirmou essa atribuição, já que também foi possível identificar um tripleto correspondente ao isômero *cis-67a*. Assim, considerando que não há mudança de estereoquímica durante a reação de ciclização, concluiu-se, portanto, que o material de partida utilizado foi o isômero *trans*. Esse resultado permitiu a identificação dos diastereoisômeros **66a**.

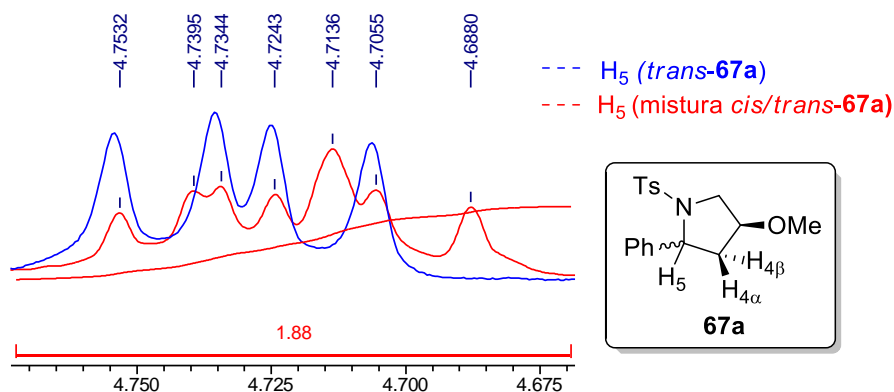


Figura 54. Padrão dos hidrogênios H₅ no espectro de RMN de ¹H de *trans*-**67a** e da mistura *cis/trans*-**67a**.

A formação do produto *trans*-**67a** foi confirmada por espectro de RMN, no qual notou-se o desaparecimento dos sinais em δ 5,87 referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e em δ 8,8 pertencente ao carbono ligado ao iodo. Por sua vez, o surgimento de um sinal desblindado em δ 53,7 referente a um dos carbonos metilênicos do anel confirmou a ciclização do material de partida (**Figura 55**).

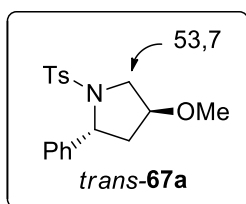


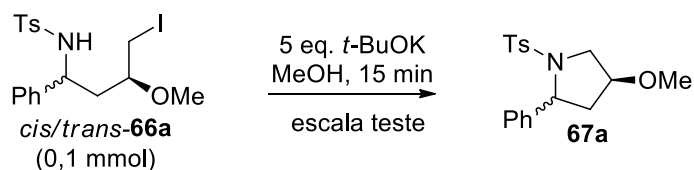
Figura 55. Dado de RMN de ¹³C selecionado de *trans*-**67a**.

3.4. Método B: Ciclização com I₂/iodo(III)/*t*-BuOK

Apesar do substrato iodado **66a** ter se mostrado aplicável à síntese da correspondente pirrolidina (**Esquema 81**), a necessidade de se empregar um excesso de iodo(III) e os longos tempos reacionais motivaram a busca por uma condição mais simples que pudesse viabilizar essa ciclização.

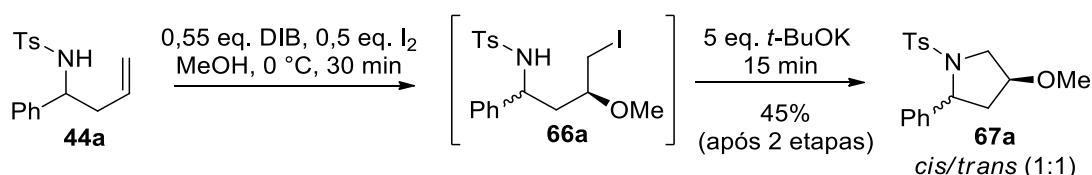
Efetou-se então uma reação em escala teste submetendo o composto **66a** na presença de base (**Esquema 82**). A análise de CCD mostrou que todo o material de

partida foi consumido para a formação do produto de ciclização **67a**.



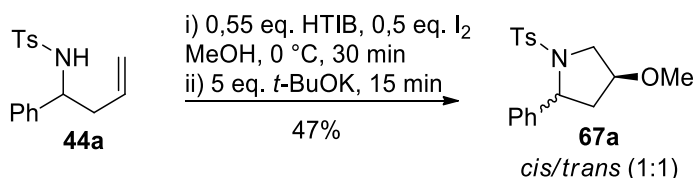
Esquema 82

Assim, decidiu-se realizar a ciclização a partir da amina **44a** em duas etapas: i) formação da espécie AcOI *in situ* e geração do intermediário iodado; ii) ciclização via S_N2 intramolecular mediada pela base *t*-BuOK (**Esquema 83**).

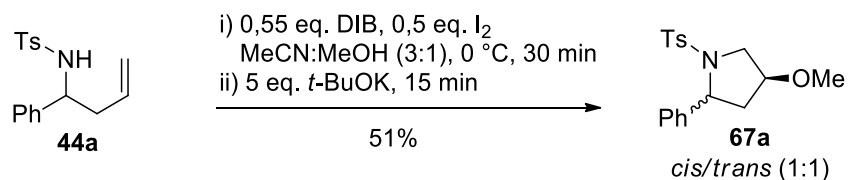


Esquema 83

Para esse substrato, uma discreta melhora no rendimento foi observada substituindo-se o reagente de iodo hipervalente DIB por HTIB (**Esquema 84**) e diminuindo-se a polaridade do solvente pelo uso de MeCN (**Esquema 85**).



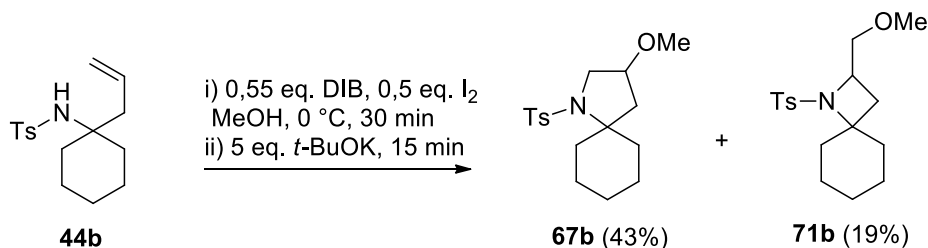
Esquema 84



Esquema 85

Esse método também foi aplicado com sucesso no caso da amina **44b**, que forneceu como produtos 43% da pirrolidina **67b** juntamente com 19% de **71b**, formado

a partir da ciclização do produto iodado *anti*-Markovnikov (**Esquema 86**).



Esquema 86

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 foi essencial na identificação dos produtos **67b** e **71b** (**Figura 56**). No caso de **67b** a presença dos sinais em δ 77,0 correspondente a um carbono metínico e em δ 52,8 referente a um carbono metilênico confirmaram a estrutura desse produto. Já no caso de **71b** os sinais em δ 74,3 e em δ 57,5 atribuídos a um carbono metilênico e metínico, respectivamente, confirmaram a formação do anel de quatro membros. No espectro de RMN de 1H os singletos em δ 3,23 e em δ 3,31 confirmaram a introdução do grupo metoxila.

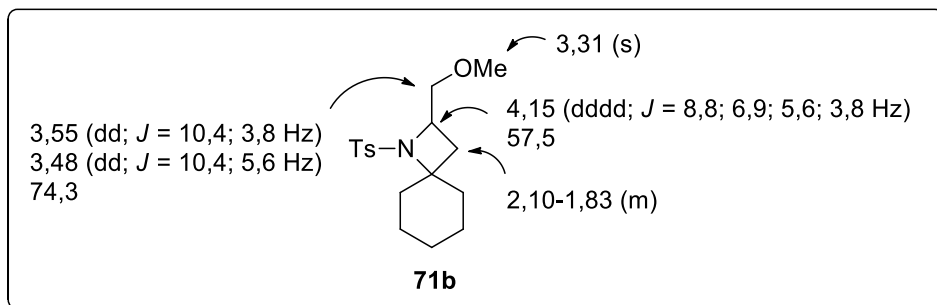
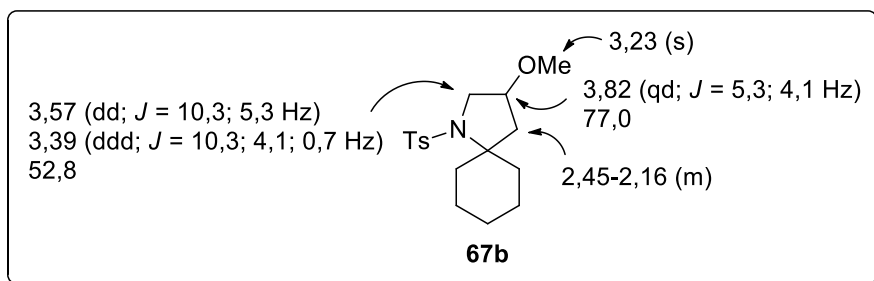
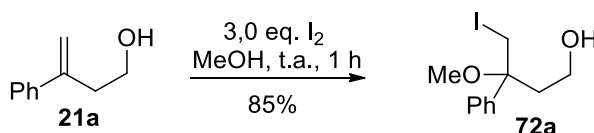


Figura 56. Dados de RMN selecionados de **67b** e **71b**.

Conforme discutido anteriormente, o método de ciclização com iodo/iodo(III) pode apresentar limitações para álcoois homoalílicos que possuem um grupo arila ligado à dupla devido à possibilidade de migração desse substituinte (vide **Tabela 3**). Para esses substratos, tal como o composto **21a**, a síntese de iodetos de alquila seguida de uma S_N2 intramolecular pode ser uma boa estratégia.

Nesse contexto, preparou-se inicialmente o composto iodado **72a** reagindo-se o álcool **21a** com iodo e metanol (**Esquema 87**). Nesse caso, não há necessidade de se empregar conjuntamente uma espécie de iodo hipervalente por se tratar de uma ligação dupla ativada.



A estrutura de **72a** foi confirmada pelo espectro de RMN de 1H , no qual verificou-se a ausência de hidrogênios olefínicos e o aparecimento de um singlete em δ 3,24 referente à incorporação do metanol. No espectro de RMN de ^{13}C a presença do iodo foi confirmada pela presença de um carbono metilênico protegido em δ 14,6, que é característico para esse tipo de composto (**Figura 57**).

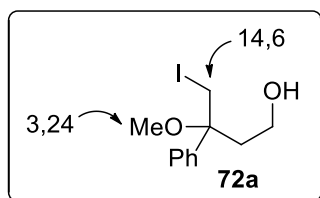
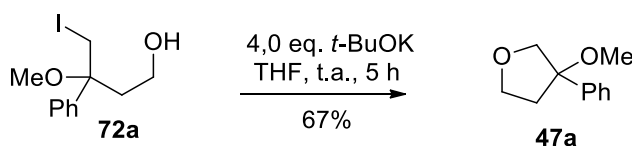


Figura 57. Dados de RMN selecionados de **72a**.

Felizmente, submetendo **72a** à ciclização mediada por *t*-BuOK (**Esquema 88**) o tetra-hidrofurano de interesse foi obtido como único produto em um rendimento maior

do que na metodologia com iodo/iodo(III). No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o desaparecimento do sinal em δ 14,6 correspondente ao carbono ligado ao iodo e o surgimento de um sinal em δ 76,3 correspondente a um carbono ligado a oxigênio, confirmando que houve a ciclização do substrato.

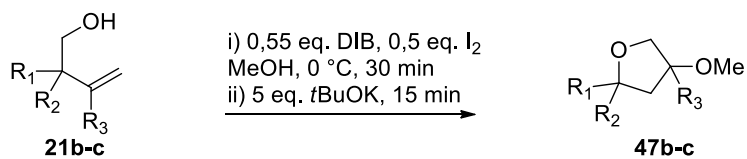


Esquema 88

Por fim, considerando os rendimentos moderados obtidos anteriormente na ciclização dos álcoois primários e secundários com iodo/iodo(III) (**método A**), decidiu-se aplicar esse método alternativo com *t*-BuOk (**método B**) a esses substratos a fim de comparar os resultados. Para os álcoois homoalílicos primários (**Tabela 7**), observou-se um aumento no rendimento no caso de **21b (Entrada 1)** e uma diminuição no caso de **21c (Entrada 2)**.

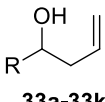
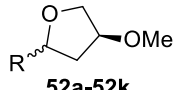
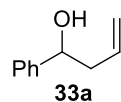
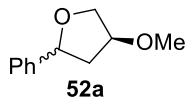
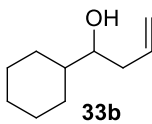
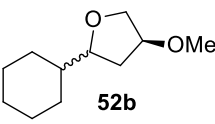
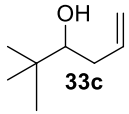
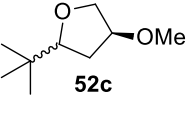
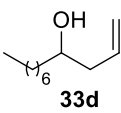
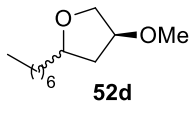
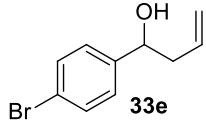
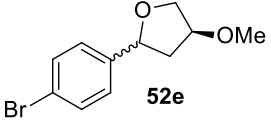
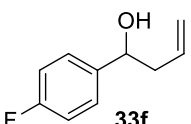
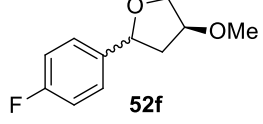
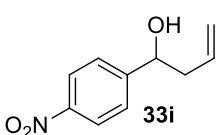
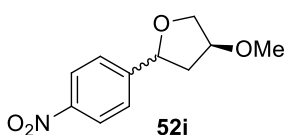
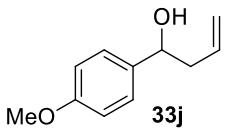
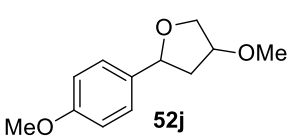
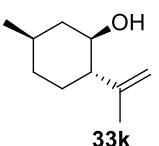
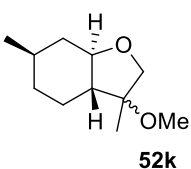
Para os álcoois secundários (**Tabela 8**), de uma maneira geral os rendimentos obtidos foram similares, com destaque para os substratos **33b (Entrada 2)**, **33e (Entrada 5)** e **33i (Entrada 7)**. No caso do substrato metóxi substituído **33j (Entrada 8)** o método B mostrou-se especialmente interessante, já que o tetra-hidrofurano desejado foi obtido em 62% de rendimento, enquanto que no método com apenas iodo/iodo(III) nenhum traço desse produto foi detectado. Um significativo aumento no rendimento também foi observado no caso do (-)-Isopulegol **33k (Entrada 9)**, cuja formação do produto pode ter sido favorecida pela restrição de graus de liberdade devido ao anel e a alteração da densidade eletrônica da dupla ligação devido à presença do substituinte metila.

Tabela 7. Ciclização de álcoois homoalíficos primários com iodo/iodo(III)/*t*-BuOK.



Entrada	Substrato	Produto	Rend. método B	Rend. método A
1			43% (<i>cis/trans</i> 1:3)	35%
2			38% (<i>cis/trans</i> 1:2,3)	52%
		<i>cis/trans</i> (1:2,3) mistura inseparável		

Tabela 8. Ciclização de álcoois homoalíficos secundários com iodo/iodo(III)/*t*-BuOK.

Entrada	Substrato	Produto	Rend. método B	Rend. método A
	 <p>33a-33k</p>	<p>i) 0,55 eq. DIB, 0,5 eq. I₂ MeOH, 0 °C, 30 min ii) 5 eq. <i>t</i>BuOK, 15 min</p>  <p>52a-52k</p>		
1	 <p>33a</p>	 <p>52a</p>	47% (<i>cis/trans</i> 1:1)	47%
2	 <p>33b</p>	 <p>52b</p>	52% (<i>cis/trans</i> 1:1)	44%
3	 <p>33c</p>	 <p>52c</p>	54% (<i>cis/trans</i> 1:1)	55%
4	 <p>33d</p>	 <p>52d</p>	59% (<i>cis/trans</i> 1:1) mistura inseparável	55%
5	 <p>33e</p>	 <p>52e</p>	57% (<i>cis/trans</i> 1:1)	50%
6	 <p>33f</p>	 <p>52f</p>	57% (<i>cis/trans</i> 1:1)	52%
7	 <p>33i</p>	 <p>52i</p>	58% (<i>cis/trans</i> 1:1)	48%
8	 <p>33j</p>	 <p>52j</p>	62% (<i>cis/trans</i> 1:1)	0%
9	 <p>33k</p>	 <p>52k</p>	69% (<i>cis/trans</i> 1:1,5)	46%

4. Conclusões

Na parte inicial da tese o mecanismo da ciclização de álcoois homoalílicos com o sistema iodo/iodo(III) foi esclarecido. Os experimentos demonstraram que essa reação ocorre através de espécies hipiodídicas, eletrófilos fortes que promovem a adição à ligação dupla. Nesse estudo também verificou-se que apesar da possibilidade de formação de dois intermediários, um cíclico proveniente do ataque intramolecular da hidroxila e o outro acíclico decorrente do ataque intermolecular do solvente, apenas esse último contribui efetivamente para a formação do produto desejado.

A metodologia com iodo/iodo(III) mostrou-se efetiva para uma série de álcoois homoalílicos primários e secundários, o que permitiu acessar derivados tetra-hidrofurânicos *cis/trans* em rendimentos moderados.

Aplicando-se esse método a outros substratos, tais como 4-alquenóis e ácidos carboxílicos insaturados, constatou-se que nesses casos a ciclização ocorre exclusivamente pelo ataque intramolecular da hidroxila/carboxila com a obtenção de compostos análogos aos intermediários cíclicos dos álcoois. Nesses casos, devido a uma limitação do substrato, não foi possível preparar produtos diferentes daqueles obtidos nos protocolos clássicos de ciclização eletrofílica. Infelizmente, as tentativas de se obter o produto desejado via uma expansão de anel mediada por HTIB também se mostraram infrutíferas.

Os estudos também revelaram que aminas homoalílicas reagem de maneira diferente aos álcoois na presença do sistema iodo/iodo(III), já que após a obtenção da espécie hipiodídica ocorre a formação de uma ligação N-I. O ataque eletrofílico promovido por essa espécie fornece produtos iodados que podem ser convertidos nas

correspondentes pirrolidinas metóxi-substituídas com um excesso de iodo hipervalente e longos tempos reacionais. Condições mais brandas foram alcançadas empregando-se *t*-BuOK como base para promover a ciclização.

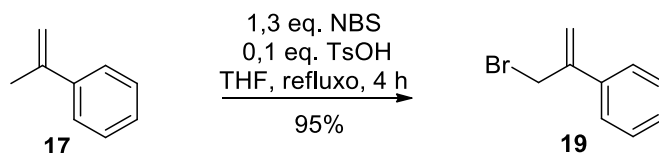
O método alternativo com iodo/iodo(III)/*t*-BuOK também se mostrou particularmente útil no caso de substratos suscetíveis à migração, contendo grupos arila na ligação dupla. Essa metodologia também foi aplicada com sucesso para os álcoois homoalílicos primários e secundários, o que permitiu obter em alguns casos os tetra-hidrofuranos de interesse em rendimentos maiores do que no método convencional.

5. Parte Experimental

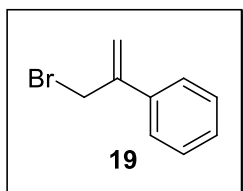
Todos os compostos conhecidos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C , ponto de fusão (para os sólidos) e comparados com dados da literatura. Os compostos inéditos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C , IV, EMAR, EMBR e ponto de fusão (para os sólidos). Os reagentes e solventes foram tratados e/ou secos, quando necessário, de acordo com as instruções contidas no D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", 4 ed., The Bath Press, Bath, 2002. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas empregando-se placas de sílica gel Merck do tipo 60-F₂₅₄ sobre alumínio, com detecção por luz ultravioleta (254 nm) e reveladas com solução de ácido fosfomolibdico, vanilina ou *p*-anisaldeído. As purificações em coluna cromatográfica *flash* foram feitas utilizando-se sílica gel 200-400 Mesh. As análises de cromatografia gasosa foram feitas em um cromatógrafo a gás modelo Shimadzu GC-2010 equipado com coluna Rtx-5MS empacotada com 5% de difenil e 95% de dimetilpolisiloxano (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) acoplado a um CGMS-QP2010 equipado com o mesmo tipo de coluna. Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Büchi B-545 e não foram corrigidos. Os espectros de ressonância magnética nuclear foram realizados em espectrômetros Bruker ou Varian e as amostras foram preparadas utilizando-se CDCl_3 como solvente. Os espectros de IV foram realizados em um equipamento Perkin-Elmer 1750-FT. As análises de EMAR foram feitas em um Bruker Daltonics Microtof Eletrospray.

5.1. Preparação de álcoois homoalílicos primários

5.1.1. 3-bromo-2-fenilpropeno (**19**)⁶⁰

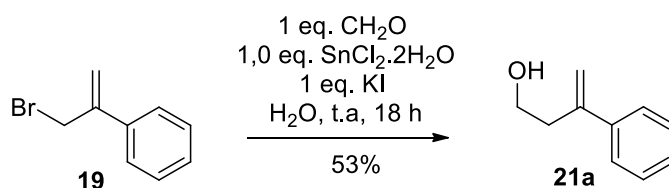


A uma solução de **17** (25,0 mmol; 2,95 g) em THF anidro (60 mL) à temperatura ambiente foi adicionado NBS (26,3 mmol; 4,67 g) e TsOH (8,75 mmol; 165 mg) e a reação foi refluxada por 4 horas. Após o resfriamento, a reação foi extraída com hexano (3x100 mL), lavado com solução de NaCl_(sat) (3x10 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (100% Hexanos) forneceu o produto **19**⁶⁰ (23,8 mmol; 4,69 g; 95%) como um líquido amarelo transparente.



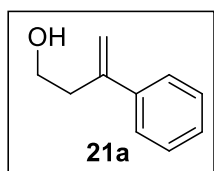
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,46 – 7,52 (m; 2H); 7,29 – 7,42 (m; 3H); 5,56 (br. s; 1H); 5,49 (d; J = 0,8 Hz; 1H); 4,38 (s; 2H).

5.1.2. 3-Fenilbut-3-en-1-ol (**21a**)⁶¹



A uma solução de **19** (4,68 g; 23,8 mmol) em água (47 mL) à temperatura ambiente foi adicionado formaldeído (1,79 mL; 23,8 mmol; solução aquosa 37%), SnCl₂·2H₂O (5,37 g; 23,8 mmol), KI (3,95 g; 23,8 mmol) e agitou-se por 18 horas. A mistura foi extraída com AcOEt (3x70 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o

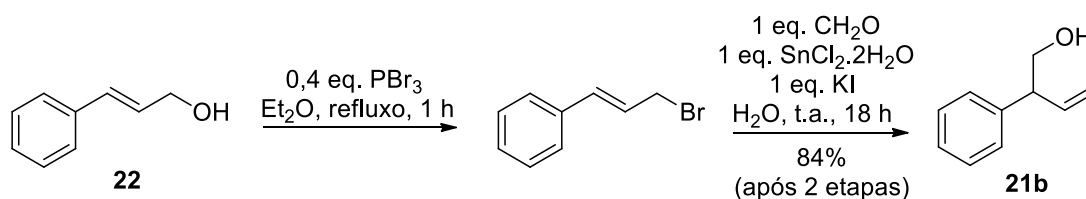
solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em hexanos) forneceu o produto **21a**⁶¹ (1,87 g; 12,6 mmol; 53 %) como um líquido transparente.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,24 – 7,45 (m; 5H); 5,41 (d; J = 1,3 Hz; 1H); 5,16 (q; J = 1,3 Hz; 1H); 3,67 – 3,78 (m; 2H); 2,79 (td; J = 6,4; 0,9 Hz; 2H); 1,45 (br. s; 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 44,7; 140,3; 128,3 (2C); 127,5; 126,0 (2C); 114,3; 60,8; 38,4.

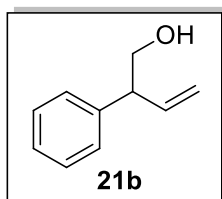
5.1.3. 2-Fenilbut-3-en-1-ol (**21b**)^{26,61}



A uma solução do álcool **22** (671 mg; 5,00 mmol) em Et₂O anidro (25 mL) à temperatura ambiente foi adicionado PBr₃ gota a gota (0,19 mL; 2,0 mmol) e agitou-se sob refluxo por 1 hora. Após o resfriamento da solução, foi adicionada uma solução gelada de NaHCO_{3(sat)} (10 mL) e a reação foi extraída com Et₂O (3x25 mL), lavada com solução de NaCl_(sat) (25 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto obtido (4,42 mmol; 870 mg) foi utilizado na próxima etapa.

Ao bruto obtido na etapa anterior foi adicionado formaldeído (0,22 mL; 2,9 mmol; solução aquosa 37 %), SnCl₂.2H₂O (993 mg; 4,40 mmol), KI (730 mg; 4,40 mmol), água (9,7 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi extraída com AcOEt (3x15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido

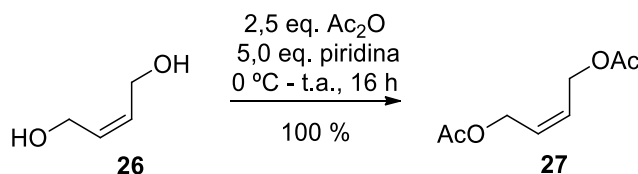
sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20 % AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **21b**⁶¹ (2,43 mmol; 361 mg; 84 %) como um líquido transparente.



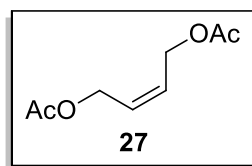
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,18 – 7,38 (m; 5H); 6,00 (ddd; J = 17,1; 10,4; 7,7 Hz; 1H); 5,21 (dt; J = 10,4; 1,4 Hz; 1H); 5,18 (dt; J = 17,1; 1,4 Hz; 1H); 3,82 (t; J = 6,5 Hz; 2H); 3,52 (q; J = 7,7 Hz; 1H); 1,55 (t; J = 6,5 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 140,6; 138,2; 128,7 (2C); 127,9 (2C); 126,9; 117,0; 66,0; 52,5.

5.1.4. *Cis*-1,4-diacetóxi-2-buteno (**27**)



A uma solução do álcool **26** (8,8 g; 0,10 mol) em piridina (40 mL; 0,50 mol) a 0 °C foi adicionado Ac₂O (25,5 g; 0,25 mol) e agitou-se à temperatura ambiente por 16 horas. Com o término da reação adicionou-se uma solução de NaHCO_{3(sat)} (150 mL) e a reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3x50 mL), lavada com solução saturada de NaCl_(sat) (50 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **27**⁶² (17,1 g; 0,10 mmol; 100%) como um líquido transparente.



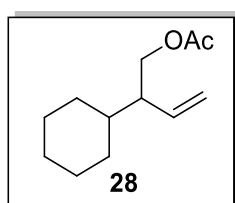
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 5,75 (t; J = 4,0 Hz; 2H); 4,68 (d; J = 4,0 Hz; 4H); 2,07 (s, 6H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 170,7 (2C); 128,0 (2C); 59,9 (2C); 20,8 (2C).

5.1.5. 2-Ciclohexilbut-3-en-1-il acetato (**28**)²⁷



A uma suspensão de CuBr (735 mg; 5,13 mmol) em THF (3 mL) à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de LiBr (890 mg; 10,3 mmol) em THF (5 mL) e agitou-se por 20 minutos. Foi adicionada lentamente a -50 °C uma solução de CyMgBr preparada anteriormente através da reação de Mg (160 mg; 6,60 mmol), CyBr (978 mg; 6,00 mmol) em THF (10 mL) e agitado por 15 minutos. Adicionou-se uma solução de **27** (710 mg; 4,10 mmol) em THF (2,4 mL) a -78 °C e agitou-se a reação à temperatura ambiente por 16 horas. Foi adicionada uma solução de NH₄Cl_(sat) (8,8 mL) e a agitação continuou por mais 1,5 horas. A reação foi extraída com Et₂O (2x15 mL), lavada com NaCl_(sat) (8 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **28**²⁷ (633 mg; 3,23 mmol; 79%) como um líquido transparente.

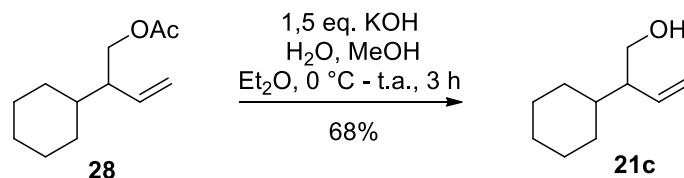


RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 5,64 (ddd; *J* = 17,1; 10,2; 9,2 Hz; 1H); 5,08 (dd; *J* = 10,2; 1,8 Hz; 1H); 5,02 (ddd; *J* = 17,1; 1,9; 0,7 Hz; 1H); 4,12 (dd; *J* = 10,9; 5,8 Hz; 1H); 4,06 (dd; *J* = 10,9; 7,9 Hz; 1H);

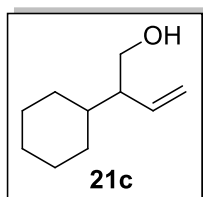
2,11 – 2,26 (m; 1H); 2,04 (s; 3H); 1,55 – 1,79 (m; 1H); 0,79 – 1,50 (m, 10H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 171,2; 137,7; 116,8; 65,6; 48,8; 38,7; 30,9; 29,7; 26,5 (2C); 26,4; 21,0.

5.1.6. 2-Ciclohexilbut-3-en-1-ol (**21c**)⁶³



A uma solução do acetato **28** (221 mg; 1,10 mmol) em MeOH (2,5 mL) e Et₂O (2,5 mL) foi adicionada a 0 °C uma solução de KOH (309 mg; 5,5 mmol) em H₂O (5 mL). Agitou-se por 1 hora a 0 °C e em seguida à temperatura ambiente por mais 2 horas. A reação foi extraída com AcOEt (4x15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **21c**⁶³ (116 mg; 0,75 mmol; 68%) como um líquido transparente.



RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 5,63 (ddd; *J* = 17,1; 10,2; 9,5 Hz; 1H);

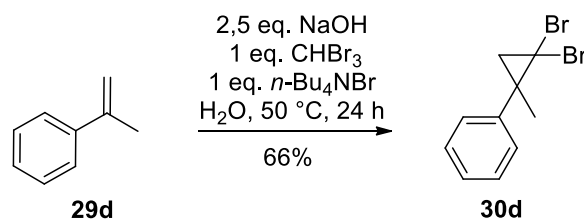
5,19 (dd; *J* = 10,2; 2,0 Hz; 1H); 5,12 (ddd; *J* = 17,1; 2,1; 0,6 Hz; 1 H);

3,70 (ddd; *J* = 10,4; 8,5; 4,9 Hz; 1H); 3,44 (ddd; *J* = 10,7; 9,2; 3,0 Hz;

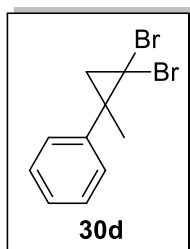
1H); 2,04 (tdd; *J* = 9,2; 6,7; 4,9 Hz; 1H); 1,61 – 1,76 (m; 2H); 1,30 – 1,42 (m; 1H); 1,08 – 1,28 (m; 1H); 0,91 – 1,07 (m, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz): δ = 138,7; 118,1; 63,4; 53,1; 38,5; 31,1; 30,3; 26,5; 26,4 (2C).

5.1.7. (2,2-Dibromo-1-metilciclopropil)benzeno (**30d**)²⁹



A uma mistura do alqueno **29d** (2,60 mL; 20,0 mmol), CHBr_3 (3,22 mL; 40,0 mmol) e $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (645 mg; 2,00 mmol) a 50 °C foi adicionada gota a gota uma solução de NaOH 50% (4,00 g; 50,0 mmol) e agitou-se por 24 horas. Com o término da reação, adicionou-se H_2O (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x20 mL), lavou-se com solução 0,25 M de HCl (20 mL), $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (20 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (100% Hexanos) forneceu o produto **30d**³⁰ (3,82 g; 13,2 mmol; 66%) como um sólido branco.

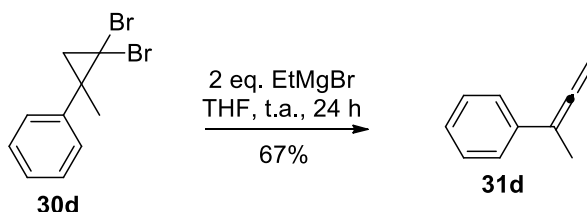


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,24 - 7,40$ (m; 5H); 2,16 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 1,78 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 1,71 (s; 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 142,3$; 128,5 (2C); 128,4 (2C); 127,2; 36,7; 35,8; 33,7; 27,7.

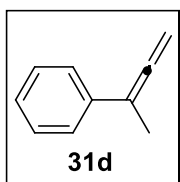
PF: 38,6 °C (literatura⁶⁴ = 36 °C).

5.1.8. Buta-2,3-dien-2-ilbenzeno (**31d**)³¹



Uma solução 1.0 M de brometo de etilmagnésio foi preparada pela adição de bromo-etano (2,24 mL; 30,0 mmol) a um balão contendo magnésio (948 mg; 39,0 mmol) e THF (30 mL). A uma solução contendo **30d** (3,8 g; 13 mmol) em THF anidro (26 mL) à temperatura ambiente foi adicionado o reagente de Grignard preparado previamente (26,4 mL) e agitou-se por 24 horas. Foi adicionado água (2,2 mL) e foi adicionado na fase aquosa uma solução de 10% HCl (2,2 mL) para dissolver os sais de magnésio. A reação

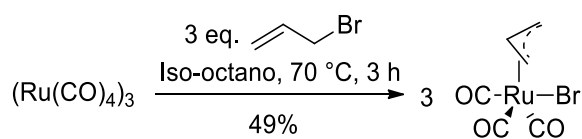
foi extraída com Et₂O (2x20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (100% Hexanos) forneceu o produto **31d**³¹ (1,16 g; 8,9 mmol; 67%) como um líquido viscoso transparente.



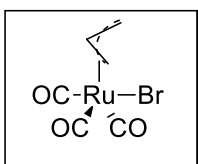
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,37 – 7,49 (m; 2H); 7,25 – 7,36 (m; 2H); 7,14 – 7,25 (m; 1H); 5,01 (dq; *J* = 3,1; 0,5 Hz; 2H); 2,09 (t; *J* = 3,1 Hz; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 208,9; 136,7; 128,3 (2C); 126,5; 125,6 (2C); 99,8; 76,9; 16,6.

5.1.9. Preparação do catalisador (η³-allyl)Ru(CO)₃Br³²

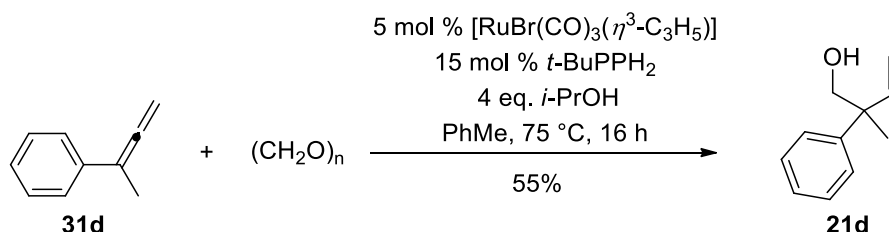


A uma suspensão de dodecacarbonil trirutênio (0,030 g; 0,047 mmol) em iso-octano (5 mL) adicionou-se brometo de alila (1,5 mL, 1,73 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecida à 60-70°C sob atmosfera de nitrogênio. Depois de 3 horas, uma solução amarela foi obtida. O solvente foi evaporado, e o sólido foi lavado com isoctano frio fornecendo o catalisador³³ (0,21 g; 0,69 mmol; 49%) como um cristal amarelo.

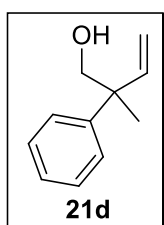


RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): endo: 5,25 - 5,08 (m; 1H) 4,11 (td; *J* = 0,9; 7,8 Hz; 2H) 3,16 (dd; *J* = 1,0; 13,1 Hz; 2H). Exo: 5,50 (s; 1H) 3,89 - 3,82 (m; 2H) 2,62 (dd; *J* = 1,1; 13,0 Hz; 2H).

5.1.10. 2-Fenil-2-metilbut-3-en-1-ol (**21d**)²⁹



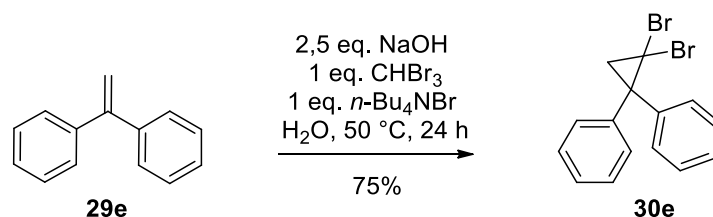
A um balão carregado de $\text{RuBr}(\text{CO})_3(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)$ (95,2 mg; 0,312 mmol), $t\text{-BuPPh}_2$ (225 mg; 0,930 mmol), paraformaldeído (745 mg; 24,8 mmol) e o aleno **31d** (1,01 g; 6,20 mmol) foi adicionado tolueno (6,2 mL) seguido de isopropanol (1,90 mL; 24,8 mmol). O sistema foi purgado com nitrogênio e a mistura reacional foi agitada a 75 °C por 16 horas. Adicionou-se uma solução de 5 M NaOH (3,1 mL) e deixou-se agitando a 75 °C por 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **21d**²⁹ (533 mg; 3,28 mmol; 55%) como um líquido incolor.



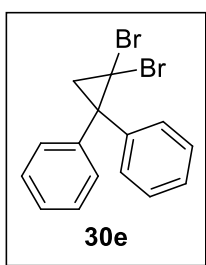
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): $\delta = 7,29 - 7,38$ (m; 4H); $7,19 - 7,27$ (m; 1H); $6,07$ (dd; $J = 17,7; 10,8$ Hz; 1H); $5,26$ (dd; $J = 10,8; 1,2$ Hz; 1H); $5,15$ (dd; $J = 17,7; 1,1$ Hz; 1H); $3,77$ (s; 2H); $1,44$ (br. s; 1H); $1,42$ (s; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): $\delta = 144,4; 143,5; 128,4$ (2C); $126,8$ (2C); $126,4; 114,5; 69,9; 46,9; 22,5$.

5.1.11. 1,1-Dibromo-2,2-difenilciclopropano (**30e**)²⁹



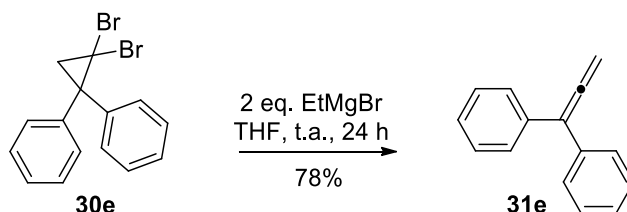
A uma mistura do alqueno **29e** (770 mg; 4,27 mmol), CHBr_3 (0,75 mL; 8,54 mL) e $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (138 mg, 0,427 mmol) a 50 °C foi adicionado gota a gota uma solução de NaOH 50% (854 mg; 10,7 mmol). Agitou-se por 24 horas. Com o término da reação, adicionou-se H_2O (2,5 mL) e a reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL), lavada com solução 0,25 M HCl (10 mL), $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (10 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (100% Hexanos) forneceu o produto **30e**⁶⁵ (1,12 g; 3,18 mmol; 75%) como um sólido branco.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,48 - 7,55$ (m; 4H); $7,18 - 7,36$ (m; 6H); $2,48$ (s; 2H).

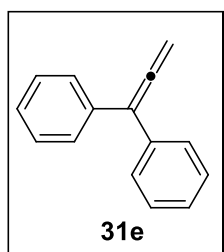
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 141,9$ (2C); $129,2$ (4C); $128,4$ (4C); $127,3$ (2C); $45,1$; $34,5$; $33,9$.

5.1.12. 2,2-Difenil-1,2,propadieno (**31e**)³¹



Uma solução 1.0 M de brometo de etilmagnésio foi preparada pela adição de bromo-etano (2,61 mL; 35,0 mmol) a um balão contendo magnésio (1,11 g; 45,5 mmol) e THF (34,5 mL). A um balão contendo **30e** (5,14 g; 14,6 mmol) em THF anidro (29,2 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o reagente de Grignard preparado previamente (29,2 mL). A agitação continuou por 24 horas e então adicionou-se água (2,2 mL). A fase orgânica foi separada e à fase aquosa foi adicionada uma solução 10% HCl (2,2 mL) para dissolver os sais de magnésio. A reação foi extraída

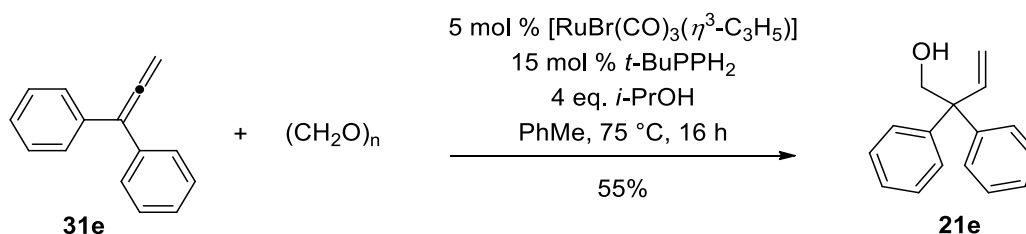
com Et₂O (2x20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (100% Hexanos) forneceu o produto **31e**³¹ (2,19 g; 11,4 mmol; 78%) como um líquido viscoso transparente.



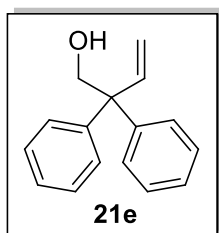
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,20 – 7,43 (m; 10H); 5,26 (s; 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 209,9; 136,3 (2C); 128,4 (8C); 127,2 (2C); 109,1; 78,1.

5.1.13. 2-Fenil-2-metilbut-3-en-1-ol (**21e**)²⁹



A um balão carregado de RuBr(CO)₃(η³-C₃H₅) (95,2 mg; 0,312 mmol), *t*-BuPPh₂ (225 mg; 0,930 mmol), paraformaldeído (745 mg; 24,8 mmol) e o aleno **31e** (1,19 g; 6,20 mmol) foi adicionado tolueno (6,2 mL) seguido de isopropanol (1,90 mL; 24,8 mmol). O sistema foi purgado com nitrogênio e a mistura reacional foi agitada a 75 °C por 16 horas. Adicionou-se uma solução de 5 M NaOH (3,1 mL) e deixou-se agitando a 75 °C por 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **21e**²⁹ (533 mg; 3,28 mmol; 55%) como um líquido incolor.



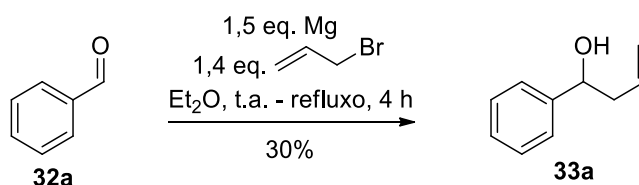
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,14 - 7,37$ (m; 10H); 6,47 (dd; $J = 17,6$; 10,8 Hz; 1H); 5,38 (dd; $J = 10,8$; 1,2 Hz; 1H); 4,90 (dd; $J = 17,6$; 1,2 Hz; 1H); 4,25 (d; $J = 4,3$ Hz; 2H); 1,54 (br. s; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 143,8$ (2C); 142,3 (2C); 128,7 (4C);

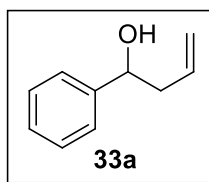
128,2 (4C); 126,6; 117,0; 68,2; 56,5.

5.2. Preparação de álcoois homoalílicos secundários

5.2.1. 1-Fenilbut-3-en-1-ol (**33a**)⁶⁶



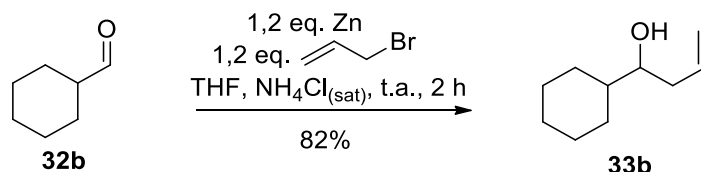
Em um balão adicionou-se, sob atmosfera de nitrogênio, magnésio metálico (2,81 g; 115 mmol) e Et_2O anidro (10 mL). Brometo de alila (0,40 mL; 4,6 mmol) foi adicionado até que a reação começasse. Em seguida uma mistura de brometo de alila (8,6 mL; 99,4 mmol) e benzaldeído (7,7 mL; 75 mmol) em Et_2O anidro (20 mL) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e aquecida até o refluxo por mais 3 horas. Adicionou-se gelo na reação e a suspensão resultante foi dissolvida com HCl 6 M (25 mL). A reação foi extraída com AcOEt (3x25 mL), lavada com solução de $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (25 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33a**⁶⁶ (4,07 g; 22,8 mmol; 30%) como um líquido incolor.



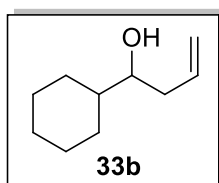
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): $\delta = 7,22 - 7,39$ (m; 5H); 5,81 (ddt; $J = 17,0; 10,4; 7,2$ Hz; 1H); 5,07 - 5,23 (m; 2H); 4,74 (ddd; $J = 7,2; 5,7; 3,1$ Hz; 1H); 2,45 - 2,57 (m; 2H); (d; $J = 3,1$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz): $\delta = 143,9; 134,4; 128,4$ (2C); 127,5; 125,8 (2C); 118,4; 73,3; 43,8.

5.2.2. 1-Ciclohexilbut-3-en-1-ol (**33b**)⁶⁷



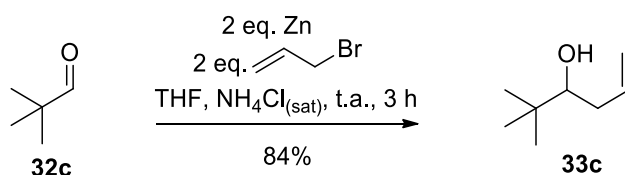
A uma solução do ciclo-hexanocarbaldeído **32b** (3,37 g; 30,0 mmol) em THF (6 mL) e solução $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (30 mL) foi adicionado brometo de alila (3,20 mL; 36,0 mmol) e zinco em pó (2,35 g; 35,9 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x30 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10 % AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33b**⁶⁷ (3,79 g; 4,30 mmol; 82%) como um líquido incolor.



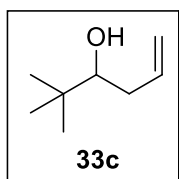
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): $\delta = 5,84$ (dddd; $J = 17,6; 9,5; 8,0; 6,3$ Hz; 1H); 5,06 - 5,24 (m; 2H); 3,41 (ddd; $J = 8,8; 5,6; 3,1$ Hz; 1H); 2,25 - 2,43 (m; 1H); 2,03 - 2,23 (m; 1H); 1,56 - 1,99 (m; 6H); 0,88 - 1,48 (m; 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz): $\delta = 135,4; 117,9; 74,9; 43,0; 38,7; 29,1; 28,1; 26,5; 26,2; 26,1$.

5.2.3. 2,2-Dimetilhex-5-en-3-ol (**33c**)⁶⁸



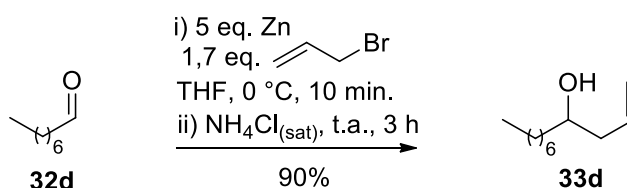
A uma solução do pivalaldeído **32c** (0,440 g; 5,10 mmol) em THF (1 mL) e solução $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (5 mL) foi adicionado brometo de alila (1,21 g; 10,0 mmol) seguido de zinco em pó (0,650 g; 10,0 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente por 3 horas. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3x30 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33c**⁶⁹ (555 mg; 4,33 mmol; 84%) como um líquido incolor.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 5,80 - 5,94$ (m; 1H); 5,11 - 5,20 (m; 2H); 3,26 (ddd; $J = 10,7; 3,5; 2,2$ Hz; 1H); 2,33 - 2,42 (m; 1H); 1,93 - 2,04 (m; 1H); 1,58 - 1,65 (m; 1H); 0,93 (s; 9H).

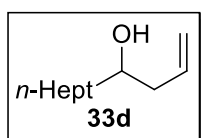
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz): $\delta = 136,5; 117,7; 78,1; 36,6; 34,6; 25,7$ (3C).

5.2.4. Undec-1-en-4-ol (**33d**)⁷⁰



A uma solução do aldeído **32d** (0,780 mL; 5,00 mmol) em THF (32 mL) foi adicionado zinco em pó (1,63 g; 25,0 mmol) e brometo de alila (0,740 mL; 8,70 mmol). Agitou-se a 0 °C por 10 minutos. Em seguida agitou-se lentamente uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (9,6 mL) e essa solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A

reação foi extraída com AcOEt (2x30 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a uma purificação por coluna cromatográfica (10 % AcOEt em Hexanos) fornecendo o produto **33d**⁷⁰ (766 mg; 4,50 mmol; 90 %) como um líquido amarelado.

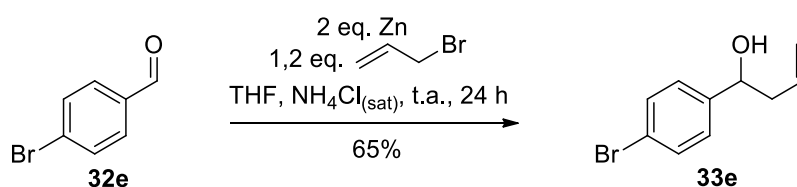


RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 5,84 (dddd; *J* = 17,6; 9,7; 7,9; 6,4 Hz; 1H); 5,09 - 5,18 (m; 2H); 3,58 - 3,70 (m; 1H); 2,31 (dddt; *J* = 13,9; 6,4;

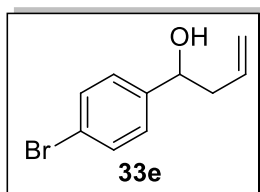
4,3; 1,3 Hz; 1H); 2,14 (dtt; *J* = 13,9; 7,9; 1,0 Hz; 1H); 1,57 (d; *J* = 4,0 Hz; 1H); 1,20 - 1,52 (m; 12H); 0,83 - 0,93 (m; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 134,9; 117,9; 70,7; 41,9; 36,8; 31,8; 29,6; 29,2; 25,6; 22,6; 14,0.

5.2.5. 1-(4-Bromofenil)but-3-en-1-ol (**33e**)⁶⁷



A uma solução do 4-bromobenzaldeído **32d** (925 mg; 5,00 mmol) em THF (6 mL) e solução de NH₄Cl_(sat) (15 mL), foi adicionado brometo de alila (0,500 mL; 6,00 mmol) seguido de zinco em pó (654 mg; 10,0 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3x20 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33d**⁷¹ (738 mg; 3,25 mmol; 65 %) como um líquido incolor.

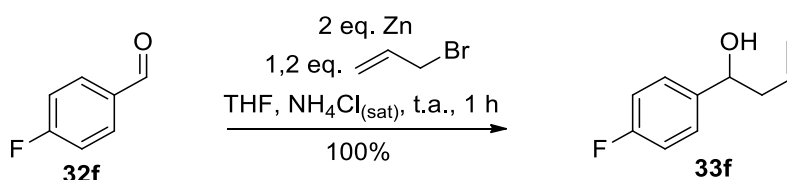


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,47$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); $7,23$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); $5,78$ (dddd; $J = 17,5; 9,8; 7,6; 6,8$ Hz; 1H); $5,11 - 5,20$ (m; 2H); $4,70$ (br. t; $J = 6,3$ Hz; 1H); $2,37 - 2,56$ (m; 2H); $2,11$

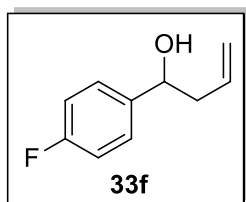
(br. s; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 142,8; 134,0; 131,5$ (2C); $127,6; 121,3; 118,9$ (2C); $72,6; 43,9$.

5.2.6. 1-(4-Fluorofenil)but-3-en-1-ol (**33f**)⁶⁷



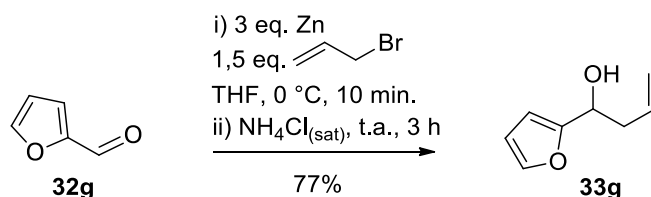
A uma solução do aldeído **32f** (620 mg; 5,00 mmol) e o brometo de alila (0,520 mL; 6,00 mmol) em THF (6 mL) foi adicionado zinco em pó (654 mg; 10,0 mmol) seguido de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (12 mL). Agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL), lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (15 mL), e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o álcool homoalílico **33f**⁶⁷ como um líquido incolor (831 mg; 5,00 mmol; 100%).



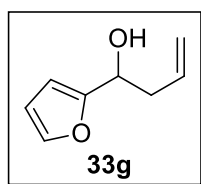
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,33$ (dd; $J = 8,8; 5,4$ Hz; 2H); $7,04$ (t; $J = 8,8$ Hz; 2H); $5,72 - 5,87$ (m; 1H); $5,12 - 5,21$ (m; 2H); $4,69 - 4,77$ (m; 2H); $2,45 - 2,53$ (m; 1H); $2,05$ (d; $J = 2,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 162,1; 139,5; 134,1; 127,4$ (2C); $118,6; 115,2$ (2C); $72,6; 43,9$.

5.2.7. 1-(Furan-2-il)but-3-en-1-ol (**33g**)⁷⁰



A uma solução do aldeído **32g** (1,66 mL; 20,0 mmol) em THF (75 mL) foi adicionado zinco em pó (3,92 g; 60,0 mmol) e brometo de alila (2,60 mL; 30,0 mmol). Agitou-se a 0 °C por 10 minutos. Em seguida adicionou-se lentamente uma solução de NH4Cl(sat) (25 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extraída com AcOEt (2x50 mL) e seca com MgSO4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (15% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33g**⁷² (2,16 g; 15,6 mmol; 77%) como um líquido amarelado.

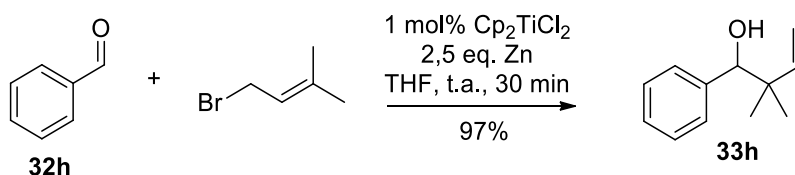


RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,38 (dd; *J* = 1,9; 0,9 Hz; 1H); 6,33 (ddd; *J* = 3,3; 1,9; 0,3 Hz; 1H); 6,25 (dt; *J* = 3,3; 0,7 Hz; 1H); 5,81 (ddt; *J* = 17,2; 10,1; 7,1 Hz; 1H); 5,15 (ddt; *J* = 10,1; 2,0; 1,0 Hz; 1H); 5,19

(ddt; *J* = 17,2; 2,0; 1,4 Hz; 1H); 4,75 (br. t; *J* = 5,5 Hz; 1H); 2,62 (dddd; *J* = 7,1; 2,6; 1,4; 1,1 Hz; 1H); 2,64 (dtd; *J* = 7,1; 1,4; 1,1 Hz; 1H); 2,07 (br. s; 1H).

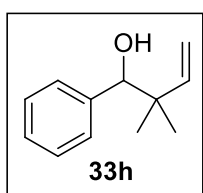
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 156,0; 142,0; 133,7; 118,6; 110,1; 106,1; 66,9; 40,1.

5.2.8. 2,2-Dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ol (**33h**)⁷³



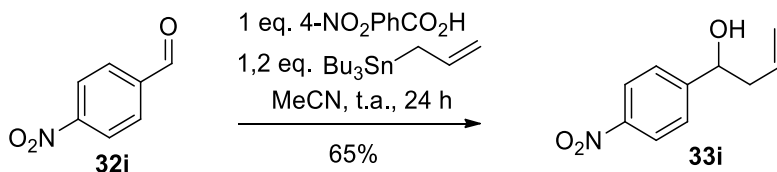
A um balão contendo Cp2TiCl2 (12,8 mg; 0,0500 mmol) e Zn⁰ (817 mg; 12,5 mmol) sob atmosfera de N2, adicionou-se THF anidro (25 mL) e agitou-se à temperatura

ambiente por 10 minutos. Uma solução do aldeído **32h** (531 mg; 5,00 mmol) e do haleto alílico (1,86 g; 12,5 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado e agitou-se por 20 minutos. Com o término da reação adicionou-se uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (50 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (4x40 mL), lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (50 mL) e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido por pressão reduzida. O resíduo foi submetido a uma purificação por coluna cromatográfica (5% AcOEt em Hexanos), fornecendo o produto **33h**⁷⁴ (859 mg; 4,87 mmol; 97%) como um líquido incolor.

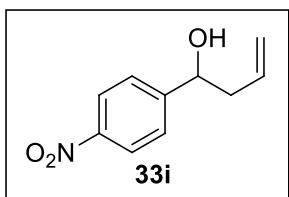


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,22 - 7,35$ (m; 5H); 5,92 (dd; $J = 17,5$; 10,8 Hz; 1H); 5,14 (dd; $J = 10,8$; 1,3 Hz; 1H); 5,08 (dd; $J = 17,5$; 1,3 Hz; 1H); 4,43 (d; $J = 3,1$ Hz; 1H); 2,01 (d; $J = 3,1$ Hz; 1H); 1,02 (s; 3H); 0,96 (s; 3H).

5.2.9. 1-(4-Nitrofenil)but-3-en-1-ol (**33i**)⁷⁵



A uma suspensão de ácido *p*-nitrobenzóico (191 mg; 1,11 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado o aldeído **32i** (168 mg; 1,11 mmol) e aliltributilestanho (0,410 mL; 1,30 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período adicionou-se uma solução HCl 10% (4 mL). A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (4x15 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **33i**⁷⁵ (139 mg; 0,720 mmol; 65%) como um líquido incolor.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 8,21$ (d; $J = 9,0$ Hz; 2H); 7,54

(d; $J = 9,0$ Hz; 2H); 5,79 (dddd; $J = 16,9$; 10,7; 7,8; 6,5 Hz; 1H);

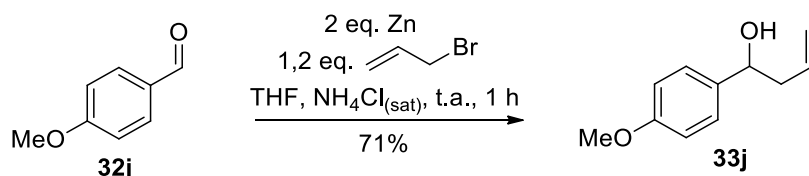
5,15 - 5,24 (m; 2H); 4,87 (br. dt; $J = 7,9$; 3,3 Hz; 1H); 2,39 - 2,64

(m; 2H); 2,23 (d; $J = 3,3$ Hz; 1H).

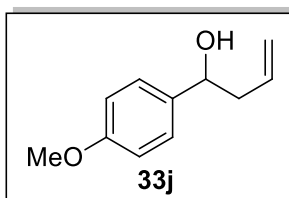
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 151,1$; 147,3; 133,2; 126,5 (2C); 123,6 (2C); 119,7; 72,1;

43,9.

5.2.10. 1-(4-Metóxfenil)but-3-en-1-ol (**33j**)⁶⁷



A uma solução do aldeído **32j** (3,70 mL; 30,0 mmol) e o brometo de alila (0,520 mL; 6,00 mmol) em THF (37,5 mL) foi adicionado zinco em pó (3,92 g; 60,0 mmol) seguido de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (72,0 mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x60 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o álcool homoalílico **33j**⁶⁷ como um líquido incolor (4,83 g; 27,1 mmol; 71%).



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,24 - 7,32$ (m; 2H); 6,85 -

6,93 (m; 2H); 5,80 (ddt; $J = 17,2$; 10,1; 7,1 Hz; 1H); 5,09 - 5,20

(m; 2H); 4,69 (td; $J = 6,5$; 2,9 Hz; 1H); 3,81 (s; 3H); 2,46 - 2,53

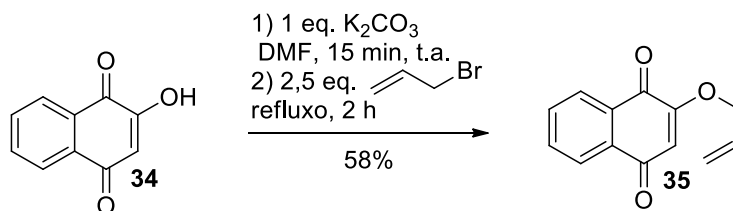
(m; 2H); 1,96 (d; $J = 2,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 159,0$; 136,0; 134,6; 127,1 (2C); 118,2; 113,8 (2C); 73,0;

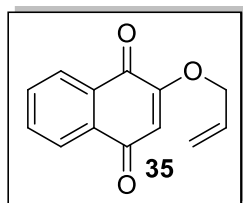
55,9; 43,8.

5.3. Preparação de outros substratos insaturados

5.3.1. 2-Alilóxi-1,4-naftoquinona (**35**)⁷⁶



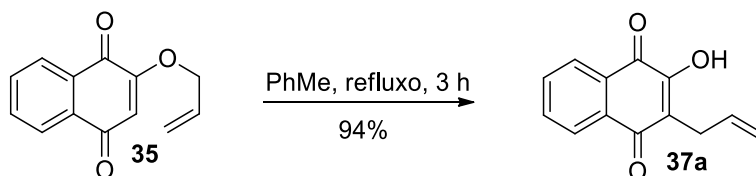
A uma solução de **34** (871 mg; 5,00 mmol) em DMF (25 mL) à temperatura ambiente foi adicionado K_2CO_3 (691 mg; 5,00 mmol) e agitou-se por 15 minutos. A seguir, uma solução de brometo de alila (1,10 mL; 12,5 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 30 minutos. Aqueceu-se a mistura reacional mantendo-se o refluxo por 2 horas. Em seguida a reação foi filtrada e o sólido lavado com CH_2Cl_2 (15 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (5x10 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **35**⁷⁷ (622 mg; 2,90 mmol; 58%) como um sólido amarelo.



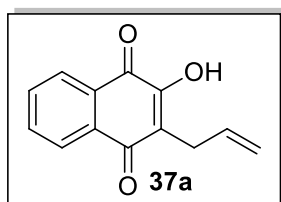
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,05 - 8,17 (m; 2H) 7,67 - 7,79 (m; 2H) 6,17 (s; 1H); 6,06 (ddt; J = 17,2; 10,5; 5,4; 1H); 5,49 (dq; J = 17,2; 1,4 Hz; 1H); 5,41 (dq; J = 10,5; 1,4 Hz; 1H); 4,61 (dt; J = 5,4; 1,4 Hz; 2H).

PF: 99,5-100,5 °C (literatura⁷⁷: 98–100 °C).

5.3.2. 3-Alil-lausona (**37a**)⁷⁶



Uma solução do éter **35** (621 mg; 2,90 mmol) em tolueno (5,8 mL) foi refluxada por 3 horas. Foi adicionado H₂O gelada (15 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x9 mL), lavada com solução de NaCl_(sat) (15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **37a**⁷⁸ foi obtido como um sólido amarelo puro (582 g; 2,72 mmol; 94%).



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 8,13 (ddd; J = 7,5; 1,5; 0,4 Hz;

1H); 8,09 (ddd; J = 7,5; 1,5; 0,4 Hz; 1H); 7,76 (td; J = 7,5; 1,5 Hz;

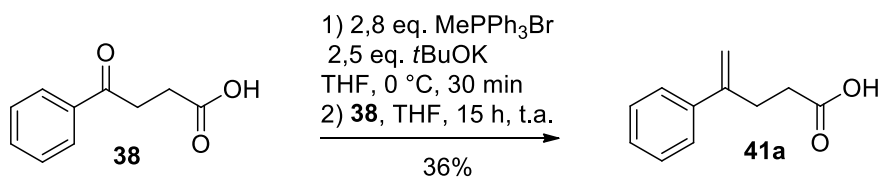
1H); 7,69 (td; J = 7,5; 1,5 Hz; 1H); 7,34 (s; 1H); 5,92 (ddt; J = 17,0;

10,0; 6,4 Hz; 1H); 5,17 (dq; J = 17,0; 1,5 Hz; 1H); 5,05 (dq; J = 10,0; 1,5 Hz; 1H); 3,37 (dt;

J = 6,4; 1,5 Hz; 2H).

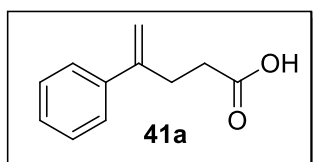
PF: 113,5 - 115 °C (literatura⁷⁸: 141-143 °C).

5.3.3. Ácido 4-Fenilpent-4-enóico (**41a**)⁷⁹



A uma suspensão de MePPh₃Br (14,2 mmol; 5,07 g) em THF (32 mL) a 0°C adicionou-se *t*-BuOK (12,5 mmol; 1,40 g) e agitou-se por 30 minutos. Em seguida adicionou-se uma solução do ácido **38** (5,00 mmol; 0,891 g) em THF (2 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 15 horas. Com o término da reação, foi adicionada uma

solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (50 mL), a fase orgânica foi lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (50 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **41a**⁷⁹ (313 mg; 1,78 mmol; 36%) como um sólido branco.

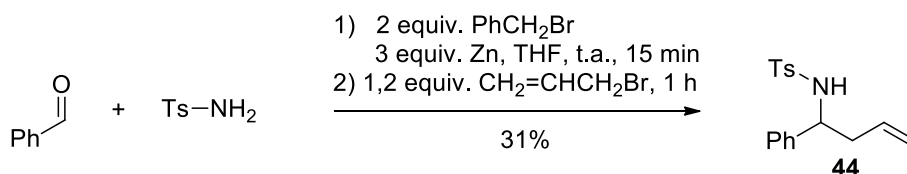


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,22 - 7,44$ (m; 5H); 5,32 (s; 1H); 5,11-5,10 (m; 1H); 2,79 - 2,91 (m; 2H); 2,48 - 2,60 (m, 2H).

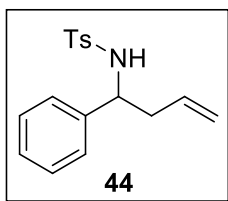
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 179,3$; 146,5; 140,4; 128,4 (2C); 127,7; 126,1 (2C); 113,0; 32,9; 30,1.

PF: 94,5 - 95,0 °C (literatura⁸⁰: 92-93 °C).

5.3.4. 4-Metil-*N*-(1-fenilbut-3-enil)benzenesulfonamida (**44**)³⁵



A um balão Schlenk adicionou-se zinco em pó (2,62 g; 40,0 mmol) e trocou-se a atmosfera por nitrogênio. Brometo de benzila (1,44 mL; 20,0 mmol) e THF (20 mL) à temperatura ambiente foram adicionados e a reação foi agitada por 15 minutos. Adicionou-se TsNH_2 (1,71 g; 10,0 mmol) e benzaldeído (1,53 mL; 15,0 mmol) e agitou-se por 16 horas. Brometo de alila foi adicionado (1,04 mL; 12,0 mmol) e agitou-se por mais 1 hora. Foi adicionado uma solução de $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (20 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (5x200 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (20% de AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **44**³¹ (947 mg; 3,14 mmol; 31%) como um sólido branco.

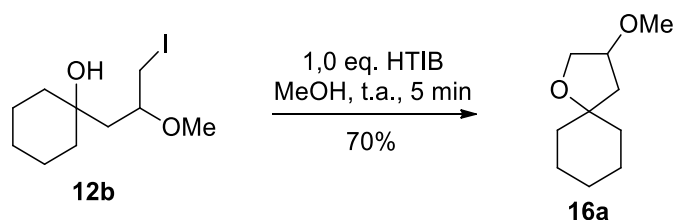


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ = 7,55 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,02 - 7,20 (m; 7H); 5,42 - 5,58 (m; 1H); 5,11 (d; J = 6,7 Hz; 1H); 4,99 - 5,09 (m; 2H); 4,37 (q; J = 6,7 Hz; 1H); 2,44 (m; 2H); 2,36 (s; 3H).

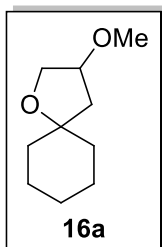
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): δ = 143,0; 140,3; 137,4; 133,0; 129,3 (2C); 128,3 (2C); 127,3 (2C); 127,1 (2C); 126,5; 119,2; 57,1; 41,8; 21,4.

5.4. Estudos mecanísticos

5.4.1.1 3-Metóxi-1-oxa-espiro[4.5]decano (16a)

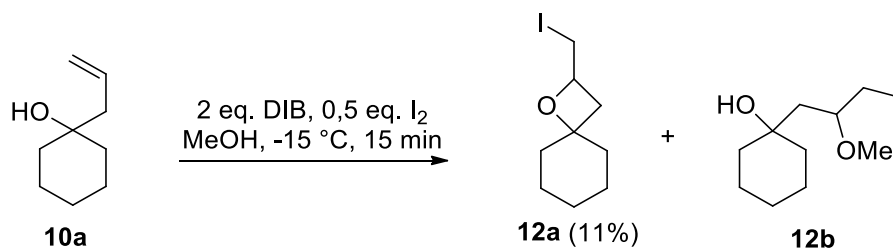


A uma solução do álcool **12b** (298 mg; 1,00 mmol) em MeOH (5 mL) à temperatura ambiente foi adicionado HTIB (404 mg; 1,00 mmol). Agitou-se por 5 minutos. Com o término da reação adicionou-se uma solução Na_2SO_3 10% (25 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x15 mL), lavada com $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (15 mL), $\text{NaCl}(\text{sat})$ (15 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **16a**¹¹ (120 mg; 0,702 mmol; 70 %) como um líquido incolor.

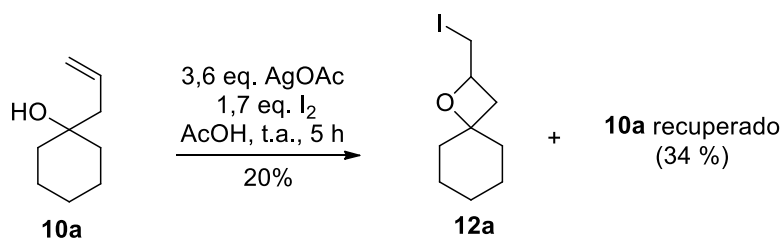


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 3,99 (dddd; J = 6,0; 4,7; 3,6; 3,3 Hz; 1H; H_3); 3,91 (dd; J = 9,8; 4,7 Hz; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 3,86 (ddd; J = 9,8; 3,3; 0,7 Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,29 (s; 3H; OMe); 1,87 (dd; J = 13,4; 6,0 Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$); 1,81 (ddd; J = 13,4; 3,6; 0,7 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,27 - 1,76 (m; 10H; H_{Cy}).

5.4.1.2 2-Iodometil-1-oxa-espiro[3,5]nonano (**12a**) e 1-(3-Iodo-2-metóxi)propil)ciclohexanol (**12b**)¹¹

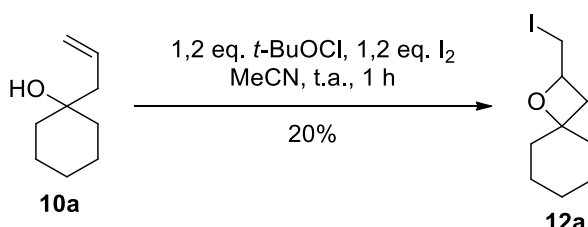


A uma solução do álcool homoalílico **10a** (140 mg; 1,00 mmol) e I_2 (127 mg; 0,500 mmol) em MeOH (5 mL) a $-15\text{ }^\circ C$ foi adicionado DIB (658 mg; 2,00 mmol). Agitou-se por 15 minutos. Com o término da reação, adicionou-se uma solução Na_2SO_3 10% (25 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x15 mL), lavada com $NaHCO_{3(sat)}$ (15 mL), $NaCl_{(sat)}$ (15 mL) e seca com $MgSO_4$ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu os produtos **12a**¹¹ (30,0 mg; 0,113 mmol; 11%) e **12b**¹¹ (230 mg; 0,772 mmol; 77%) como líquidos amarelos.

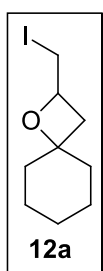


A uma solução do álcool homoalílico **10a** (0,070 g; 0,50 mmol) e I_2 (0,086 g; 0,86 mmol) em MeOH (5 mL) à temperatura ambiente foi adicionado AgOAc (0,137 g; 0,82 mmol). Agitou-se por 1 hora. Foi adicionado mais 2 eq. de AgOAc (0,84 g; 0,50 mmol) e agitado por mais 4 horas. Não havendo o consumo total do material de partida, foi decidido finalizar a reação adicionando uma solução Na_2SO_3 10% (10 mL). A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL), lavada com $NaHCO_{3(sat)}$ (2x20 mL), $NaCl_{(sat)}$ (10 mL) e seca

com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (5% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **12a**¹¹ (0,017 g; 0,10 mmol; 20%) como líquido amarelo e recuperou-se o material de partida **10a** (0,024 g; 0,17 mmol; 34%).

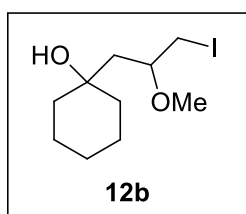


A uma solução do álcool homoalílico **10a** (0,28 g; 2,0 mmol) e I_2 (0,61 g; 2,4 mmol) em MeOH (20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado $t\text{-BuOCl}$ (0,11 g; 0,61 mmol). Agitou-se por 1 hora. Com o término da reação, adicionou-se uma solução Na_2SO_3 10% (16 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x30 mL), lavada com $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (30 mL), $\text{NaCl}(\text{sat})$ (30 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **12a**¹¹ (0,12 g; 0,40 mmol; 20%) e **12b**¹¹ como um líquido amarelo.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 4,63 (dddd; $J = 8,7; 7,5; 6,7; 5,4$ Hz; 1H); 3,40 (dd; $J = 9,4; 5,4$ Hz; 1H); 3,25 (dd; $J = 9,4; 8,7$ Hz; 1H); 2,42 (dd; $J = 11,3; 7,5$ Hz; 1H); 1,95 (dd; $J = 11,3; 6,7$ Hz; 1H); 1,54-1,89 (m; 6H); 1,20 - 1,47 (m; 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 81,4; 74,0; 40,3; 38,6; 38,0; 24,9; 22,7; 22,3; 12,1



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 3,45 (ddt; $J = 9,7; 6,8; 2,9$ Hz; 1H); 3,40 (s; 3H); 3,34 (dd; $J = 10,4; 2,9$ Hz; 1H); 3,24 (dd; $J = 10,4; 6,8$ Hz; 1H); 2,99 (br. s; 1H); 1,87 (dd; $J = 14,9; 2,9$ Hz; 1H); 1,21 - 1,75 (m; 10H); 1,70 (dd; $J = 14,9; 9,7$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): δ 77,2; 70,6; 56,3; 44,9; 39,0; 37,2; 25,8; 22,4; 22,1; 9,2.

5.5. Procedimentos de ciclização

Método A – (HTIB e I₂)

A uma solução do álcool (1 eq.; 1,00 mmol) e I₂ (0,2 eq.; 0,20 mmol, 51 mg) em MeOH (5 mL) a 0° C foi adicionado HTIB (2 eq.; 2 mmol; 809 mg). Agitou-se à temperatura ambiente por 16 horas. Com o término da reação, adicionou-se uma solução 10% Na₂SO₃ (25 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (4x15 mL), lavada com NaHCO₃ (2x15 mL), NaCl_(sat) (2x15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (sílica gel 200-400 Mesh) forneceu o tetra-hidrofurano de interesse.

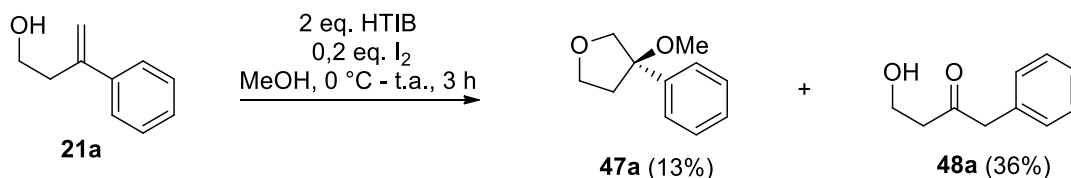
Método B – (DIB, I₂ e tBuOK)

A uma solução do álcool (1 eq.; 1,00 mmol) e I₂ (0,50 eq.; 0,50 mmol; 127 mg) em MeOH (5 mL) foi adicionado DIB (0,55 eq.; 0,55 mmol; 181 mg) a 0° C. Agitou-se por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se tBuOK (5 eq.; 5,00 mmol; 561 mg) e agitou-se por 15 minutos. Com o término da reação, adicionou-se uma solução 10% Na₂S₂O₃ (25 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (4x15 mL), lavada com NaCl_(sat) (2x15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (sílica gel 200-400 Mesh) forneceu o tetra-hidrofurano de interesse.

5.5.1. Ciclização de álcoois primários

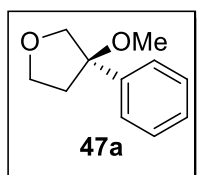
5.5.1.1 Procedimentos para a obtenção de 3-metóxi-3-feniltetra-hidrofurano (**47a**)

Método A)



A preparação do THF **47a** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **21a** (0,148 g; 1,00 mmol), I₂ (0,051 g; 0,20 mmol), HTIB (0,809 g; 2,00 mmols) e MeOH (5 mL) agitando-se à temperatura ambiente durante 3 horas. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (20 % AcOEt em Hexanos), obtendo-se os produtos **47a** (0,023 g, 0,13 mmol; 13%) e **48a**⁸² (0,060 g; 0,36 mmol; 36%) como líquidos transparentes.

3-metóxi-3-feniltetra-hidrofurano (**47a**)



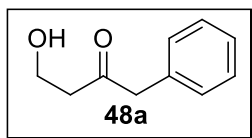
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,27 - 7,41 (m; 5H; H_{Ar}); 4,20 (dd; J = 9,4; 1,2 Hz; 1H; H_{2α}); 4,12 (ddd; J = 9,1; 8,1; 6,6 Hz; 1H; H_{5α}); 4,05 (ddd; J = 8,6; 8,1; 3,4 Hz; 1H; H_{5β}); 3,86 (d; J = 9,4 Hz; 1H; H_{2β}); 3,07 (s; 3H;

OMe); 2,47 (dddd; J = 13,0; 6,6; 3,4; 1,2 Hz; 1H; H_{4α}); 2,28 (ddd; J = 13,0; 9,1; 8,6 Hz; 1H; H_{4β}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 139,6; 128,5 (2C); 127,8; 126,7 (2C); 87,2; 76,3; 67,6; 51,4; 35,6.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₄O₂ + Na]⁺: 201,0886. Encontrado: 201,0879.

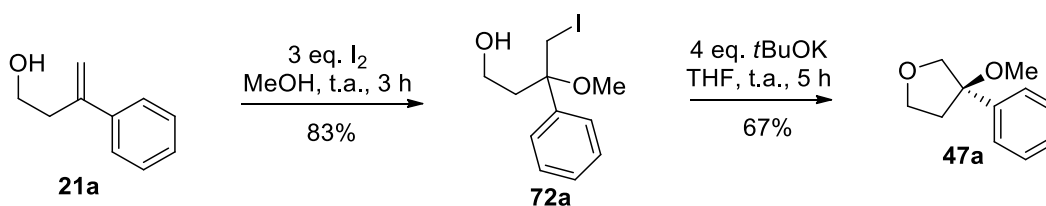
4-hidróxi-1-fenilbutan-2-ona (48a)



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ = 7,16 - 7,40 (m; 5H); 3,81 (t; J = 5,4 Hz; 2H); 3,72 (s; 2H); 2,71 (t; J = 5,4 Hz; 2H); 2,44 (br. s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ = 209,1; 133,6; 129,4 (2C); 128,8 (2C); 127,2; 57,8; 50,5; 43,7.

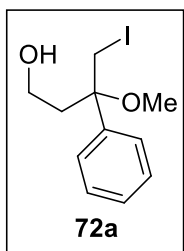
Método B modificado)



A uma solução do álcool **21a** (14,8 mg; 0,100 mmol) em MeOH (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se I_2 (76,1 mg; 0,300 mmol) e agitou-se por 3 horas. Com o término da reação, adicionou-se uma solução 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (2x10 mL), lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (5 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **72a** (25,5 mg; 0,083 mmol; 83%) como um líquido amarelo transparente.

A uma solução de **72a** (0,850 mmol; 0,260 g) em THF (2,6 mL) sob agitação magnética e à temperatura ambiente foi adicionado $t\text{BuOK}$ (3,4 mmol; 0,38 g). Após 1 hora de reação foi adicionada uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (10 mL). A fase orgânica foi extraída com Et_2O (3x15 mL), lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (10 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia *flash* (20 % AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **47a** (0,58 mmol; 0,103 g; 67%) como um líquido amarelo transparente.

4-Hidróxi-1-fenilbutan-2-ona (72a)



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,22 - 7,45$ (m; 5H); 3,84 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 3,42 - 3,68 (m; 1H); 3,62 (d; $J = 11,1$ Hz; 2H); 3,24 (s; 3H); 2,44 (ddd; $J = 14,3; 7,2; 5,9$ Hz; 1H); 2,05 (dt; $J = 14,3; 5,8$ Hz; 1H).

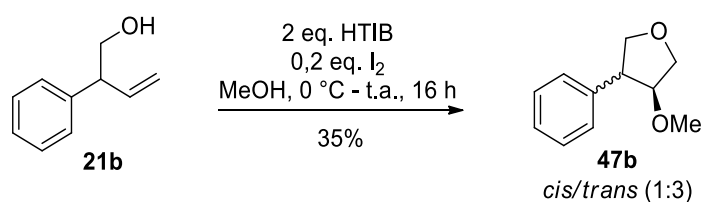
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 140,3; 128,5$ (2C); 127,7; 126,3 (2C); 79,5; 59,1; 50,4; 40,1; 14,6.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IO}_2 + \text{H}]^+$: 329,0009 . Encontrado: 329,0012

IV: 3392, 2952, 1446, 1194, 1184, 1072, 1051, 1033, 763, 701 cm^{-1}

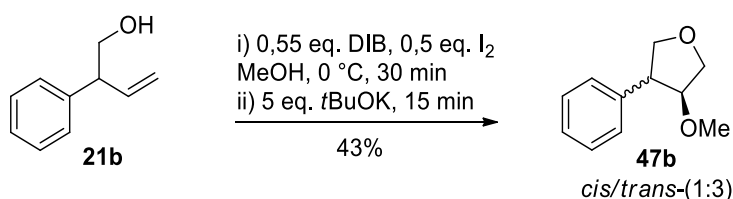
5.5.1.2 Procedimentos para a obtenção de 4-Fenil-3-metóxi-tetra-hidrofurano (47b)

Método A)

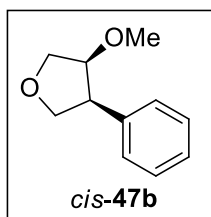


A preparação do THF **47b** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **21b** (148 mg; 1,00 mmol), I_2 (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (5% Et_2O , 35% Hexanos em CH_2Cl_2) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:3) do THF **47b** (61,9 mg; 0,35 mmol; 35%) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **47b** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **21b** (148 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,50 mmol), DIB (181 mg; 0,55 mmol), tBuOK (560 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após cromatografia *flash* (10 % AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:3) do THF **47b** (77 mg; 0,43 mmol; 43%) como um líquido incolor.

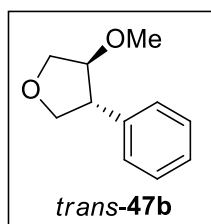


RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 7,31 - 7,33 (m; 4H; H_{Ar}); 7,23 - 7,29 (m; 1H; H_{Ar}); 4,18 (dd; *J* = 8,1; 7,8 Hz; 1H; H_{5α}); 4,08 (dd; *J* = 10,1; 5,0 Hz; 1H; H_{2β}); 4,05 (ddd; *J* = 10,1; 8,1; 0,4 Hz; 1H; H_{5β}); 4,01 (dd; *J* = 10,1; 2,3 Hz; 1H; H_{2α}); 4,00 (dddd; *J* = 5,3; 5,0; 2,3; 0,4 Hz; 1H; H₃); 3,39 (ddd; *J* = 10,1; 7,8; 5,3 Hz; 1H; H₄); 3,09 (s; 3H, OMe).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 136,4; 129,2 (2C); 128,1 (2C); 126,8; 82,9; 73,0; 71,7; 57,6; 49,7.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₄O₂ + Na]⁺: 201,0886. Encontrado: 201,0882.

IV: 2931, 1494, 1454, 1124, 1069, 1050, 701 cm⁻¹.



RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 7,30 - 7,35 (m; 2H; H_{Ar}); 7,22 - 7,28 (m; 3H; H_{Ar}); 4,26 (dd; *J* = 9,0; 7,2 Hz; 1H; H_{5α}); 4,07 (dd; *J* = 10,0; 5,3 Hz; 1H; H_{2β}); 3,95 (ddd; *J* = 5,3; 3,0; 2,7 Hz; 1H; H_{3β}); 3,89 (dd; *J* = 10,0; 3,0 Hz; 1H; H_{2α}); 3,89 (dd; *J* = 9,0; 5,0 Hz; 1H; H_{5β}); 3,38 (ddd; *J* = 7,2; 5,0; 2,7 Hz; 1H; H₄); (3,34; s; 3H; OMe).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 141,5; 128,7 (2C); 127,3 (2C); 126,7; 88,7; 73,7; 72,5; 57,2; 51,5.

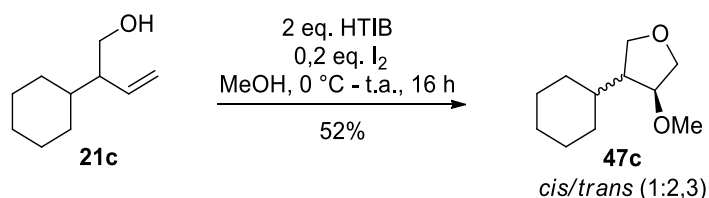
EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₄O₂ + Na]⁺: 201,0886. Encontrado: 201,0888.

IV: 2931, 1494, 1454, 1124, 1069, 1050, 701 cm⁻¹.

5.5.1.3 Procedimentos para a obtenção de 4-Ciclo-hexil-3-metóxi-tetra-hidrofurano

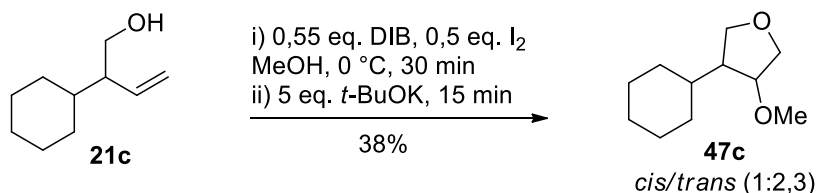
(47c)

Método A)

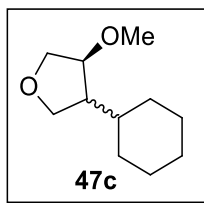


A preparação do THF **47c** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **21c** (39 mg; 0,25 mmol), I₂ (13 mg; 0,050 mmol), HTIB (202 mg; 0,50 mmol) e MeOH (1,3 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10 % AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:2,3) do THF **47c** (24 mg; 0,13 mmol; 52 %) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **47c** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **21c** (154 mg; 1,00 mmol), MeOH (5 mL), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (560 mg; 5,00 mmol). Após purificação por cromatografia *flash* (10 % AcOEt em Hexanos) obteve-se a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:2,3) do THF **47c** (70 mg; 0,38 mmol; 38%) como um líquido incolor.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ = 3,93 - 4,04 (m; 2H); 3,64 - 3,87 (m; 6H); 3,48 (dd; J = 8,9; 6,6 Hz; 1H); 3,56 (dd; J = 11,2; 7,6 Hz; 1H); 3,30 (s; 3H); 3,31 (s; 3H); 0,82 - 2,04 (m; 24H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ = 84,7; 80,7; 72,4; 71,7; 70,9; 70,8; 56,9; 56,7; 51,6; 51,0; 39,5; 34,7; 32,5; 32,0; 31,7; 31,3; 26,5; 26,4; 26,3; 26,2; 26,1; 25,9.

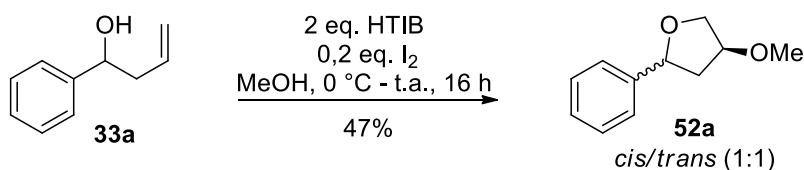
EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 207,1356 . Encontrado: 207,1348.

IV: 2926, 1449, 1106, 1088 cm^{-1} .

5.5.2. Ciclização de álcoois homoalílicos secundários

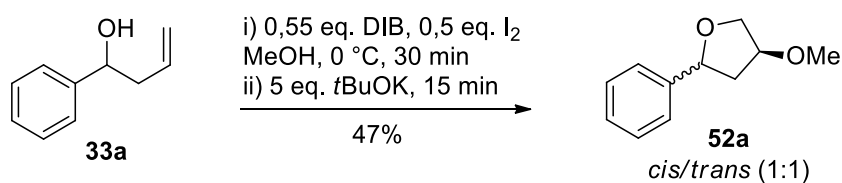
5.5.2.1 Procedimentos para a obtenção de 5-Fenil-3-metóxitetra-hidrofurano (52a)

Método A)



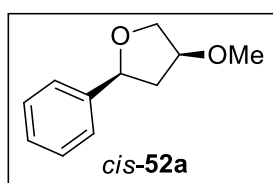
A preparação do THF **52a** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33a** (0,889 g; 6,00 mmol), I_2 (0,305 g; 1,20 mmol), HTIB (4,90 g; 12,0 mmol) e MeOH (43,0 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **33a** (0,497 g; 2,79 mmol; 47%) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52a** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool

52a (148 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52a** (83 mg; 0,47 mmol; 47 %) como um líquido incolor.

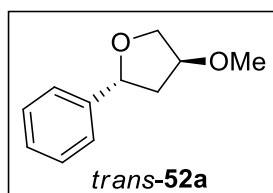


RMN de ¹H (CDCl₃, 800MHz): δ 7,40 (d; *J* = 7,5 Hz; 2H; H_{Ar}); 7,33 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H; H_{Ar}); 7,26 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H; H_{Ar}); 4,82 (dd; *J* = 8,2; 7,5 Hz; 1H; H₅); 4,11 - 4,16 (m; 2H; H_{2α} + H₃); 3,84 (dd; *J* = 10,6; 5,8 Hz; 1H; H_{2β}); 3,31 (s; 3H; OMe); 2,59 (ddd; *J* = 13,3; 7,5; 6,8 Hz; 1H; H_{4β}); 1,91 (dddd; *J* = 13,3; 8,2; 3,8; 1,4 Hz; 1H; H_{4α}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 200MHz): δ = 142,1; 128,3 (2); 127,5; 126,1(2); 81,5; 80,6; 72,8; 56,7; 40,7.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₄O₂ + Na]⁺: 201,0886. Encontrado: 201,0885.

IV: 1107, 1065 cm⁻¹.



RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 7,30 - 7,37 (m; 4H; H_{Ar}); 7,23 - 7,29 (m; 1H; H_{Ar}); 5,03 (dd; *J* = 10,1; 5,8 Hz; 1H; H₅); 4,21 (dd; *J* = 9,8; 4,9; 0,3 Hz; 1H; H_{2β}); 4,08 - 4,13 (m; 1H; H₃); 3,95 (ddd; *J* = 9,8; 2,1; 0,9 Hz; 1H; H_{2α}); 3,36 (s; 3H; OMe); 2,41 (dddd; *J* = 13,4; 5,8; 1,2; 0,9 Hz; 1H; H_{4α}); 1,84 (dddd; *J* = 13,4; 10,1; 5,5; 0,3 Hz; 1H; H_{4β}).

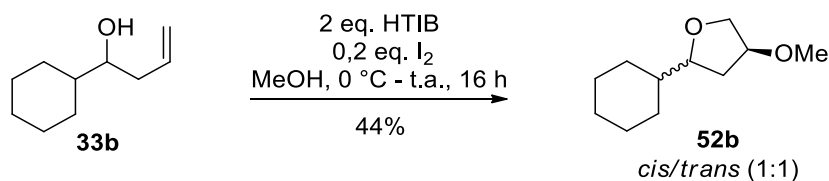
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz): δ = 142,1; 128,4 (2C); 127,4; 125,7 (2C); 81,7; 79,6; 73,2; 56,7; 41,0.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₄O₂ + Na]⁺: 201,0886. Encontrado: 201,0879.

IV: 1109, 1083, 1068 cm⁻¹.

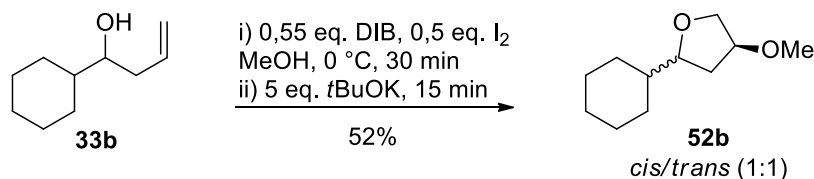
5.5.2.2 Procedimentos para obtenção de 5-ciclohexil-3-metóxi-tetra-hidrofurano (52b)

Método A)

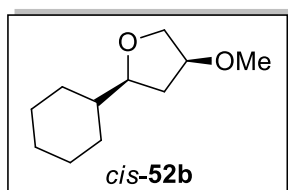


A preparação do THF **52b** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33b** (154 mg; 1,00 mmol), I₂ (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52b** (80 mg; 0,44 mmol; 44 %) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52b** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33b** (154 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52b** (95 mg; 0,52 mmol; 52 %) como um líquido incolor.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 3,98 (dddd; *J* = 7,2; 5,0; 3,8; 2,4 Hz; 1H; H₃); 3,91 (ddd; *J* = 9,8; 2,4; 1,0 Hz; 1H; H_{2α}); 3,62 (dd; *J* = 9,8; 5,0 Hz; 1H; H_{2β}); 3,44 (ddd; *J* = 8,6; 8,2; 7,0 Hz; 1H; H₅);

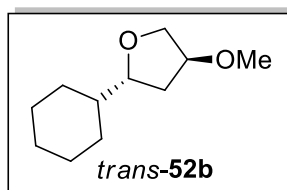
3,29 (s; 3H; OMe); 2,20 (ddd; *J* = 13,2; 7,2; 7,0 Hz; 1H; H_{4β}); 1,93 - 2,04 (m; 1H); 1,59

(dddd; $J = 13,2; 8,6; 3,8; 1,0$ Hz; 1H; $H_{4\alpha}$); 0,79 - 1,84 (m; 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 83,6; 81,2; 71,8; 56,7; 42,9; 36,1; 29,9; 29,2; 26,5; 25,9; 25,7$.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 185,1536. Encontrado: 185,1532.

IV: 2925, 1108, 1085, 1068 cm^{-1} .



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 3,92 - 4,01$ (m; 2H); 3,71 - 3,80 (m; 1H); 3,70 (ddd; $J = 10,3; 7,6; 5,4$ Hz; 1H; $H_{2\beta}$); 3,31 (s; 3H; OMe); 2,01 (dd; $J = 13,3; 5,4$ Hz; 1H); 1,87 - 1,97 (m; 1H); 1,60 - 1,79 (m; 3H); 1,57 (ddd; $J = 13,3; 10,3; 6,2$ Hz; 1H); 0,90 - 1,44 (m; 7H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 82,7; 81,4; 72,2; 56,6; 42,9; 35,8; 29,8; 28,9; 26,5; 26,0; 25,8$.

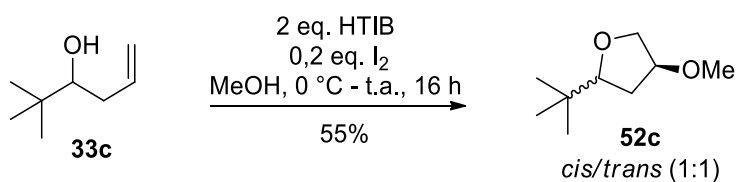
EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 185,1536. Encontrado: 185,1532.

IV: 2925, 1104, 1075 cm^{-1} .

5.5.2.3 Procedimentos para a obtenção de 5-Terc-butil-3-metóxitetra-hidrofurano

(**52c**)

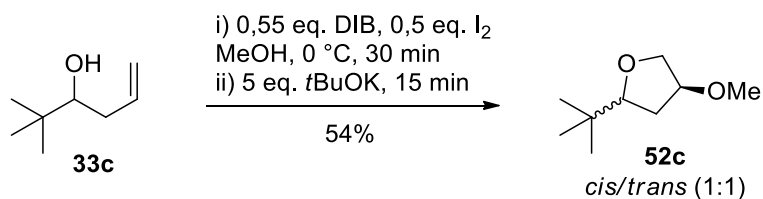
Método A)



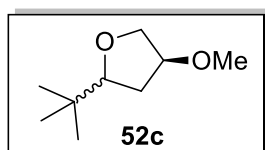
A preparação do THF **52c** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33c** (128 mg; 1,00 mmol), I_2 (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (5 % Et_2O , 35 Hexanos em CH_2Cl_2) foi obtida a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52c** (88 mg;

0,55 mmol; 55 %) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52c** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33c** (128 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52c** (86 mg; 0,54 mmol; 54 %) como um líquido incolor.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz) (*cis*-52c**):** δ = 4,00 (dddd; *J* = 7,3; 5,4; 4,8; 3,1 Hz; 1H; H₃); 3,87 (ddd; *J* = 9,7; 3,1; 0,8 Hz; 1H; H_{2α}); 3,68 (dd; *J* = 9,7; 5,4 Hz; 1H; H_{2β}); 3,48 (dd; *J* = 9,7; 6,7 Hz; 1H; H₅); 3,29 (s; 3H; OMe); 2,09 (ddd; *J* = 13,1; 7,3; 6,7 Hz; 1H; H_{4β}); 1,61 (dddd; *J* = 13,1; 9,7; 4,8; 0,8 Hz; 1H; H_{4α}); 0,92 (s; 9H; *t*-Bu).

(*trans*-52c**):** δ = 3,96 (dddd; *J* = 5,6; 4,4; 2,2; 1,4 Hz; 1H; H₃); 3,90 (dd; *J* = 9,7; 4,4 Hz; 1H; H_{2β}); 3,82 (ddd; *J* = 9,7; 2,2; 1,0 Hz; 1H; H_{2α}); 3,75 (dd; *J* = 10,5; 5,7 Hz; 1H; H₅); 3,32 (s; 3H; OMe); 1,89 (dddd; *J* = 13,3; 5,7; 1,4; 1,0 Hz; 1H; H_{4α}); 1,66 (ddd; *J* = 13,3; 10,5; 5,6 Hz; 1H; H_{4β}); 0,89 (s; 9H; *t*-Bu).

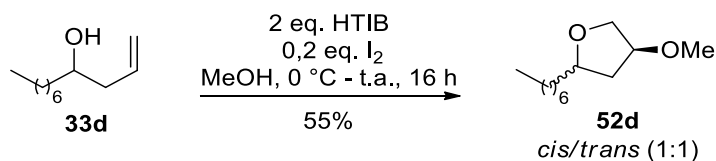
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 87,0; 86,0; 81,7; 81,1; 72,5; 72,1; 56,8; 56,5; 33,4; 33,3 (2C); 32,8; 25,7 (3C); 25,6 (3C).

EMAR (IES): calc. para [C₉H₁₈O₂ + Na]⁺: 181,1204. Encontrado: 181,1195.

IV: 2925, 1463, 1377, 1364, 1114, 1080, 1029 cm⁻¹.

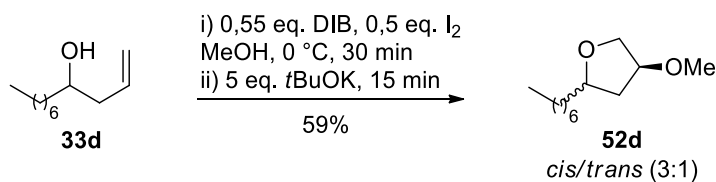
5.5.2.4 Procedimentos para a obtenção de 5-Heptil-3-metóxitetra-hidrofurano (52d)

Método A)

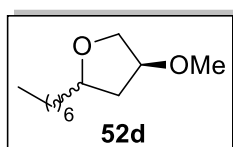


A preparação do THF **52d** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33d** (170 mg; 1,00 mmol), I₂ (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52d** (111 mg; 0,550 mmol; 55%) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52d** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33d** (170,3 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (127 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura inseparável de diastereoisômeros *cis* e *trans* (3:1) do THF **52d** (119 mg; 0,590 mmol; 59 %) como um líquido incolor.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 3,90 - 4,04 (m; 5H); 3,69 - 3,82 (m; 2H); 3,64 (dd; *J* = 9,8; 4,8 Hz; 1H); 3,27 - 3,33 (m; 6H); 2,25 (dt; *J* = 13,0; 7,0 Hz; 1H); 2,07 (dd; *J* = 13,5; 5,4 Hz; 1H); 1,17 - 1,76 (m;

24H); 0,83 - 0,92 (m; 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz): δ = 81,6; 81,5; 79,2; 78,3; 72,4; 72,0; 56,7; 56,6; 38,2; 38,1;

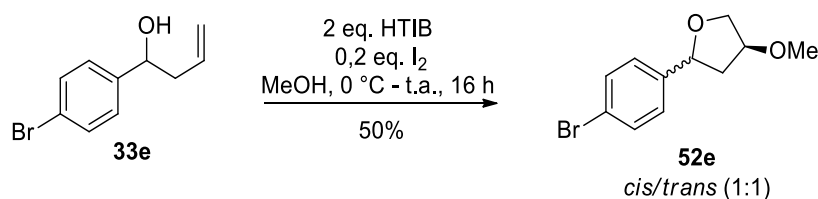
35,8; 35,4; 31,8 (2C); 29,7; 29,6; 29,3 (2C); 26,4; 26,2; 22,7 (2C); 14,1 (2C).

EMAR (IES): calc. para $[C_{12}H_{24}O_2 + H]^+$: 201,1855. Encontrado: 201,1852.

IV: 2928, 2857, 1465, 1080 cm^{-1} .

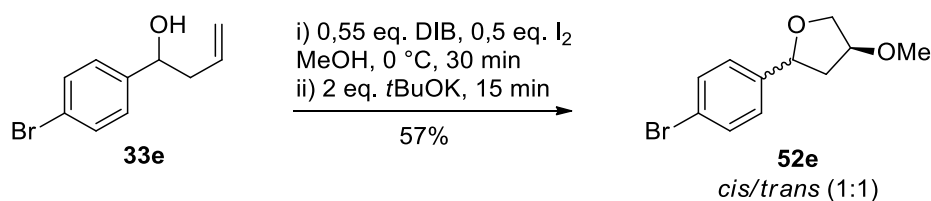
5.5.2.5 Procedimentos para a obtenção de 5-(4-Bromofenil)-3-metóxitetra-hidrofurano (52e)

Método A)

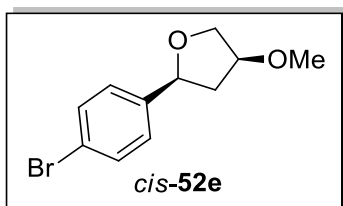


A preparação do THF **52e** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33e** (225 mg; 1,00 mmol), I_2 (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,0 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52e** (129 mg; 0,500 mmol; 50 %) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52e** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33e** (213 mg; 0,94 mmol), I_2 (119 mg; 0,47 mmol), DIB (170 mg; 0,52 mmol), *t*-BuOK (211 mg; 1,88 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (5% Et₂O, 35 % Hexanos em CH₂Cl₂) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52e** (138 mg; 0,54 mmol; 57%) como um líquido incolor.



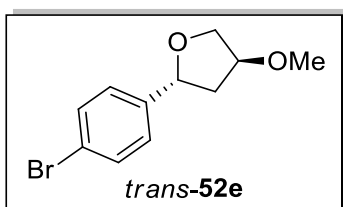
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,45$ (d; $J = 8,4$ Hz; 2H; H_{Ar}); 7,23 - 7,30 (m; $J = 8,4$ Hz; 2H; H_{Ar}); 4,79 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H; H_5); 4,07 - 4,17 (m; 2H; $\text{H}_{2\alpha} + \text{H}_3$); 3,82 (dd; $J = 9,7$; 4,6

Hz; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 3,29 (s; 3H; OMe); 2,56 (ddd; $J = 13,4$; 7,7; 6,4 Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$); 1,86 (dddd; $J = 13,4$; 7,6; 3,5; 1,2 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 141,4$; 131,4 (2C); 127,8 (2C); 121,1; 81,4; 79,8; 72,8; 56,7; 40,6.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2 + \text{Na}]^+$: 278,9997. Encontrado: 278,9996.

IV: 1104, 1069, 1011 cm^{-1} .



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 7,45$ (d; $J = 8,6$ Hz; 2H; H_{Ar}); 7,21 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H; H_{Ar}); 4,98 (dd; $J = 10,2$; 5,6 Hz; 1H; H_5); 4,19 (dd; $J = 9,8$; 4,8; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 4,07 - 4,13 (m; 1H;

H_3); 3,95 (ddd; $J = 9,8$; 2,0; 0,8 Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,36 (s; 3H; OMe); 2,40 (dddd; $J = 13,3$; 5,6; 1,2; 0,8 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,77 (ddd; $J = 13,3$; 10,2; 5,6 Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$).

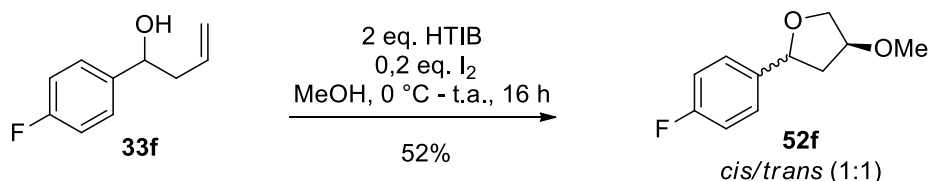
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 141,2$; 131,4 (2C); 127,4 (2C); 121,1; 81,5; 79,0; 73,2; 56,7; 41,0.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2 + \text{Na}]^+$: 278,9997. 278,9995.

IV: 1111, 1099, 1072 cm^{-1} .

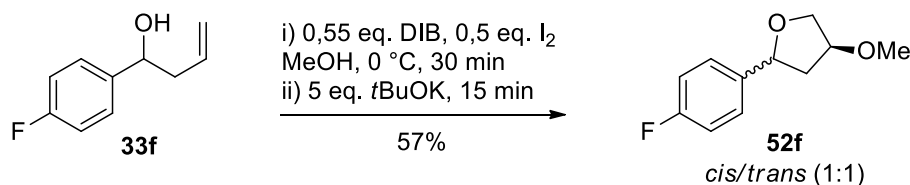
5.5.2.6 Procedimentos para a obtenção de 5-(4-fluorofenil)-3-metóxi-tetra-hidrofurano (52f)

Método A)

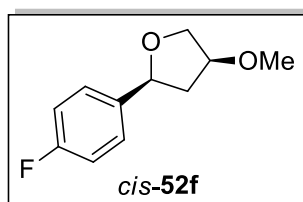


A preparação do THF **52f** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33f** (166 mg; 1,00 mmol), I₂ (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52f** (61,9 mg; 0,350 mmol; 35%) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52f** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33f** (166 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,50 mmol), DIB (181 mg; 0,55 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52f** (111 mg; 0,570 mmol; 57 %) como um líquido incolor.



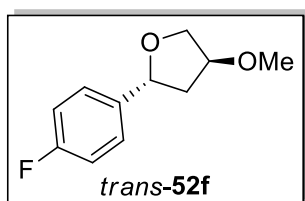
RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 7,34 - 7,39 (m; 2H; H_{Ar}); 6,99 - 7,04 (m; 2H; H_{Ar}); 4,81 (dd; *J* = 7,9; 7,5 Hz; 1H; H₅); 4,14 (ddd; *J* = 9,8; 2,2; 1,2 Hz; 1H; H_{2α}); 4,09 - 4,16 (m; 1H; H₃); 3,82 (dd; *J*

= 9,8; 4,8 Hz; 1H; H_{2β}); 3,31 (s; 3H; OMe); 2,57 (ddd; *J* = 13,4; 7,5; 6,5 Hz; 1H; H_{4β}); 1,88 (dddd; *J* = 13,4; 7,9; 3,6; 1,2 Hz; 1H; H_{4α}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 162,2 (d; *J* = 245,6 Hz); 137,9 (d, *J* = 3,0 Hz); 127,9 (d; *J* = 8,3 Hz; 2C); 115,1 (d; *J* = 21,5 Hz; 2C); 81,5; 80,0; 72,8; 56,7; 40,7.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₃FO₂ + Na]⁺: 219,0792. Encontrado: 219,0781.

IV: 2931, 1606, 1512, 1224, 1157, 1107, 836 cm⁻¹.



RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ = 7,28 - 7,33 (m; 2H; H_{Ar}); 6,99 - 7,05 (m; 2H; H_{Ar}); 5,00 (dd; *J* = 10,2; 5,5 Hz; 1H; H₅); 4,21 (dd; *J* = 9,8; 4,8 Hz; 1H; H_{2β}); 4,12 (dddd; *J* = 5,7; 4,8; 2,2; 1,2; 0,6

Hz; 1H; H₃); 3,95 (ddd; *J* = 9,8; 2,2; 0,8 Hz; 1H; H_{2α}); 3,37 (s; 3H; OMe); 2,39 (dddd; *J* = 13,3; 5,5; 1,2; 0,8 Hz; 1H; H_{4α}); 1,80 (ddd; *J* = 13,3; 10,2; 5,7 Hz; 1H; H_{4β}).

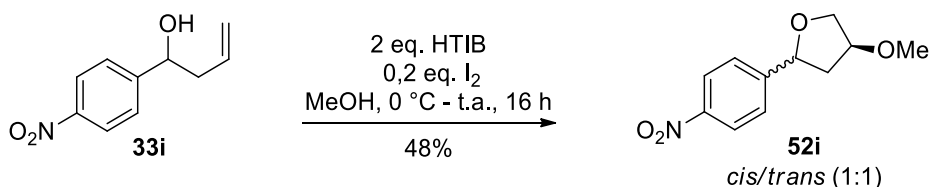
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 162,2 (d; *J* = 245,6 Hz); 137,7 (d; *J* = 3,0 Hz); 127,5 (d; *J* = 8,3 Hz; 2C); 115,2 (d; *J* = 21,5 Hz; 2C); 81,6; 79,1; 73,3; 56,7; 41,1.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₃FO₂ + Na]⁺: 219,0792. Encontrado: 219,0783.

IV: 2927, 1512, 1225, 1156, 1111, 1094, 1072, 1030, 834 cm⁻¹.

5.5.2.7 Procedimentos para a preparação de 5-(4-Nitrofenil)-3-metóxitetra-hidrofurano (52i)

Método A)

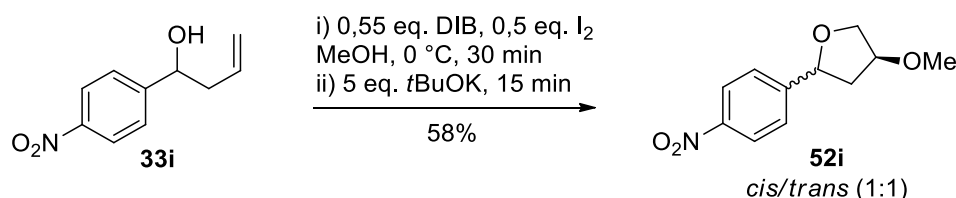


A preparação do THF **52i** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool

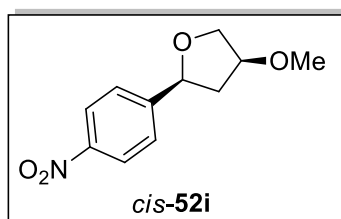
33i (193 mg; 1,00 mmol), I₂ (51 mg; 0,20 mmol), HTIB (809 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5

mL). Após purificação por cromatografia *flash* (30% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52i** (107 mg; 0,48 mmol; 48%) como um sólido amarelo.

Método B)



A preparação do THF **52i** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33i** (193 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (5% Et₂O, 35% Hexanos em CH₂Cl₂) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52i** (129 mg; 0,580 mmol; 58 %) como um sólido amarelo.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 8,16 - 8,23 (m; *J* = 8,6 Hz; 2H; H_{Ar}); 7,52 - 7,58 (m; *J* = 8,6 Hz; 2H; H_{Ar}); 4,98 (dd; *J* = 8,3; 6,8 Hz; 1H; H₅); 4,20 (ddd; *J* = 10,0; 1,8; 1,3 Hz; 1H;

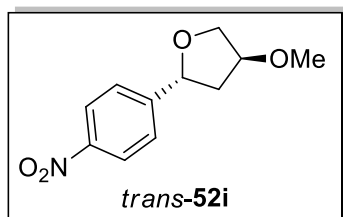
H_{2α}); 4,13 (dddd; *J* = 6,3; 4,5; 3,0; 1,8 Hz; 1H; H₃); 3,88 (dd; *J* = 10,0; 4,5 Hz; 1H; H_{2β}); 3,27 (s; 3H; OMe); 2,63 (ddd; *J* = 13,5; 8,3; 6,3 Hz; 1H; H_{4β}); 1,92 (dddd; *J* = 13,5; 6,8; 3,0; 1,3 Hz; 1H; H_{4α}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz): δ = 150,3; 147,2; 126,7 (2C); 123,6 (2C); 81,3; 79,3; 73,1; 56,7; 40,5.

EMAR (IES): calc. para [C₁₁H₁₃NO₄ + H]⁺: 224,0923. Encontrado: 224,0926.

IV: 1516, 1355, 1109, 1071, 1053 cm⁻¹.

PF: 58,5-59,5 °C (sólido amarelo).



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ = 8,20 (d; J = 8,6 Hz; 2H; H_{Ar}); 7,51 (d; J = 8,6 Hz; 2H; H_{Ar}); 5,13 (dd; J = 10,3; 5,7 Hz; 1H; H_5); 4,22 (dd; J = 9,7; 4,5 Hz; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 4,11 - 4,16 (m; 1H; H_3); 4,02 (ddd; J = 9,7; 1,9; 0,9 Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,38 (s; 3H; OMe); 2,50 (dddd; J = 13,3; 5,7; 1,2; 0,9 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,77 (ddd; J = 13,3; 10,3; 5,4 Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ = 150,0; 147,2; 126,3 (2C); 123,7(2C); 81,4; 78,7; 73,5; 56,7; 41,2.

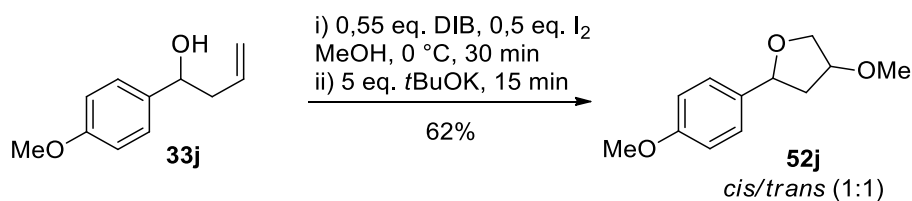
EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: 224,0923. Encontrado: 224,0922.

IV: 1488, 1111, 1099, 1072, 1011 cm^{-1} .

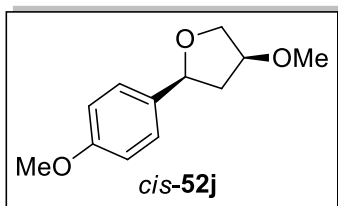
PF: 75,0-76,0 $^\circ\text{C}$ (sólido amarelo).

5.5.2.8 Procedimentos para a preparação de 5-(4-Metóxi-fenil)-3-metóxi-tetra-hidrofurano (**52j**)

Método B)



A preparação do THF **52j** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33j** (178 mg; 1,00 mmol), I_2 (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), $t\text{-BuOK}$ (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (25% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) do THF **52j** (129 mg; 0,620 mmol; 62%) como um líquido incolor.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 7,31 - 7,35$ (m; 2H; H_{Ar});

6,85 - 6,89 (m; 2H; H_{Ar}); 4,76 (dd; $J = 8,2; 7,3$ Hz; 1H; H_5);

4,09 - 4,14 (m; 2H; $\text{H}_{2\alpha} + \text{H}_3$); 3,81 (dd; $J = 10,4; 5,5$ Hz; 1H;

H_β); 3,80 (s; 3H; OMe); 3,32 (s; 3H; OMe); 2,55 (ddd; $J = 13,4; 7,3; 6,7$ Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$); 1,89

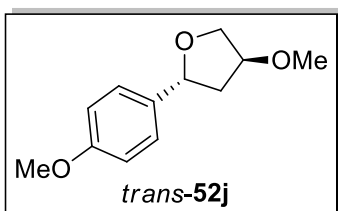
(dddd; $J = 13,4; 8,2; 4,0; 1,2$ Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 159,0; 134,0; 127,6$ (2C); 113,7 (2C); 81,5; 80,3; 72,6;

56,7; 55,2; 40,6.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 209,1172. Encontrado: 209,1176

IV: 2934, 1614, 1515, 1248, 1064, 832 cm^{-1}



RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 7,24 - 7,29$ (m; 2H; H_{Ar});

6,85 - 6,89 (m; 2H; H_{Ar}); 4,98 (dd; $J = 10,1; 5,5$ Hz; 1H; H_5);

4,21 (dd; $J = 9,8; 4,9$ Hz; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 4,09 - 4,14 (m; 1H; H_3);

3,92 (ddd; $J = 9,8; 2,1; 0,6$ Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,80 (s; 3H; OMe); 3,36 (s; 3H; OMe); 2,36 (dddd;

$J = 13,4; 5,5; 1,5; 0,6$ Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,84 (ddd; $J = 13,4; 10,1; 5,8$ Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): $\delta = 159,0; 133,9; 127,1$ (2C); 113,7 (2C); 81,7; 79,4; 73,1;

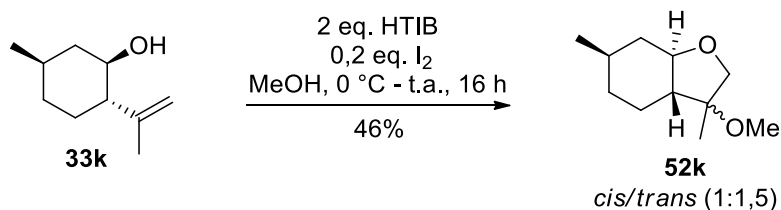
56,7; 55,2; 40,8.

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 209,1172. Encontrado: 209,1175

IV: 2935, 1614, 1515, 1248, 1103 cm^{-1} .

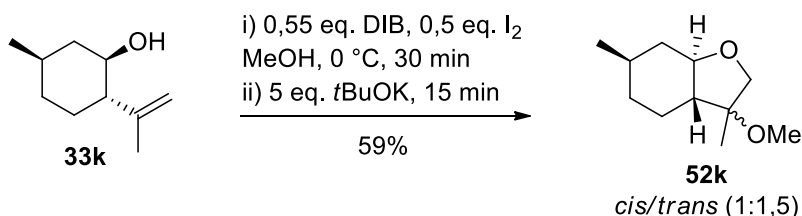
5.5.2.9 Procedimentos para a preparação de 3-Metóxi-3,6-dimetil-octahidrobenzofurano (**52k**)

Método A)

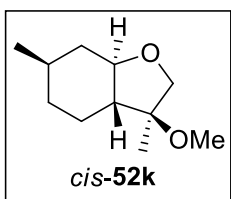


A preparação do THF **52k** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33k** (110 mg; 0,72 mmol), I₂ (42 mg; 0,16 mmol), HTIB (672 mg; 2,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1,5) do THF **52k** (60 mg; 0,33 mmol; 46%) como um líquido incolor.

Método B)



A preparação do THF **52k** foi realizada seguindo o método B utilizando o álcool **33k** (154 mg; 1,00 mmol), I₂ (127 mg; 0,500 mmol), DIB (181 mg; 0,550 mmol), *t*-BuOK (561 mg; 5,00 mmol) e MeOH (5 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1,5) do THF **52k** (109 mg; 0,590 mmol; 59%) como um líquido incolor.

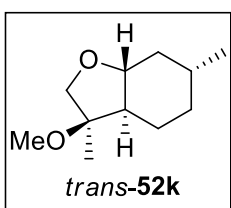


RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 4,04$ (d; $J = 9,5$ Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,53 (d; $J = 9,5$ Hz; 1H; $\text{H}_{2\beta}$); 3,25 (s; 3H; OMe); 3,20 (td; $J = 11,0$; 3,9 Hz; 1H; $\text{H}_{7\alpha\beta}$); 2,09 (dtd; $J = 11,5$; 3,9; 1,5 Hz; 1H; $\text{H}_{7\beta}$); 1,82 (ddt; $J = 12,7$;

3,8; 3,3 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,71 - 1,78 (m; 1H; $\text{H}_{5\beta}$); 1,59 (ddd; $J = 12,7$; 11,0; 3,3 Hz; 1H; $\text{H}_{3\alpha\alpha}$); 1,38 - 1,50 (m; 1H; $\text{H}_{6\beta}$); 1,22 (s; 3H; Me); 1,16 (qd; $J = 12,7$; 3,5 Hz; 1H; $\text{H}_{4\beta}$); 1,15 (td; $J = 11,5$; 11,0 Hz; 1H; $\text{H}_{7\alpha}$); 0,99 (qd; $J = 12,7$; 3,8 Hz; 1H; $\text{H}_{5\alpha}$); 0,98 (d; $J = 6,8$ Hz; 3H; Me).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 82,7$ (C_3); 82,2(C_{7a}); 78,6 (C_2); 53,8 (C_{3a}); 51,2 (OMe); 40,2 (C_7); 34,4 (C_5); 31,0 (C_6); 24,1 (C_4); 22,0 (6-Me); 18,5 (3-Me).

EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 207,1356 Encontrado: 207,1353.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 4,06$ (d; $J = 9,9$ Hz; 1H; $\text{H}_{2\alpha}$); 3,62 (ddd; $J = 11,2$; 10,8; 3,8 Hz; 1H; $\text{H}_{7\alpha\alpha}$); 3,60 (d; $J = 9,9$ Hz; 2H; $\text{H}_{2\beta}$); 3,22 (s; 3H; OMe); 2,10 (dtd; $J = 11,4$; 3,8; 1,1 Hz; 1H; $\text{H}_{7\alpha}$); 1,70 -

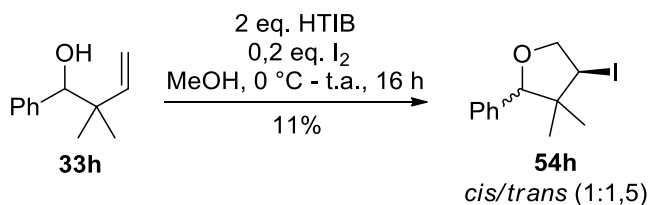
1,79 (m; 2H; $\text{H}_{4\beta} + \text{H}_{5\alpha}$); 1,42 - 1,54 (m; 1H; $\text{H}_{6\alpha}$); 1,36 (tdd; $J = 12,7$; 12,3; 4,1 Hz; 1H; $\text{H}_{4\alpha}$); 1,30 (s; 3H; Me); 1,13 (ddd; $J = 12,3$; 10,8; 3,1 Hz; 1H; $\text{H}_{3\alpha\beta}$); 0,95 - 1,04 (m; 1H; $\text{H}_{7\beta}$); 0,97 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H; Me); 0,84 - 0,93 (m; 2H; $\text{H}_{5\beta}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz): $\delta = 81,6$ (C_3); 81,0 (C_{7a}); 75,5 (C_2); 56,1 (C_{3a}); 50,3 (OMe); 40,4 (C_7); 34,6 (C_5); 31,0 (C_6); 22,1 (6-Me); 21,9 (C_4); 18,7 (3-Me).

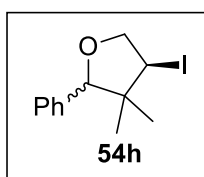
EMAR (IES): calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 207,1356 Encontrado: 207,1353.

5.5.2.10 Procedimentos para a preparação de 4-Iodo-3,3-dimetil-2-feniltetrahidrofurano (54h)

Método A)



A preparação do THF **54h** foi realizada seguindo o método A utilizando o álcool **33h** (44 mg; 0,25 mmol), I₂ (13 mg; 0,050 mmol), HTIB (202 mg; 0,50 mmol) e MeOH (1,3 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1,5) do THF **54h** (8,5 mg; 0,028 mmol; 11%) como um líquido incolor.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ = 7,14 - 7,44 (m; 10H); 4,84 (s; 1H); 4,70 (dd; *J* = 8,8; 5,4 Hz; 1H); 4,64 (s; 1H); 4,24 - 4,38 (m; 3H); 4,15 - 4,21 (m; 1H); 1,20 - 1,36 (m; 3H); 1,06 (s; 3H); 0,70 (s; 3H); 0,67 (s;

3H).

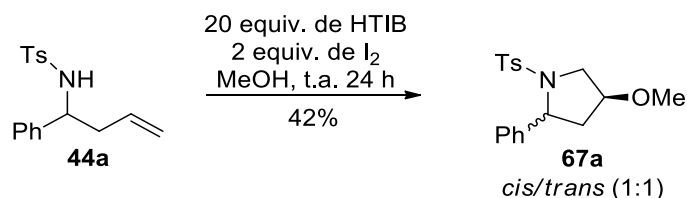
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ = 138,4; 128,0; 127,9; 127,7; 127,6; 126,3; 126,2; 86,5; 84,7; 75,9; 73,3; 44,8; 37,2; 35,4; 28,7; 22,5; 21,6; 20,9 ppm

EMAR (IES): calc. para [C₁₂H₁₆O₃ + H]⁺: 325,0060. Encontrado: 325,0052

5.5.3. Ciclização de sulfonamidas homoalílicas

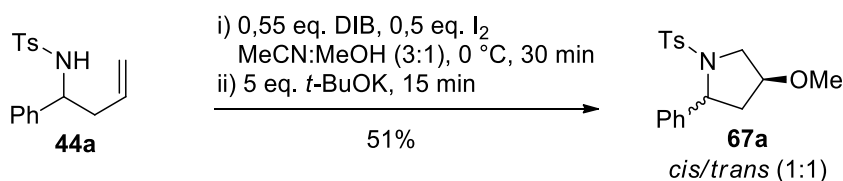
5.5.3.1 Procedimentos para a obtenção de 4-Metóxi-2-fenil-1-tosilpirrolidina (67a)

Método A modificado)



A preparação da pirrolidina **67a** foi realizada seguindo o método A utilizando a amina **44a** (8,1 mg; 0,027 mmol), I₂ (0,014 g; 0,055 mmol), HTIB (0,21 mg; 0,55 mmol) e MeOH (2 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1) da amina **67a** (3,8 mg; 0,011 mmol; 42%) como um líquido incolor.

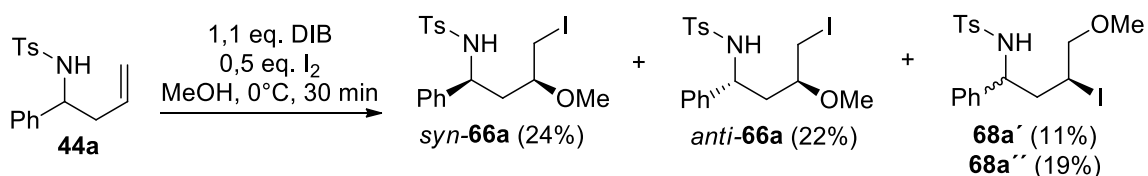
Método B)



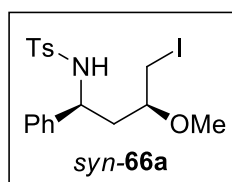
A preparação da pirrolidina **67a** foi realizada seguindo o método B utilizando a amina **44a** (75,4 mg; 0,250 mmol), I₂ (31,8 mg, 0,125 mmol), DIB (164,4 mg; 0,500 mmol), *t*-BuOK (140 mg, 1,25 mmol) e MeCN:MeOH (3,75:1,25 mL). Com o término da reação, adicionou-se uma solução 10% Na₂SO₃ (6 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x4 mL), lavada com NaHCO₃ (4 mL), NaCl_(sat) (4 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt em Hexanos) obteve-se a mistura inseparável 1:1 de

diastereoisômeros **67a** (42,5 mg; 0,128 mmol; 51 %) como um sólido branco. Efetuando-se apenas a etapa i é possível isolar os intermediários iodados em coluna, obtendo-se assim os produtos diastereoisoméricos separadamente.

5.5.3.2 Co-iodação da sulfonamida homoalílica **44a**



A uma solução da amina homoalílica **44a** (301 mg; 1,00 mmol) e I₂ (127 mg; 0,500 mmol) em MeOH (5 mL) a 0 °C foi adicionado DIB (362 mg; 1,10 mmol). Agitou-se por 30 minutos. Após purificação por cromatografia *flash* (5% Et₂O, 35% Hexanos em CH₂Cl₂) foi possível separar os quatro diastereoisômeros, fornecendo os produtos *cyn*-**66a** (0,11 g; 0,24 mmol; 24%), *anti*-**66a** (0,10 g; 0,22 mmol; 22%), **68a'** (0,052 g; 0,110 mmol; 11%) e **68a''** (0,087 g; 0,190 mmol; 19%), todos como um líquido amarelado.



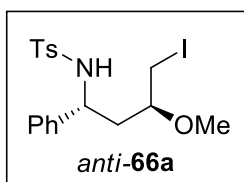
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 7,56 - 7,63 (m; 2H); 7,04 - 7,20 (m; 7H); 5,94 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 4,57 (td; *J* = 8,5; 3,6 Hz; 1H); 3,29 (s; 3H); 3,03 - 3,15 (m; 3H); 2,35 (s; 3H); 1,94 (ddd; *J* = 14,8; 8,5; 2,3 Hz;

1H); 1,82 (ddd; *J* = 14,8; 8,8; 3,6 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 142,9; 140,6; 137,4; 129,3 (2C); 128,3 (2C); 127,1; 127,0 (2C); 126,0 (2C); 75,9; 56,7; 54,6; 42,3; 21,4; 8,6.

EMAR: calc. para [C₁₈H₂₂INO₃S + Na]⁺: 460,0438. Encontrado: 460,0428.

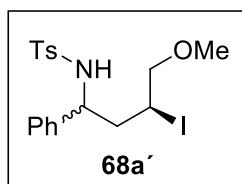
IV: 3277, 2927, 1456, 1419, 1323, 1159, 1092, 814, 702, 668 cm⁻¹.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,47 - 7,53 (m; 2H); 7,01 - 7,17 (m; 7H); 5,87 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H); 4,46 (dt; $J = 8,5$; 6,6 Hz; 1H); 3,25 (s; 3H); 3,20 (d; $J = 4,3$ Hz; 2H); 2,84 (dq; $J = 8,5$; 4,3 Hz; 1H); 2,33 (s; 3H); 2,03 (dt; $J = 14,3$; 8,5 Hz; 1H); 1,88 (ddd; $J = 14,3$; 7,1; 4,3 Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 142,8; 140,3; 137,3; 129,1; 128,3; 127,4; 126,9; 126,5; 76,9; 56,4; 56,3; 42,4; 21,4; 8,8.

EMAR: calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$: 460,0438. Encontrado: 460,0428.

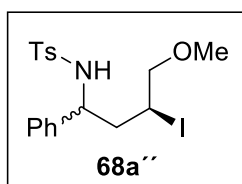


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,56 - 7,63 (m; 2H); 7,03 - 7,20 (m; 7H); 5,56 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H); 4,50 (ddd; $J = 8,9$; 7,2; 6,2 Hz; 1H); 3,45 - 3,62 (m; 3H); 3,27 (s; 3H); 2,37 (s; 3H); 2,23 - 2,38 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 143,1; 138,8; 137,1; 129,4 (2C); 128,7 (2C); 127,9; 127,1 (2C); 126,7 (2C); 77,5; 58,5; 58,2; 43,3; 27,6; 21,4.

EMAR: calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$: 482,0257. Encontrado: 482,0260.

IV: 3271, 2925, 1456, 1327, 1160, 1093, 702, 668, 563, 546 cm^{-1} .



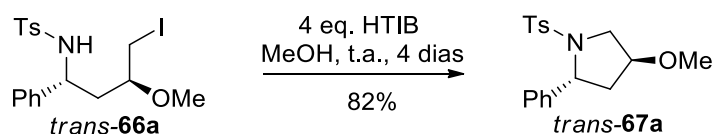
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): 7,54 - 7,61 (m; 2H); 6,99 - 7,15 (m; 7H); 5,86 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 4,55 (ddd; $J = 10,1$; 8,8; 3,7 Hz; 1H); 4,26 (dddd; $J = 10,1$; 7,0; 5,3; 3,7 Hz; 1H); 3,60 (dd; $J = 10,6$; 5,3 Hz; 1H); 3,51 (dd; $J = 10,6$; 7,0 Hz; 1H); 3,31 (s; 3H); 2,34 (s; 3H); 2,26 (ddd; $J = 15,2$; 10,1; 3,7 Hz; 1H); 2,09 (ddd; $J = 15,2$; 10,1; 3,7 Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 143,0; 140,5; 137,3; 129,3 (2C); 128,4 (2C); 127,3; 127,1 (2C); 126,2 (2C); 77,9; 58,5; 57,9; 45,2; 28,2; 21,4.

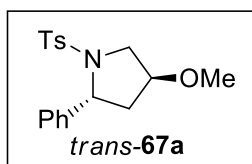
EMAR: calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$: 482,0257. Encontrado: 482,0241.

IV: 3271, 2925, 1456, 1325, 1160, 1093, 701, 669, 561, 540 cm^{-1} .

5.5.3.3 (2*R*,4*S*)-4-Metóxi-2-fenil-1-tosilpirrolidina (*trans*-67a)



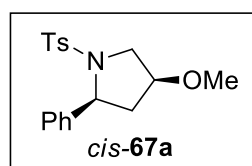
A uma solução da amina *trans*-66a (0,180 mmol; 82,6 mg) em MeOH (1 mL) à temperatura ambiente foi adicionado HTIB (0,180 mmol; 72,8 mg). Após 50 minutos adicionou-se mais 1 equivalente de HTIB (0,180 mmol, 72,8 mg). Após agitação por 18 horas adicionou-se mais 2 equivalentes de HTIB (0,360 mmol; 156 mg), resultando no consumo do substrato restante. Com o término da reação adicionou-se uma solução 10% Na₂SO₃ (10 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x10 mL), lavada com NaHCO₃ (10 mL), NaCl_(sat) (10 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (25% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto *trans*-67a (49,0 mg; 148 μmol; 82%) como um sólido branco.



RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 7,58 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H; H_{Ar}); 7,35-7,21 (m; 7H; H_{Ar}); 4,73 (dd; *J* = 5,6; 8,6 Hz; 1H); 3,81-3,67 (m; 2H); 3,55 (ddd; *J* = 0,7; 4,6; 11 Hz; 1H); 3,20 (s; 3H; OMe); 2,41 (s; 3H; Me); 2,39-2,32 (m; 1H); 2,03-1,95 (m; 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 143,3; 142,3; 134,8; 129,4 (2C); 128,1 (2C); 127,4 (2C); 127,0; 126,7 (2C); 78,4; 62,2; 56,7; 53,7; 40,6; 21,4.

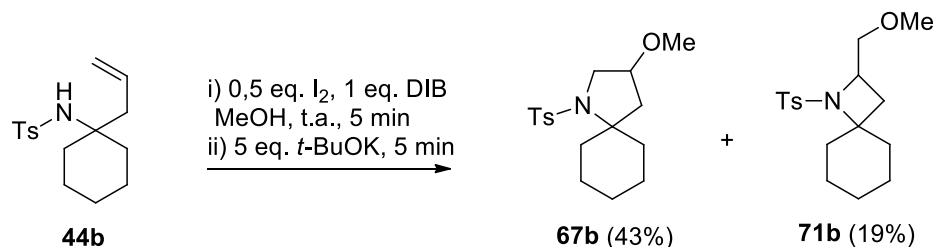
EMAR (IES): calc. para [C₁₈H₂₁NO₃S+H]⁺: 332,1315. Encontrado: 332,1313.



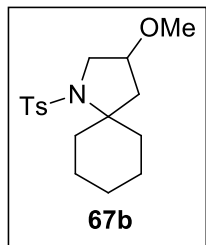
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 143,2; 142,5; 134,6; 129,3 (2C); 128,4 (2C); 127,7 (2C); 127,2; 126,2 (2C); 78,3; 62,7; 56,3; 53,4; 42,8; 21,4.

5.5.3.4 3-Metóxi-1-tosil-1-azaspiro [4.5] decano (**67b**) e 2-(Metóximetil)-1-tosil-1-azaspiro [3.5] nonano (**71b**)

Método B)

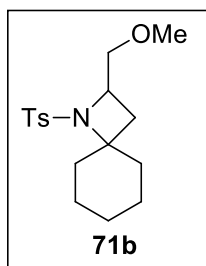


A preparação dos produtos **67b** e **71b** foi realizada seguindo o método B utilizando a sulfonamida homoaílica **44b** (0,073 g; 0,25 mmol), I_2 (0,032 g; 0,13 mmol), DIB (0,090 g; 0,28 mmol), t -BuOK (0,143 g; 1,21 mmol) e MeOH (1,25 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (25% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de produtos **67b** (0,035 g; 0,11 mmol; 46%) e **71b** (0,016 g; 0,048 mmol; 19%)



RMN de 1H ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,68 - 7,80 (m; 2H); 7,20 - 7,30 (m; 2H); 3,82 (qd; $J = 5,3; 4,1$ Hz; 1H); 3,57 (dd; $J = 10,3; 5,3$ Hz; 1H); 3,39 (ddd; $J = 10,3; 4,1; 0,7$ Hz; 1H); 3,23 (s; 3H); 2,40 (s; 3H); 2,16 - 2,45 (m; H); 1,92 - 2,09 (m; 2H); 1,46 - 1,80 (m; 5H); 1,12 - 1,36 (m; 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): δ 142,5 (C); 138,9 (C); 129,3 (CH); 127,0 (CH); 77,0 (CH); 69,3 (C); 56,7 (CH₃); 52,8 (CH₂); 41,8 (CH₂); 37,6 (CH₂); 36,2 (CH₂); 24,9 (CH₂); 24,5 (CH₂); 24,5 (CH₂); 21,4 (CH₃).

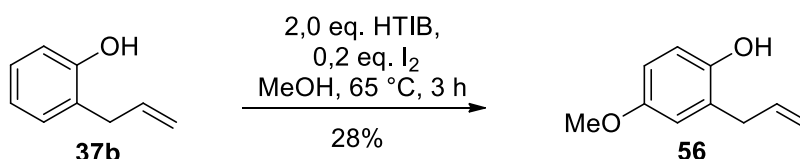


RMN de 1H ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,70 - 7,78 (m; 2H); 7,24 - 7,32 (m; 2H); 4,15 (dddd; $J = 8,8; 6,9; 5,6; 3,8$ Hz; 1H); 3,55 (dd; $J = 10,4; 3,8$ Hz; 1H); 3,48 (dd; $J = 10,4; 5,6$ Hz; 1H); 3,31 (s; 3H); 2,42 (s; 3H); 1,83 - 2,10 (m; 5H); 1,45 - 1,74 (m; 4H); 1,02 - 1,30 (m; 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 142,9 (C); 138,1 (C); 129,3 (2CH); 127,6 (2CH); 74,3 (CH_2); 72,5 (C); 59,2 (CH_3); 57,5 (CH); 39,1 (CH_2); 34,3 (CH_2); 31,9 (CH_2); 24,8 (CH_2); 22,8 (2 CH_2); 21,5 (CH_3).

5.5.4. Estudos visando a ciclização de outros substratos insaturados

5.5.4.1 2-alil-4-metóxfenol (56)



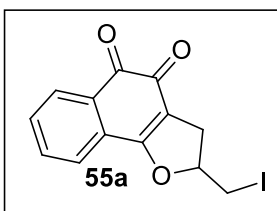
A preparação do produto **56** foi realizada seguindo uma leve modificação do método A utilizando o fenol **37b** (0,096 g; 0,72 mmol), I_2 (0,036 g; 0,14 mmol), HTIB (0,57 mg; 1,5 mmol) e MeOH (5 mL). Depois da adição dos materiais de partida a reação foi aquecida mantendo o refluxo por 3h. Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt em Hexanos) foi obtida a mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (1:1,5) do THF **52k** (60 mg; 0,33 mmol; 46%) como um líquido incolor.

5.5.4.2 2-(iodometil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (**55a**)¹¹



A uma solução do álcool **37a** (0,054g; 0,25 mmol) em MeOH (1,3 mL) à temperatura ambiente foi adicionado I_2 (0,063 g; 0,25 mmol). Agitou-se por 1 horas. Com o término da reação, adicionou-se uma solução 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x4 mL), lavada com $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (4 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Após

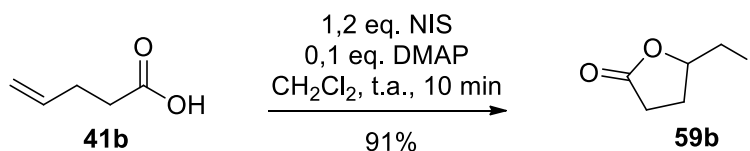
a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **55a**⁵² (0,25 mmol; 0,083 g; 100%) como um sólido vermelho.



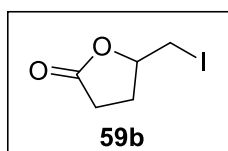
PF: 144 - 145,5 °C (literatura⁵²: 145 - 147 °C).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,10 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H), 7,56 - 7,72 (m; 3H); 5,16 (ddt; *J* = 9,9; 6,8; 5,3 Hz; 1H); 3,52 (d; *J* = 5,3 Hz; 2H); 3,33 (dd; *J* = 15,8; 9,9 Hz; 1H); 2,95 (dd; *J* = 15,8; 6,8 Hz; 1H).

5.5.4.3 5-Iodometil-dihidro-furan-2-ona (**59b**)⁵⁷



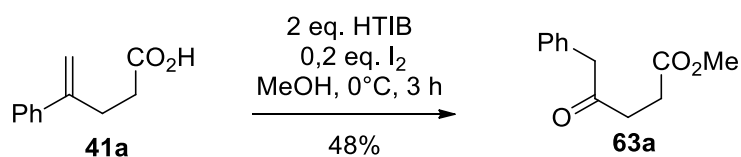
A uma solução do ácido carboxílico γ -insaturado **41b** (200 mg; 2,00 mmol), DMAP (24,4 mg; 0,200 mmol) em CH₂Cl₂ protegida da luz foi adicionado NIS (568 mg; 2,40 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente por 10 min. Com o término da reação adicionou-se uma solução de Na₂S₂O_{3(sat)} (20 mL), H₂O (30 mL) e a reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 0 mL), lavada com solução de NaCl_(sat) (20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (50% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **59b**⁵⁷ (413 mg; 1,82 mmol; 91 %) como um líquido incolor.



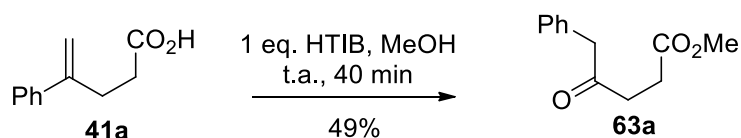
RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 4,57 (qd; *J* = 7,0; 4,5 Hz; 1H); 3,43 (dd; *J* = 10,4; 4,5 Hz; 1H); 3,32 (dd; *J* = 10,4; 7,0 Hz; 1H); 2,41 - 2,75 (m; 3H); 1,90 - 2,10 (m; 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 176,1; 78,4; 28,8; 28,0; 7,4.

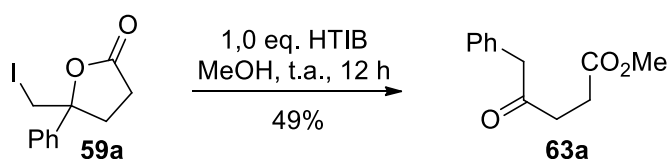
5.5.4.4 Procedimentos para a obtenção de 4-oxo-5-fenilpentanoato de metila (**63a**)¹¹



A uma solução do ácido **41a** (17,6 mg; 0,100 mmol) e I₂ (5,1 mg; 0,020 mmol) em MeOH (0,50 mL) a 0 °C foi adicionado HTIB (80,7 mg; 0,200 mmol). Agitou-se por 3 horas. Com o término da reação adicionou-se uma solução Na₂S₂O₃ 10% (6 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (4x4 mL), lavada com NaCl_(sat) (4 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **63a**⁸³ (10,0 mg; 0,0480 mmol; 48%) como um líquido transparente.

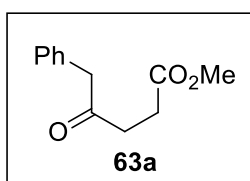


A uma solução do ácido **41a** (44,1 mg; 0,250 mmol) em MeOH (1,3 mL) a 0 °C foi adicionado HTIB (101 mg; 0,250 mmol). Agitou-se por 40 minutos. Com o término da reação adicionou-se uma solução Na₂S₂O₃ 10% (6 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (4x4 mL), lavada com NaHCO_{3(sat)} (2x6 mL), NaCl_(sat) (2x6 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **63a**⁸³ (25,0 mg; 0,121 mmol; 49 %) como um líquido transparente.



A uma solução da lactona **59a** (31,5 mg; 0,100 mmol) em MeOH à temperatura

ambiente (0,50 mL) foi adicionado HTIB (40,4 mg; 0,100 mmol). Agitou-se por 40 minutos. Com o término da reação foi adicionada uma solução de Na₂S₂O₃ 10% (6 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x4 mL), lavada com NaCl_(sat) (4 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica (25% AcOEt em Hexanos) forneceu o produto **63a**⁸³ (10,1 mg; 0,0490 mmol; 49%) como um líquido transparente.

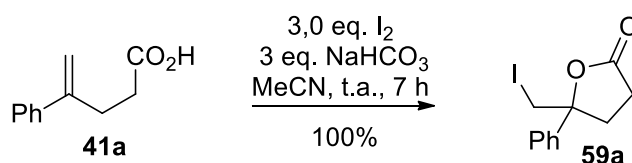


RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 7,17 - 7,40 (m; 5H); 3,74 (s; 2H); 3,65 (s; 3H); 2,76 (t; *J* = 6,6 Hz; 2H); 2,56 (t; *J* = 6,6 Hz; 2H).

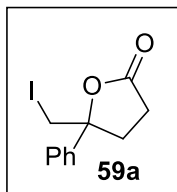
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 206,4; 173,1; 134,0; 129,4 (2C);

128,7 (2C); 127,1; 51,7; 50,0; 36,4; 27,8.

5.5.4.5 5-(Iodometil)-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona (**59a**)¹¹



A uma solução do ácido **41a** (52,9 mg; 0,300 mmol) em MeCN (1,5 mL) à temperatura ambiente foi adicionado NaHCO₃ (75,6 mg; 0,900 mmol) e I₂ (228 mg; 0,900 mmol). Agitou-se por 1 hora. Com o término da reação, adicionou-se uma solução Na₂S₂O₃ 10% e a reação foi extraída com AcOEt (4x5 mL), lavada com NaCl_(sat) (10 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **59a**⁵⁷ puro (90,9 mg; 0,300 mmol; 100 %) como um líquido transparente levemente amarelado.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,30 - 7,46 (m; 5H); 3,63 (s; 2H); 2,42 - 2,84 (m; 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 175,3; 140,6; 128,8 (2C); 128,5; 124,8 (2C); 86,0; 33,9; 29,2; 16,2.

6. Referências

- (1) Harvey, A. L.; Edrada-Ebel, R.; Quinn, R. J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 111–129.
- (2) Fukaya, M.; Nakamura, S.; Nakagawa, R.; Nakashima, S.; Yamashita, M.; Matsuda, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 28–31.
- (3) van Rijn, R. M.; Rhee, I. K.; Verpoorte, R. *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 222–225.
- (4) Huyck, T. K.; Gradishar, W.; Manuguid, F.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 173–174.
- (5) Macabeo, A. P. G.; Vidar, W. S.; Chen, X.; Decker, M.; Heilmann, J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Galvez, E. V.; Aguinaldo, M. A. M.; Cordell, G. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3118–3123.
- (6) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349.
- (7) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354–362.
- (8) Frederickson, M.; Grigg, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 33–62.
- (9) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309–3362.
- (10) Togo, H.; Iida, S. *Synlett* **2006**, *2006*, 2159–2175.
- (11) Vasconcelos, R. S.; Silva, L. F., J.; Giannis, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1499–1502.
- (12) Minakata, S.; Morino, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3335–3337.
- (13) Galatsis, P.; Millan, S. D.; Nechala, P.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6643–6651.
- (14) Lee, W. S.; Jang, K. C.; Kim, J. H.; Park, K. H. *Chem. Commun.* **1999**, No. 3, 251–252.
- (15) Feula, A.; Male, L.; Fossey, J. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5044–5047.
- (16) Feula, A.; Dhillon, S. S.; Byravan, R.; Sangha, M.; Ebanks, R.; Salih, M. a H.; Spencer, N.; Male, L.; Magyary, I.; Deng, W.-P.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5083–5093.

- (17) Singh, B.; Chandra, A.; Upadhyay, S.; Singh, R. M.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6423–6425.
- (18) Asthana, M.; Sharma, N.; Kumar, R.; Singh, J. B.; Singh, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4378–4381.
- (19) Alonso, F.; Dacunha, B.; Meléndez, J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3437–3450.
- (20) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
- (21) Yan, J.; Wang, H.; Yang, Z.; He, Y. *Synlett* **2009**, *2009*, 2669–2672.
- (22) Sawaguchi, M.; Hara, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *104*, 277–280.
- (23) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.
- (24) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, *1982*, 85–126.
- (25) Houllémare, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, No. 11, 1629–1632.
- (26) Tang, J.-J.; Fan, G.-J.; Dai, F.; Ding, D.-J.; Wang, Q.; Lu, D.-L.; Li, R.-R.; Li, X.-Z.; Hu, L.-M.; Jin, X.-L.; et al. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 1447–1457.
- (27) Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **1982**, *1982*, 469–471.
- (28) Tseng, C. C.; Paisley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884–2891.
- (29) Ngai, M.-Y.; Skucas, E.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2705–2708.
- (30) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566–11567.
- (31) Baird, M. S.; Nizovtsev, A. V.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1581–1593.
- (32) Sbrana, G.; Braca, G.; Piacenti, F.; Pino, P. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 240–242.
- (33) Wu, Y. M.; Wrighton, M. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 1839–1845.
- (34) Wang, S.-H.; Lo, C.-Y.; Gwo, Z.-H.; Lin, H.-J.; Chen, L.-G.; Kuo, C.-D.; Wu, J.-Y. *Molecules* **2015**, *20*, 11994–12015.

- (35) Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623–3625.
- (36) Muraki, T.; Togo, H.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2883–2889.
- (37) Achar, T. K.; Maiti, S.; Mal, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4654–4663.
- (38) Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287–8291.
- (39) Gottam, H.; Vinod, T. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 974–977.
- (40) Courtneidge, J. L.; Luszyk, J.; Pagé, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1003–1006.
- (41) Beebe, T. R.; Barnes, B. A.; Bender, K. A.; Halbert, A. D.; Miller, R. D.; Ramsay, M. L.; Ridenour, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1992–1994.
- (42) Akhtar, M.; Barton, D. H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1528–1536.
- (43) Tanner, D. D.; Gidley, G. C.; Das, N.; Rowe, J. E.; Potter, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5261–5267.
- (44) Uyanik, M.; Hayashi, H.; Ishihara, K. *Science* **2014**, *345*, 291–294.
- (45) Courtneidge, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3053–3056.
- (46) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6159–6163.
- (47) Wu, A.; Cremer, D.; Auer, A. A.; Gauss, J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 657–667.
- (48) Rehan, M.; Nallagonda, R.; Das, B. G.; Meena, T.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3411–3424.
- (49) Foustieris, M.; Chevrin, C.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Green Chem.* **2006**, *8*, 522.
- (50) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, No. 18, 734.
- (51) Yoshida, M.; Higuchi, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4752–4755.
- (52) Silva, R. S. F.; Costa, E. M.; Trindade, Ú. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, M. de C. F. R.; Santos, G. L.; Malta, V. R. S.; De Simone, C. A.; Pinto, A. V.; de Castro, S. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 526–530.
- (53) Liu, G.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10094–10109.

- (54) Liu, H.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8220–8222.
- (55) He, Y.; Yang, Z.; Yan, J. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 167–169.
- (56) Meng, C.; Liu, Z.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6766–6772.
- (57) Meng, C.; Liu, Z.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6766–6772.
- (58) Kim, H.; Schlecht, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5229–5232.
- (59) Fan, R.; Wen, F.; Qin, L.; Pu, D.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7444–7447.
- (60) Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 8450–8453.
- (61) Lin, M.-H.; Lin, L.-Z.; Chuang, T.-H. *Synlett* **2011**, *2011*, 1871–1874.
- (62) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16423–16434.
- (63) Lightburn, T. E.; Dombrowski, M. T.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210–9211.
- (64) Dale, W. J.; Swartzentruber, P. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 955–957.
- (65) Zhao, Z.; Racicot, L.; Murphy, G. K. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 11620–11623.
- (66) Janza, B.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6991–6994.
- (67) Zhang, Y.-X.; Zhang, A.-Q.; Tian, J.-S.; Loh, T.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8387.
- (68) Khan, F.; Krishnakumar, K.; Sudheer, C. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *2007*, 1054–1060.
- (69) Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827–3830.
- (70) Das, B.; Shinde, D. B.; Kanth, B. S.; Kamle, A.; Kumar, C. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3124–3129.
- (71) Couto, T. R.; Freitas, J. C. R.; Cavalcanti, I. H.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7006–7010.
- (72) Couto, T. R.; Freitas, J. C. R.; Cavalcanti, I. H.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7006–7010.
- (73) Fleury, L. M.; Kosal, A. D.; Masters, J. T.; Ashfeld, B. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 253–

- 269.
- (74) Ito, S.; Hayashi, A.; Komai, H.; Yamaguchi, H.; Kubota, Y.; Asami, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2081–2089.
- (75) Li, G.; Zhao, G. *Synlett* **2005**, No. 16, 2540–2542.
- (76) Bian, J.; Xu, L.; Deng, B.; Qian, X.; Fan, J.; Yang, X.; Liu, F.; Xu, X.; Guo, X.; Li, X.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1244–1248.
- (77) Otsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3089–3093.
- (78) da Rocha, D. R.; Mota, K.; da Silva, I. M. C. B.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; da Silva, F. de C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3266–3270.
- (79) Nakatsuji, H.; Sawamura, Y.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 6974–6977.
- (80) Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. a. *Chem. Commun.* **2006**, No. 23, 2483.
- (81) Cui, J.; Jia, Q.; Feng, R.; Liu, S.; He, T.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1442–1445.
- (82) Kobayashi, K.; Akamatsu, H.; Takada, K.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2437–2440.
- (83) Schmidt, B.; Hauke, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4194–4206.

7. Súmula Curricular

Paulo Scarassati Filho

Data de nascimento: 28 de maio de 1990

Local de nascimento: São Bernardo do Campo/SP-Brasil

Formação Acadêmica

- 2013-atual** Doutorado em Química
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior (*in memoriam*)
Orientador: Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader
Título: “Ciclofuncionalizações utilizando Iodo/Iodo(III)”
Bolsista FAPESP
- 2009-2012** Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
- 2012-2012** Iniciação científica
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior (*in memoriam*)
Título: “Contração de Anel com Iodo(III)”
- 2010-2011** Iniciação científica
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto
Título: “Síntese de blocos quirais e moléculas bioativas”

Participações em Eventos Científicos

- 2013** 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) - Painel
Campos do Jordão/ SP-Brasil
Título “Cyclization of Homoallylic Alcohols with Iodine/Iodine(III)”

- 2016** 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ) - Painel
Goiânia/GO-Brasil
Título: "Cyclofunctionalizations using Iodine/Iodine(III)"
- 2017** 46th World Chemistry Congress (IUPAC) - Painel
40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ)
São Paulo/SP-Brasil
Título: "Cyclofunctionalizations using Iodine/Iodine(III)"

Cursos de curta duração

- 2011** Minicurso de química verde
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
- 2013** Primeiros socorros para acidentes em laboratório e ressuscitação
cardiopulmonar
Universidade de São Paulo (USP)/ SP-Brasil
- 2013** Scale-up on Process Development
15th BMOS. Campos do Jordão/SP-Brasil
Trevor Laird, Scientific Update LLP, United Kingdom
- 2014** Chemical neurobiology - neurophysiology and natural product
synthesis
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
Dirk Trauner, New York University, USA
- 2015** Recent advances on the synthesis of bioactive natural metabolites
Auditório FAPESP/SP-Brasil
- 2015** Flúor: Um átomo pequeno, mas com um ego grande
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
Gerald B. Hammond, University of Louisville, USA

2016 Continuous-flow microreactors - a new enabling technology for chemists

39ª RASBQ. Goânia/Go-Brasil

Timothy Noël, Eindhoven University of Technology, Holland

2016 Simpósio ítalo-brasileiro de química orgânica

39ª RASBQ. Goânia/Go-Brasil

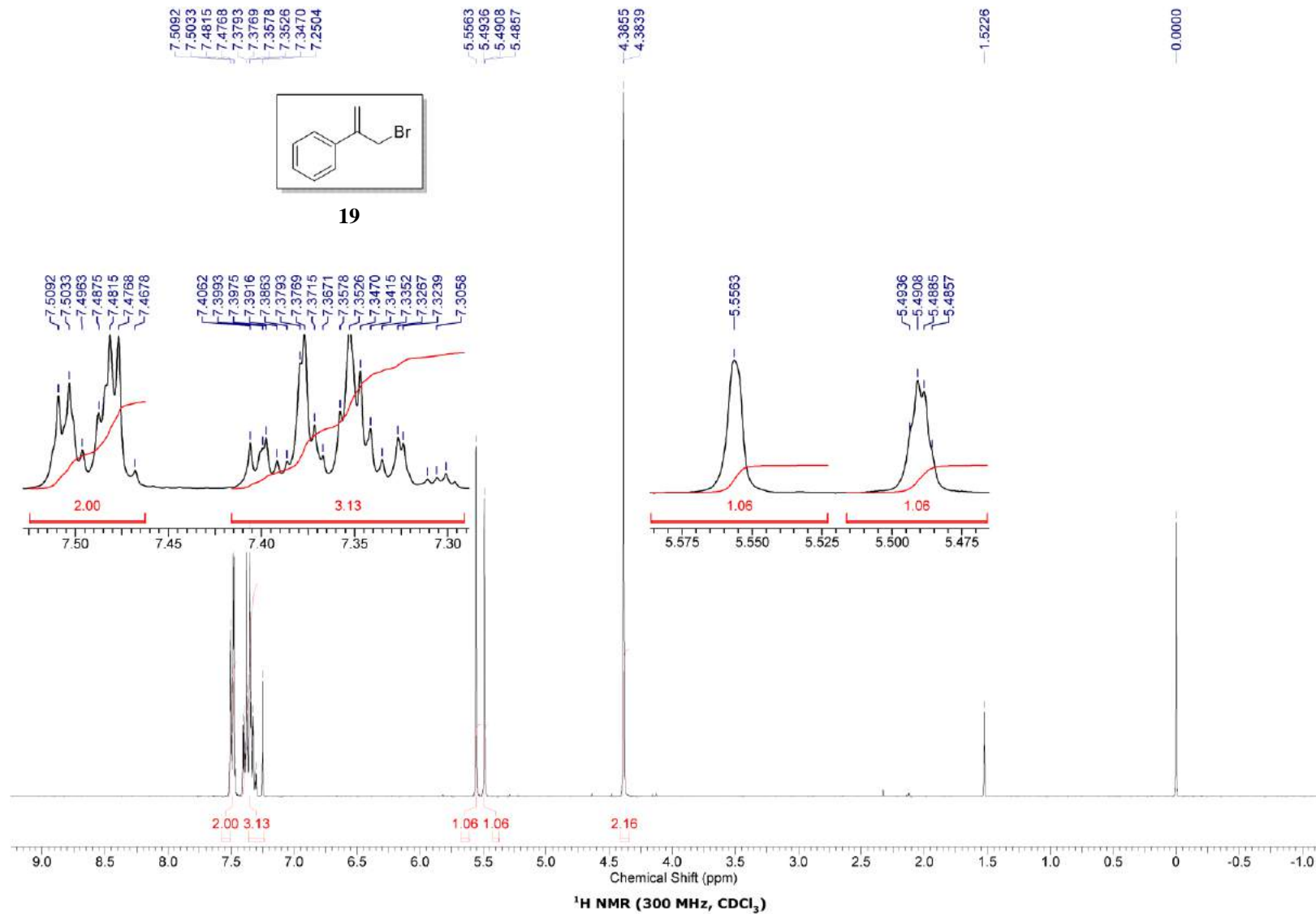
Artigo publicado em periódicos

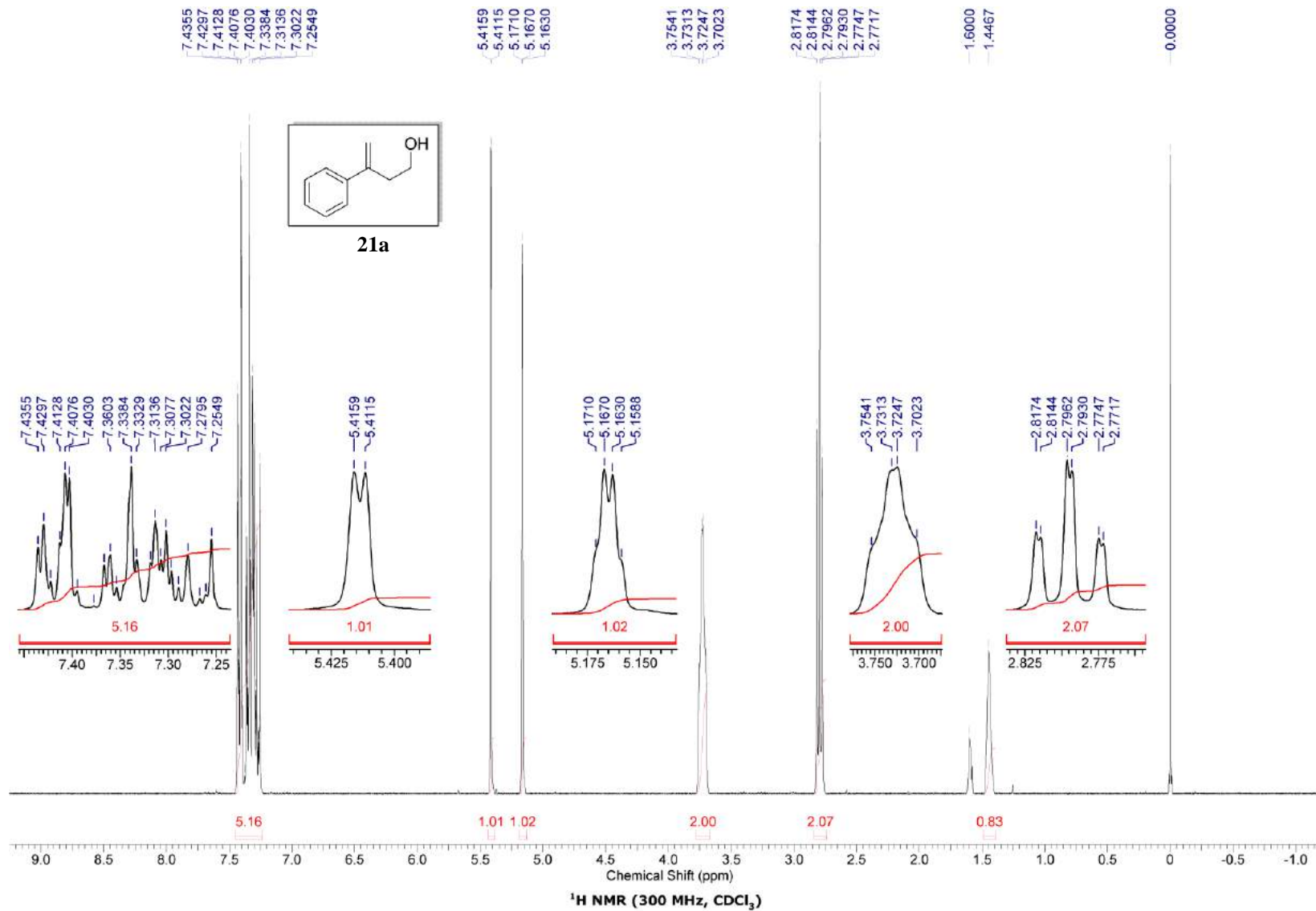
Ahmad, A. ; Scarassati, Paulo ; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. "Oxidative rearrangement of alkenes using in situ generated hypervalent iodine(III)" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5818.

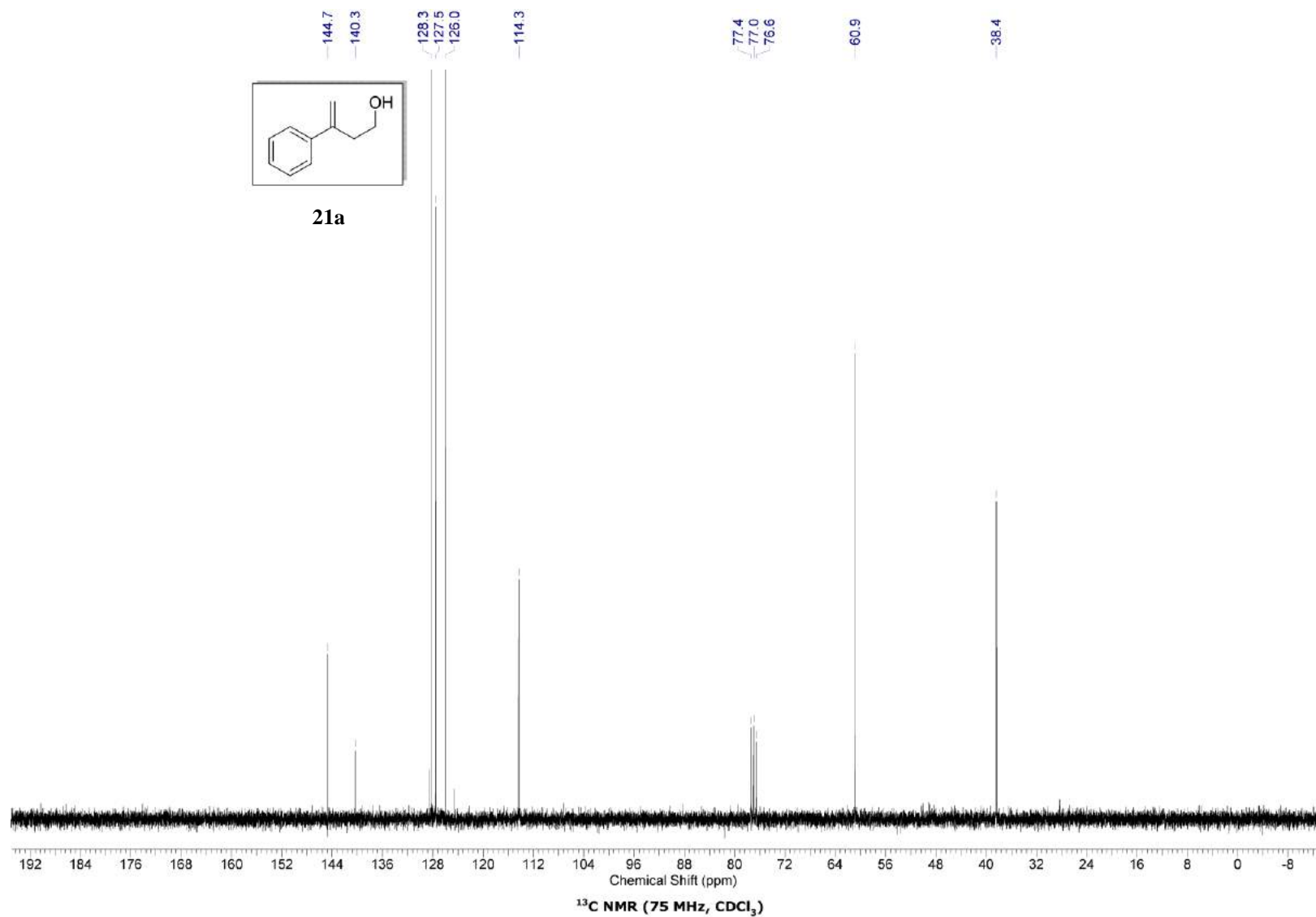
Idiomas

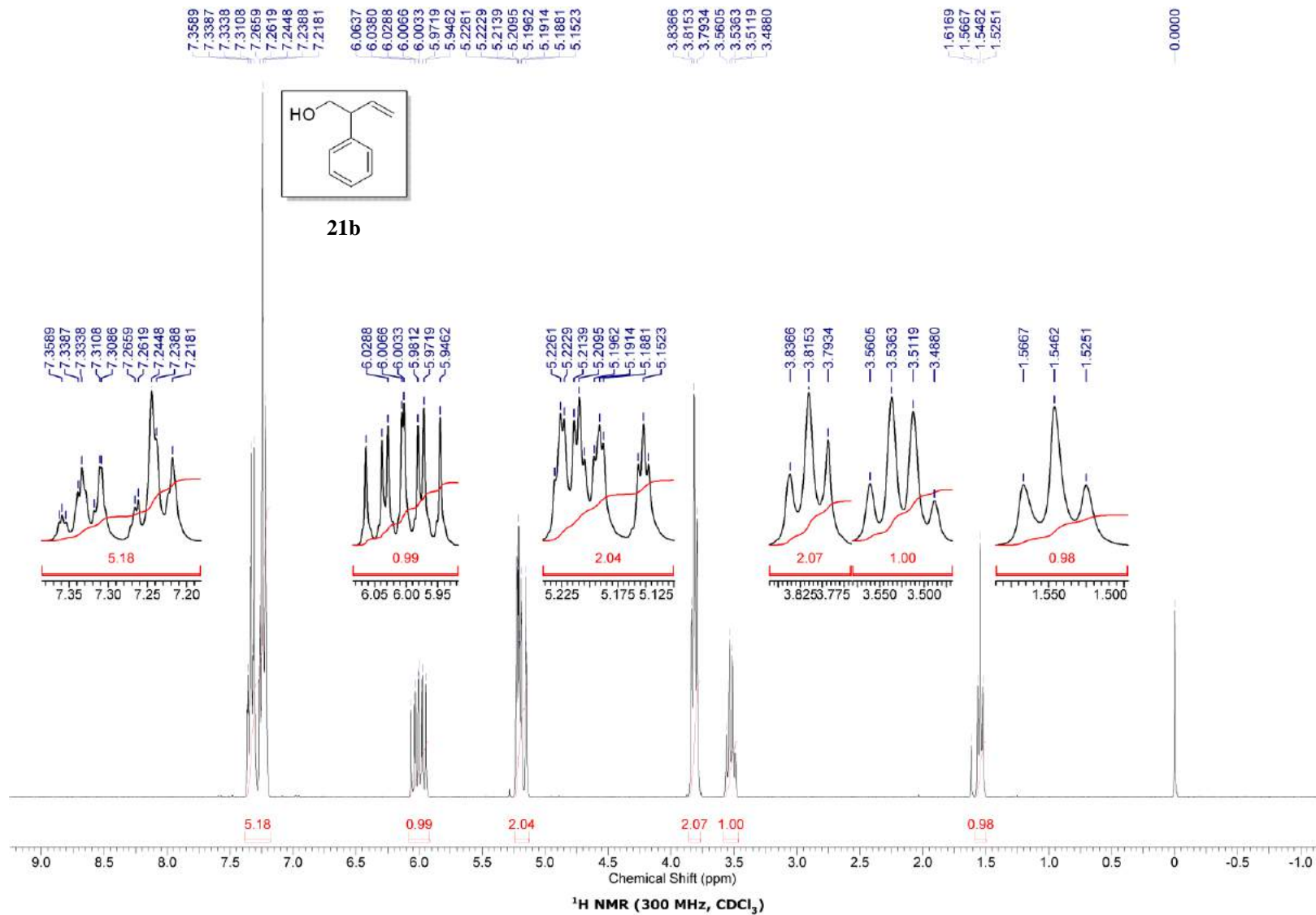
Português (nativo) e Inglês (avançado)

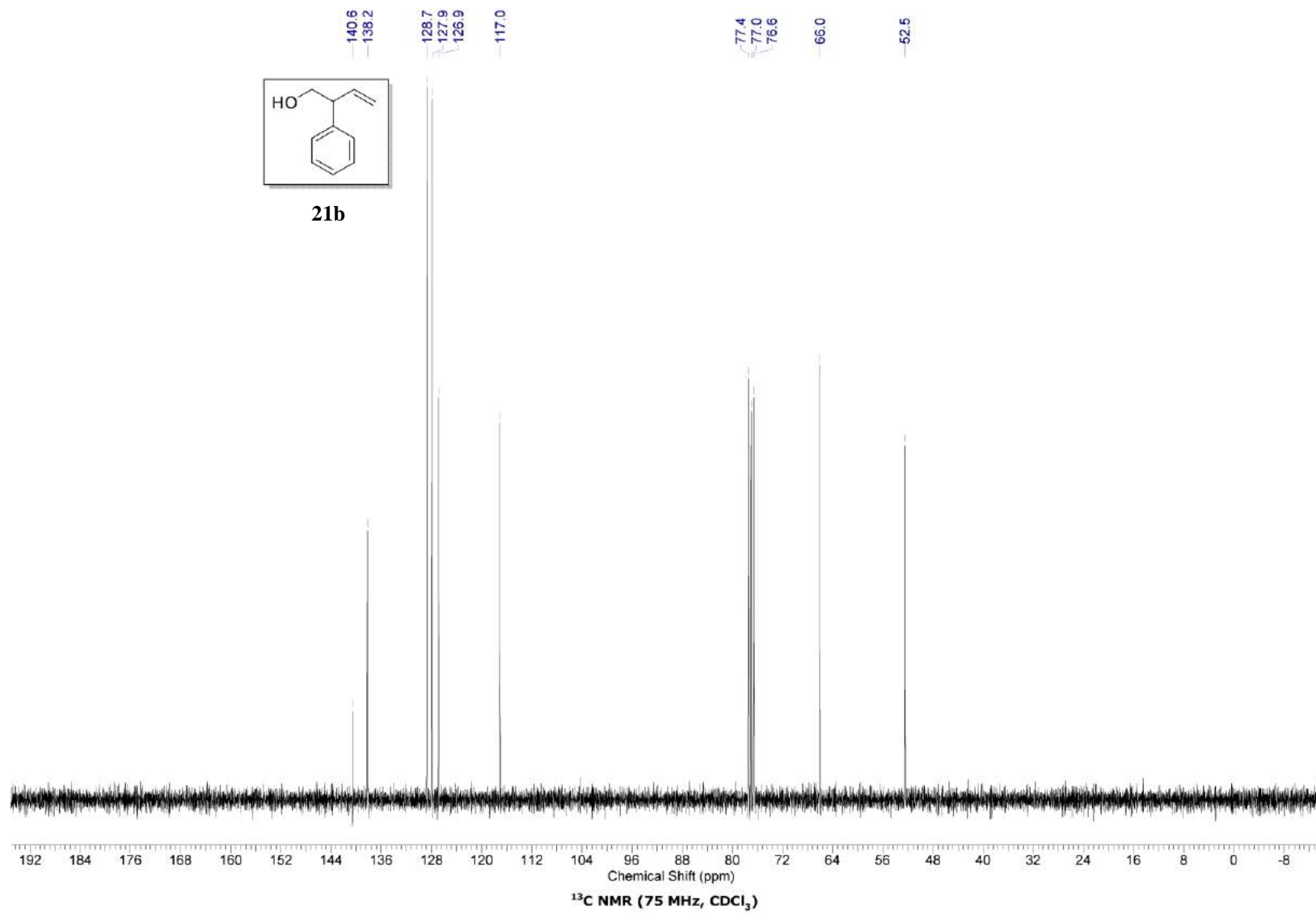
8. Espectros de RMN

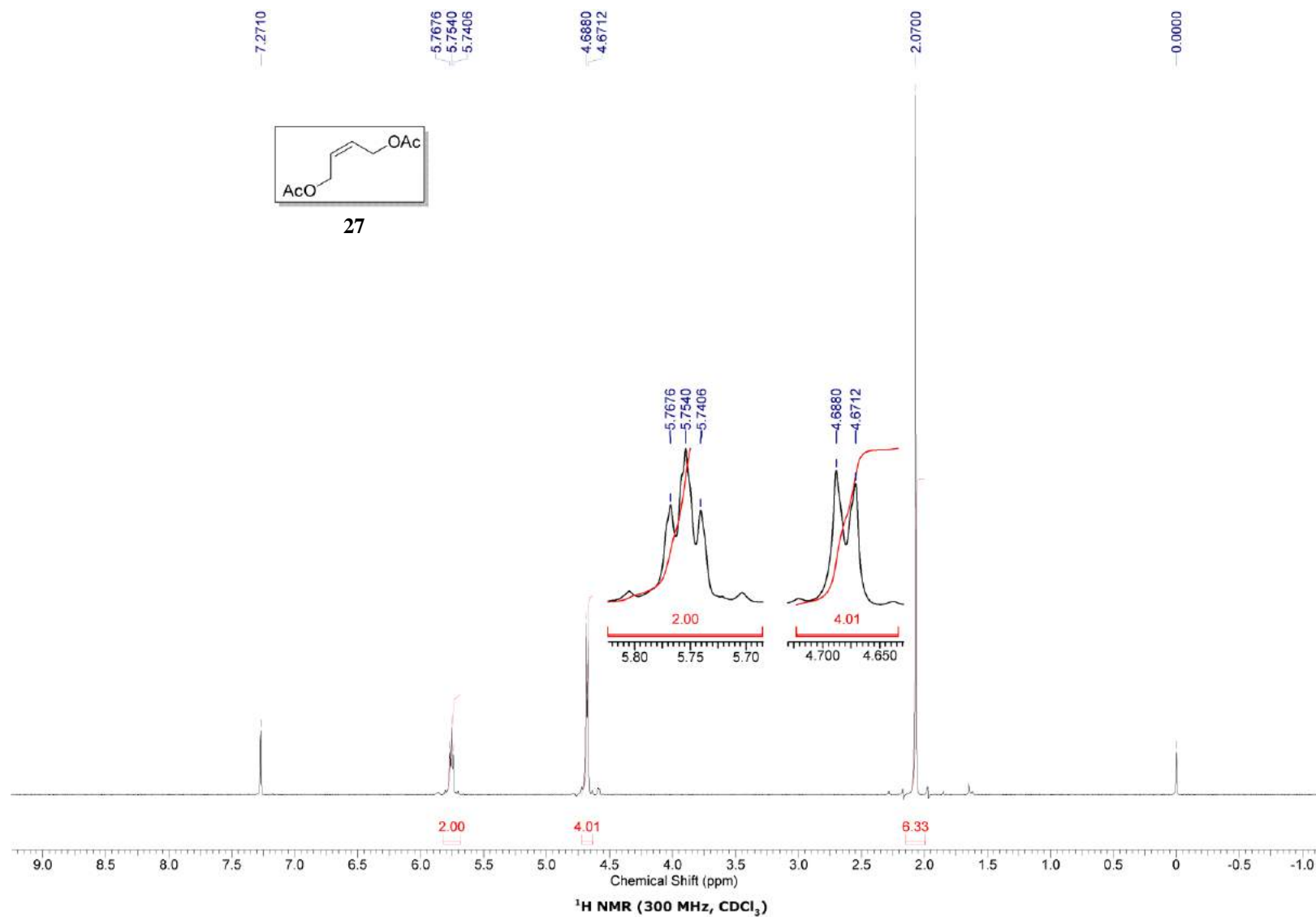


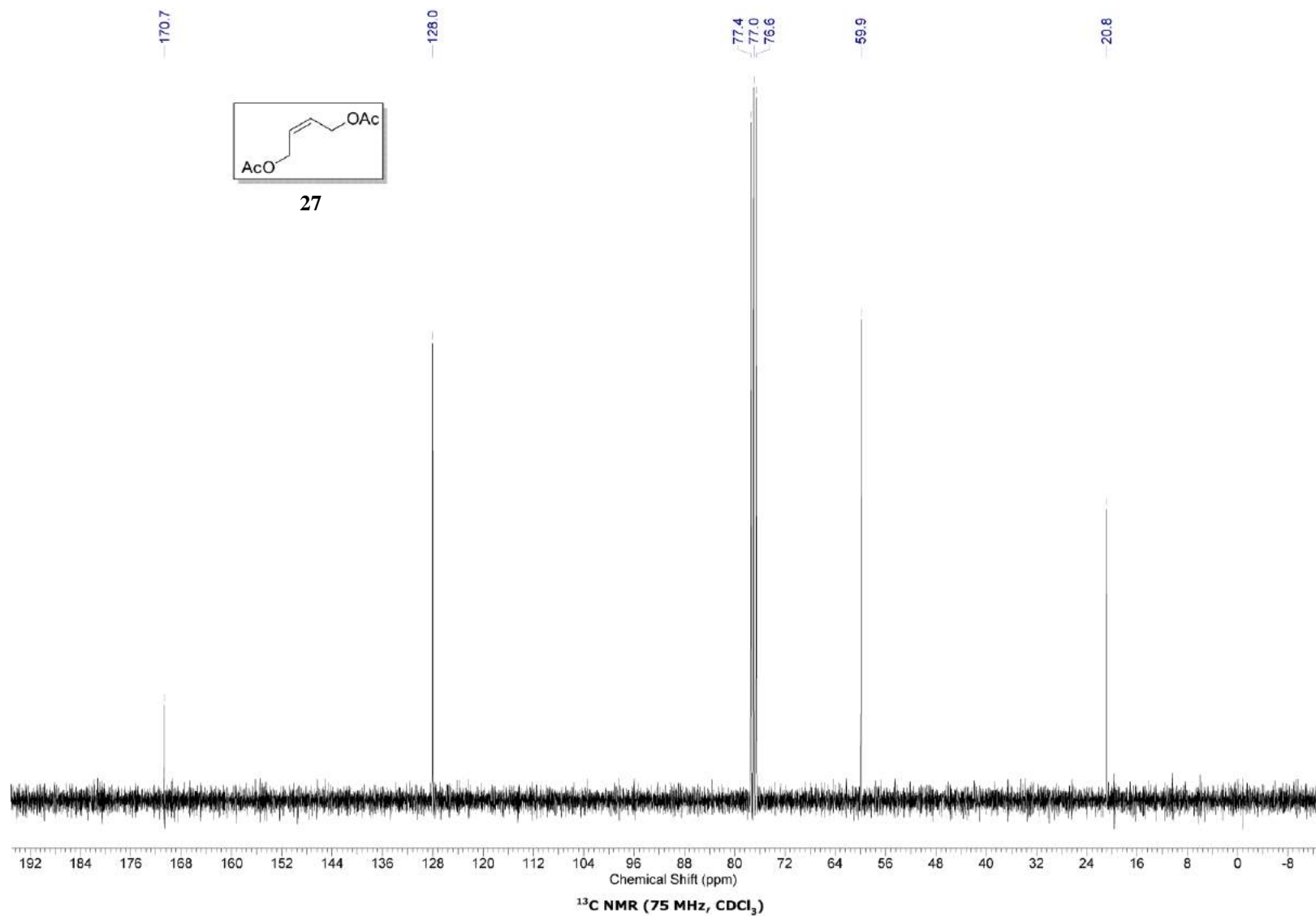


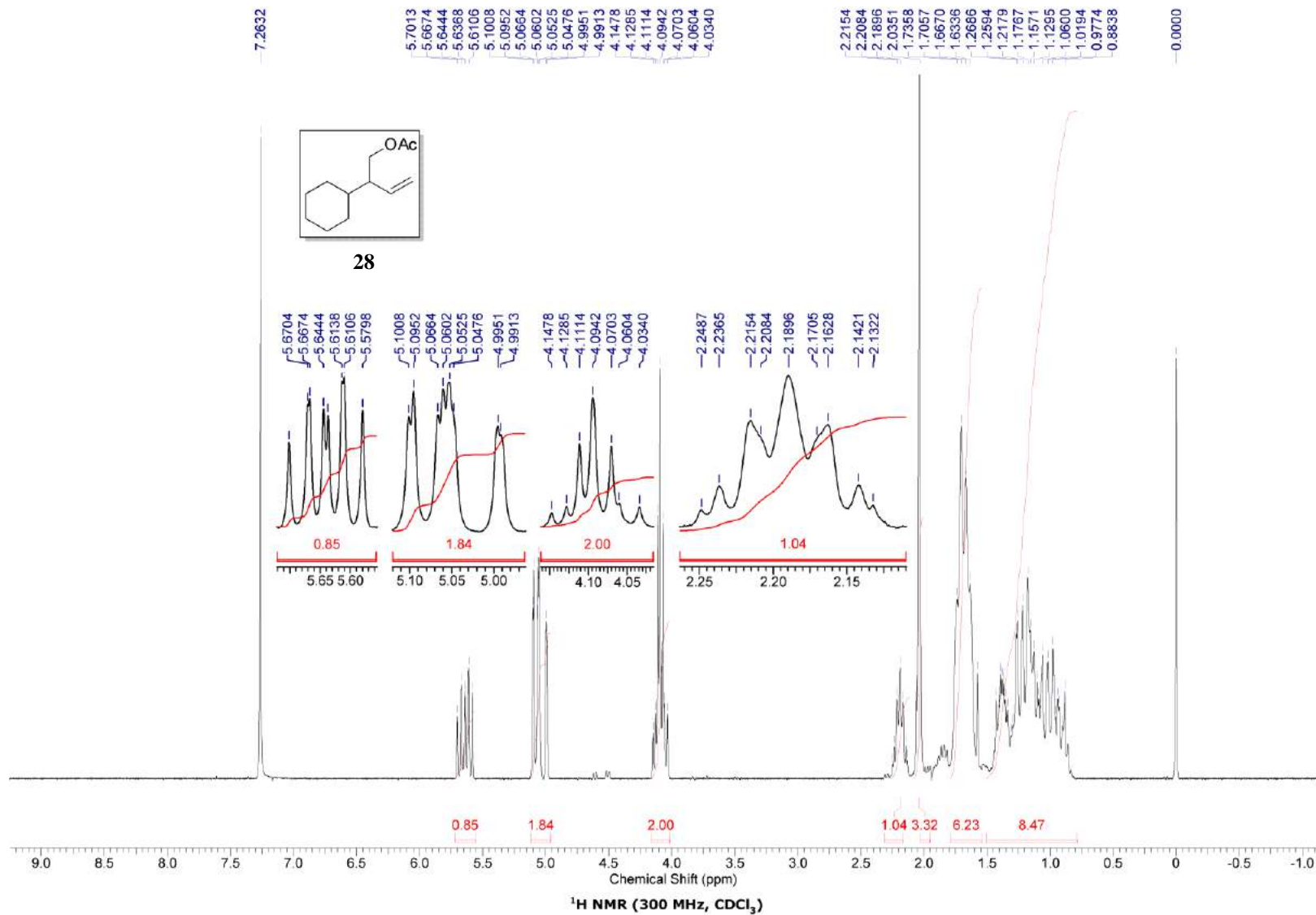


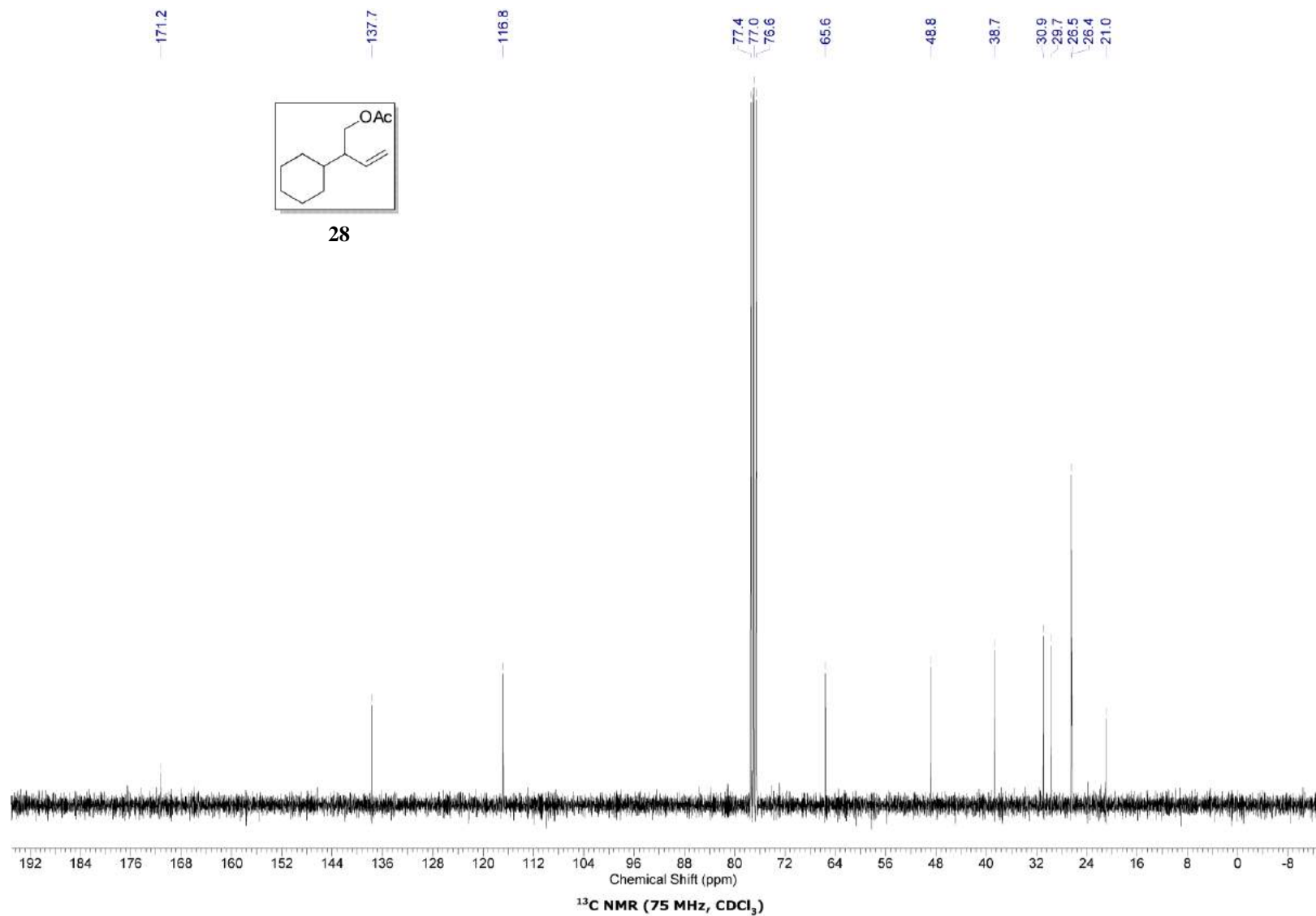


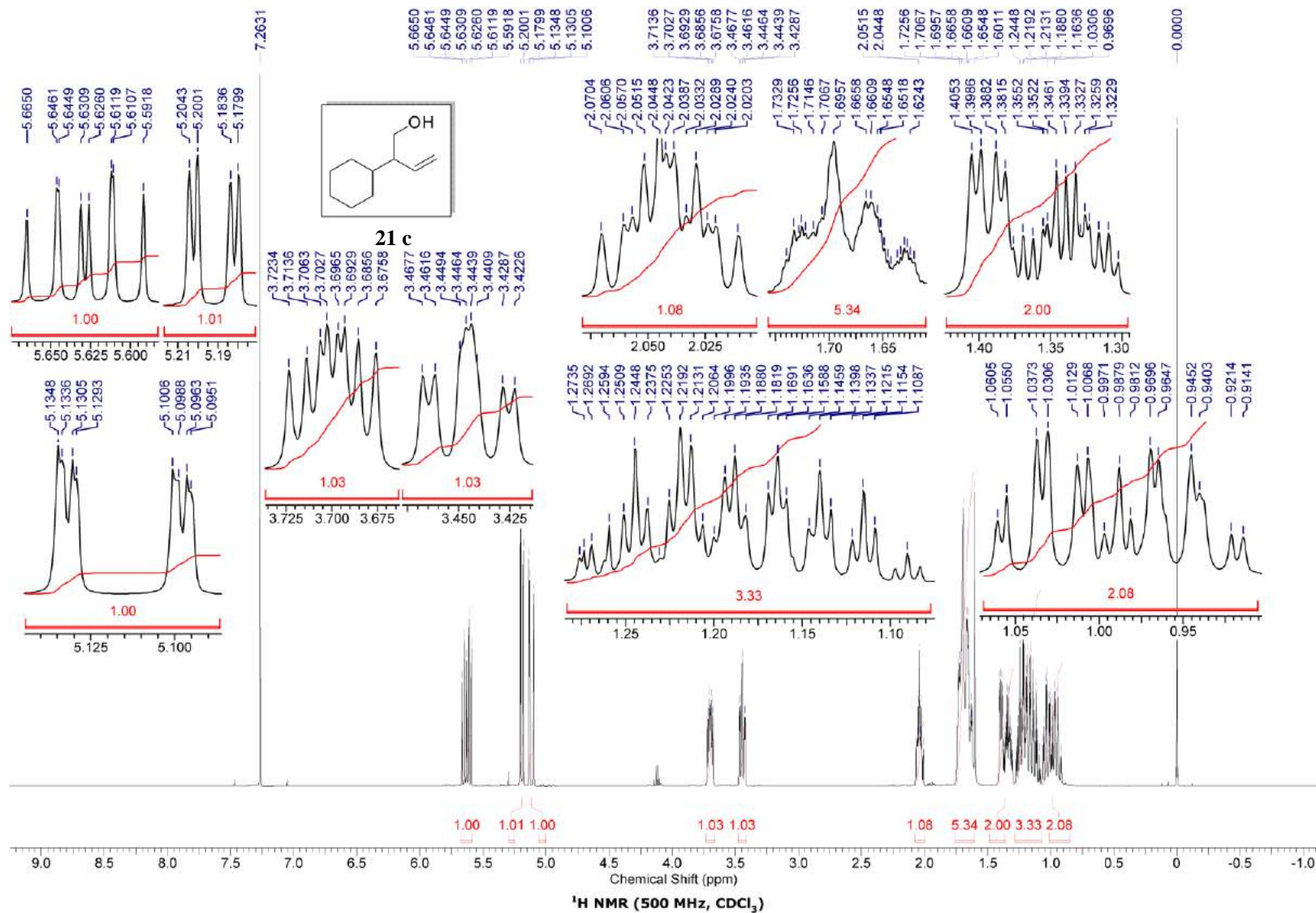


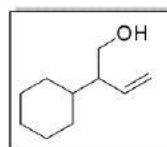




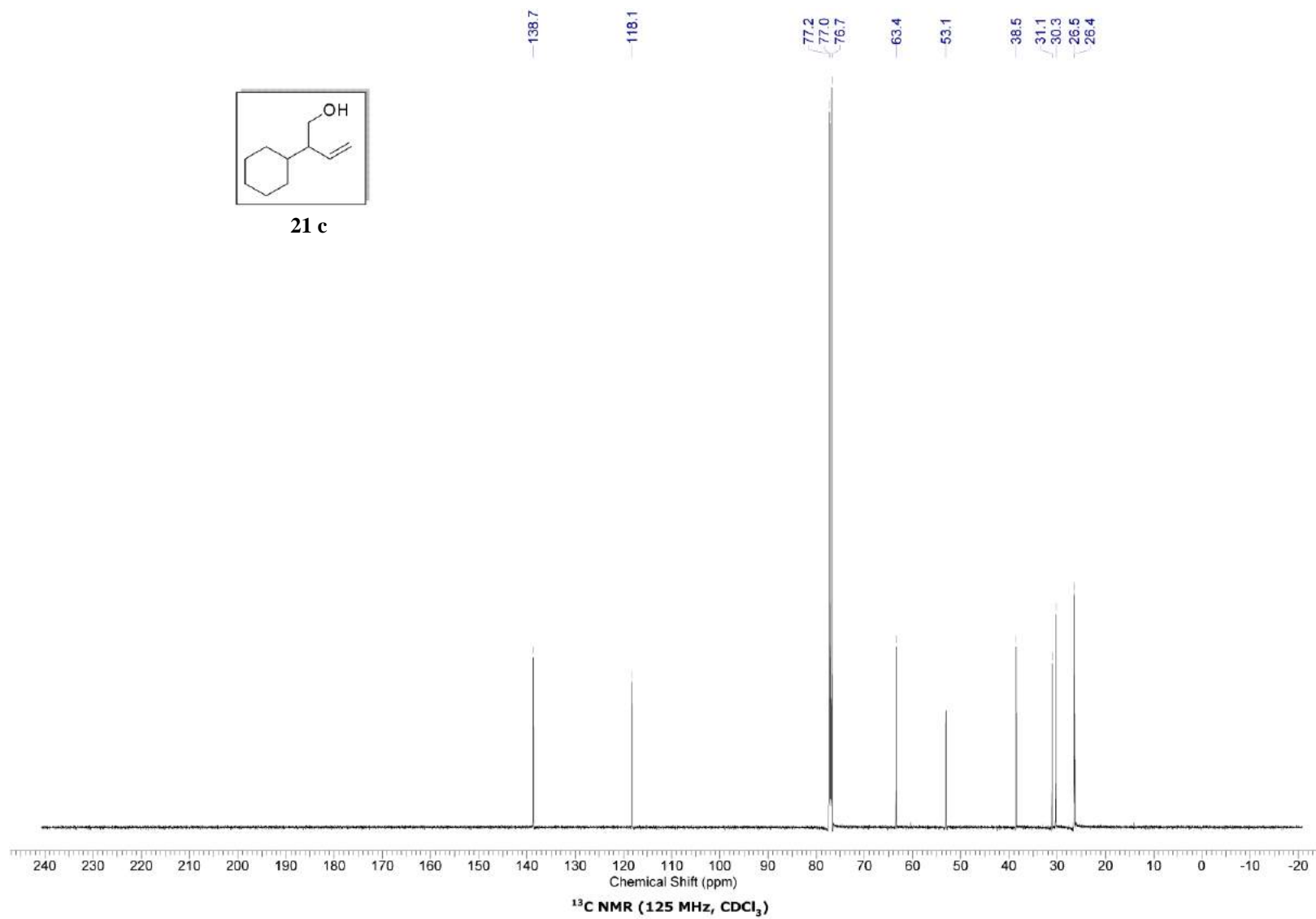


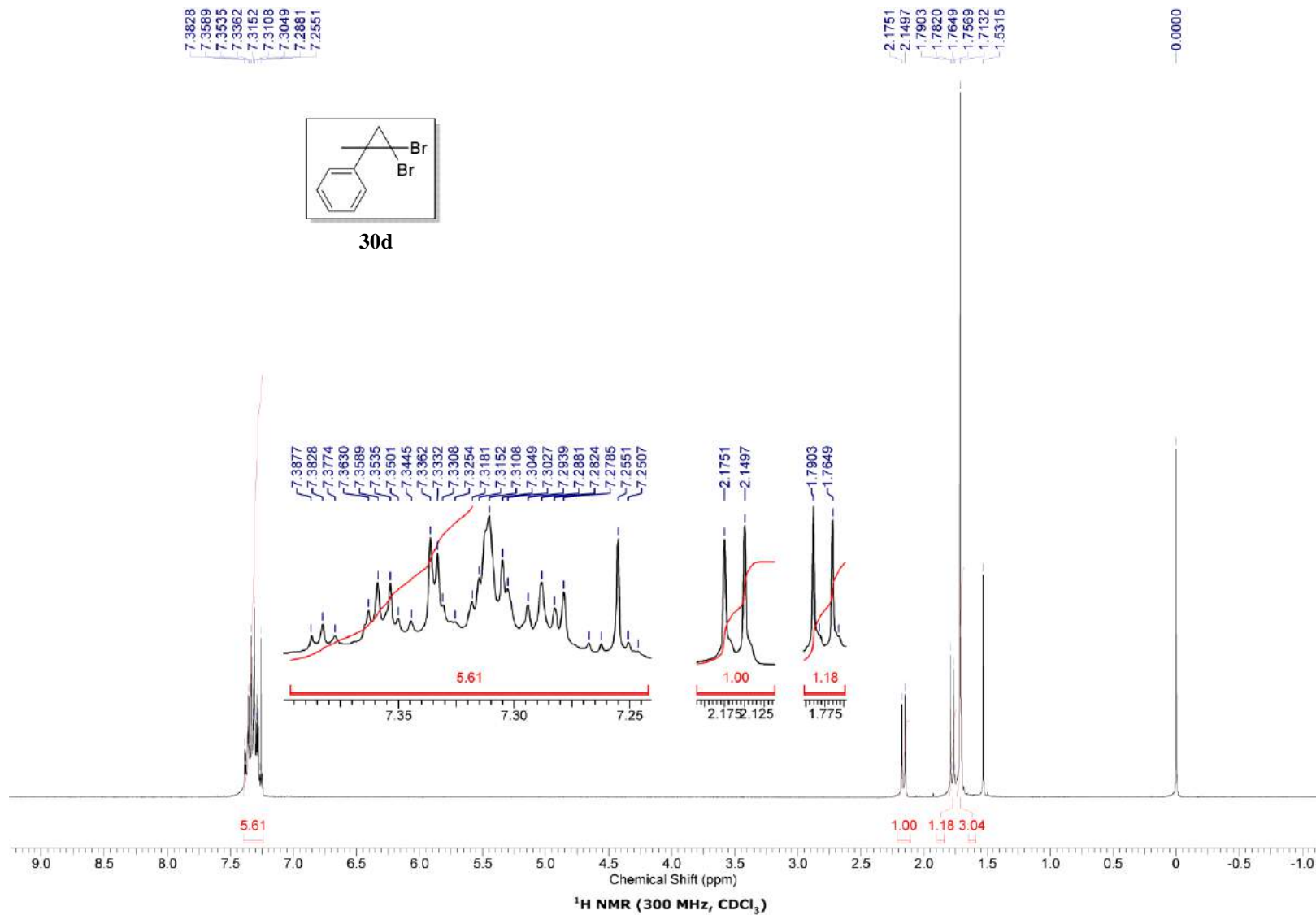


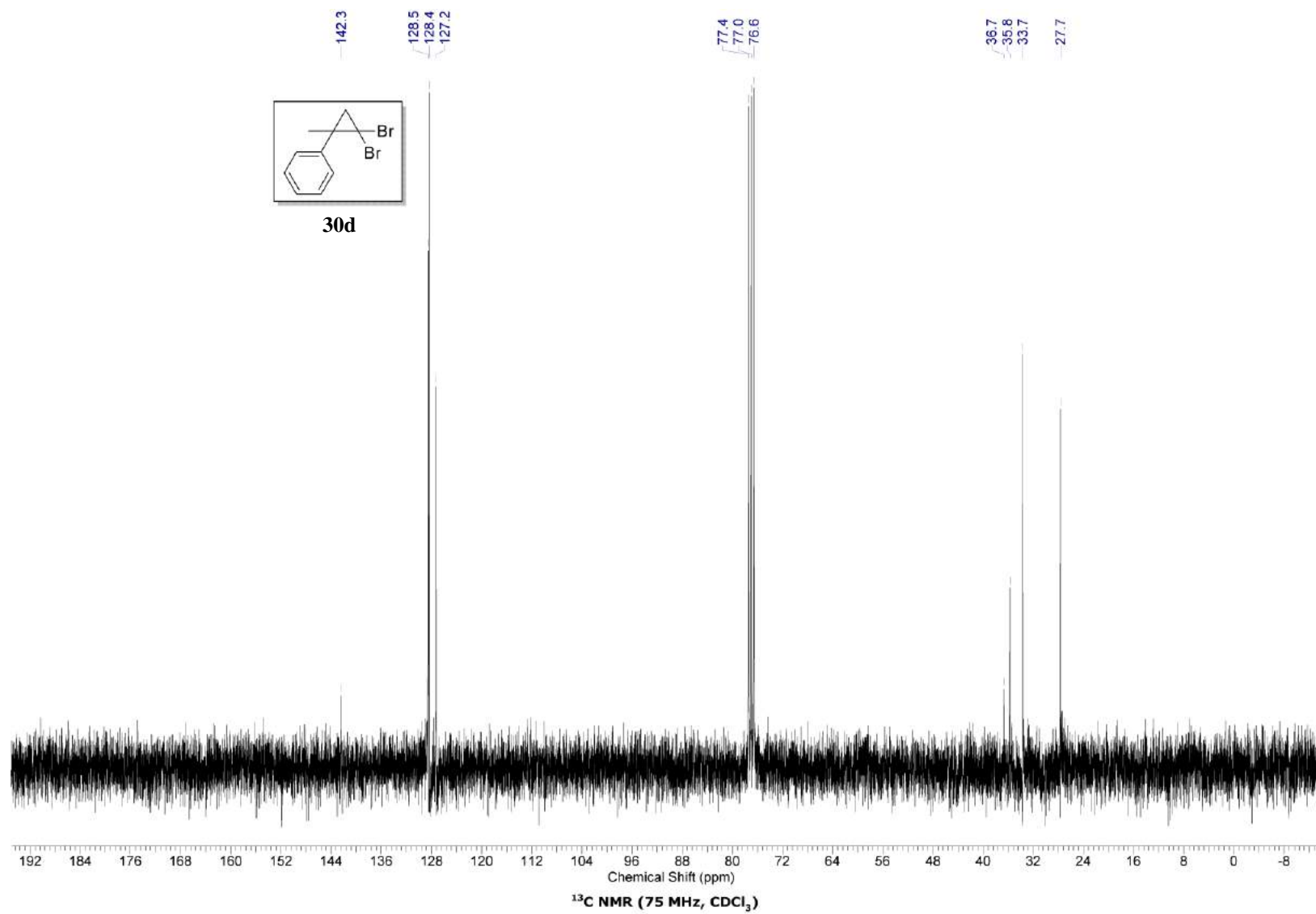


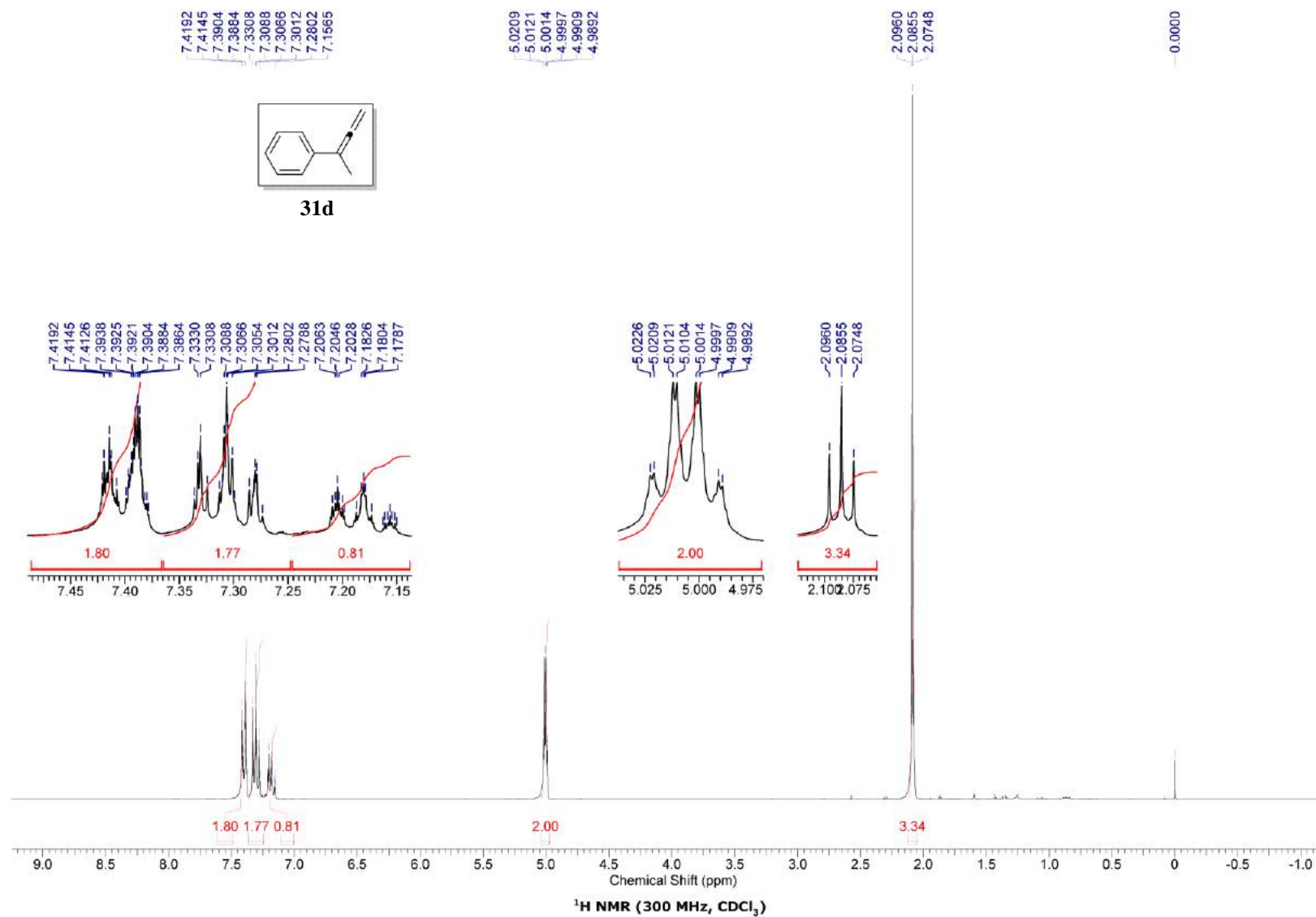


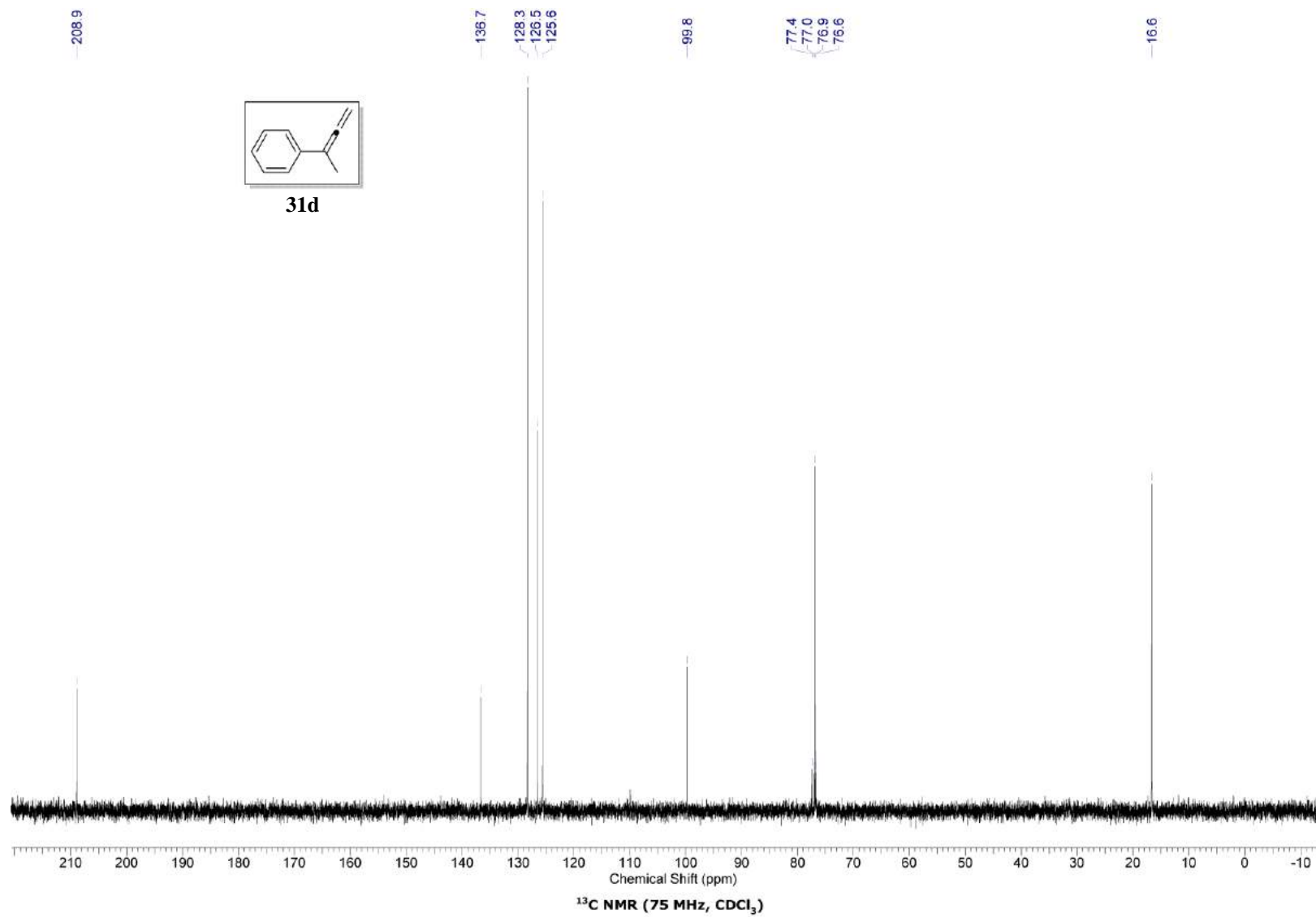
21 c

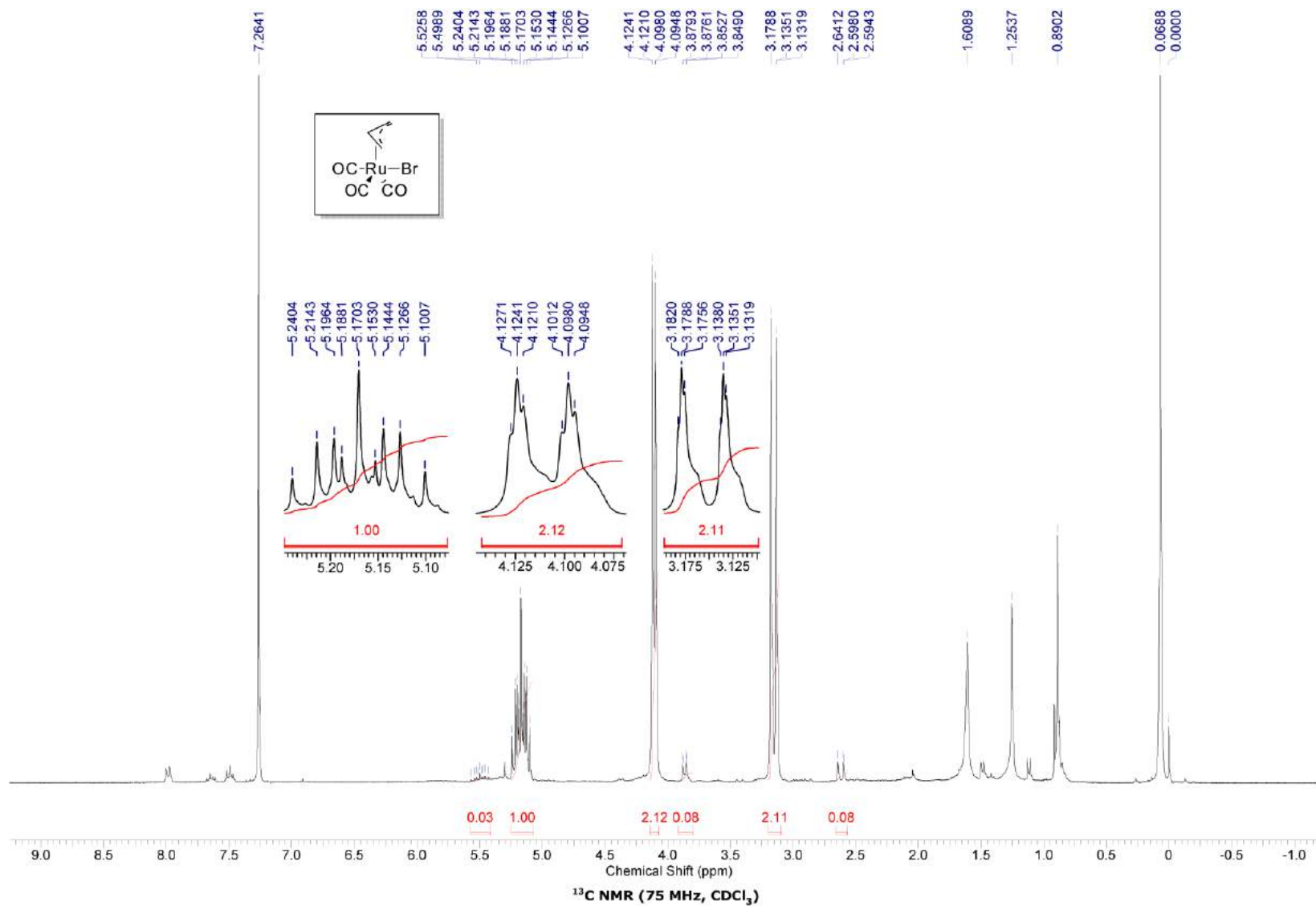


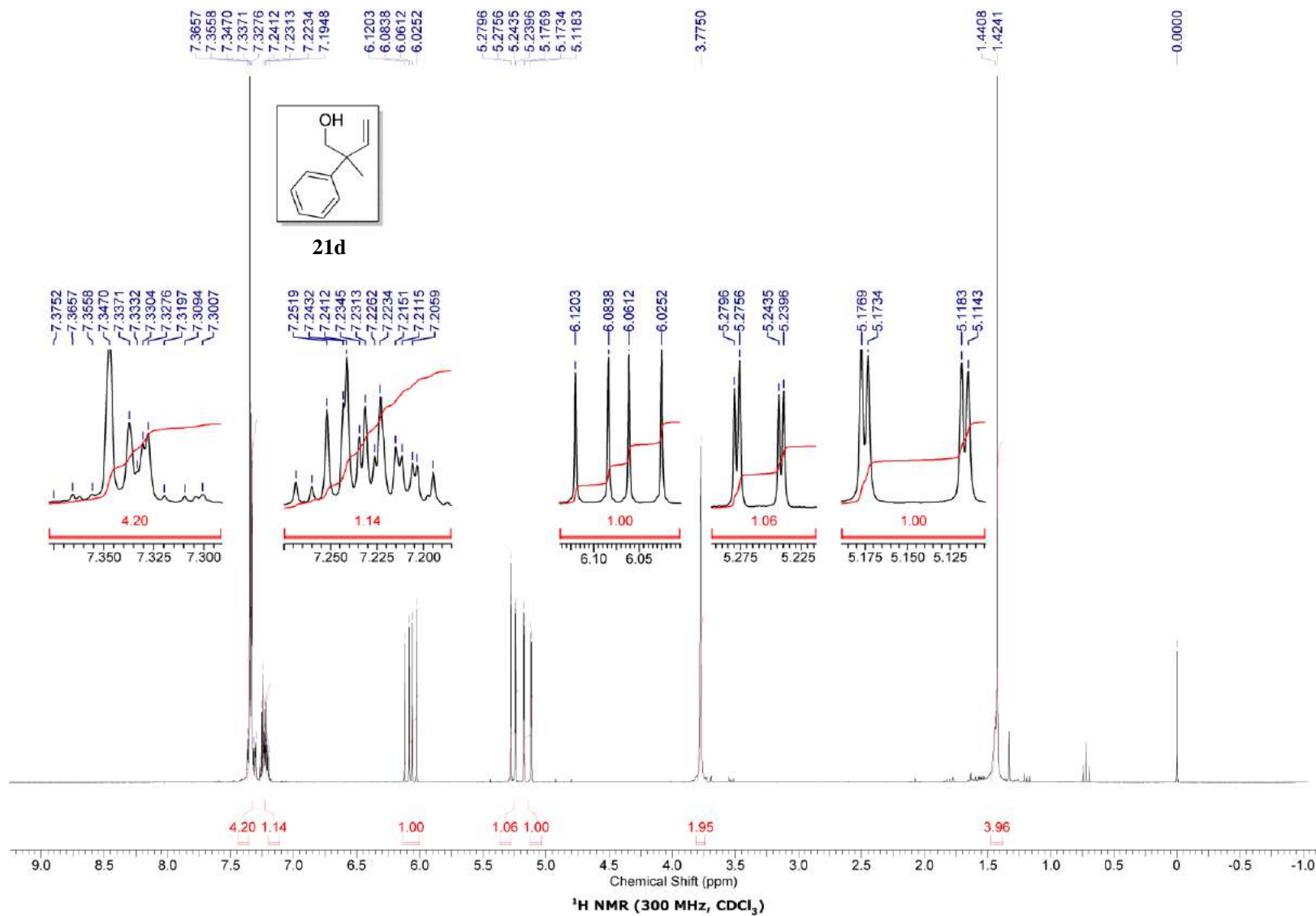


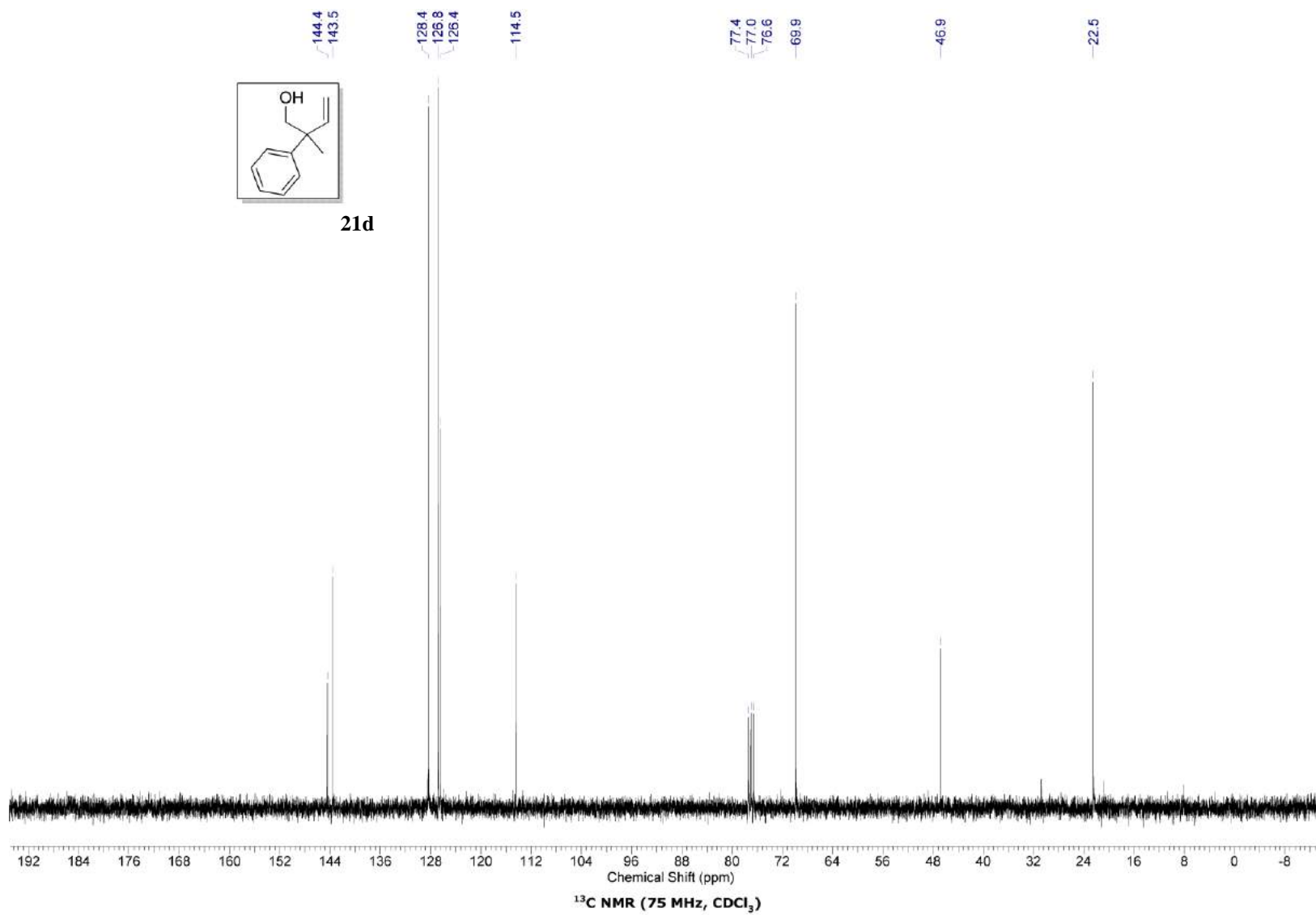


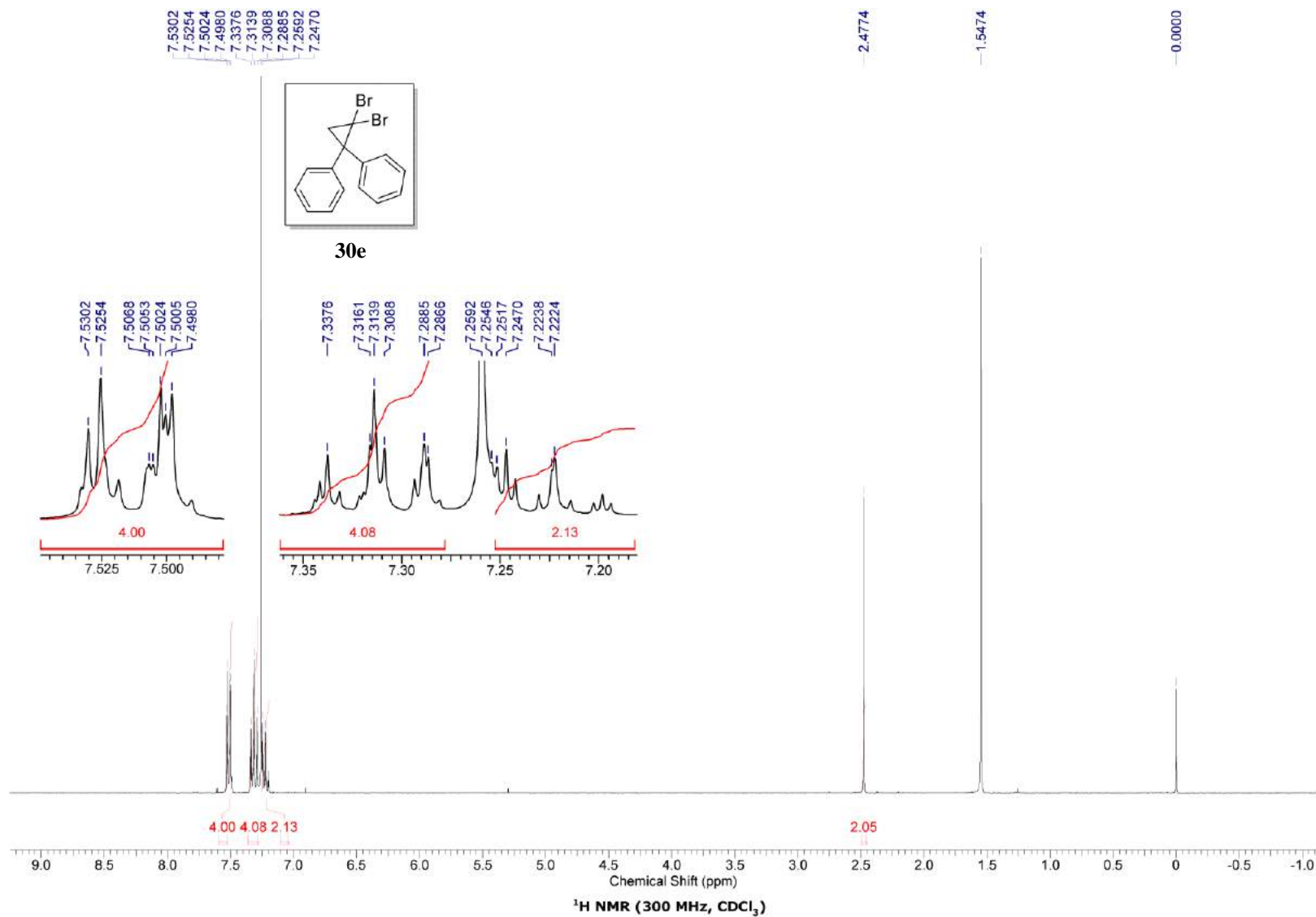


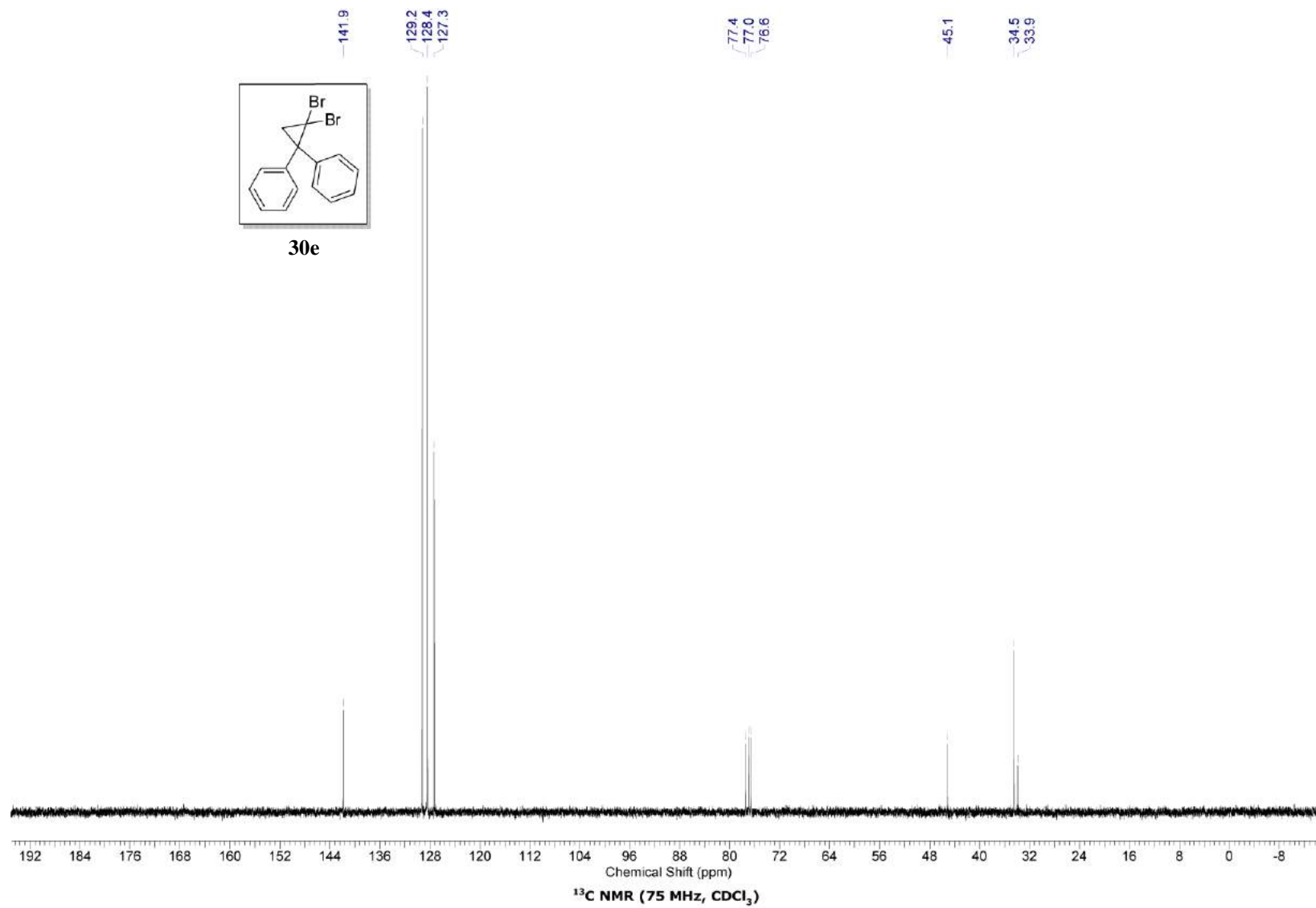


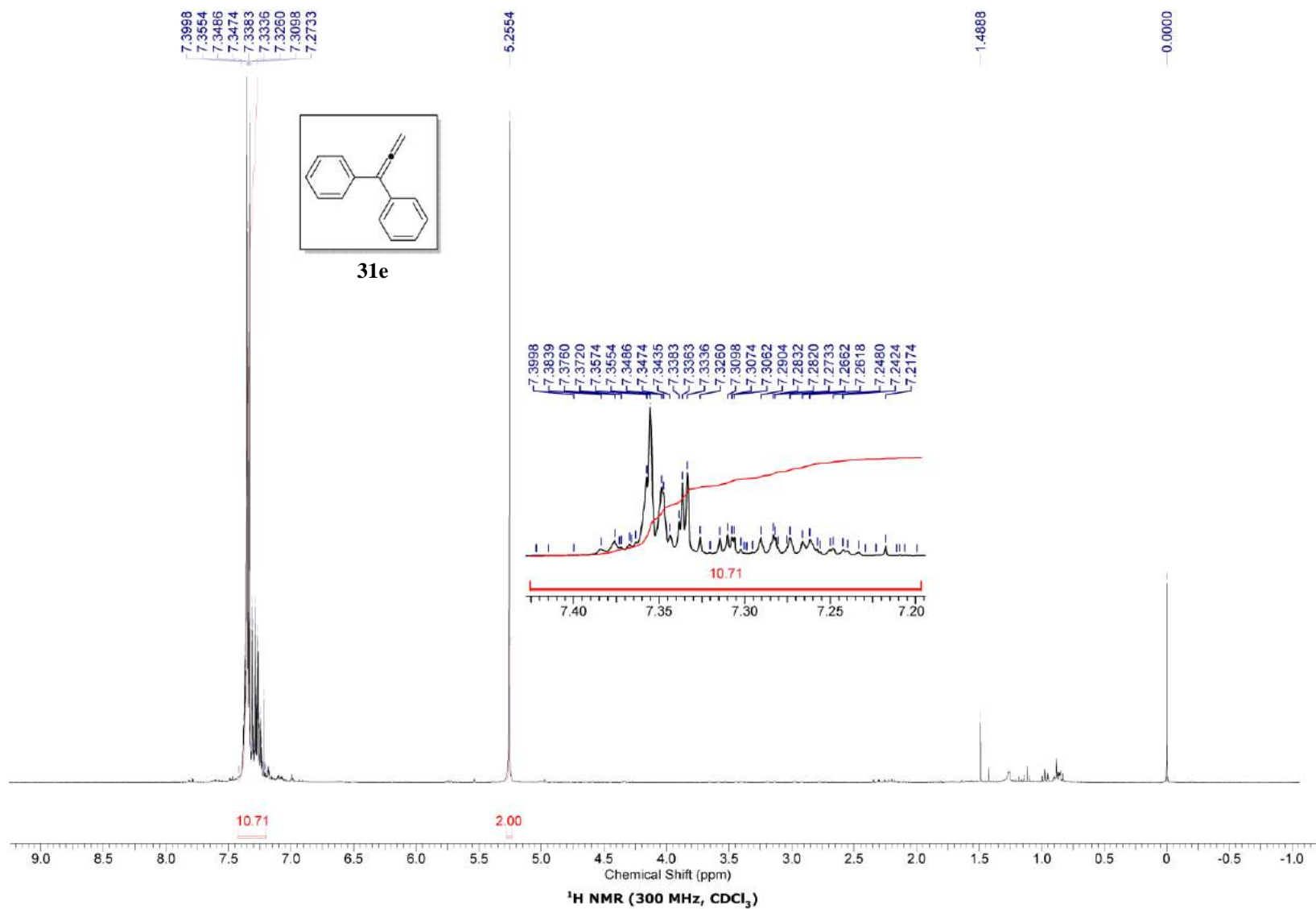


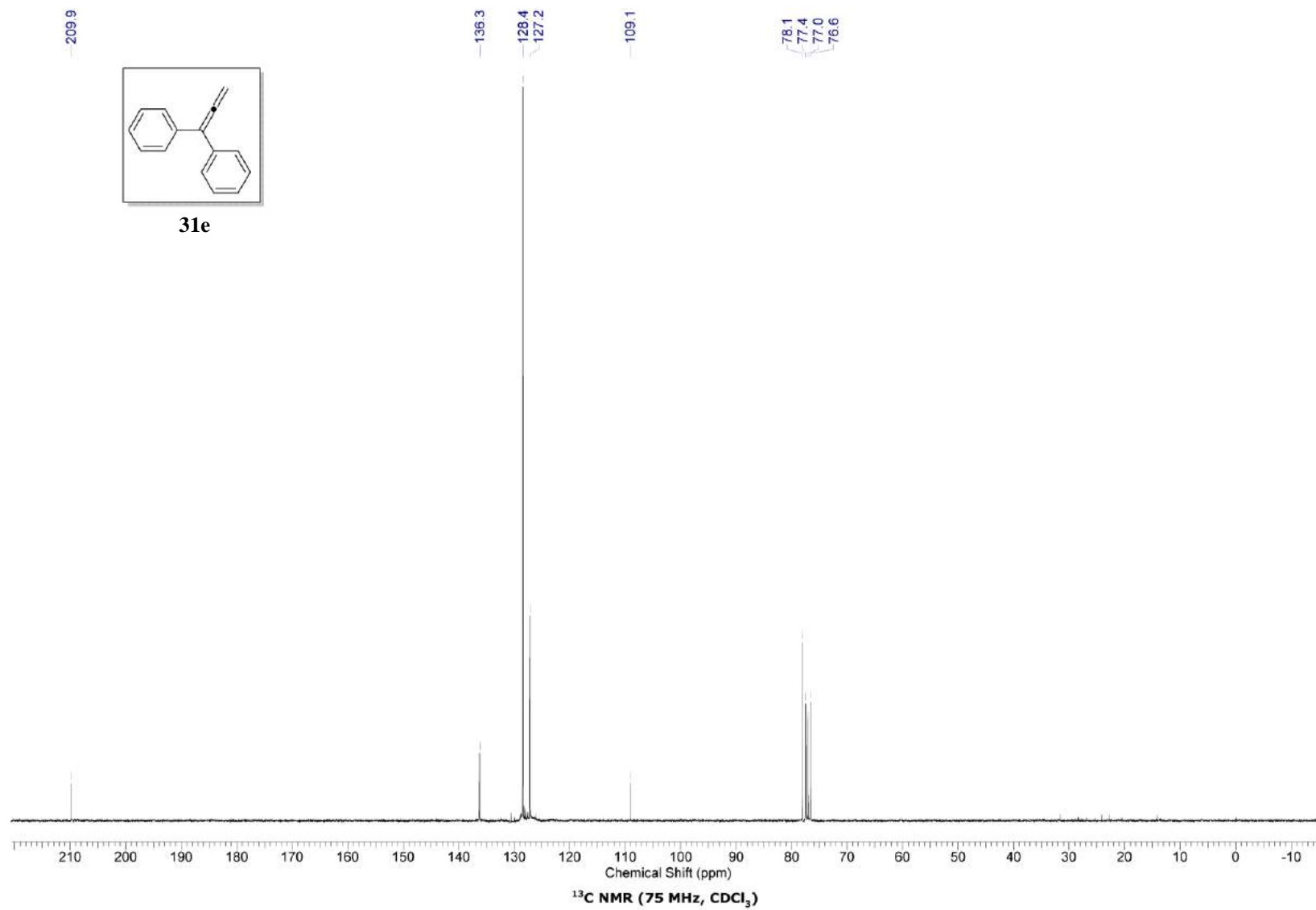


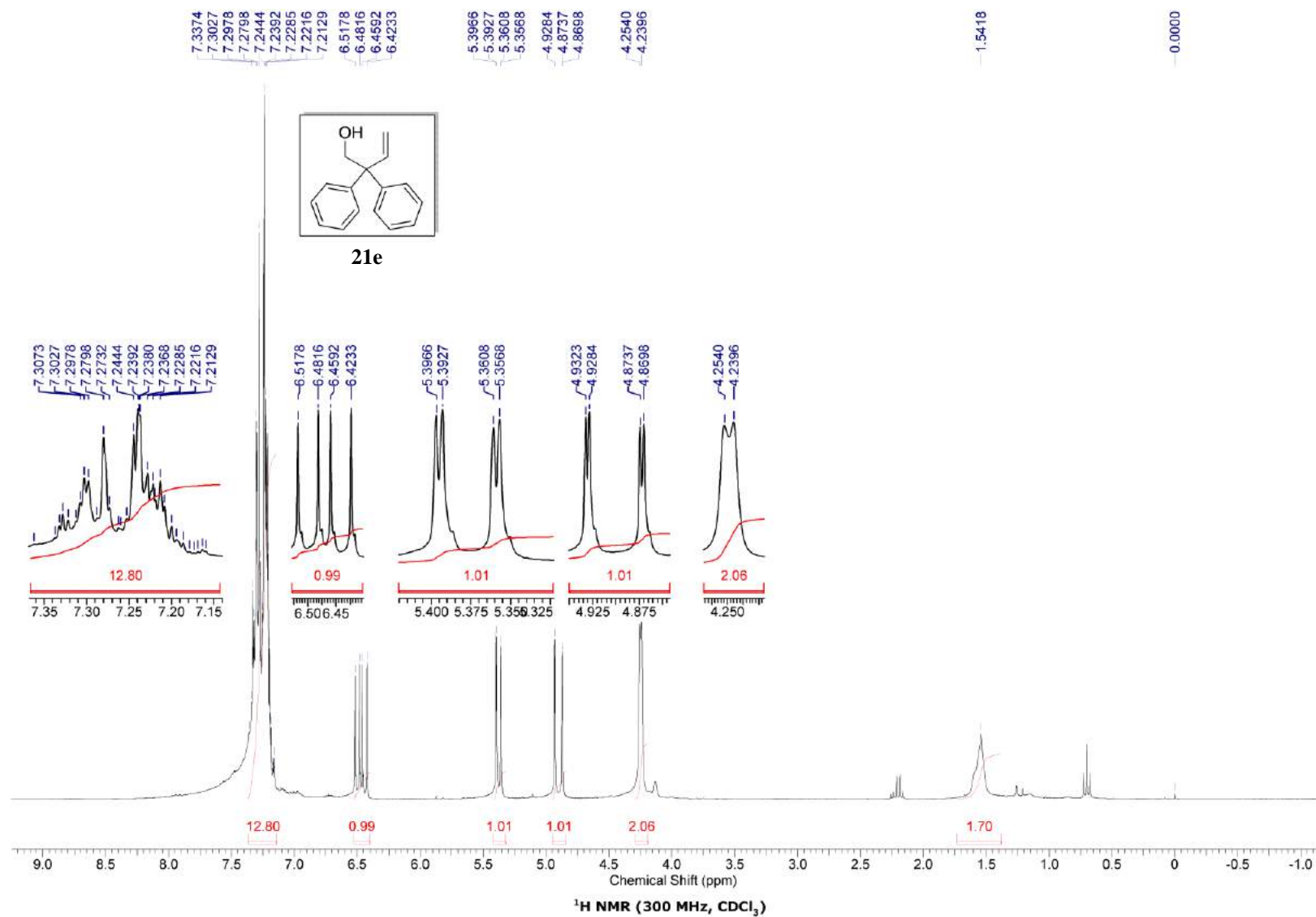


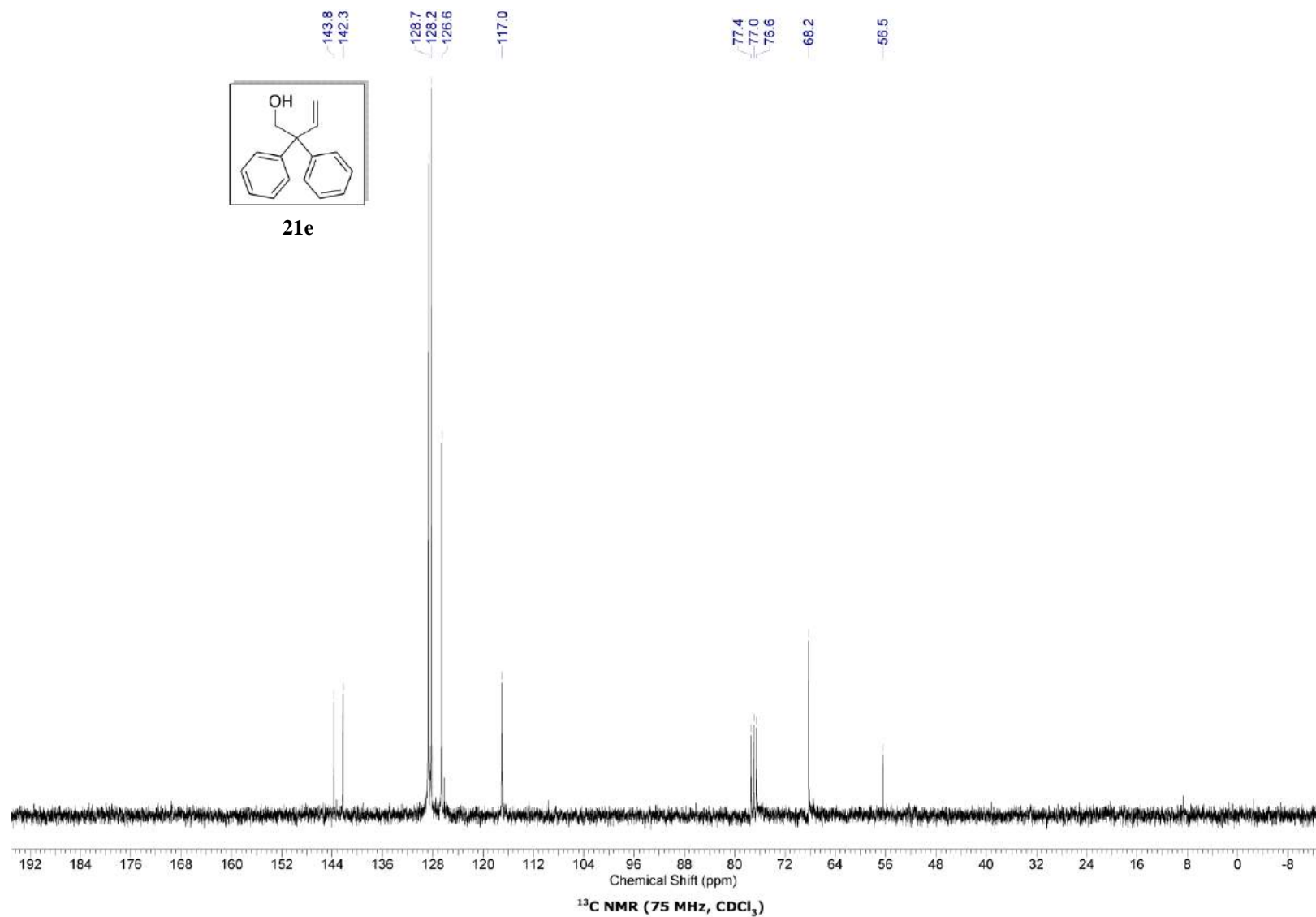


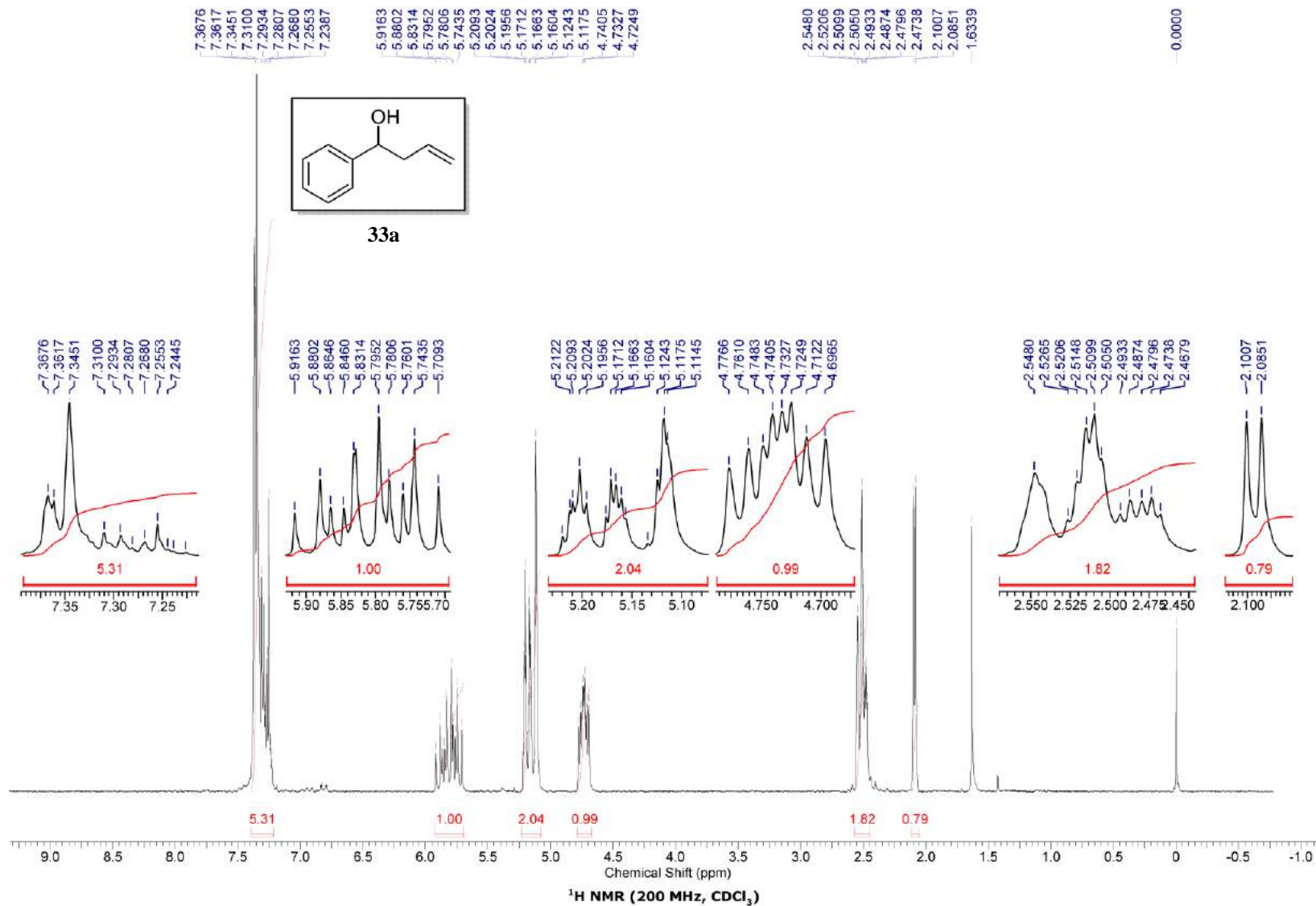


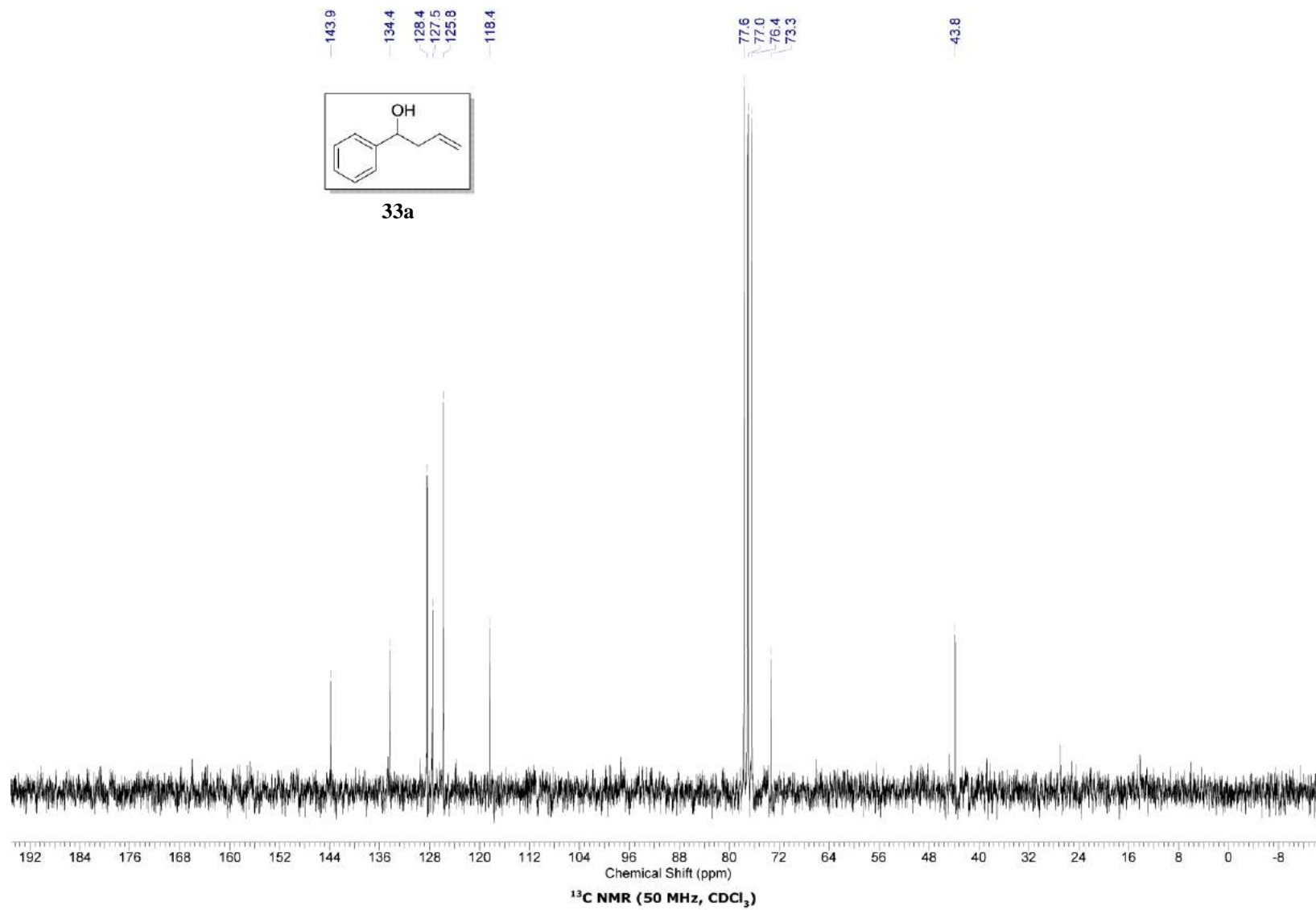


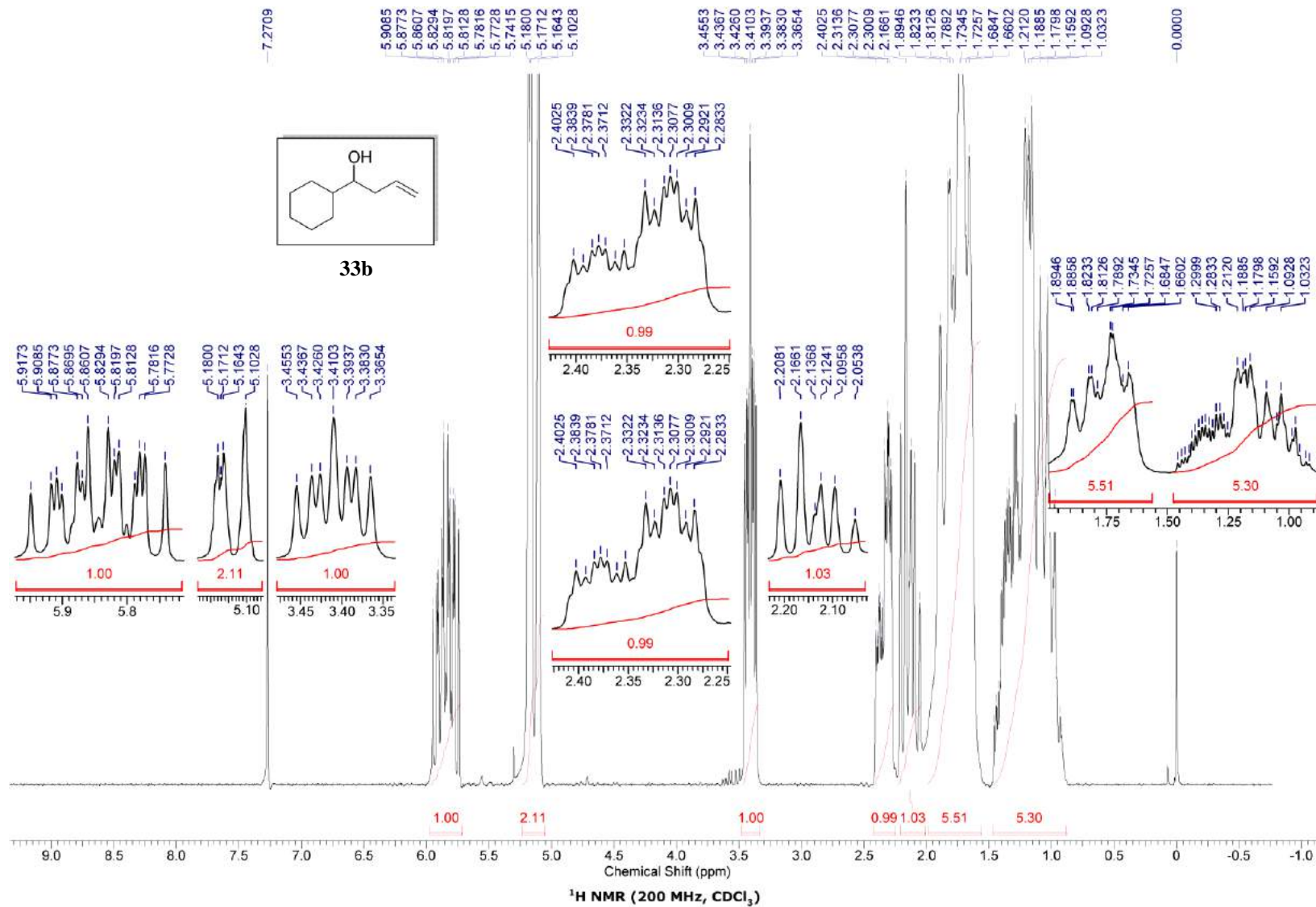


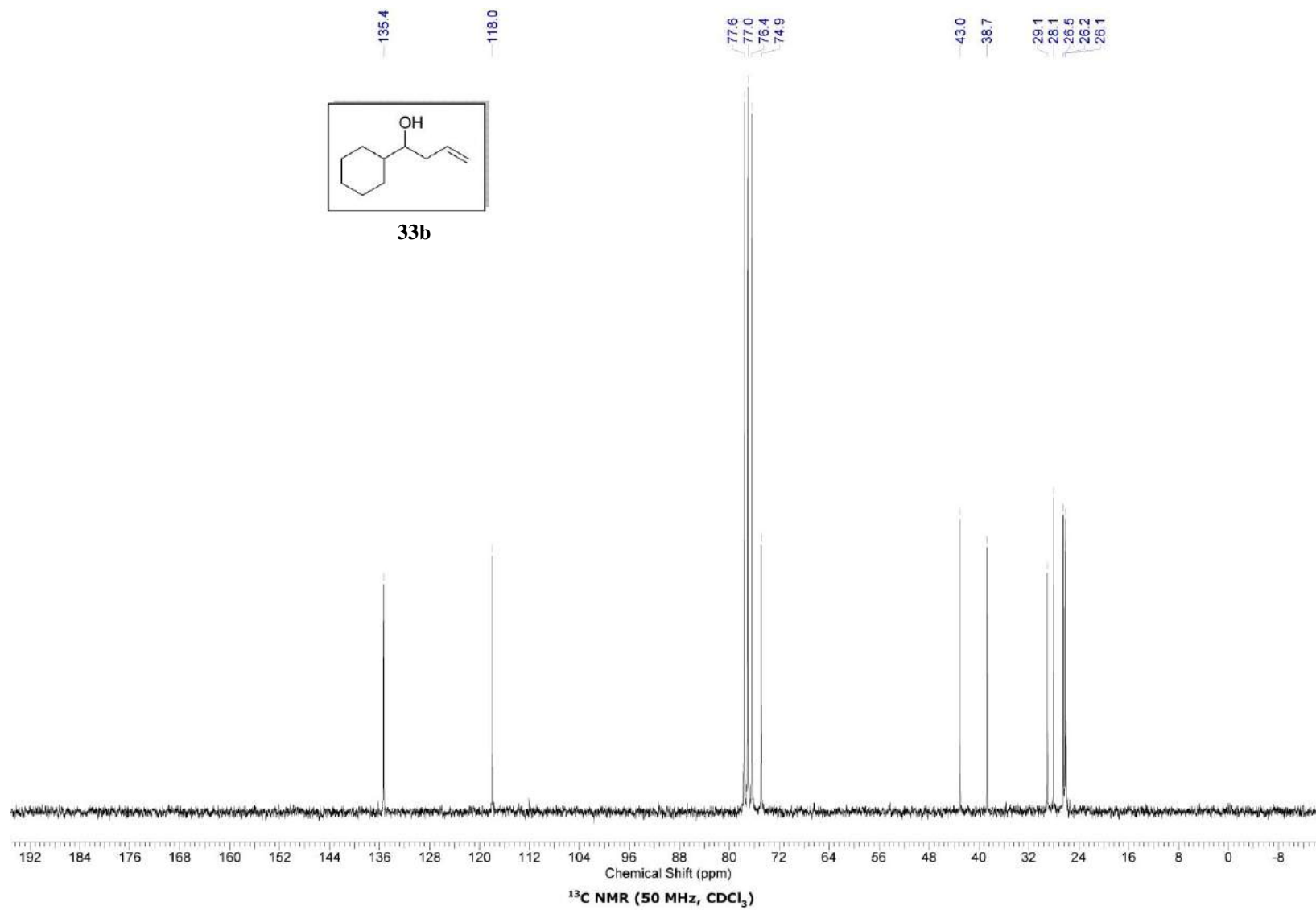


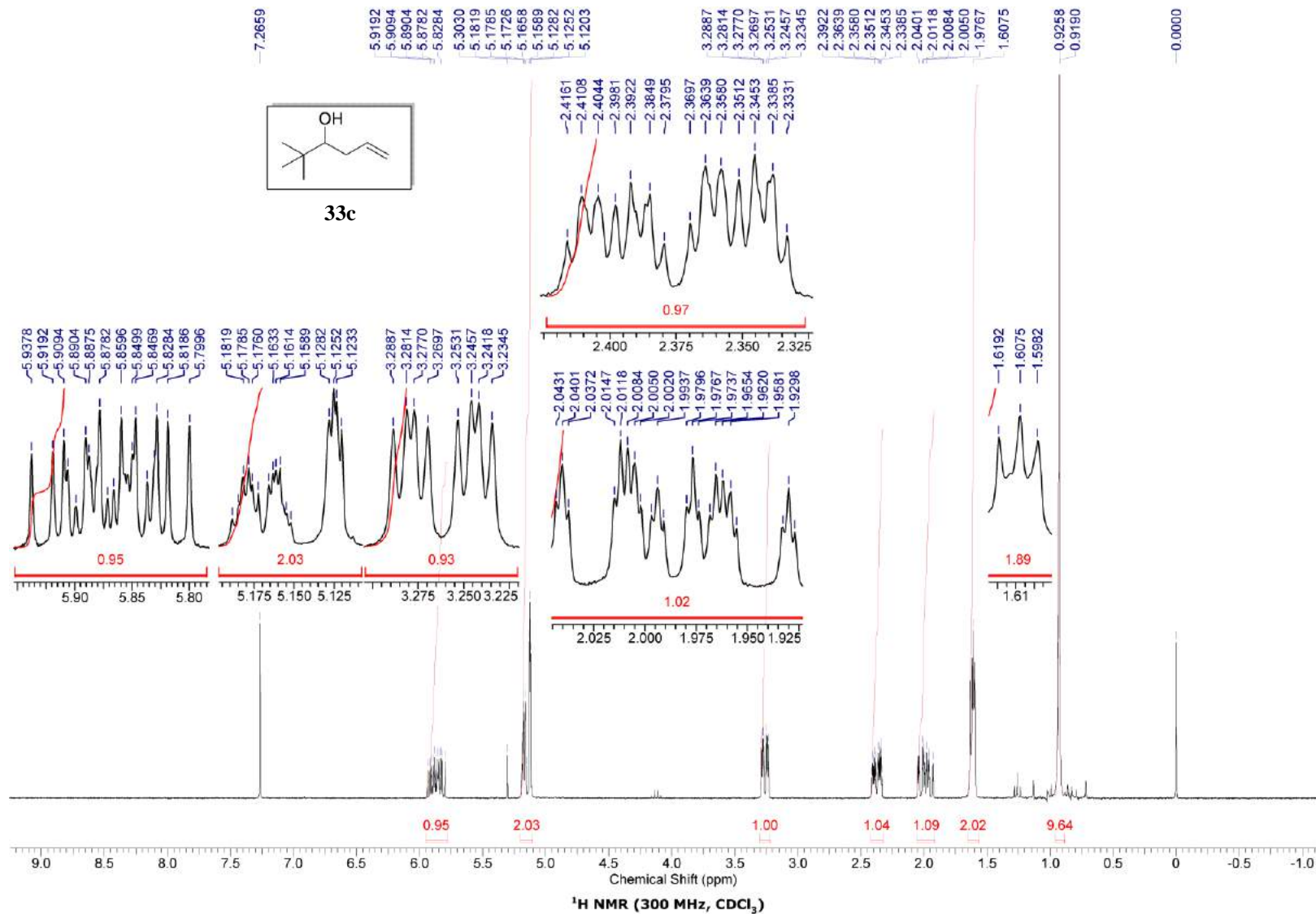


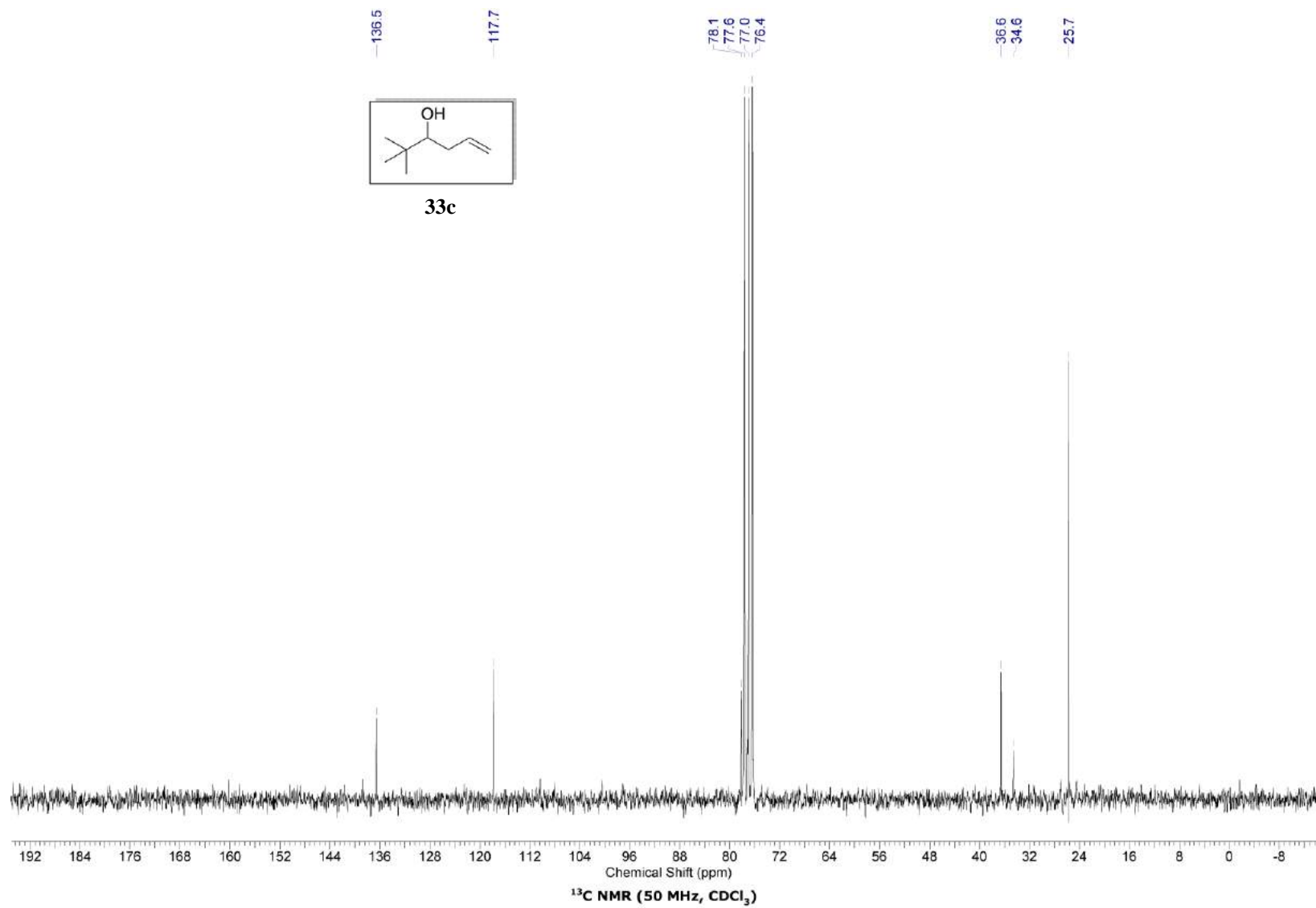


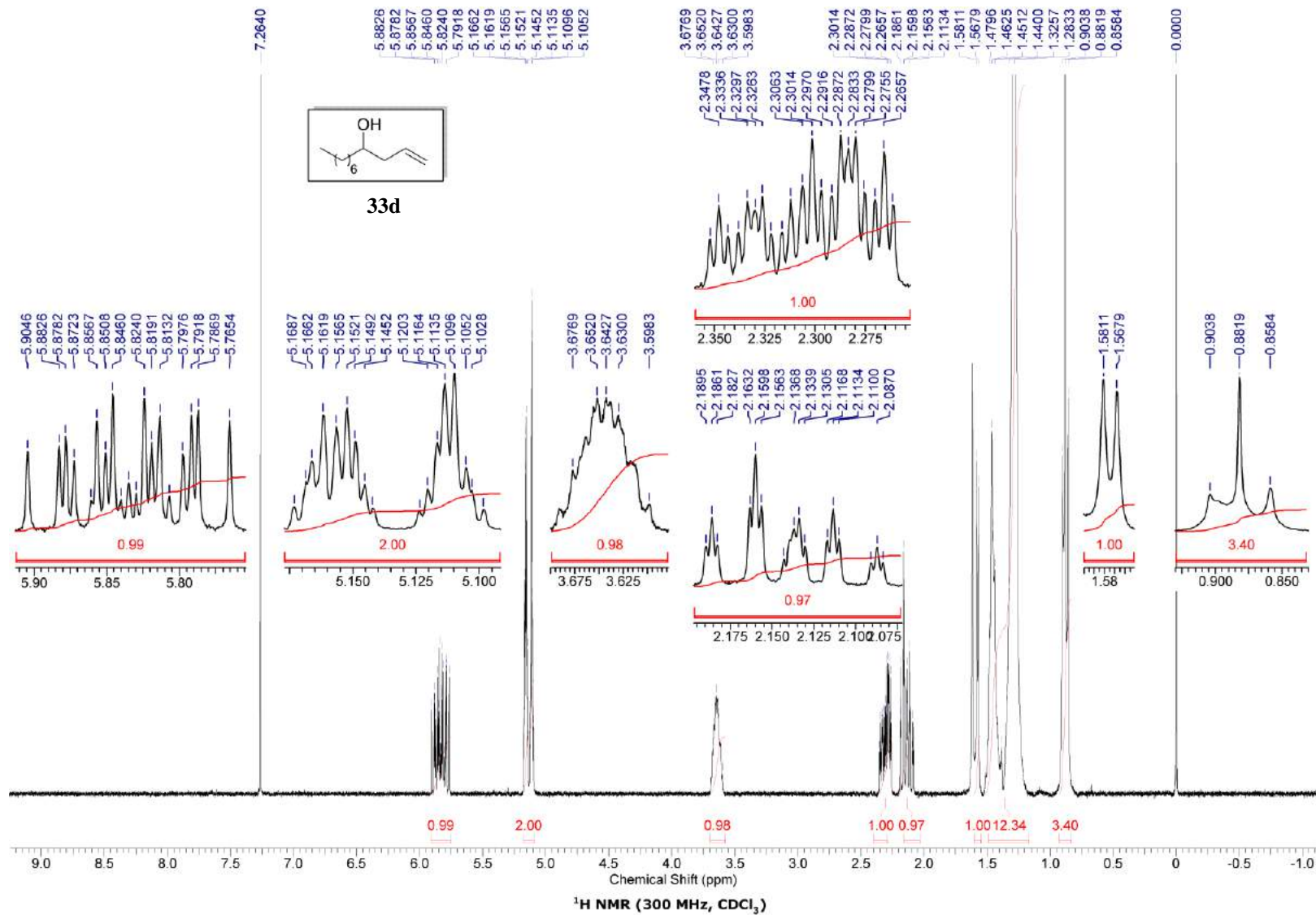


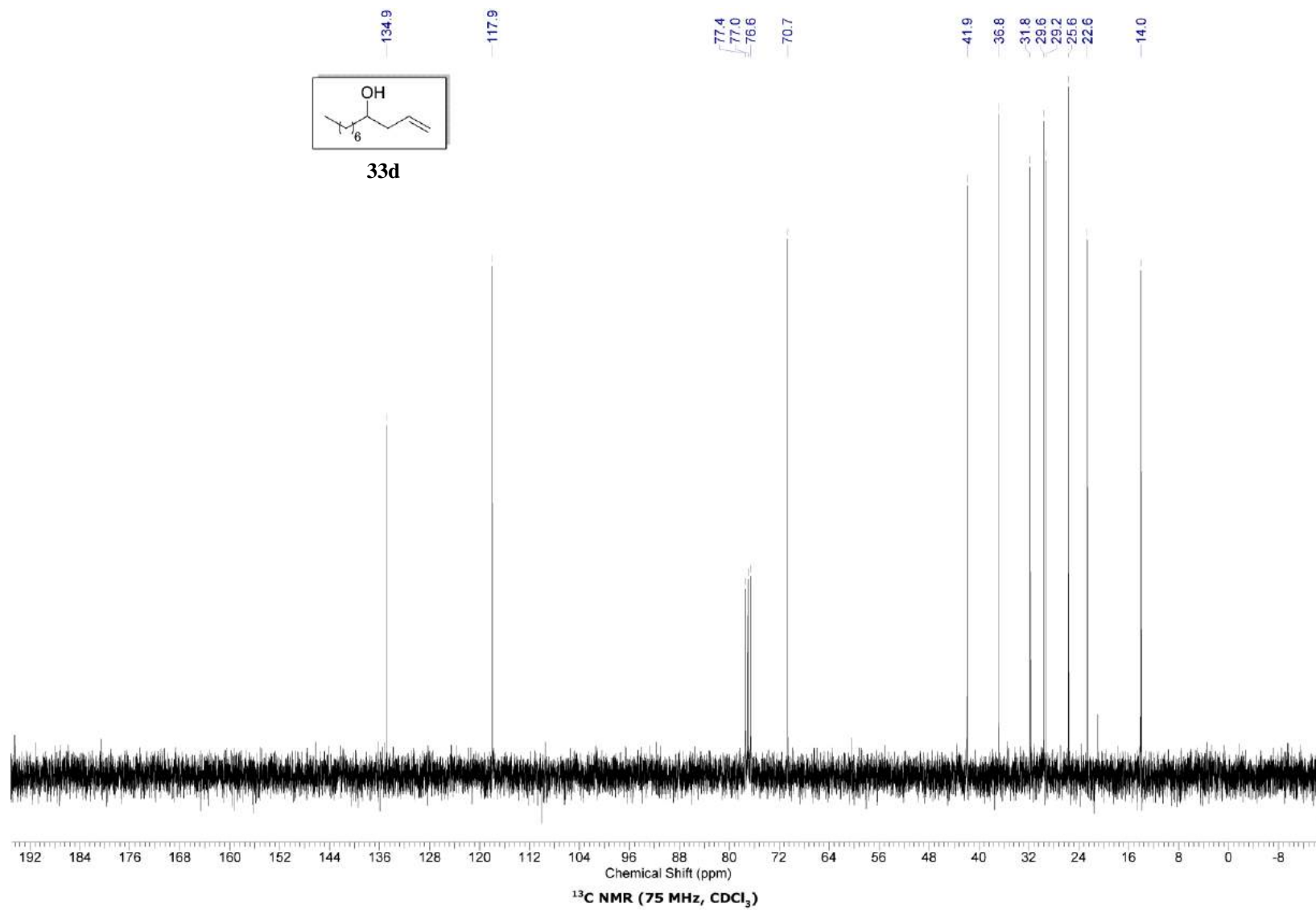


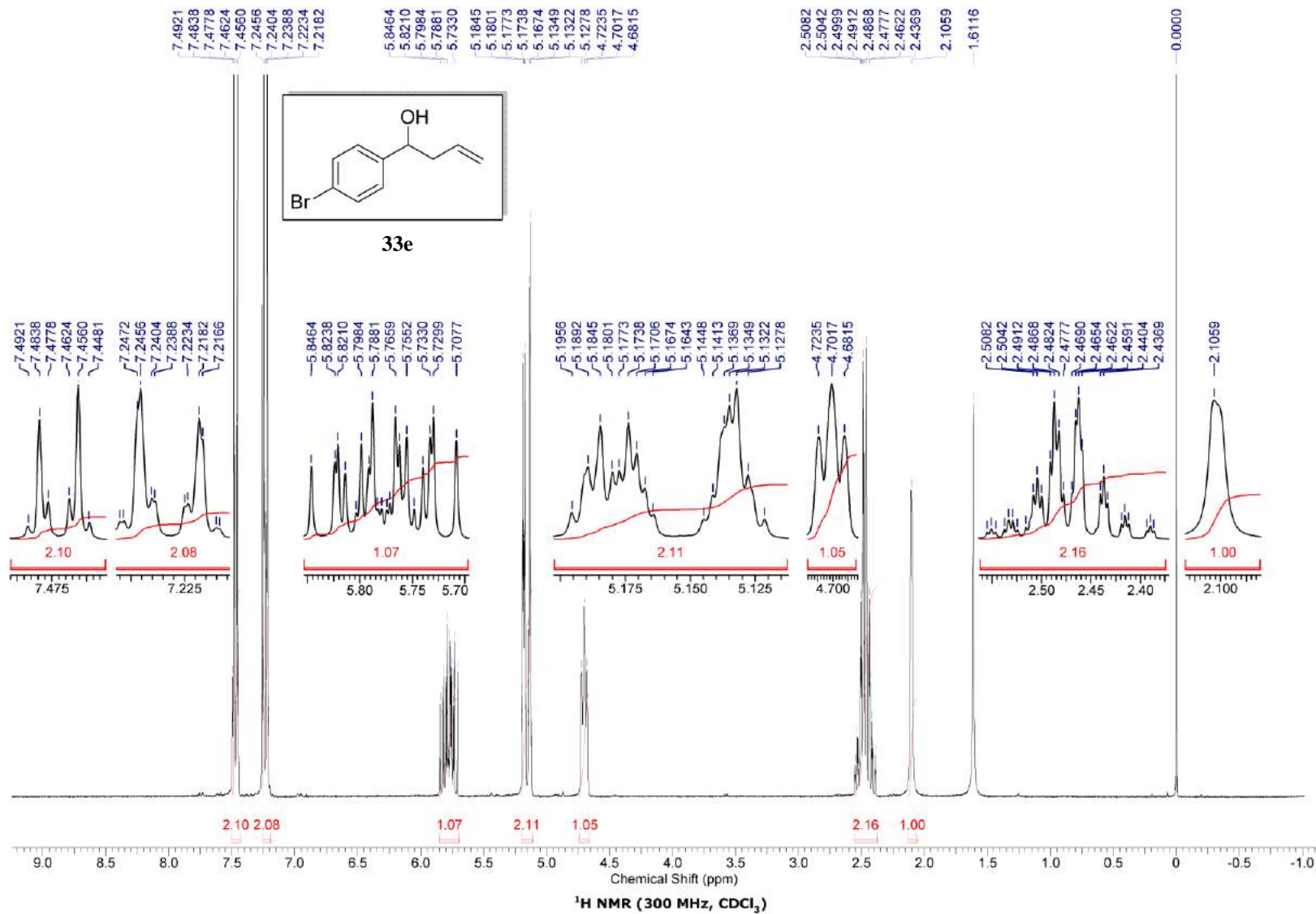


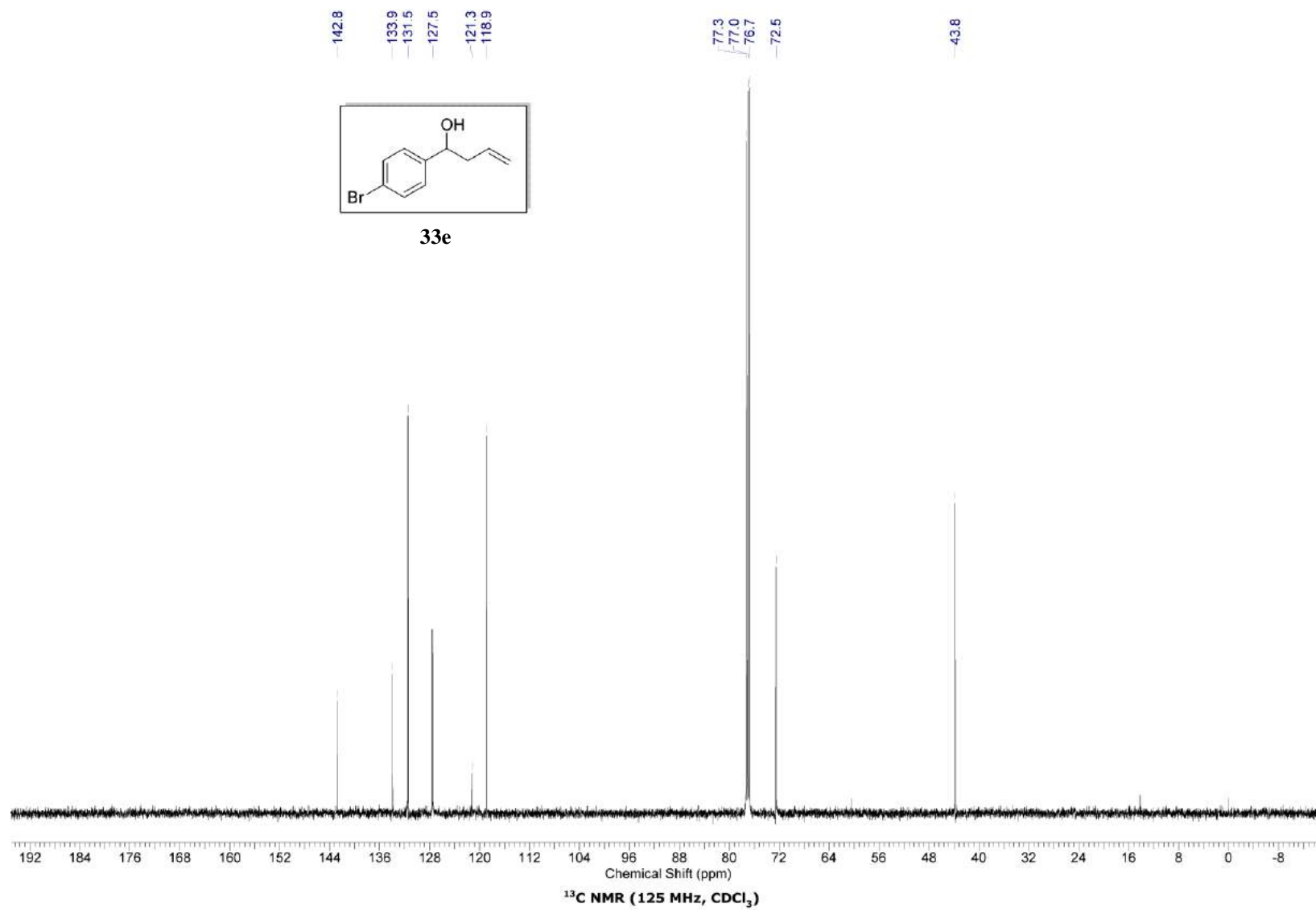


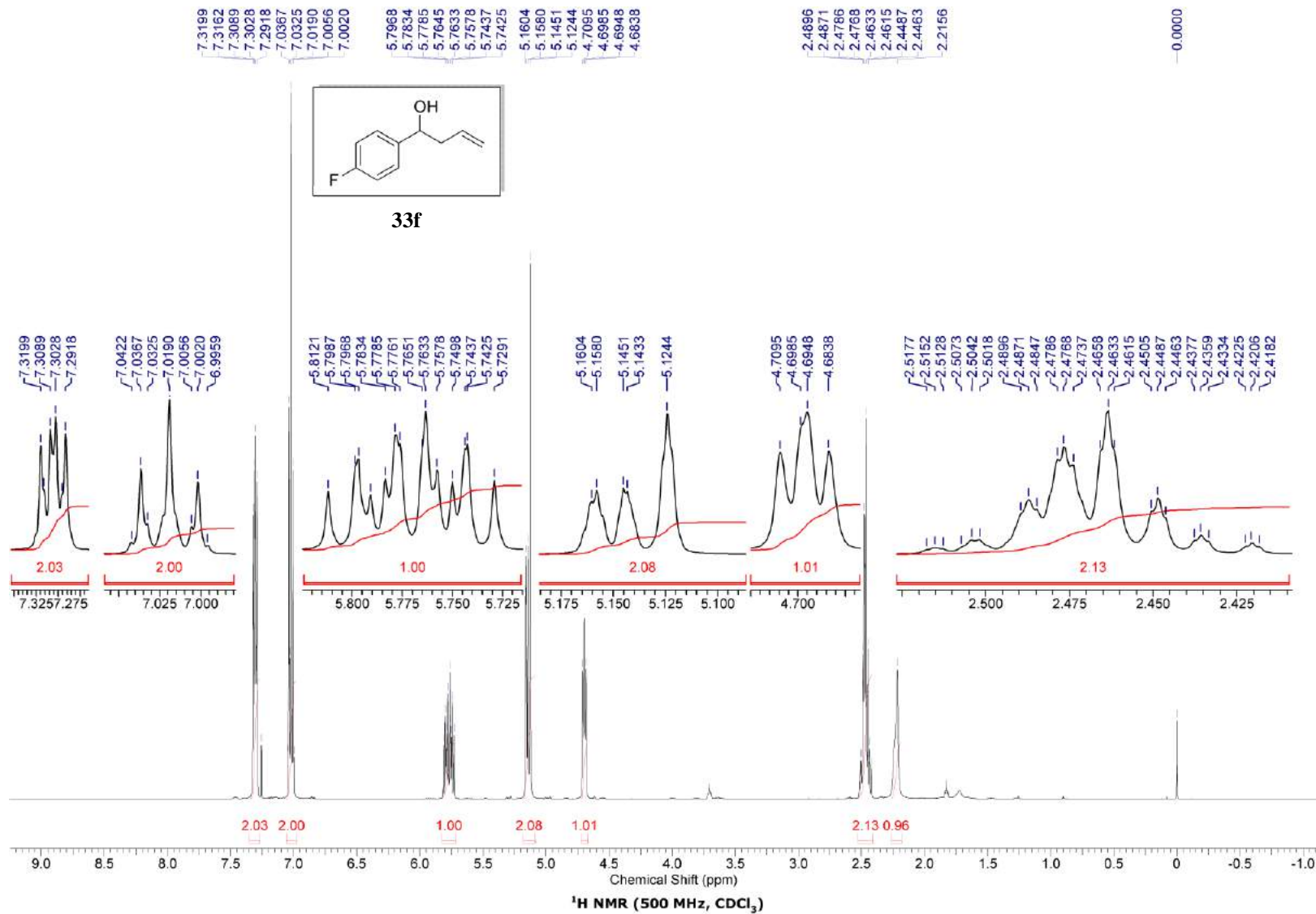


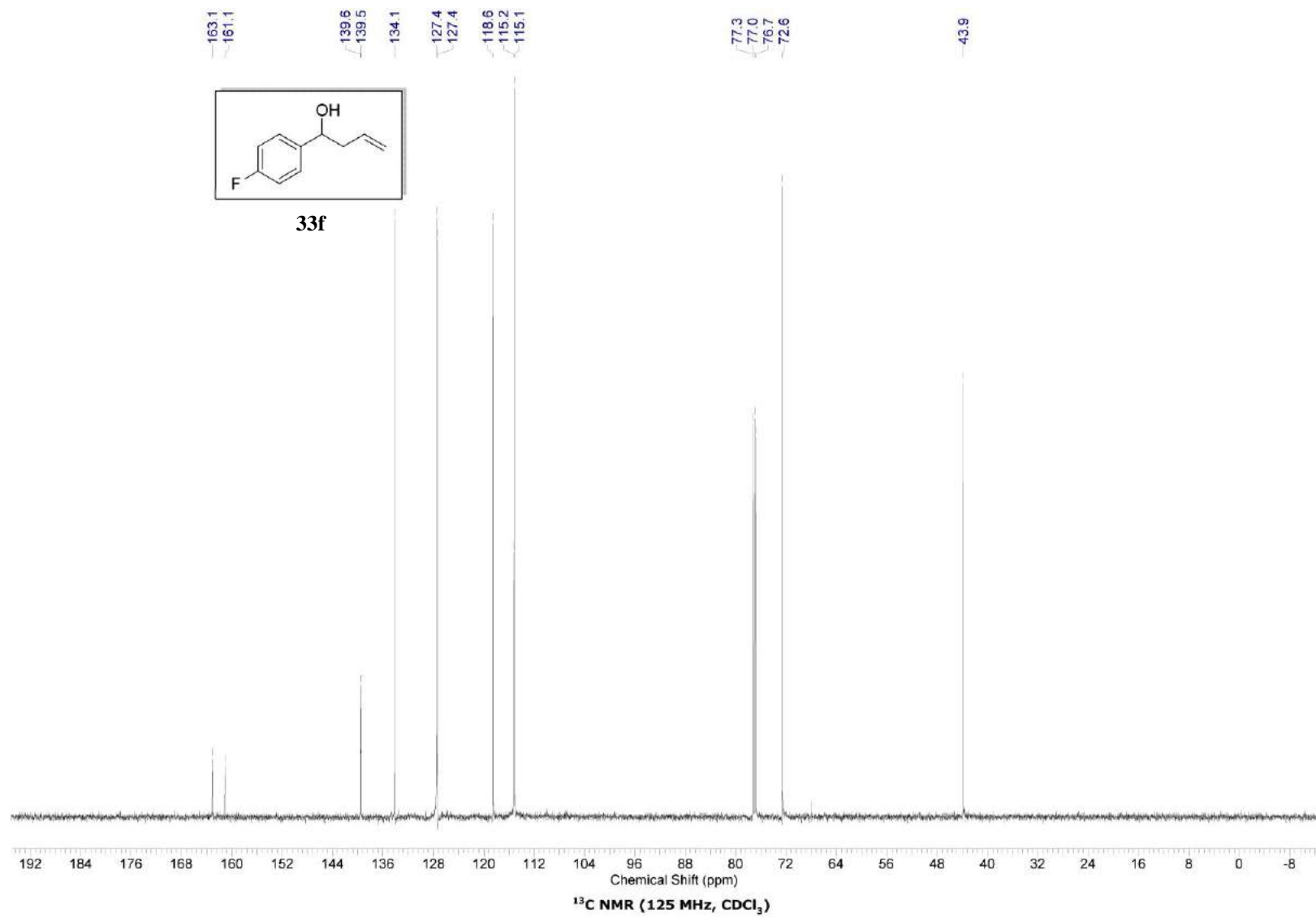


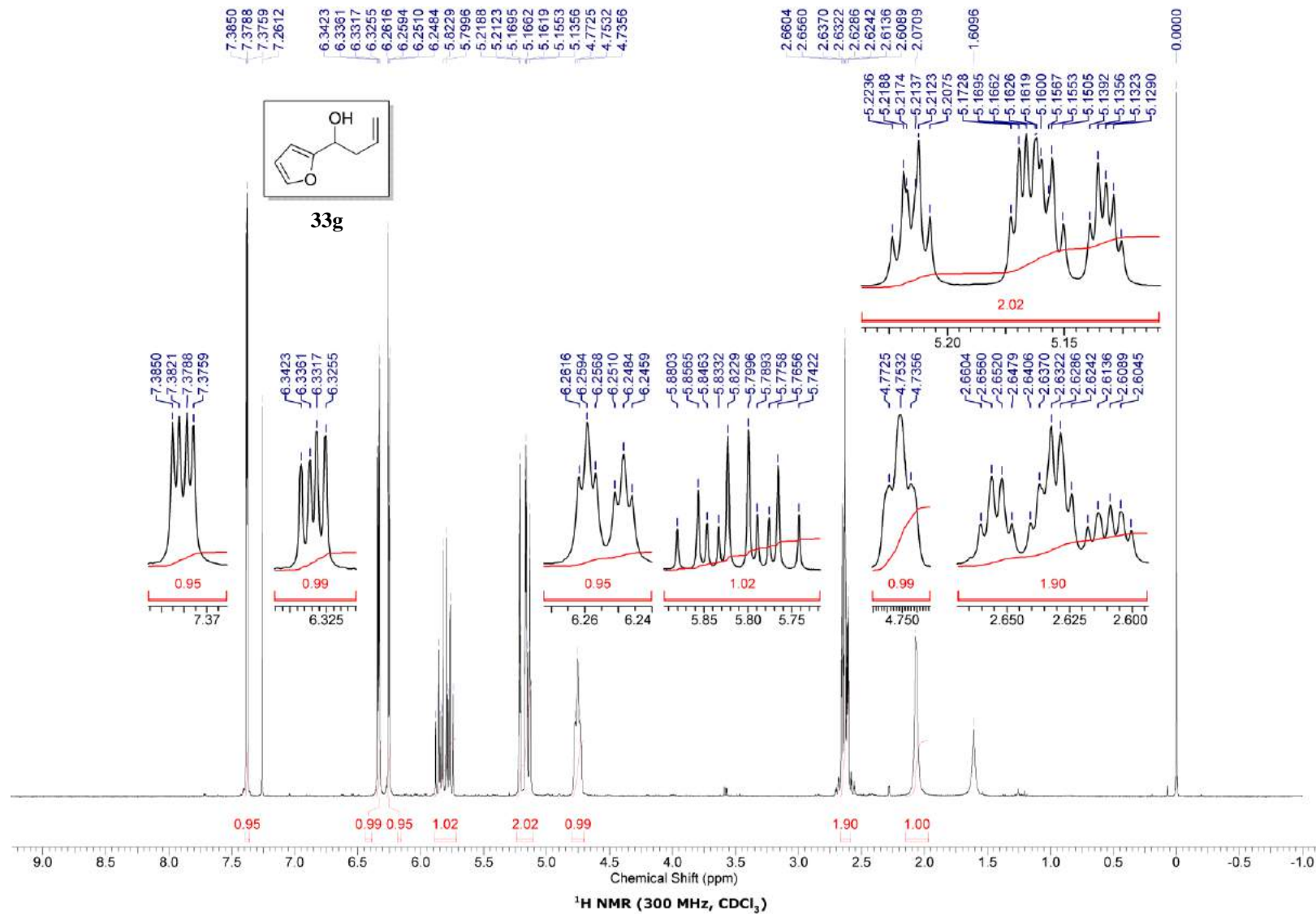


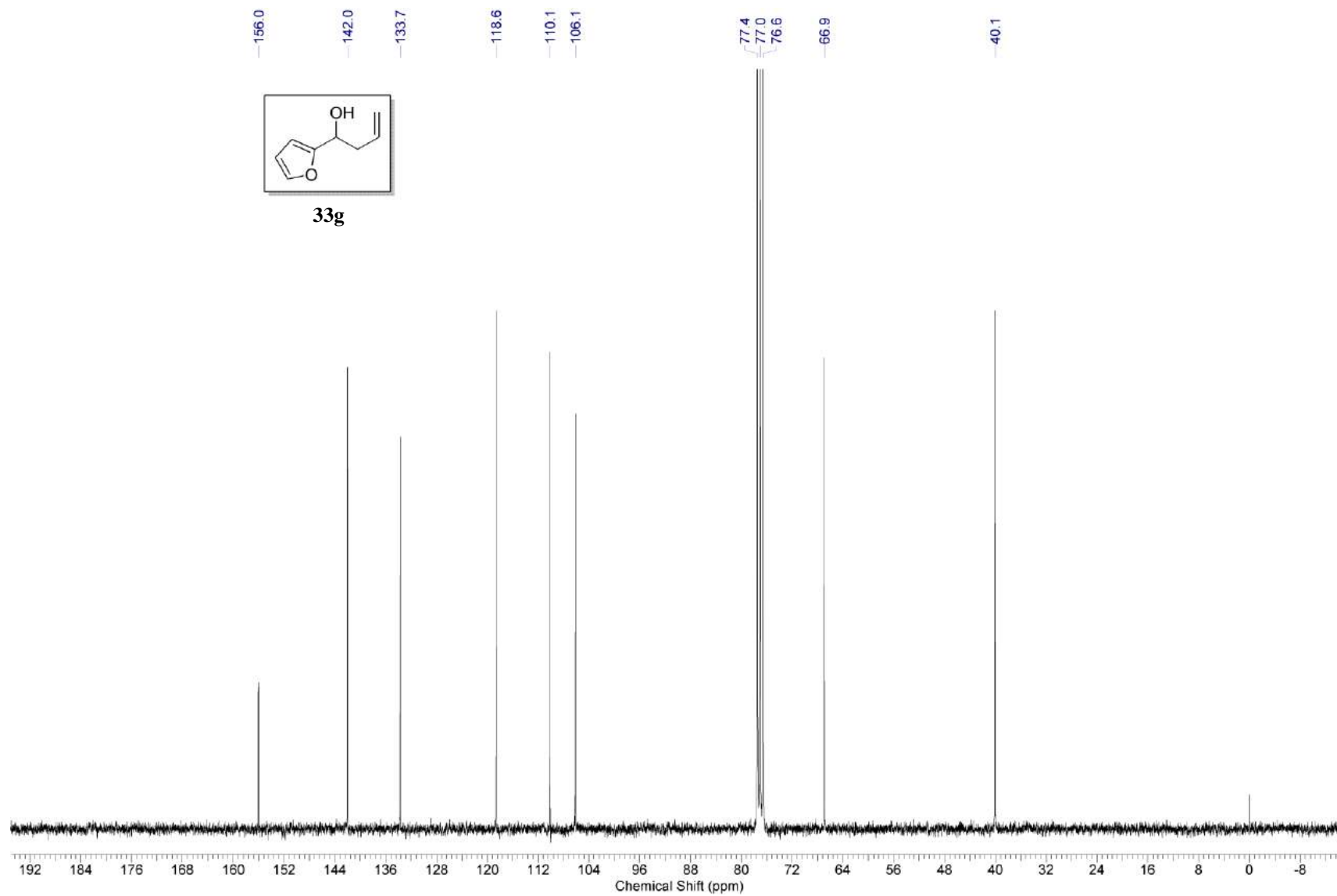


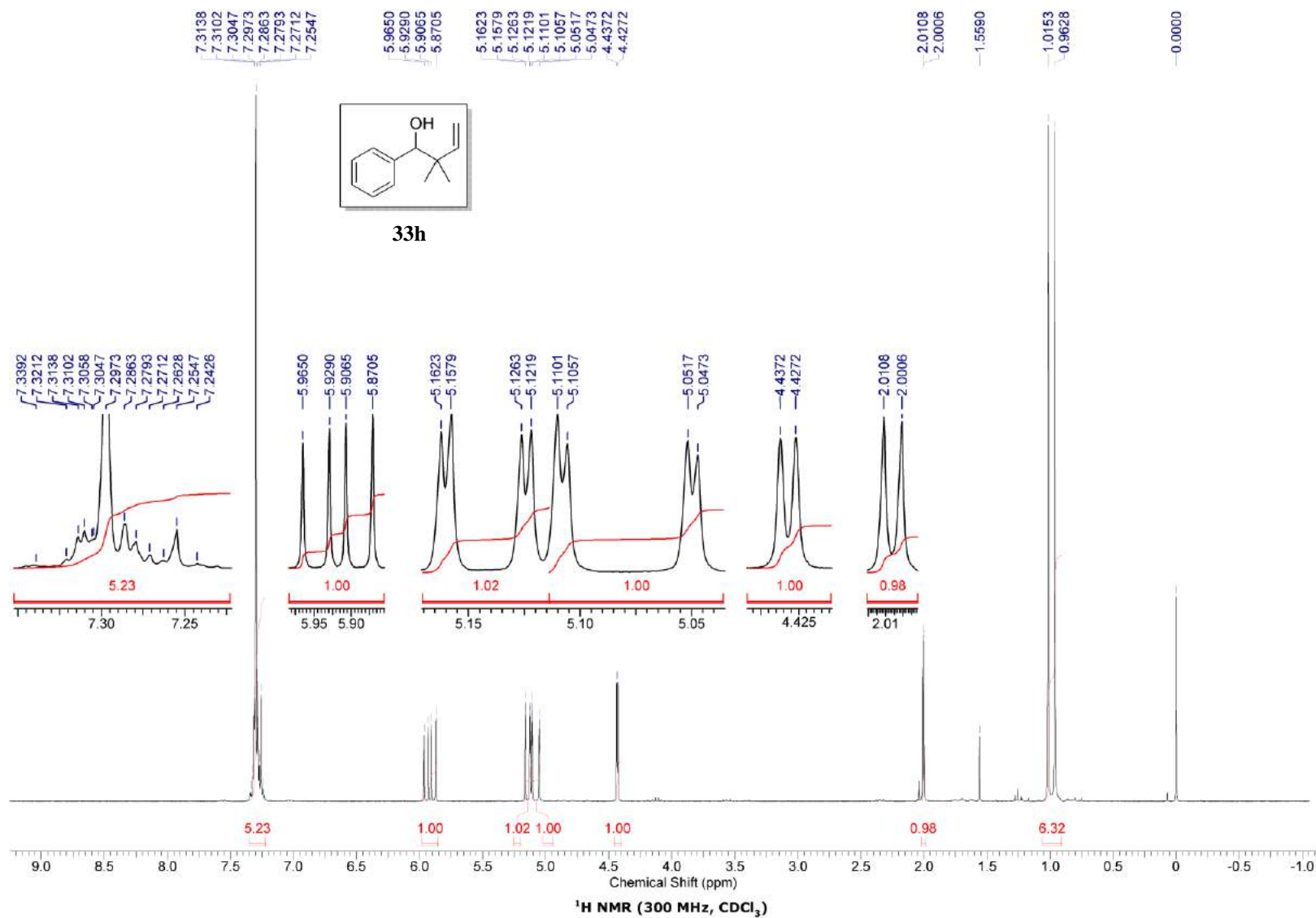


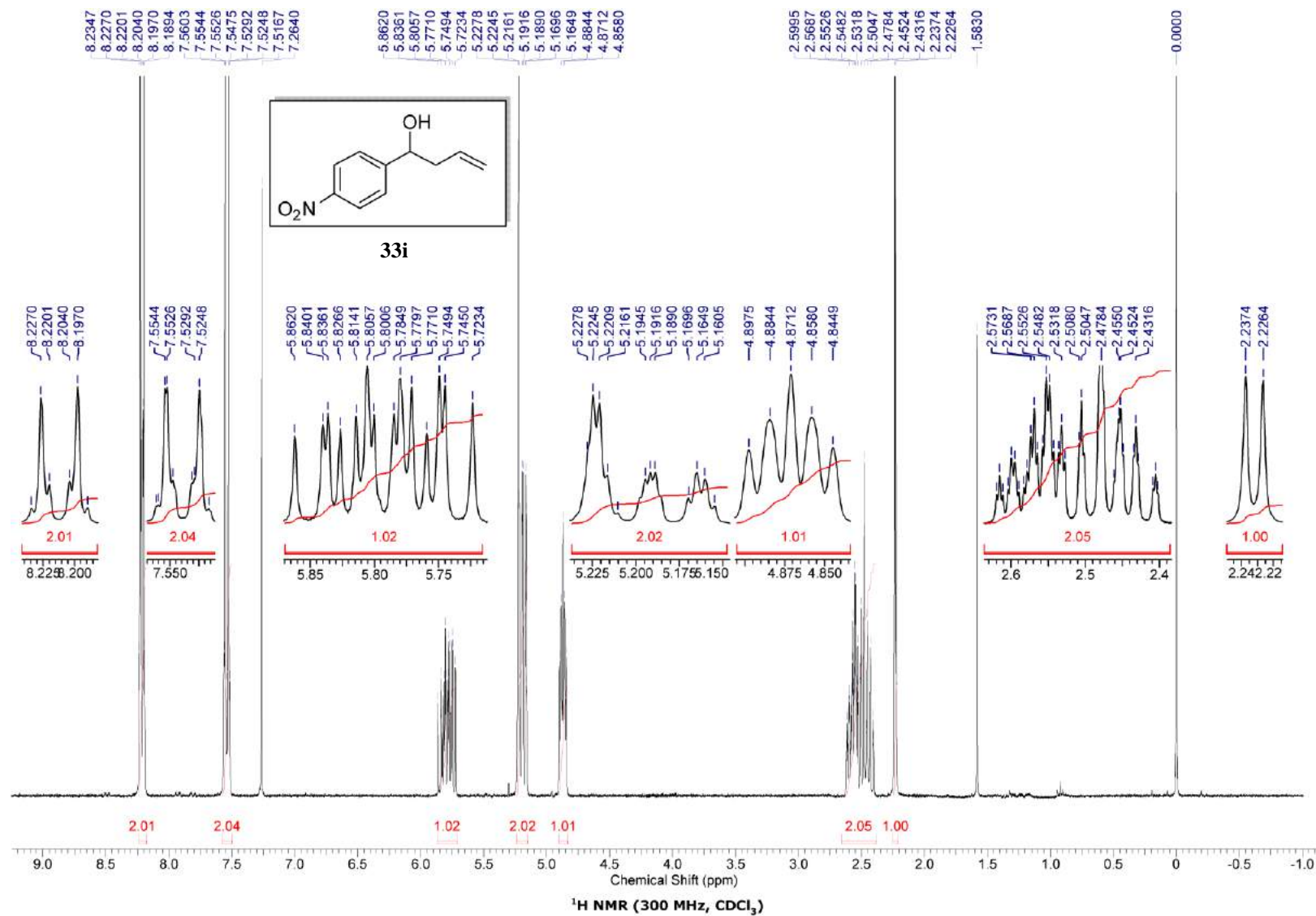


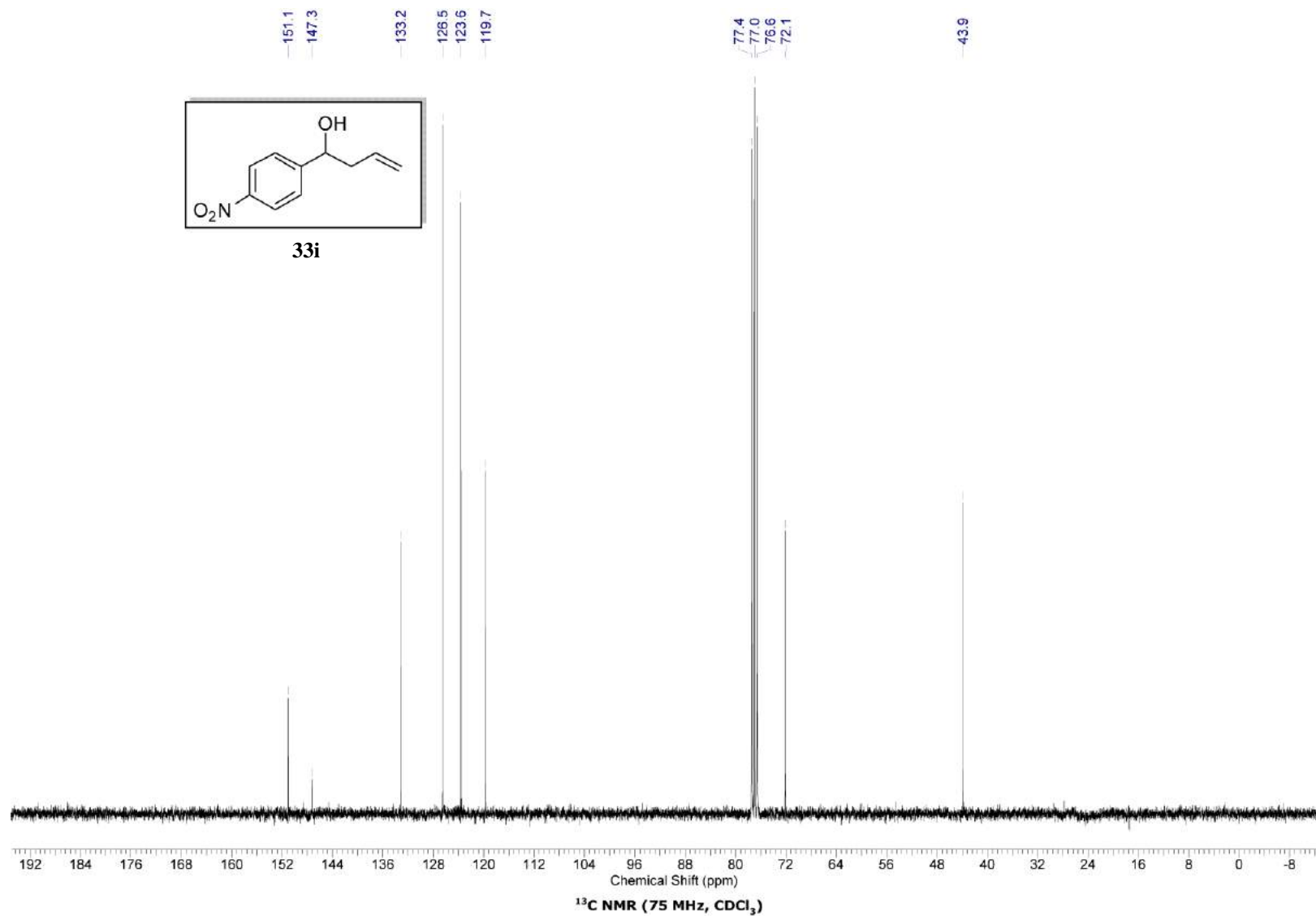


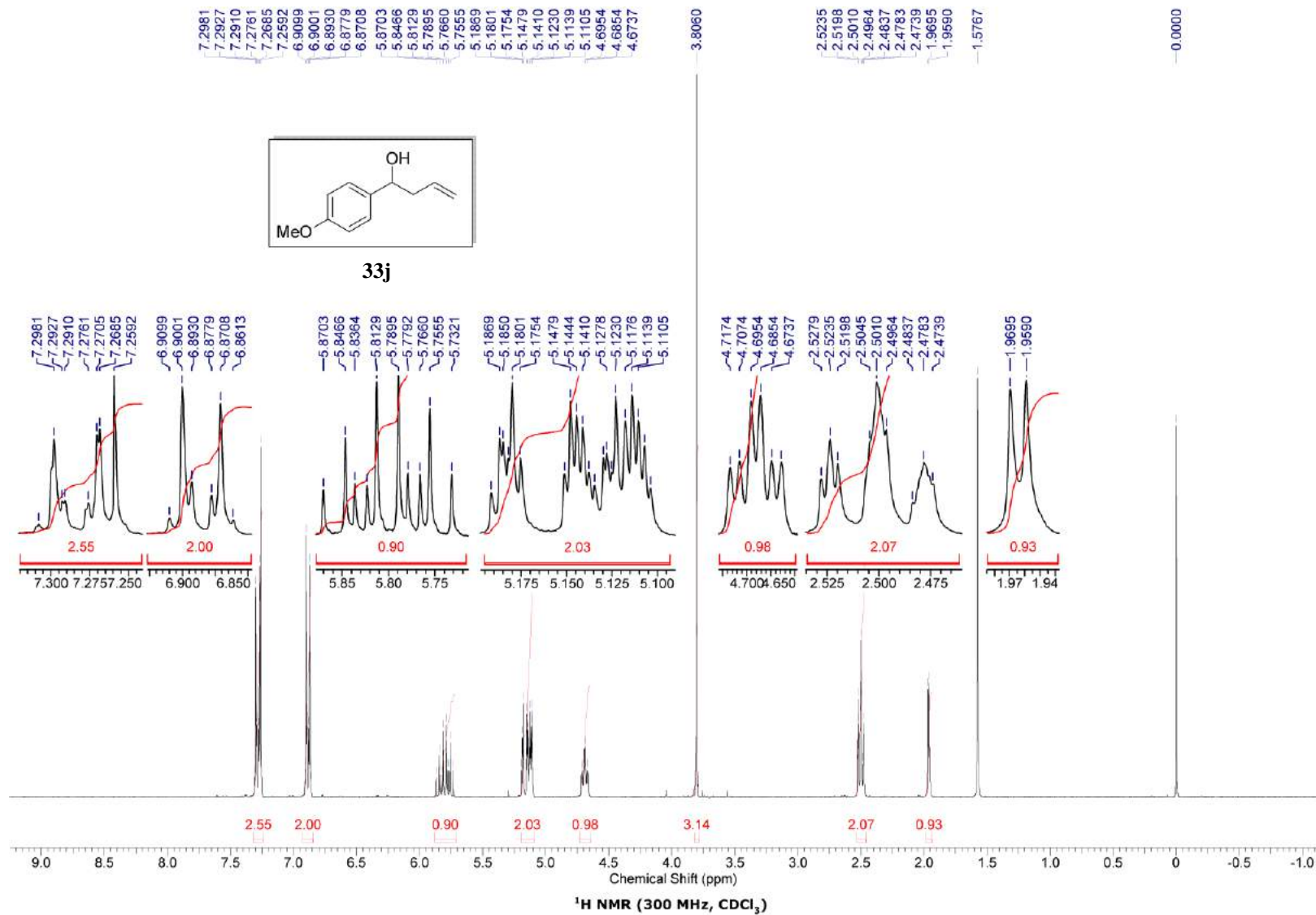


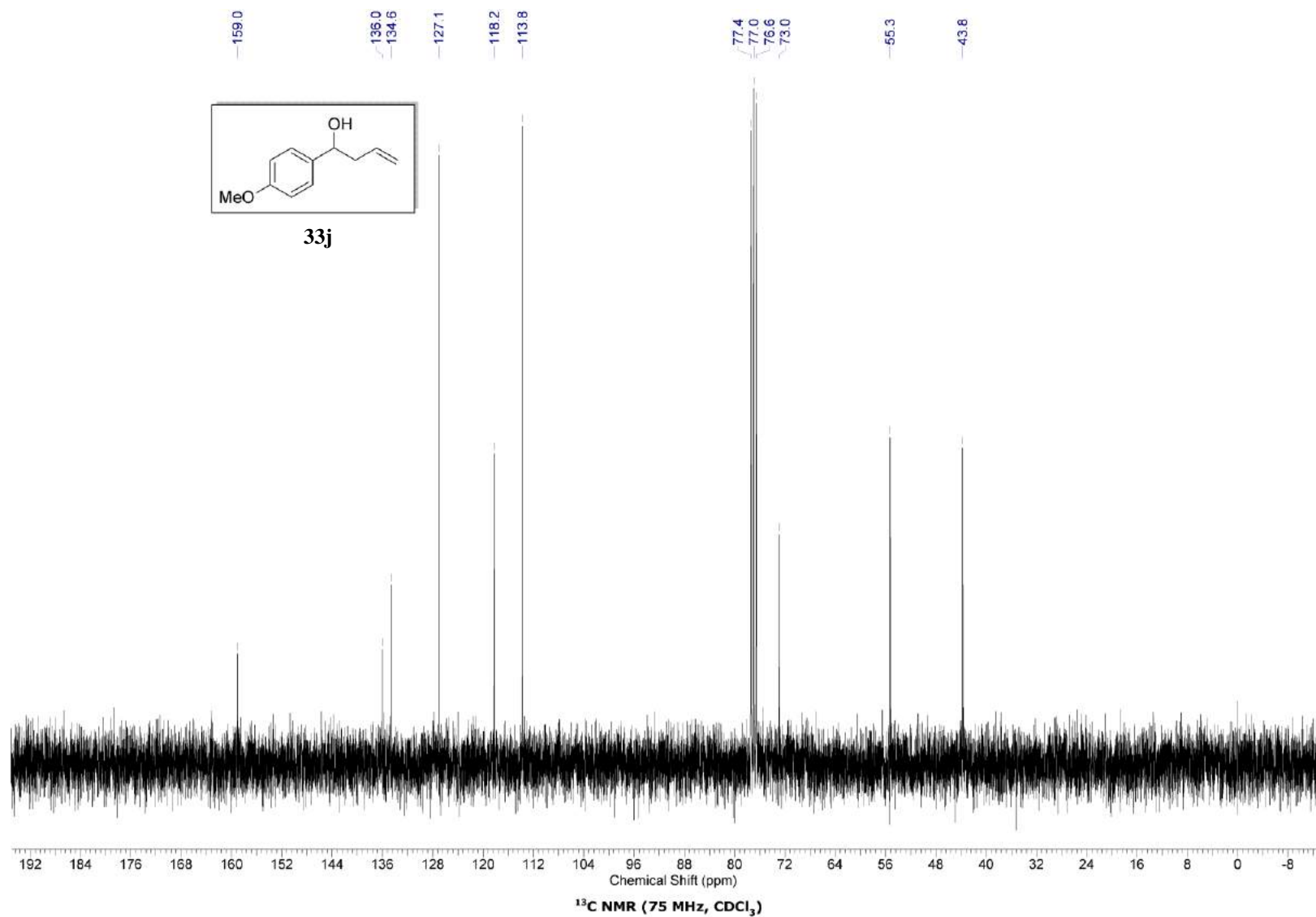


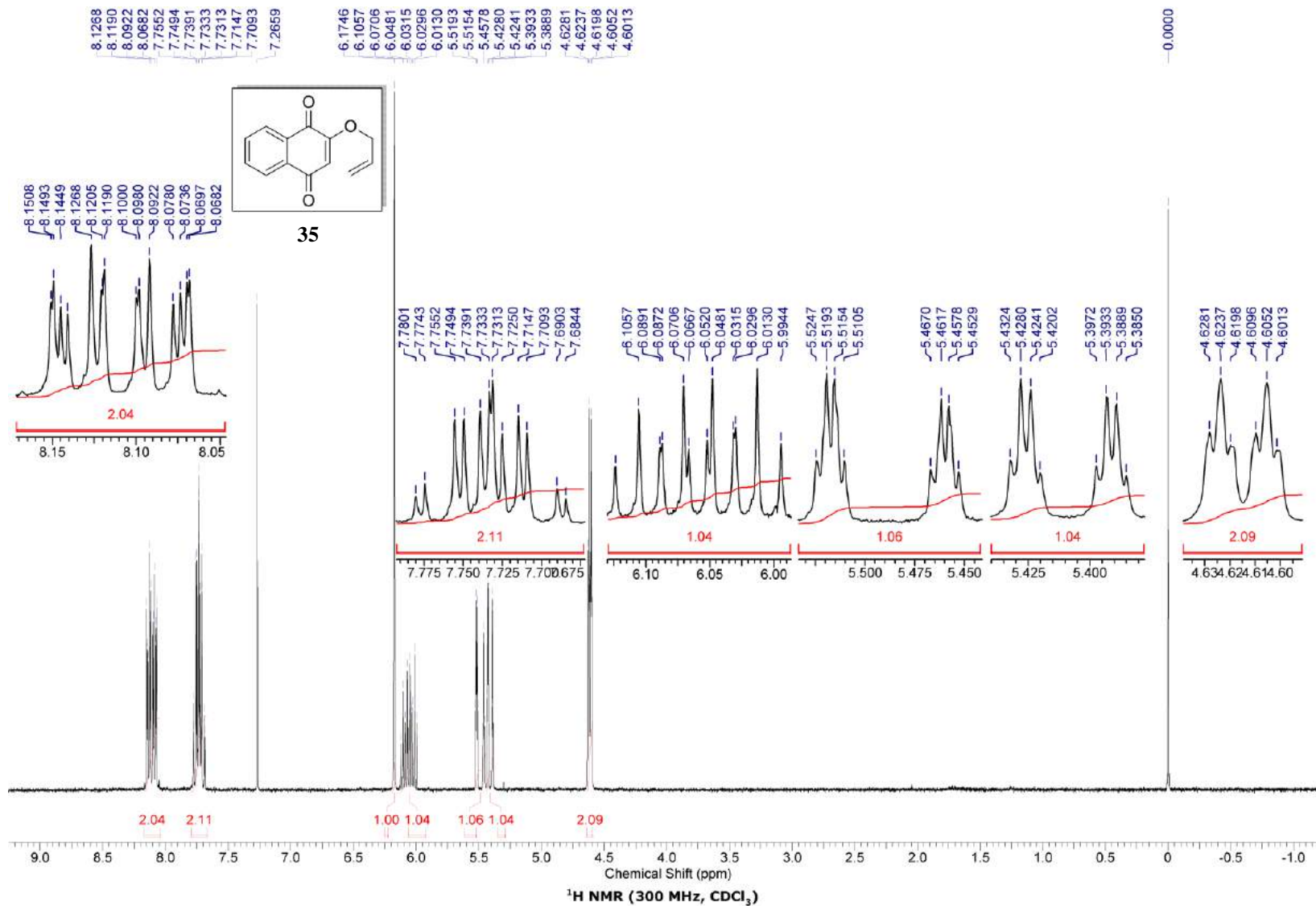


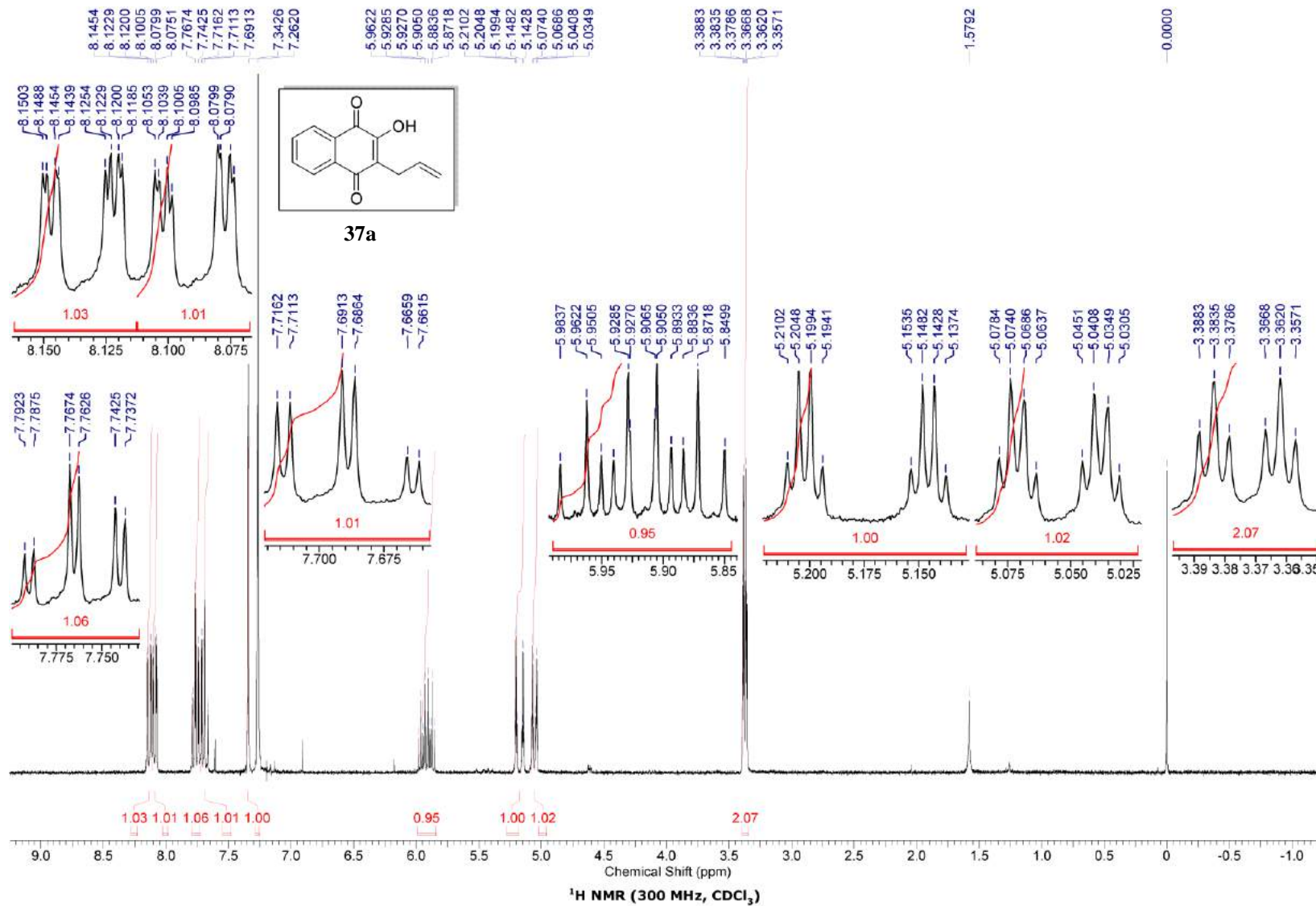


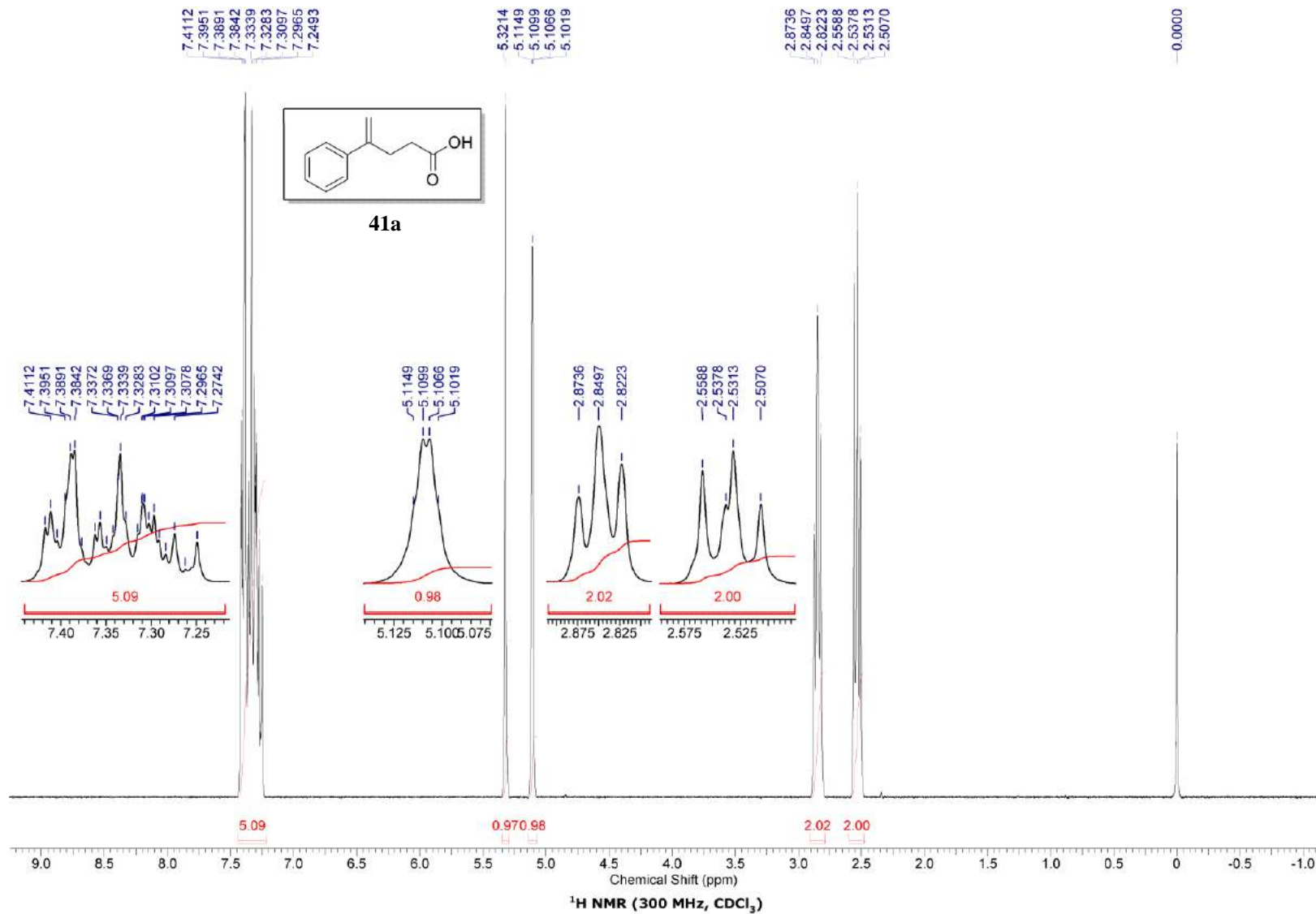


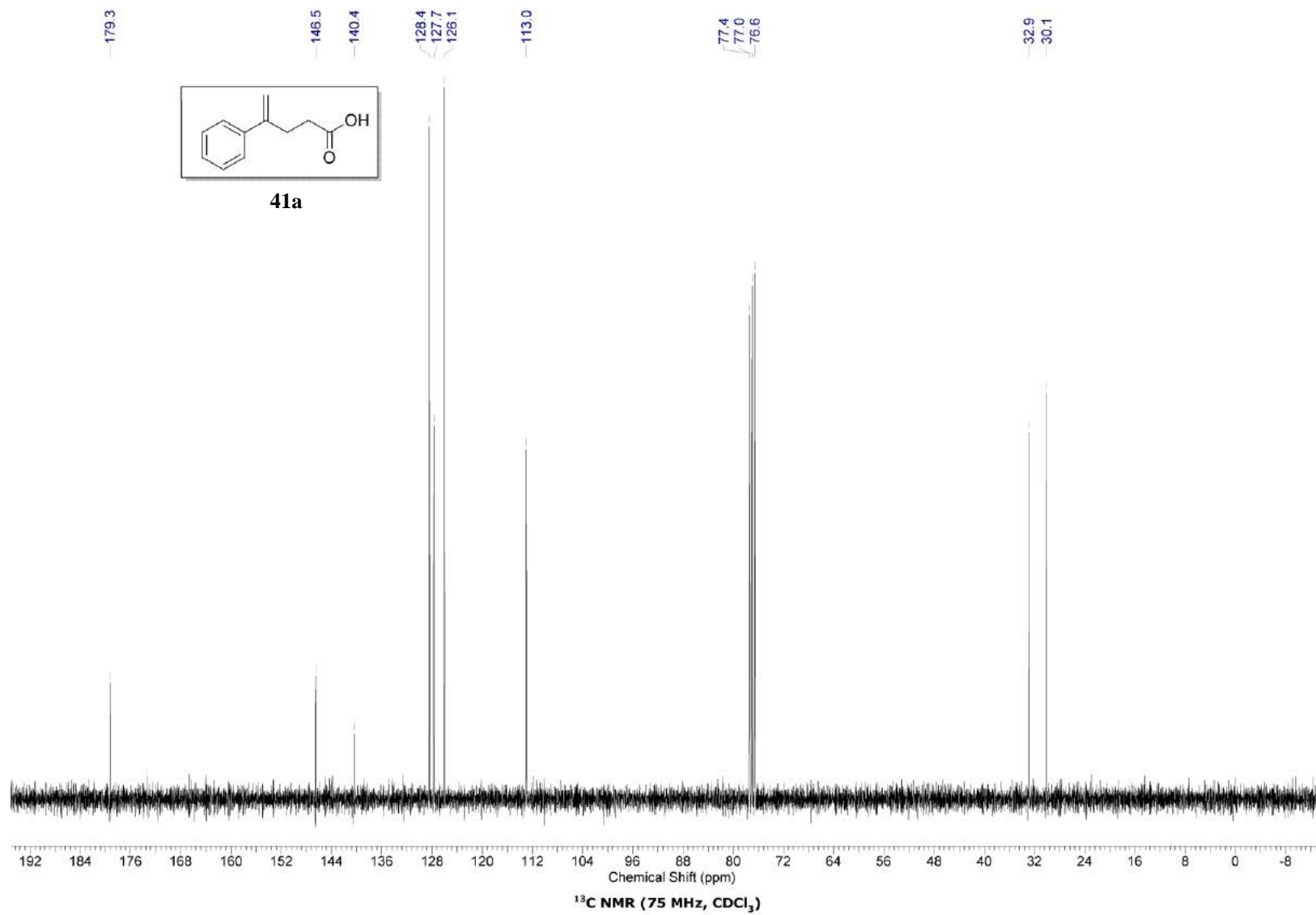


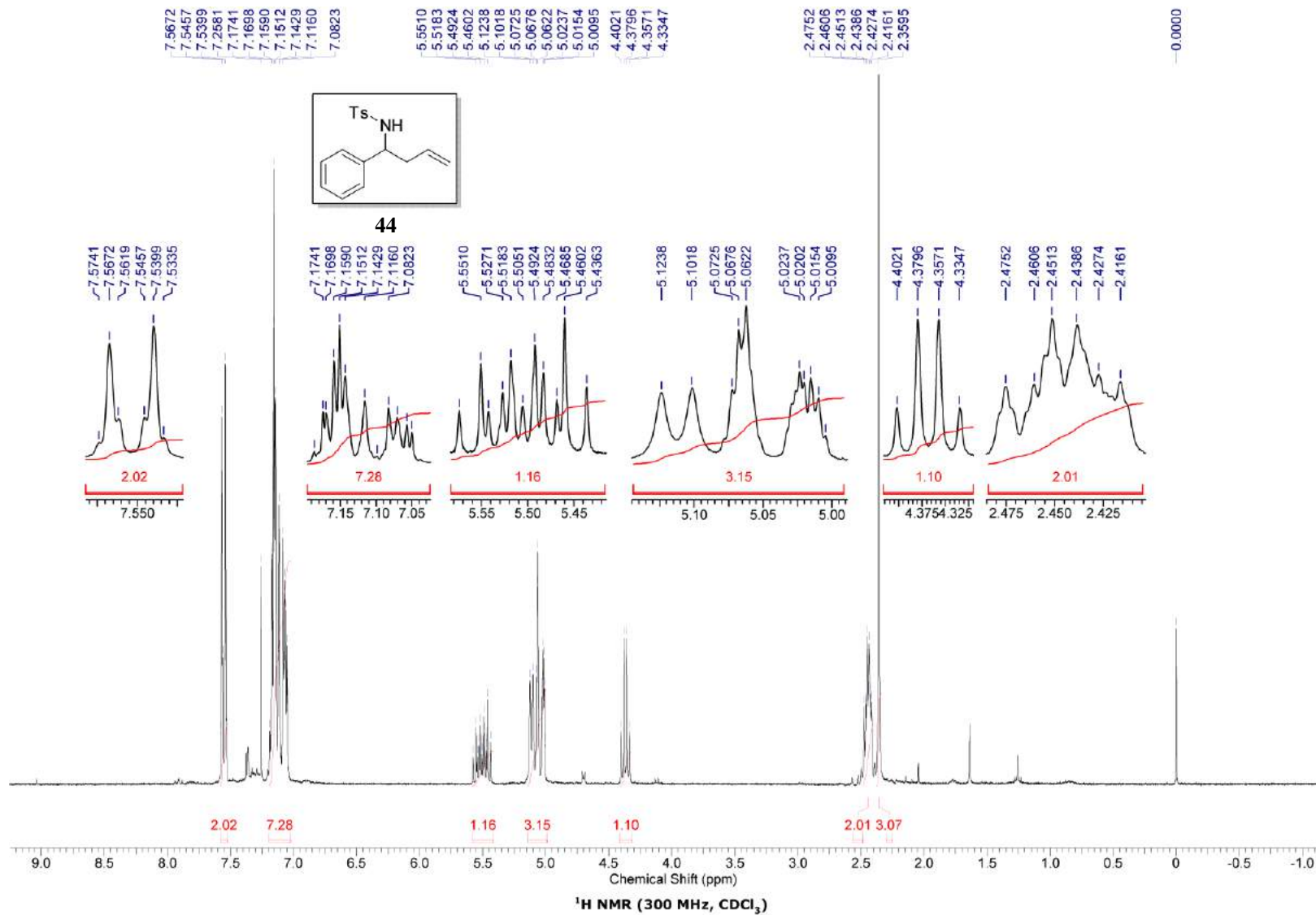


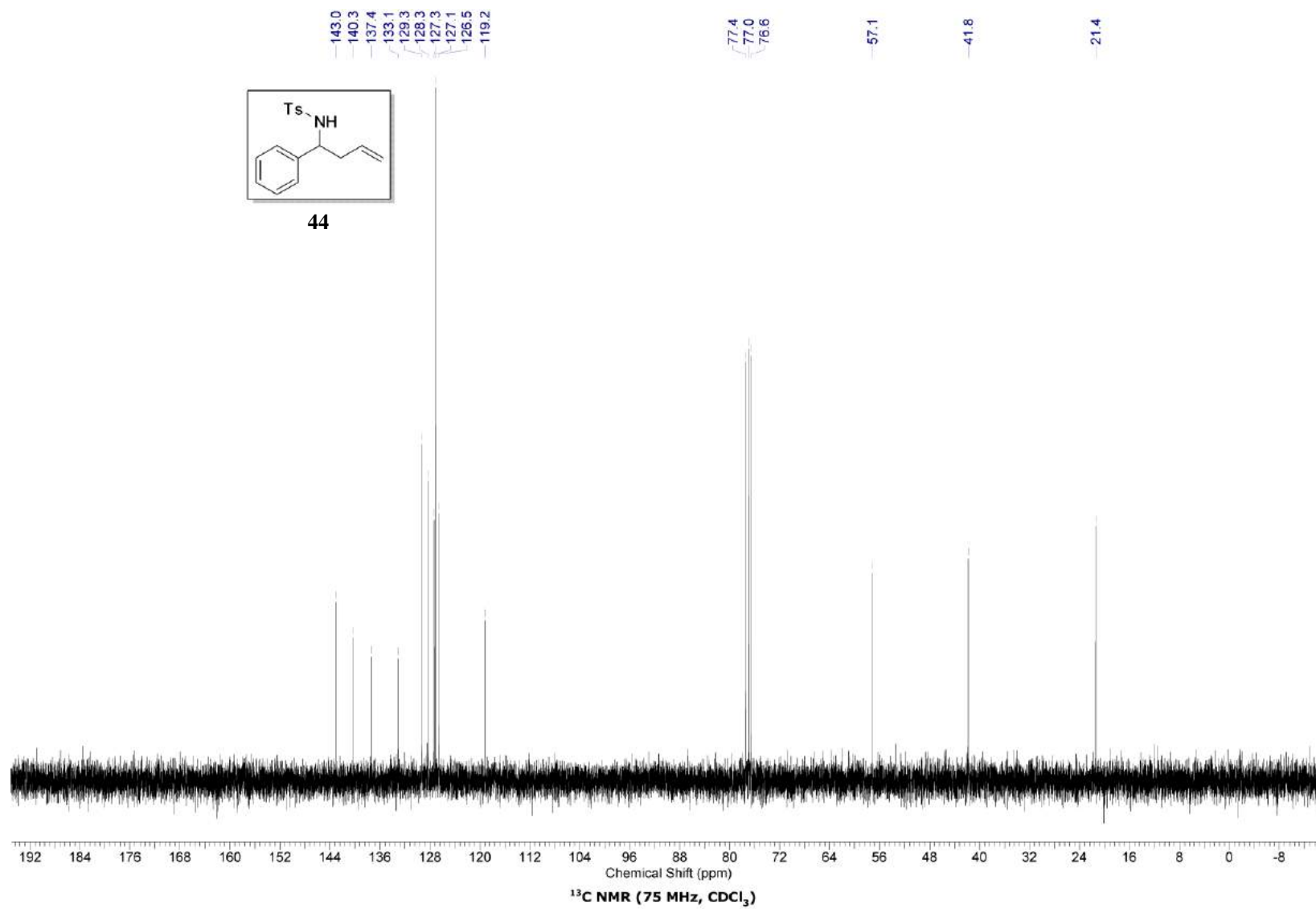


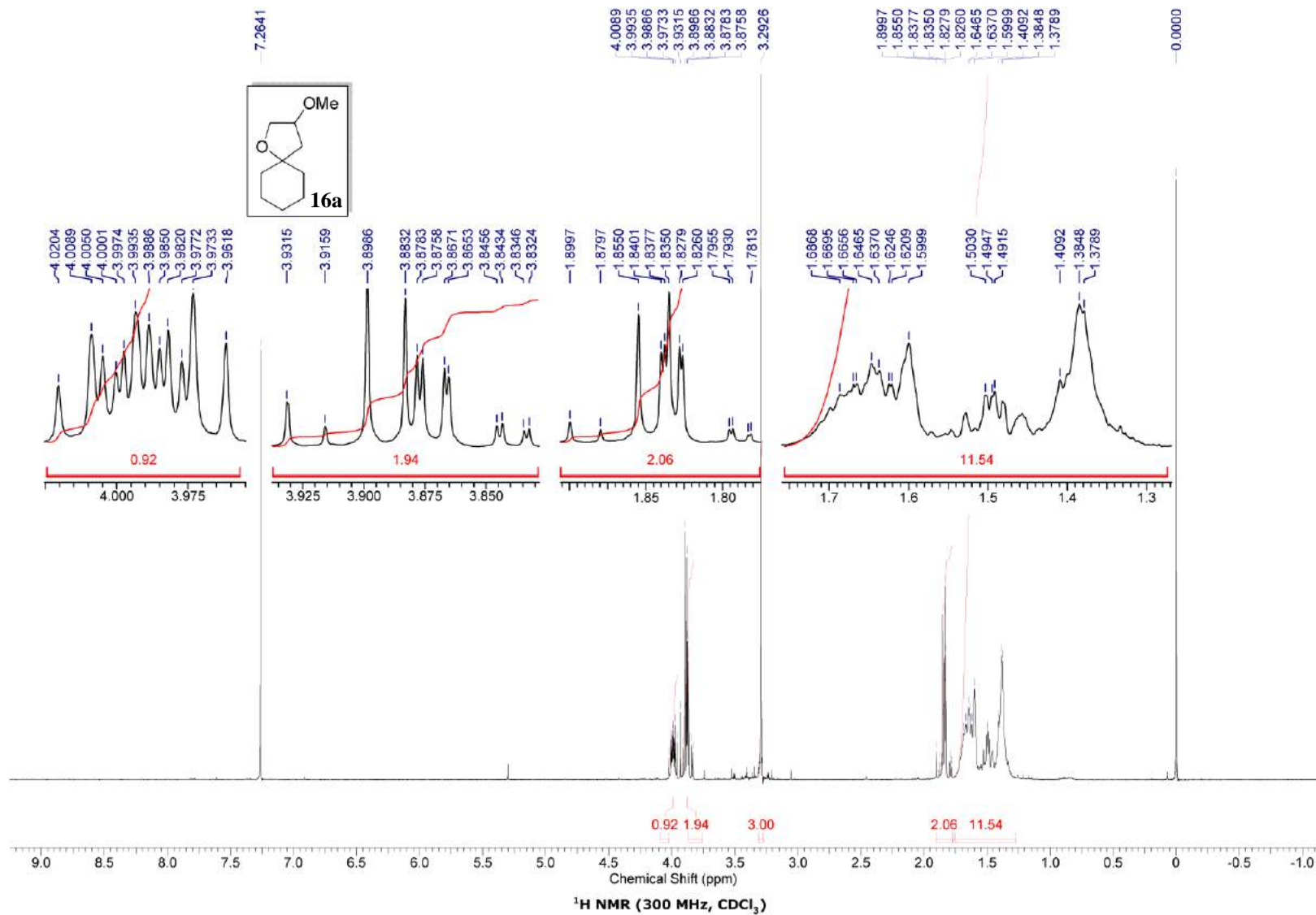


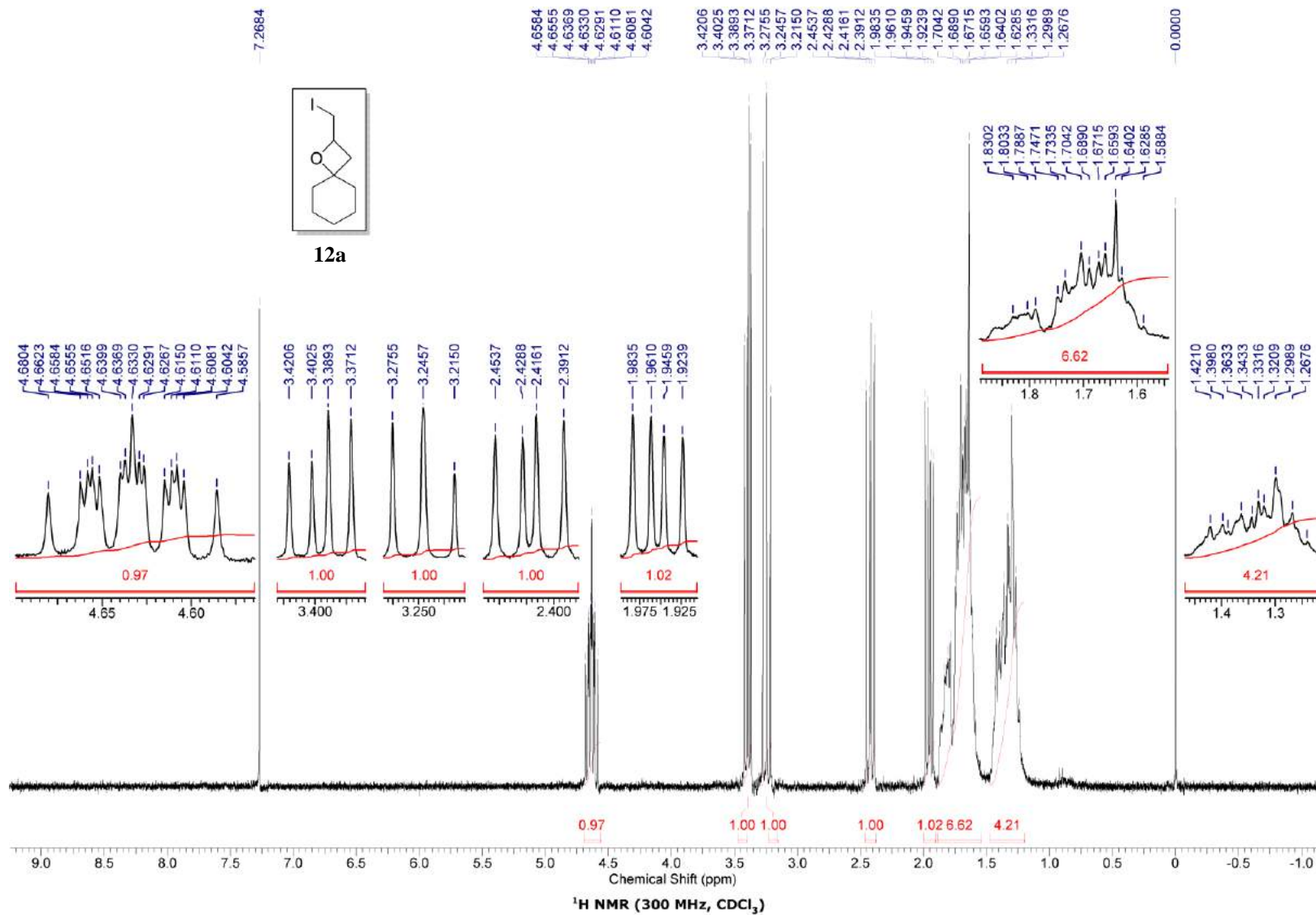


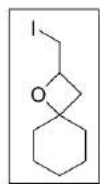




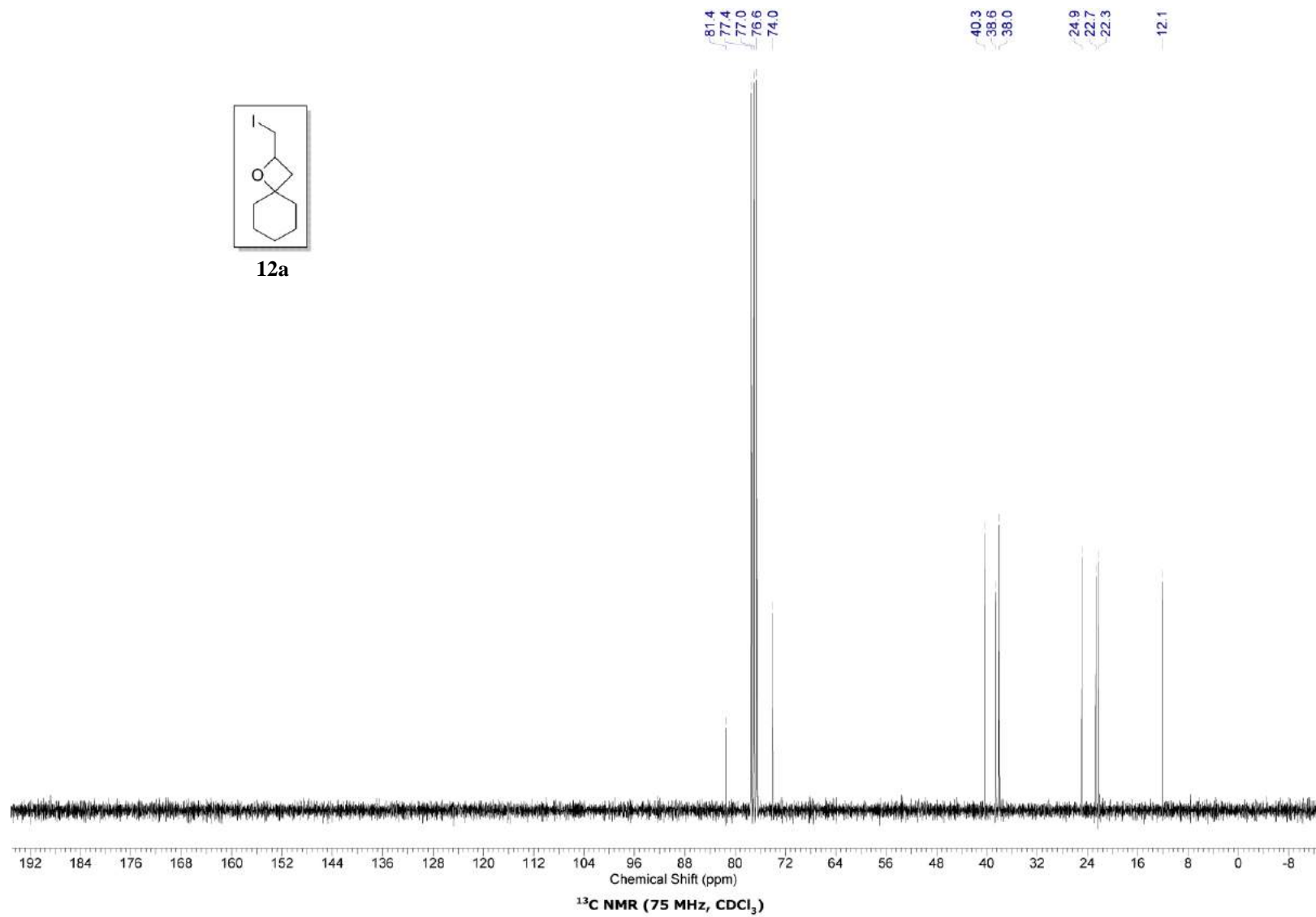


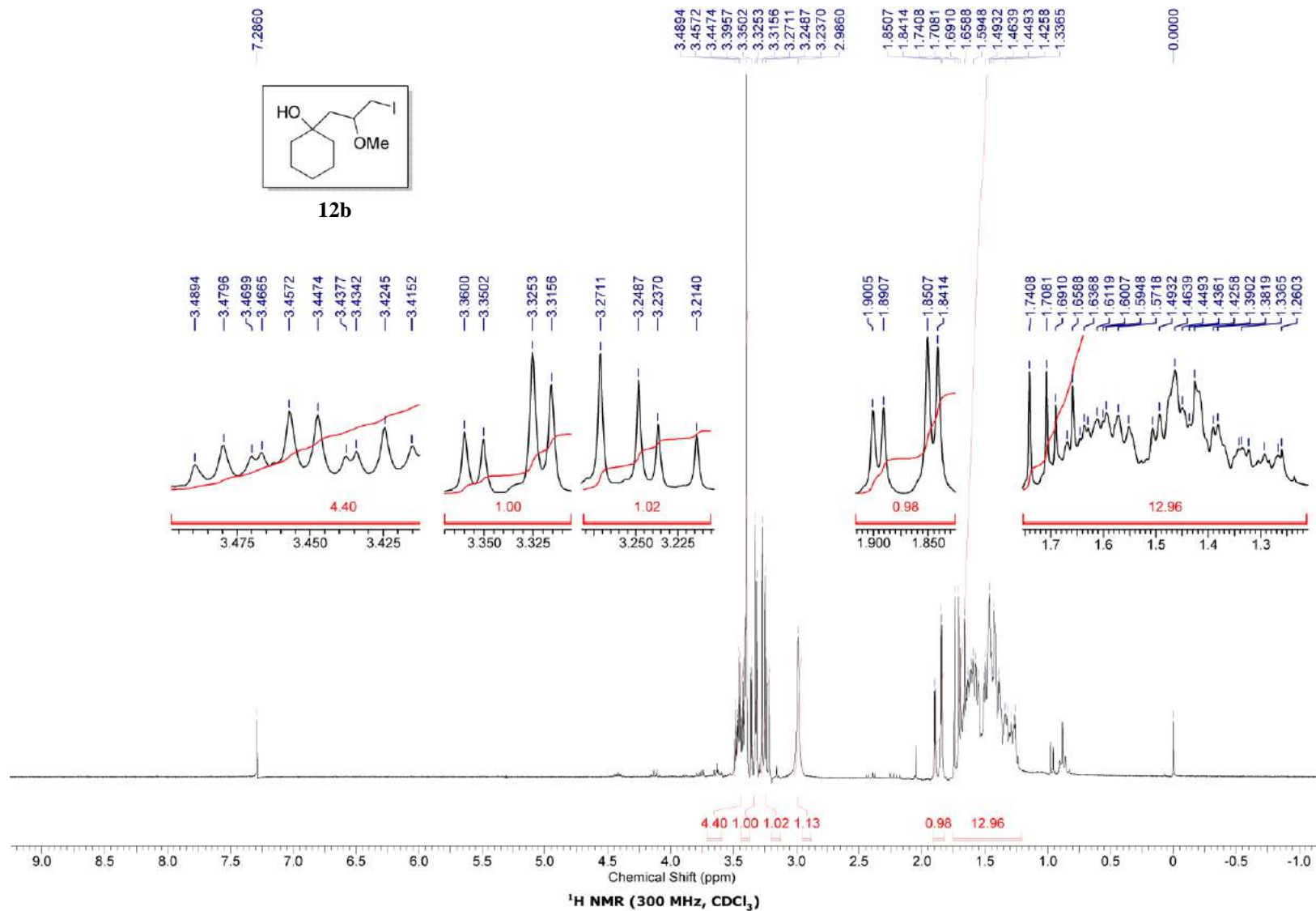


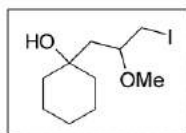




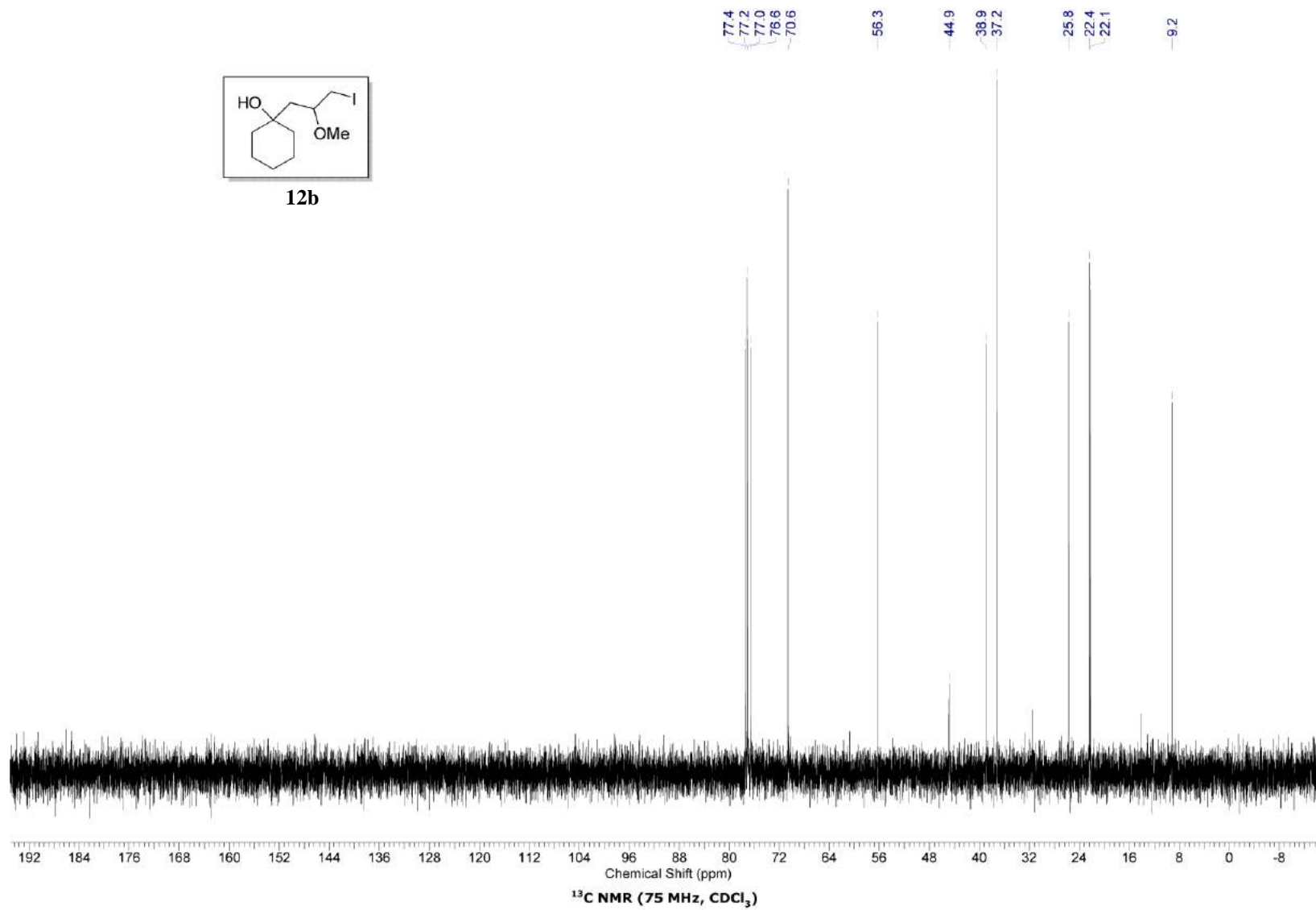
12a

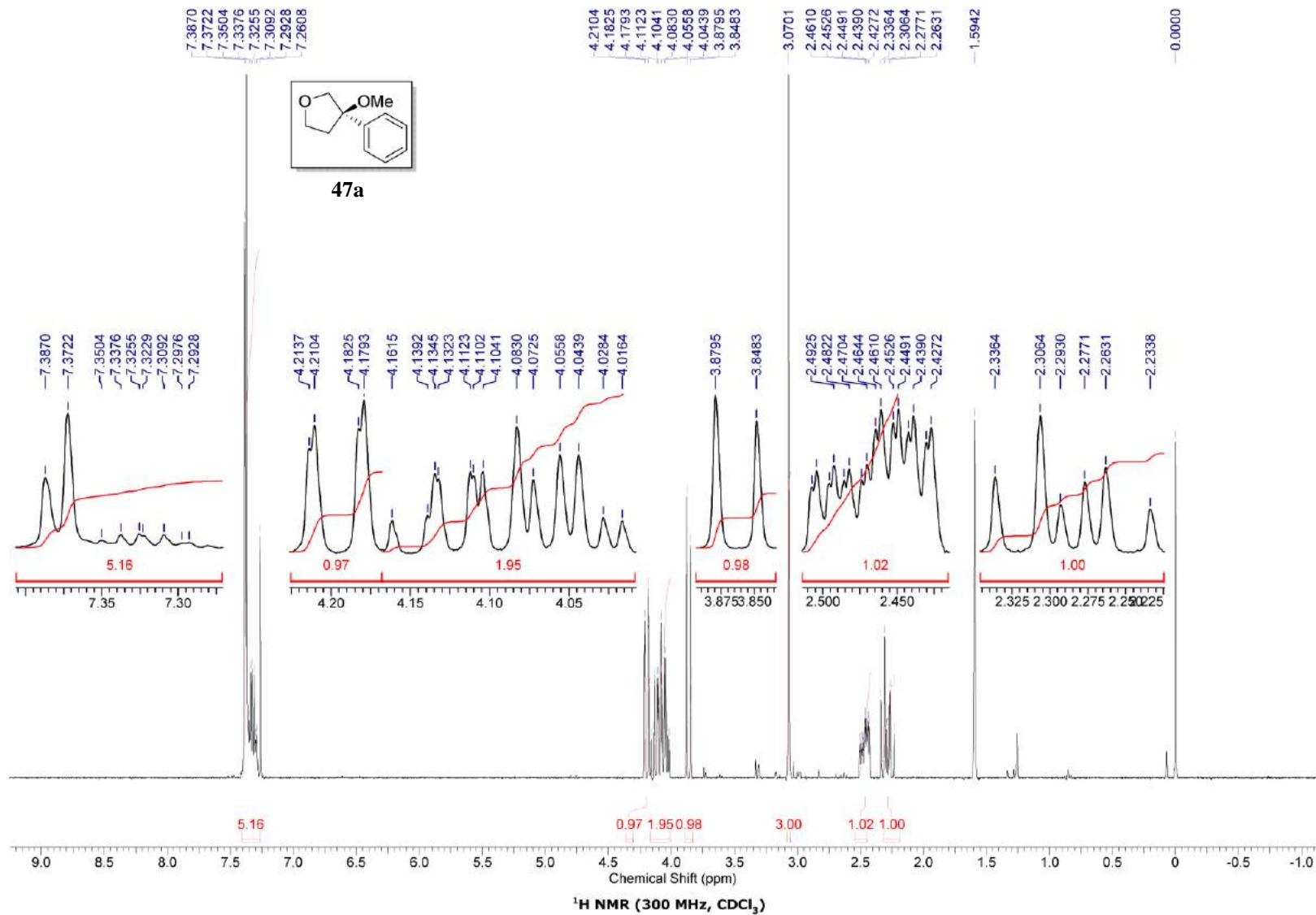


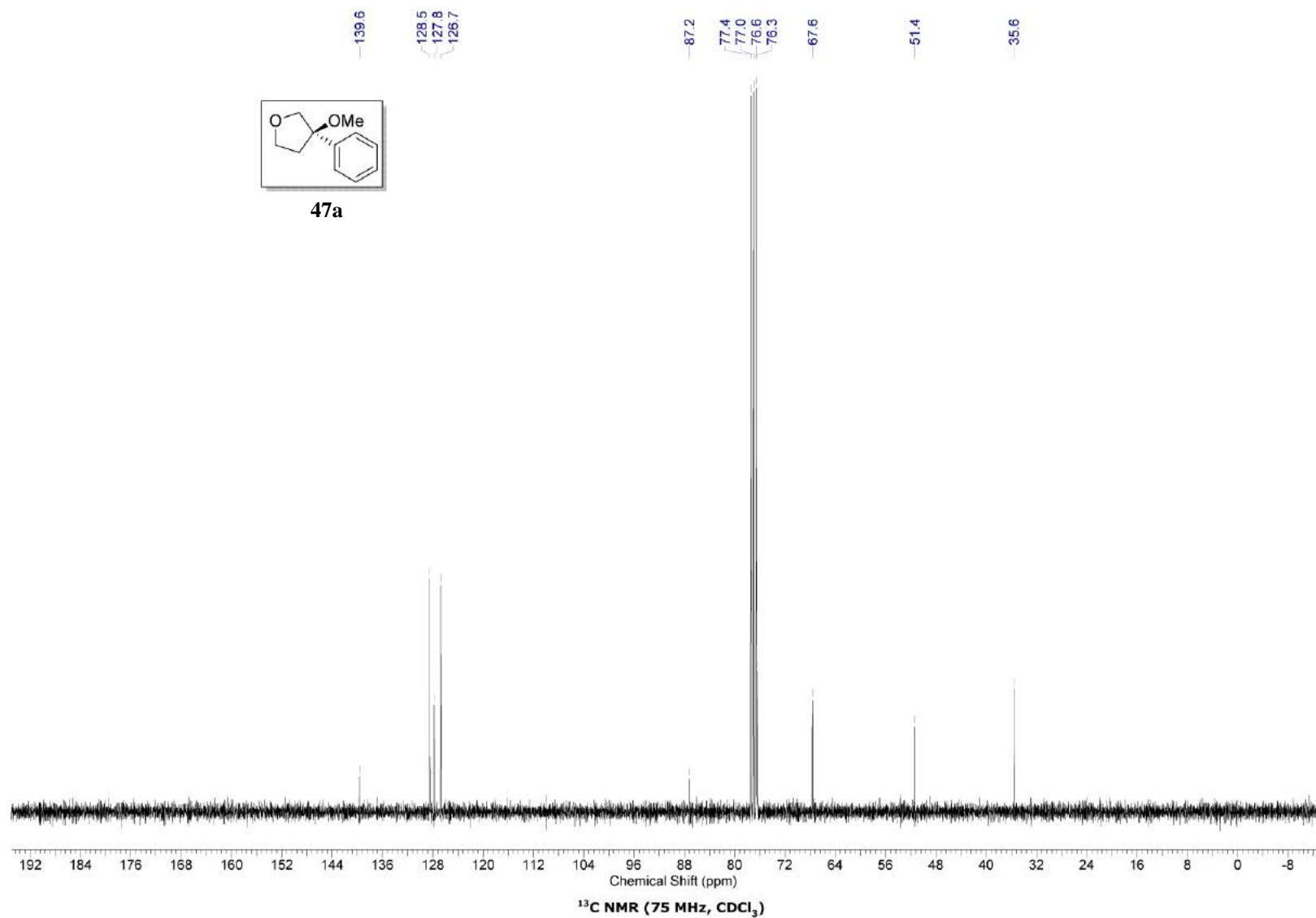


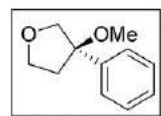


12b

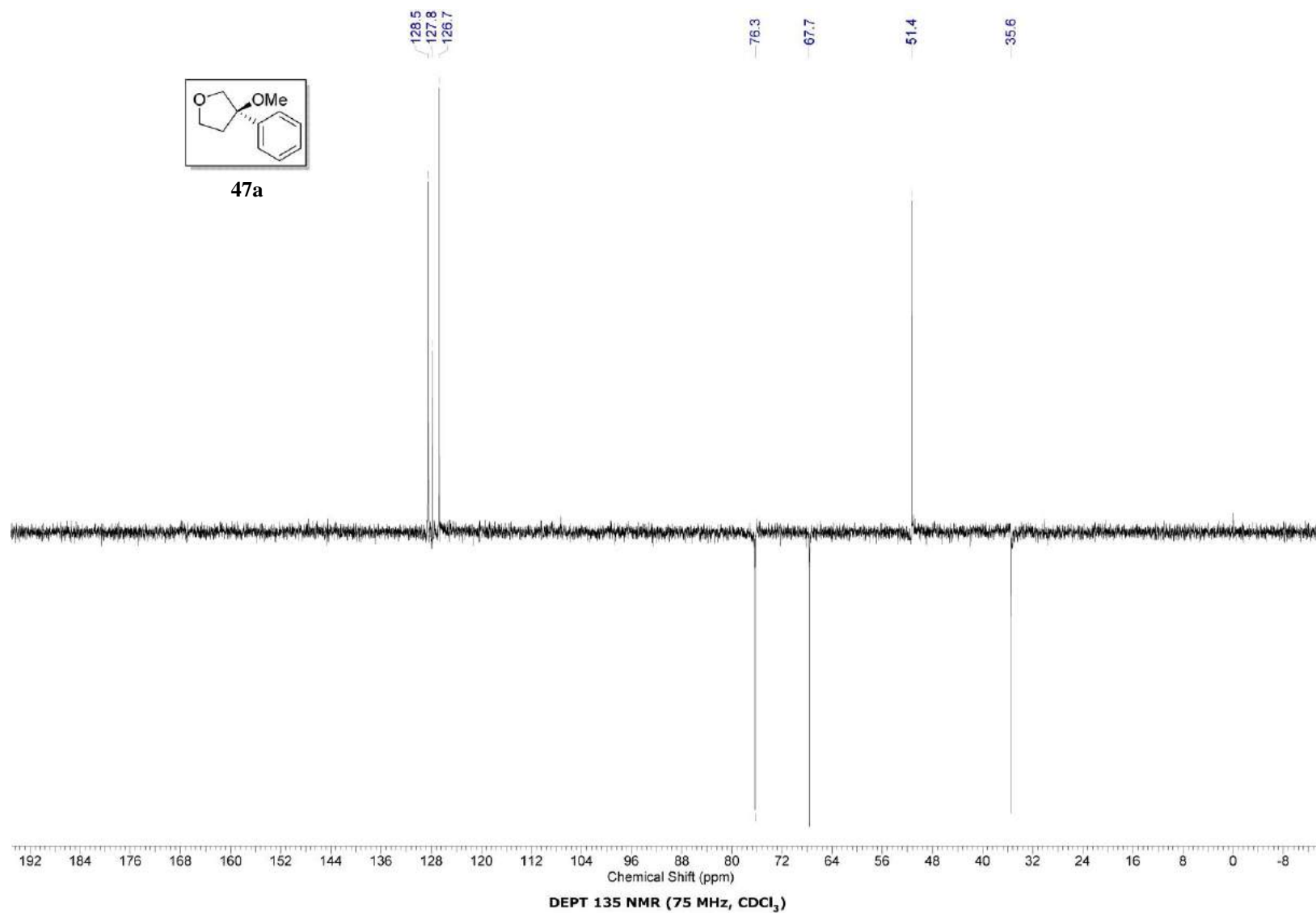


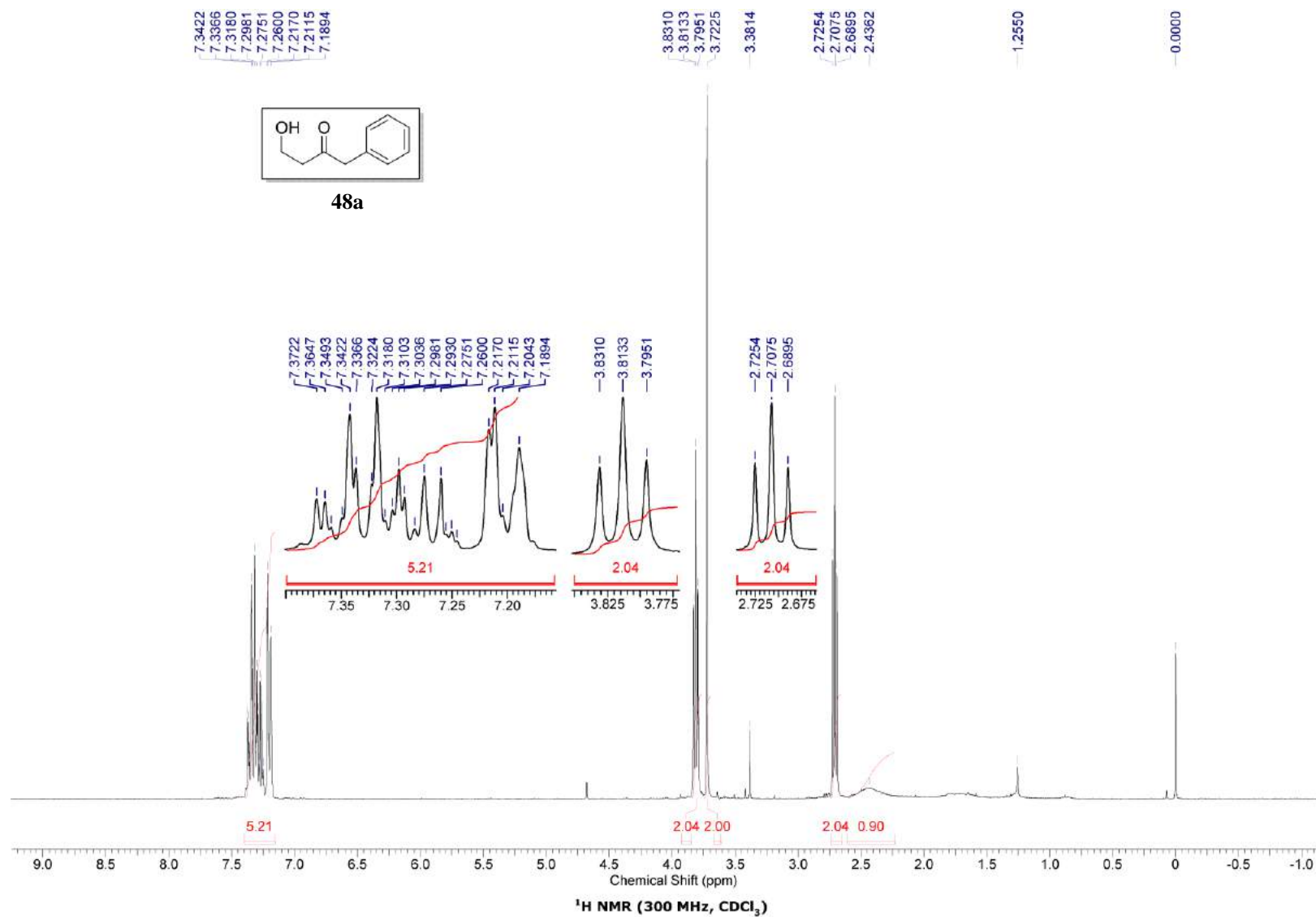


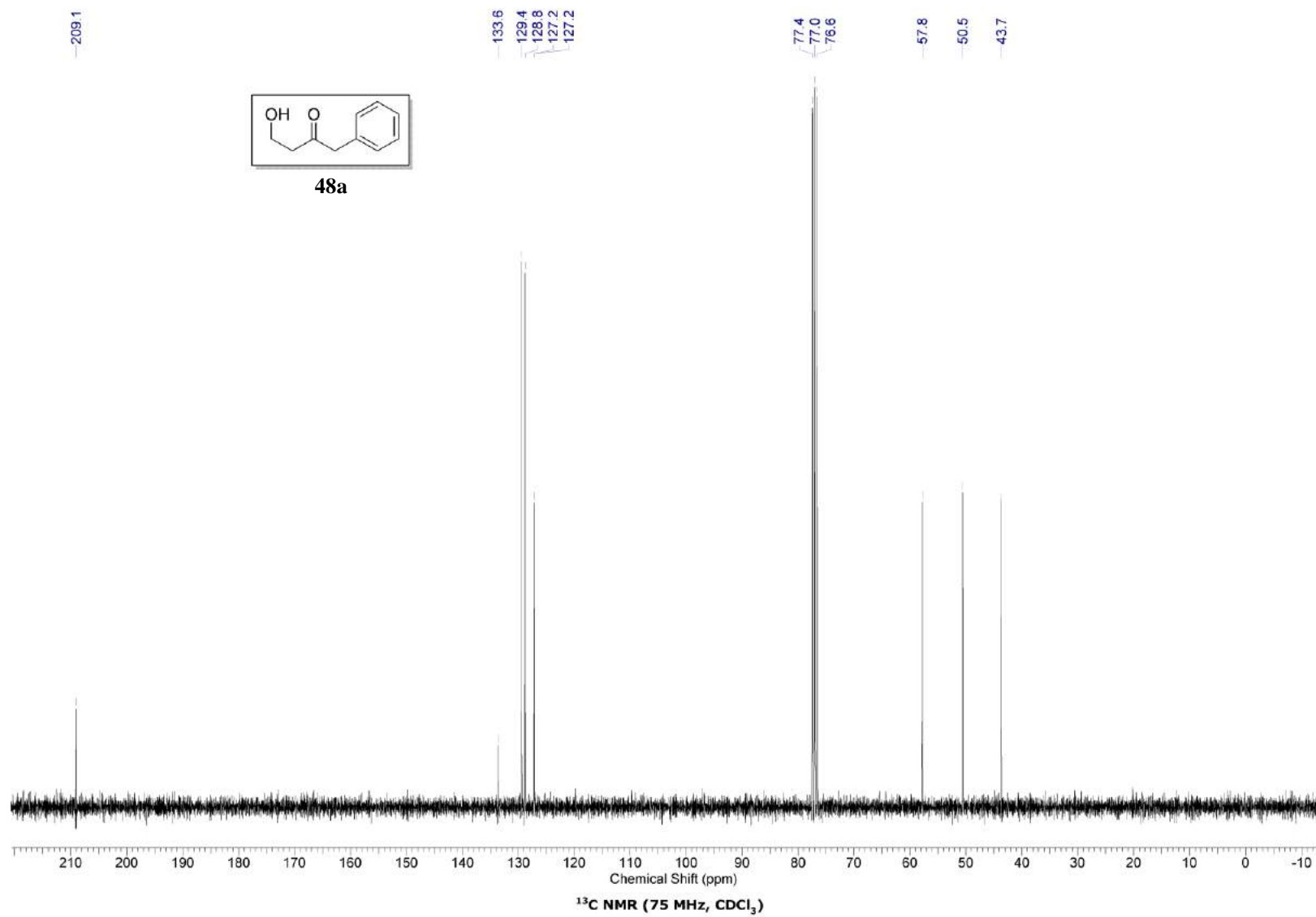


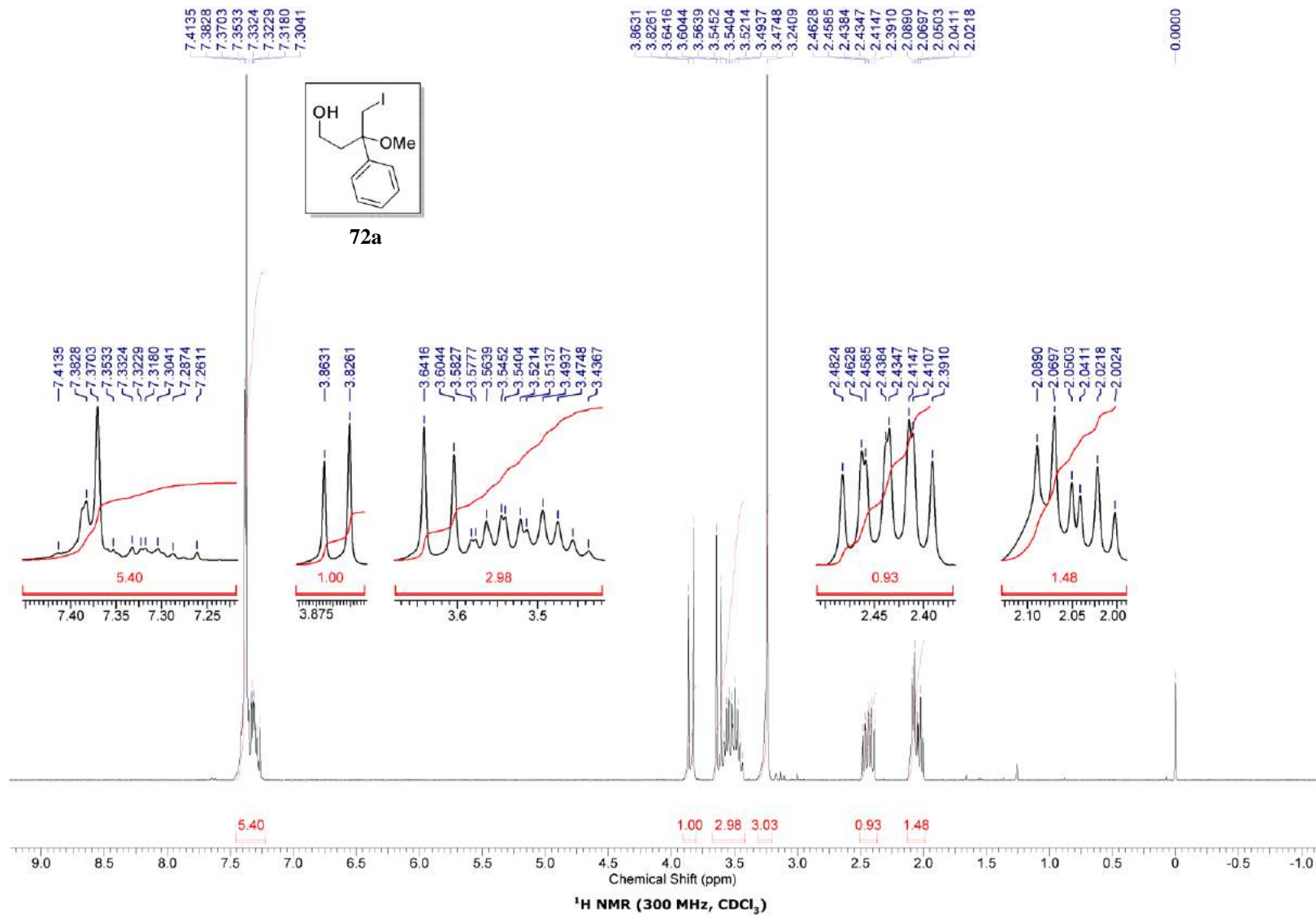


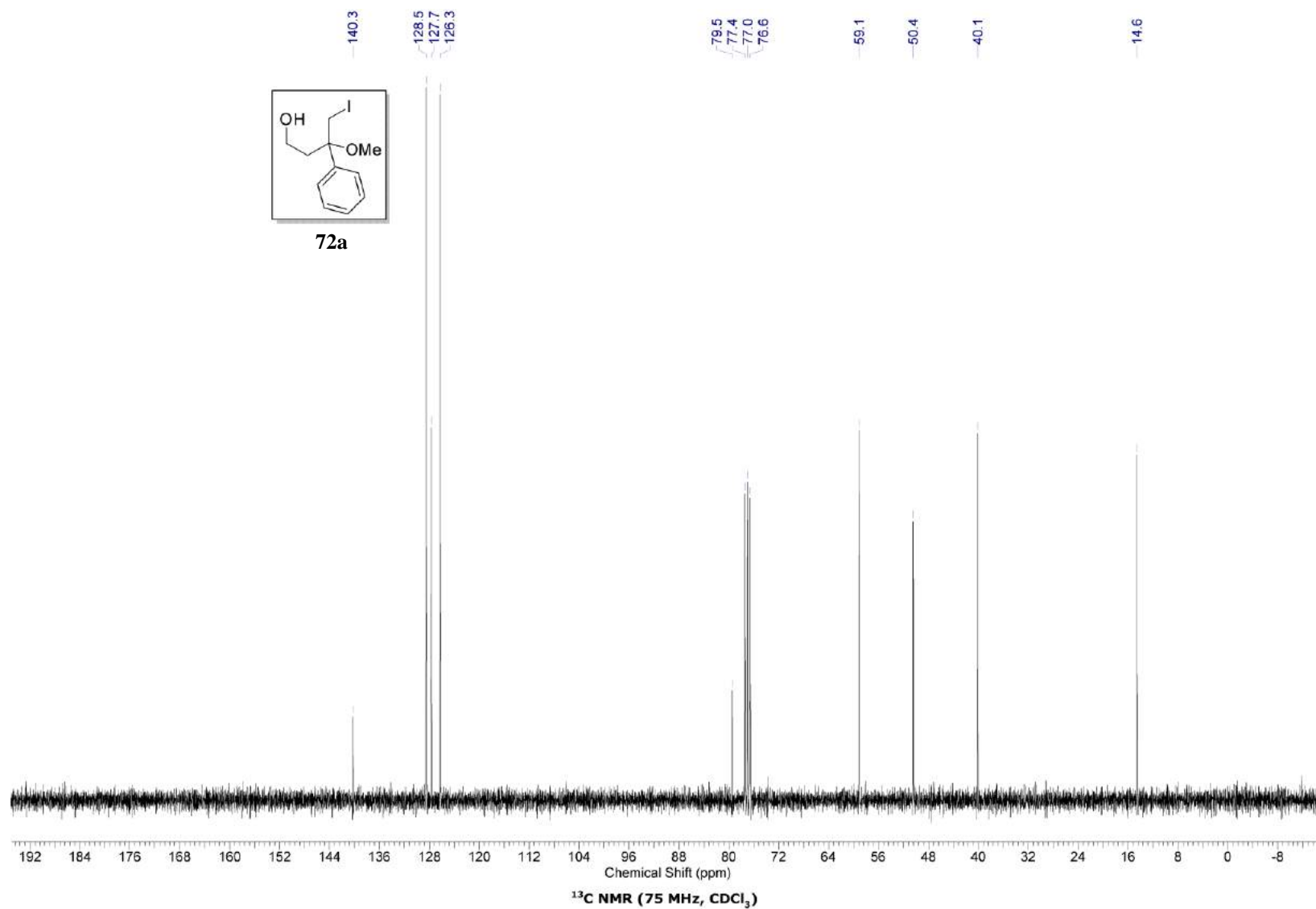
47a

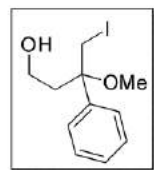




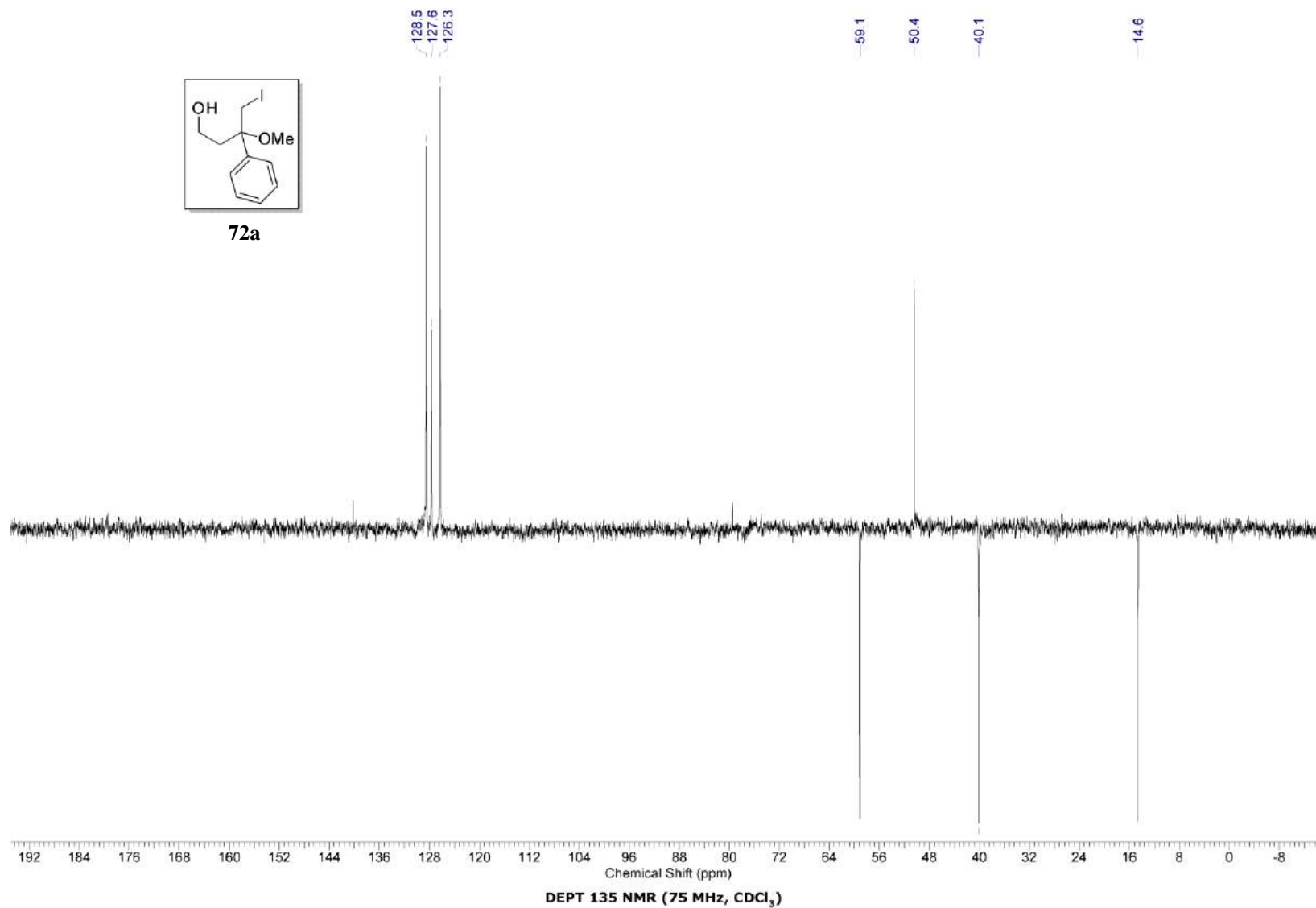


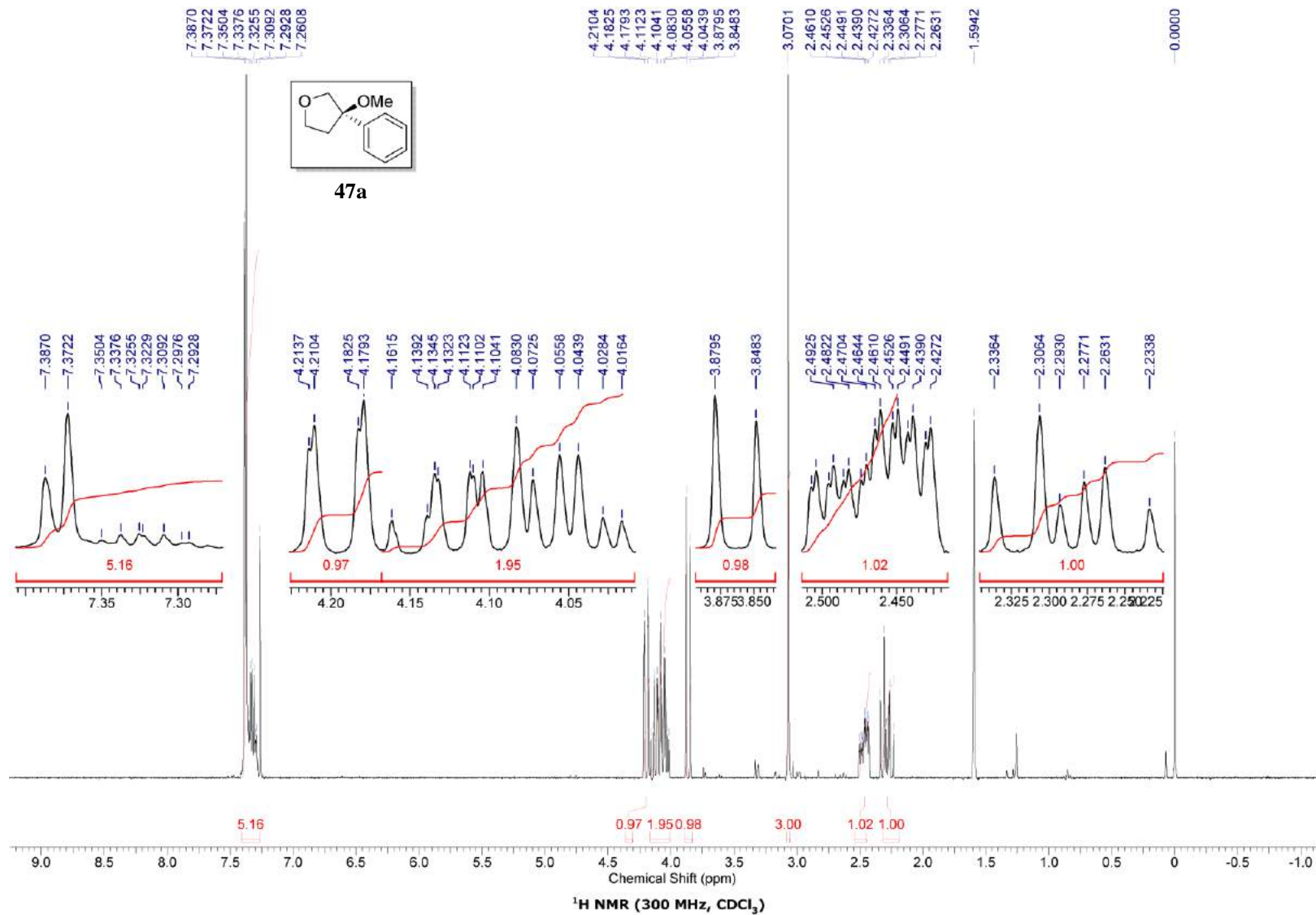


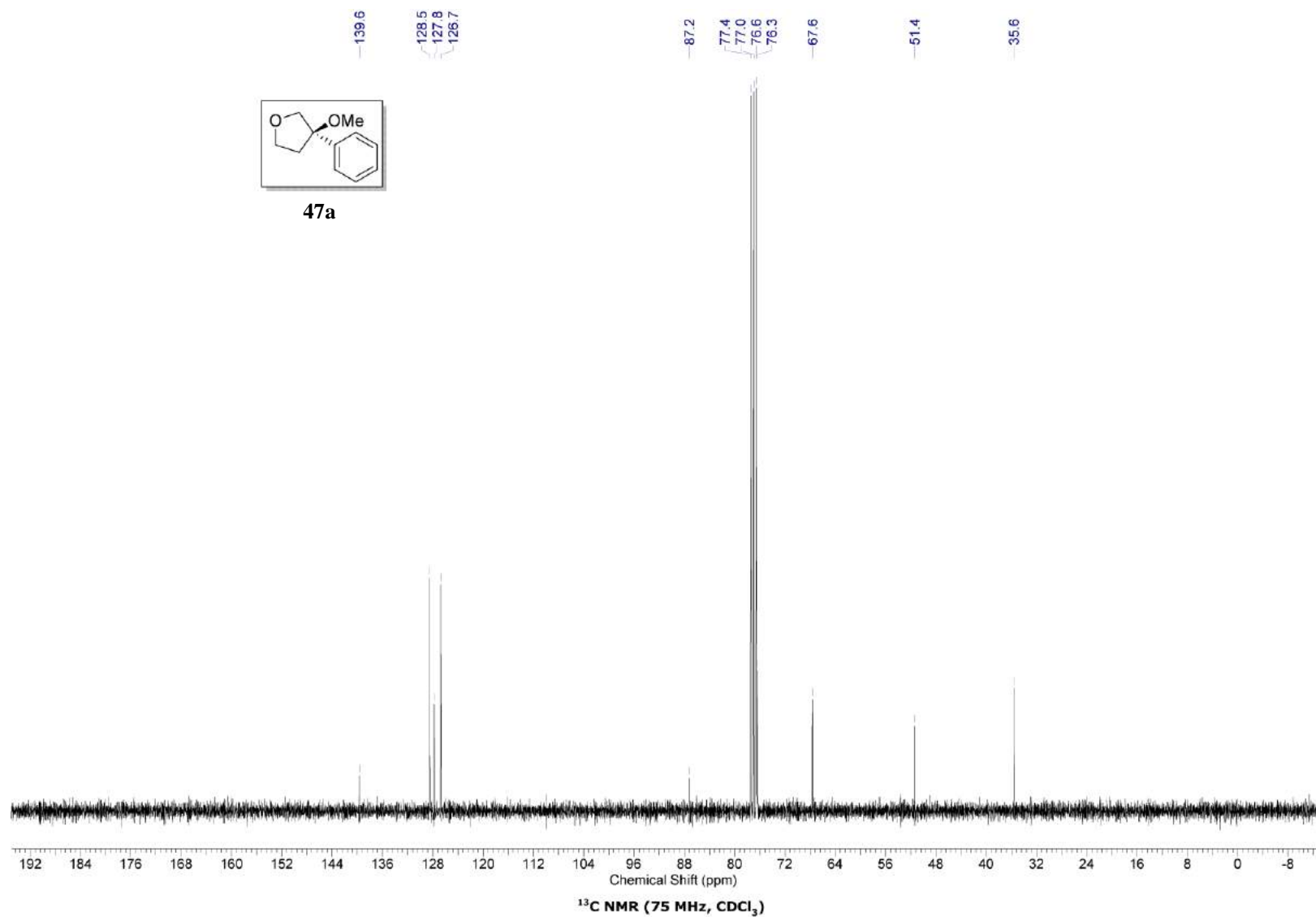


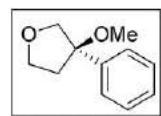


72a

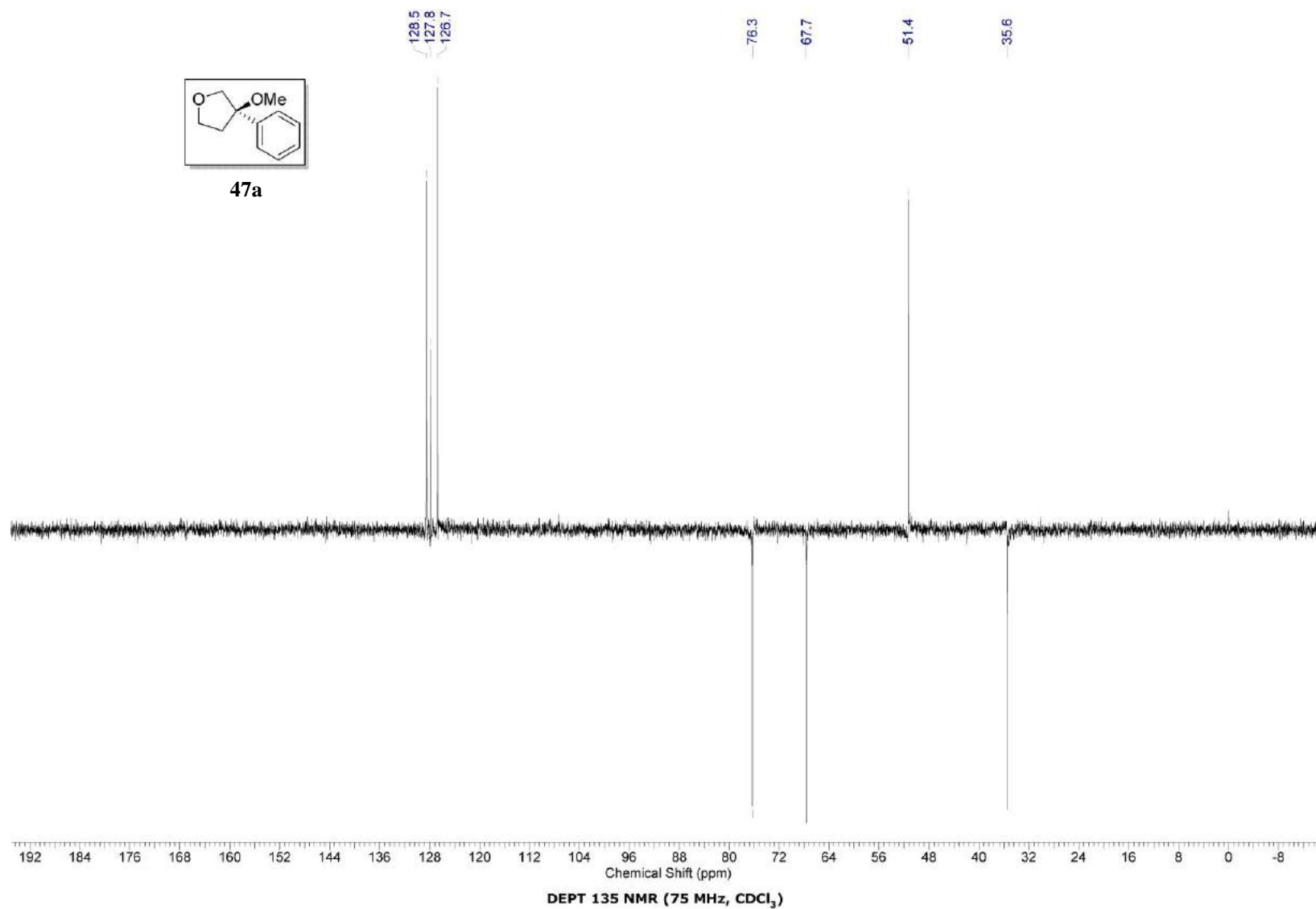


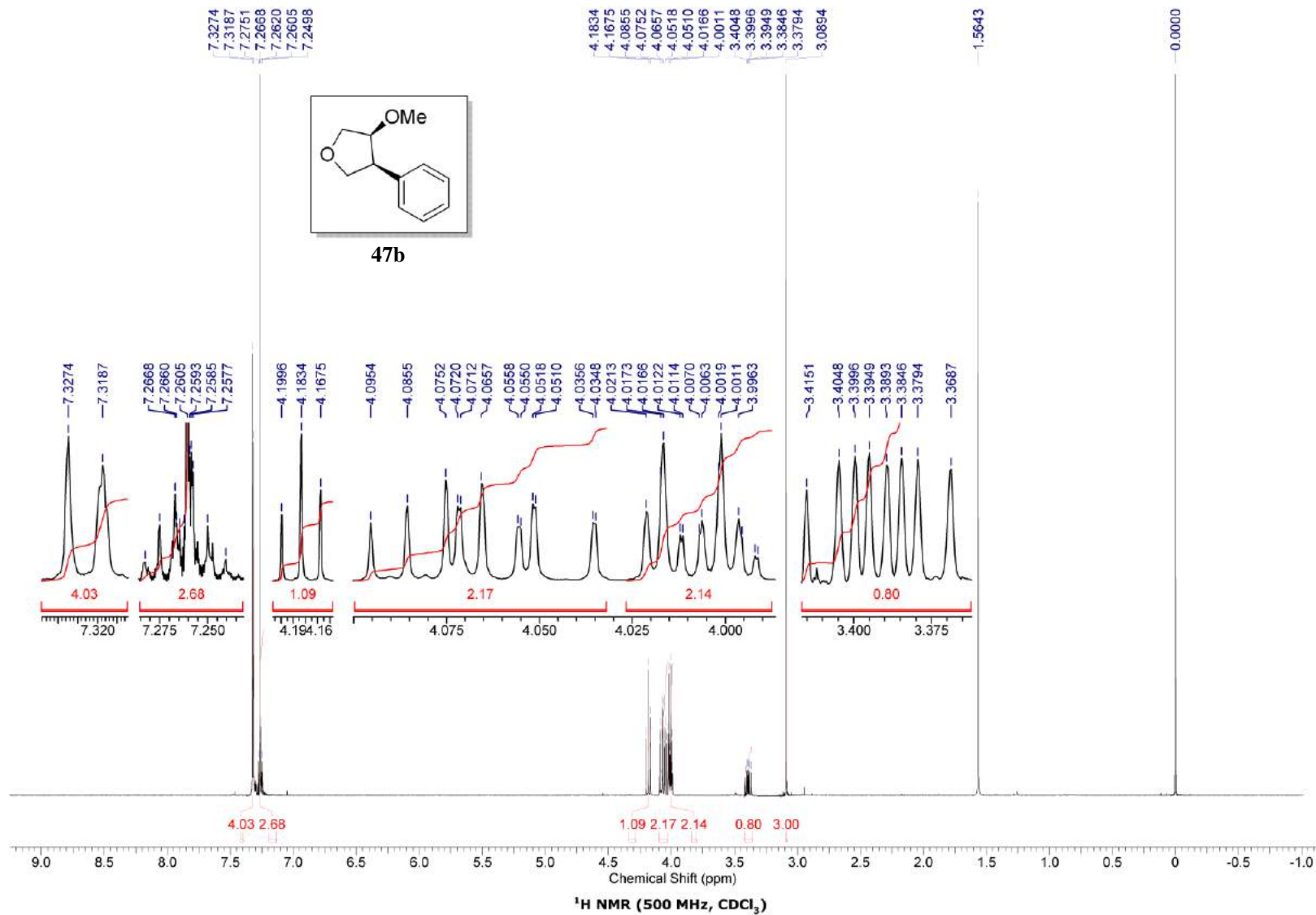


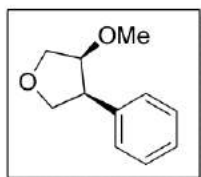




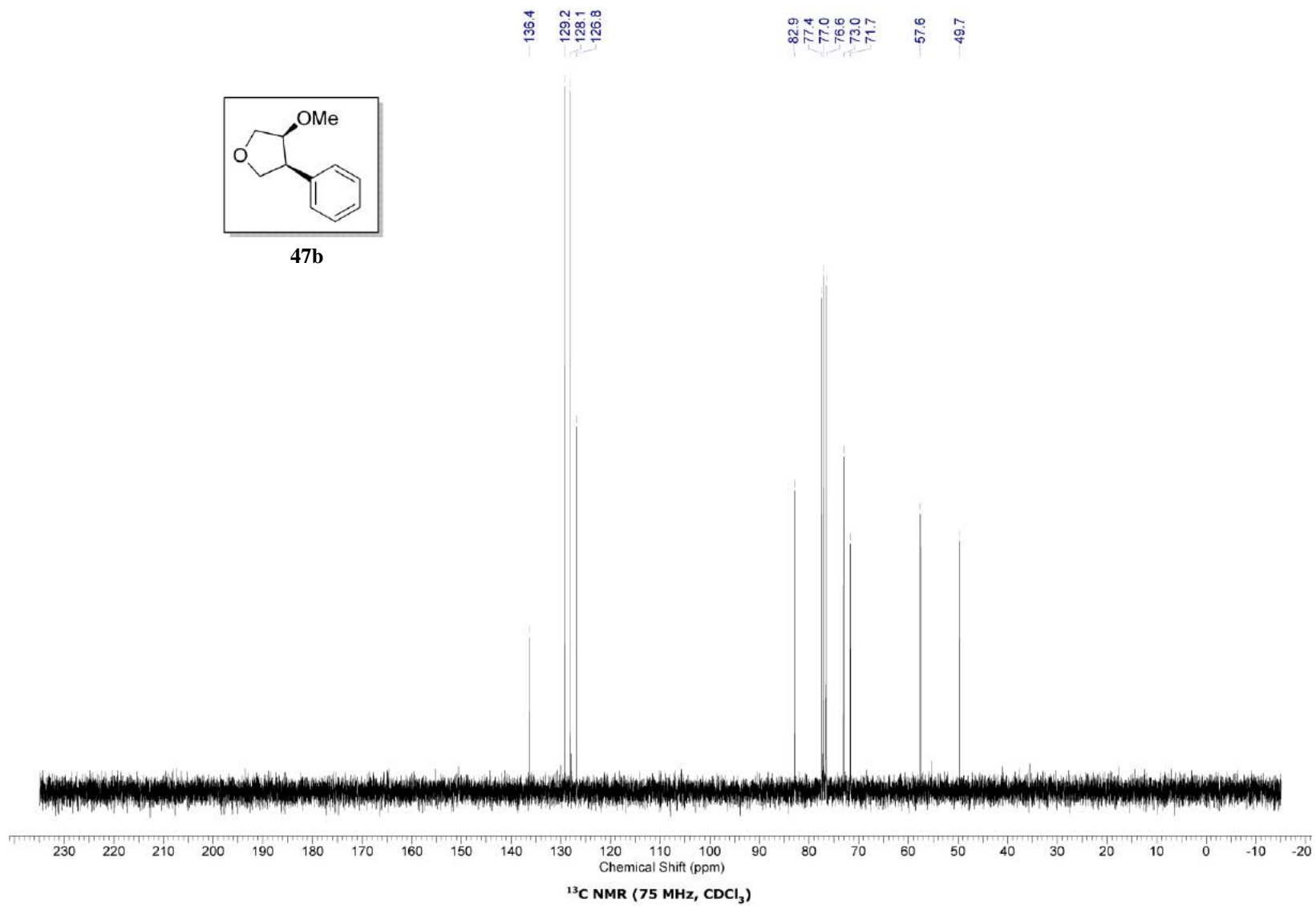
47a

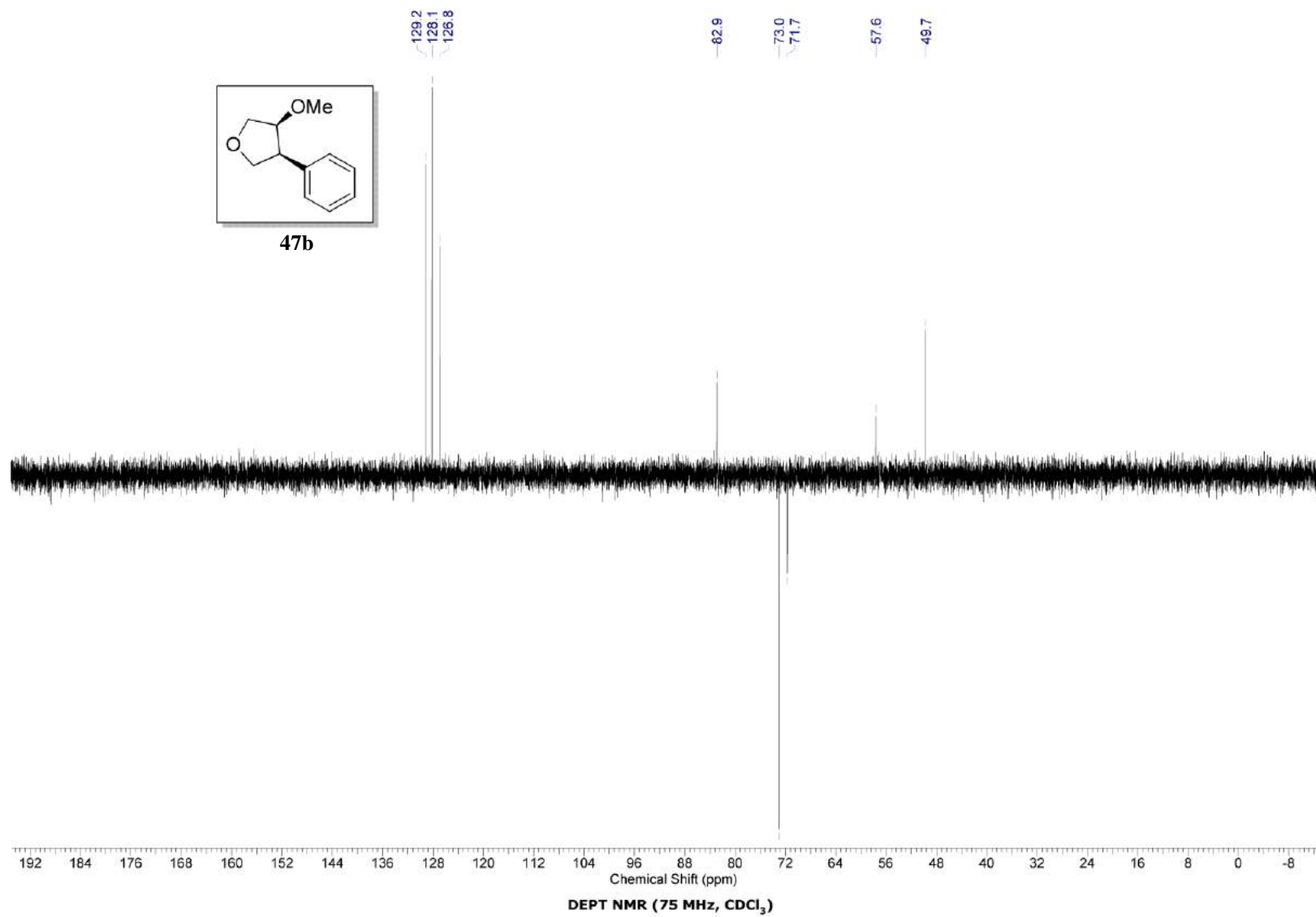


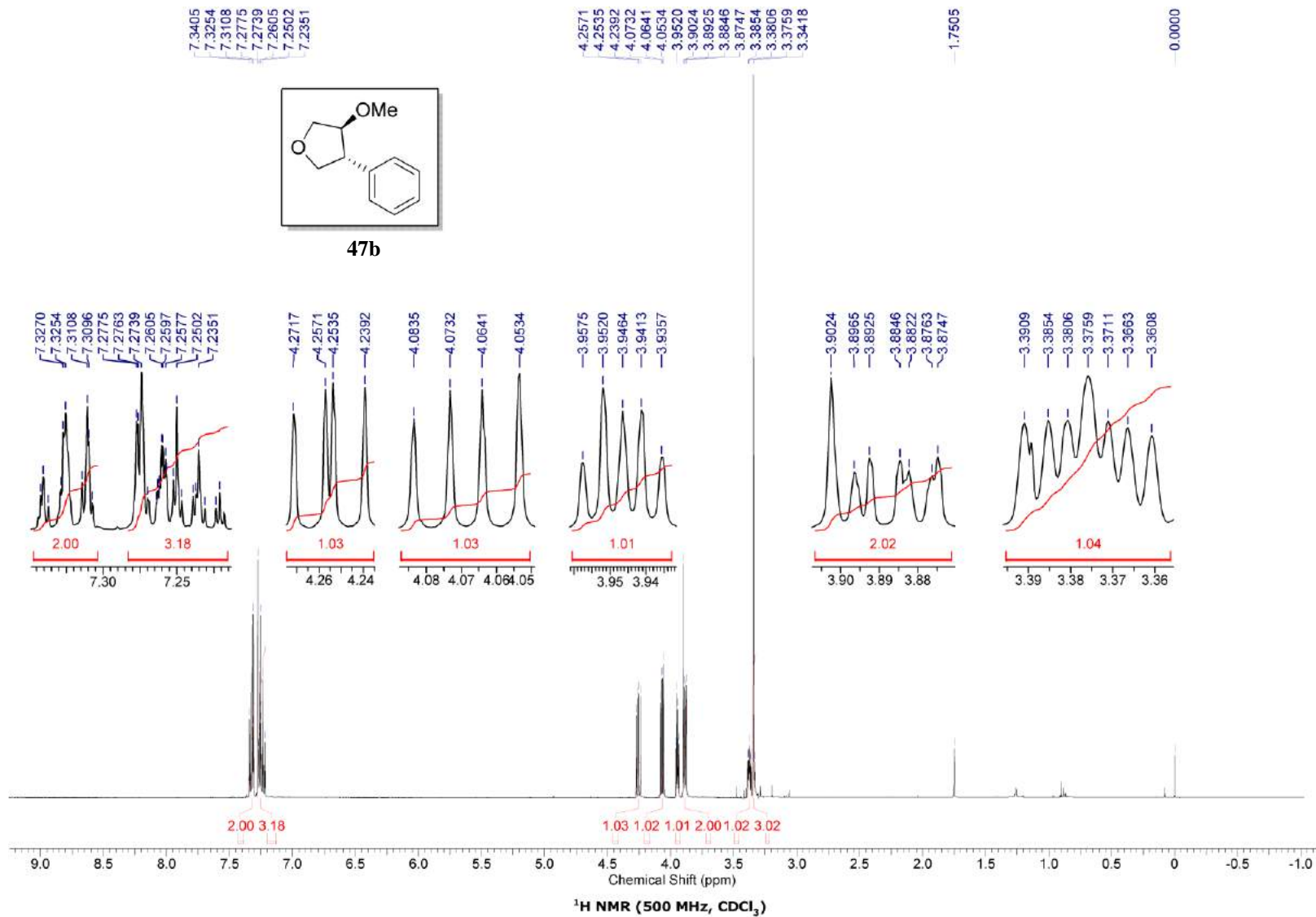


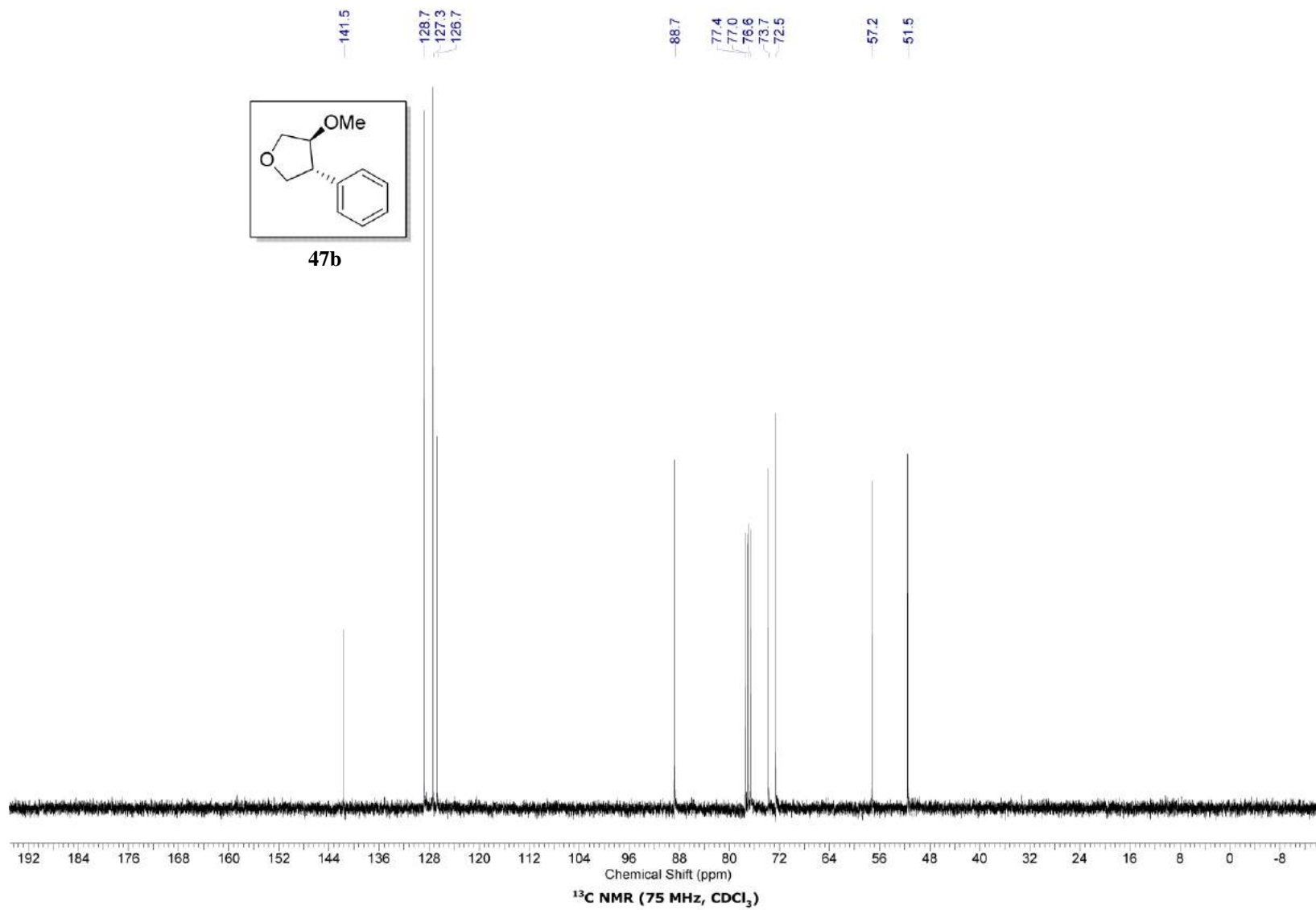


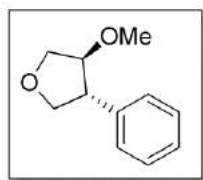
47b



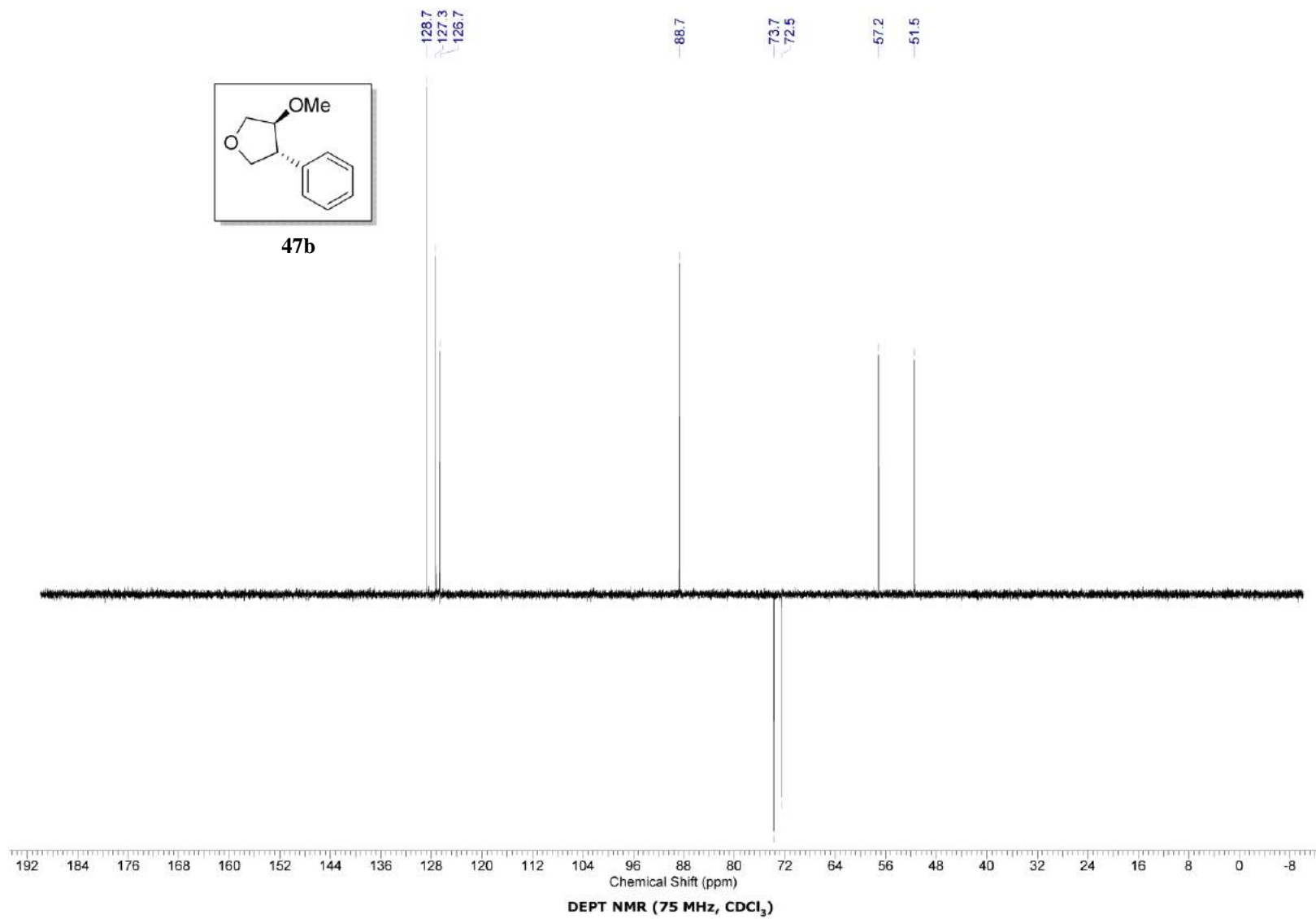


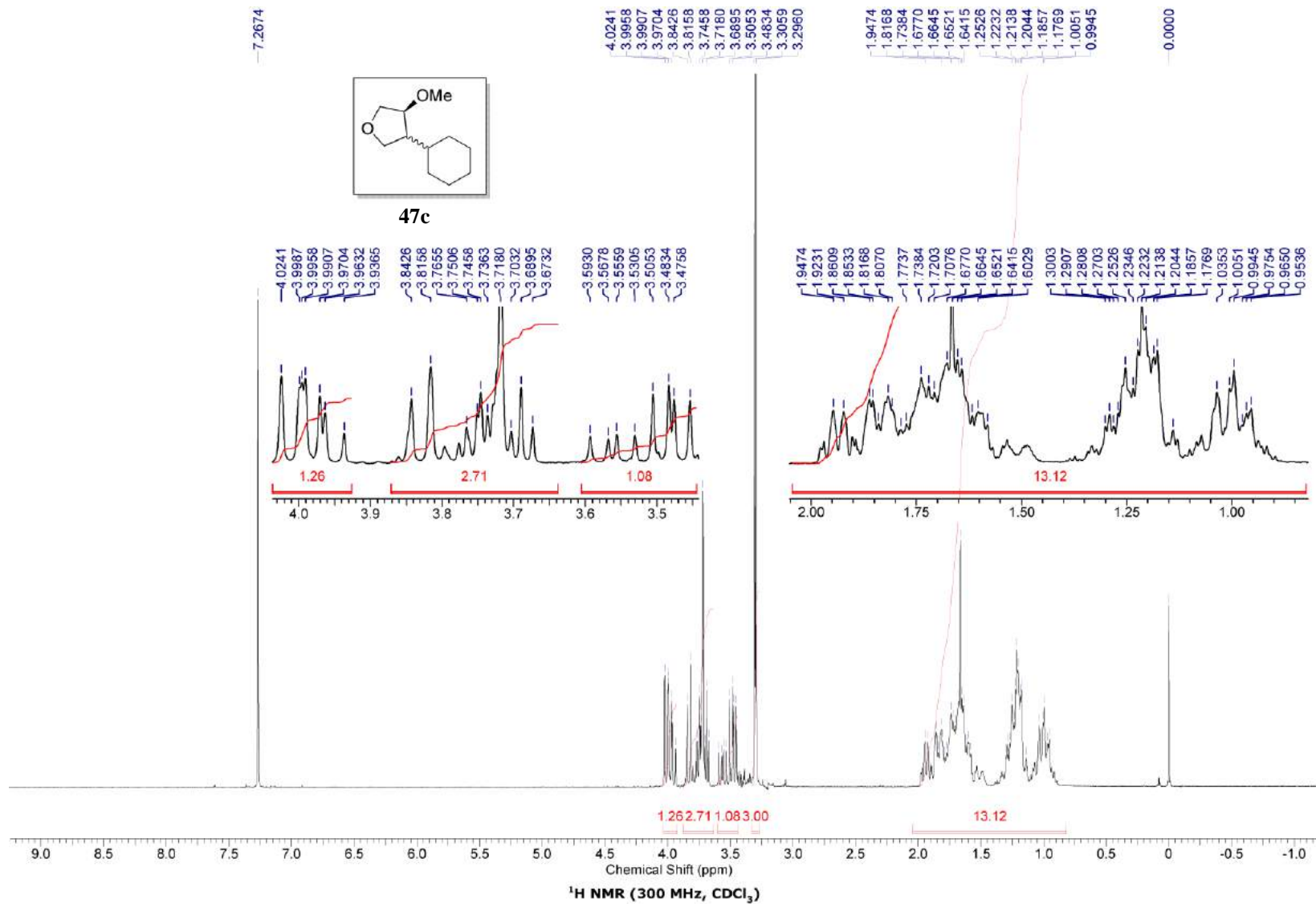


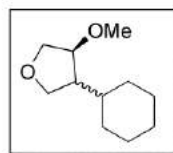




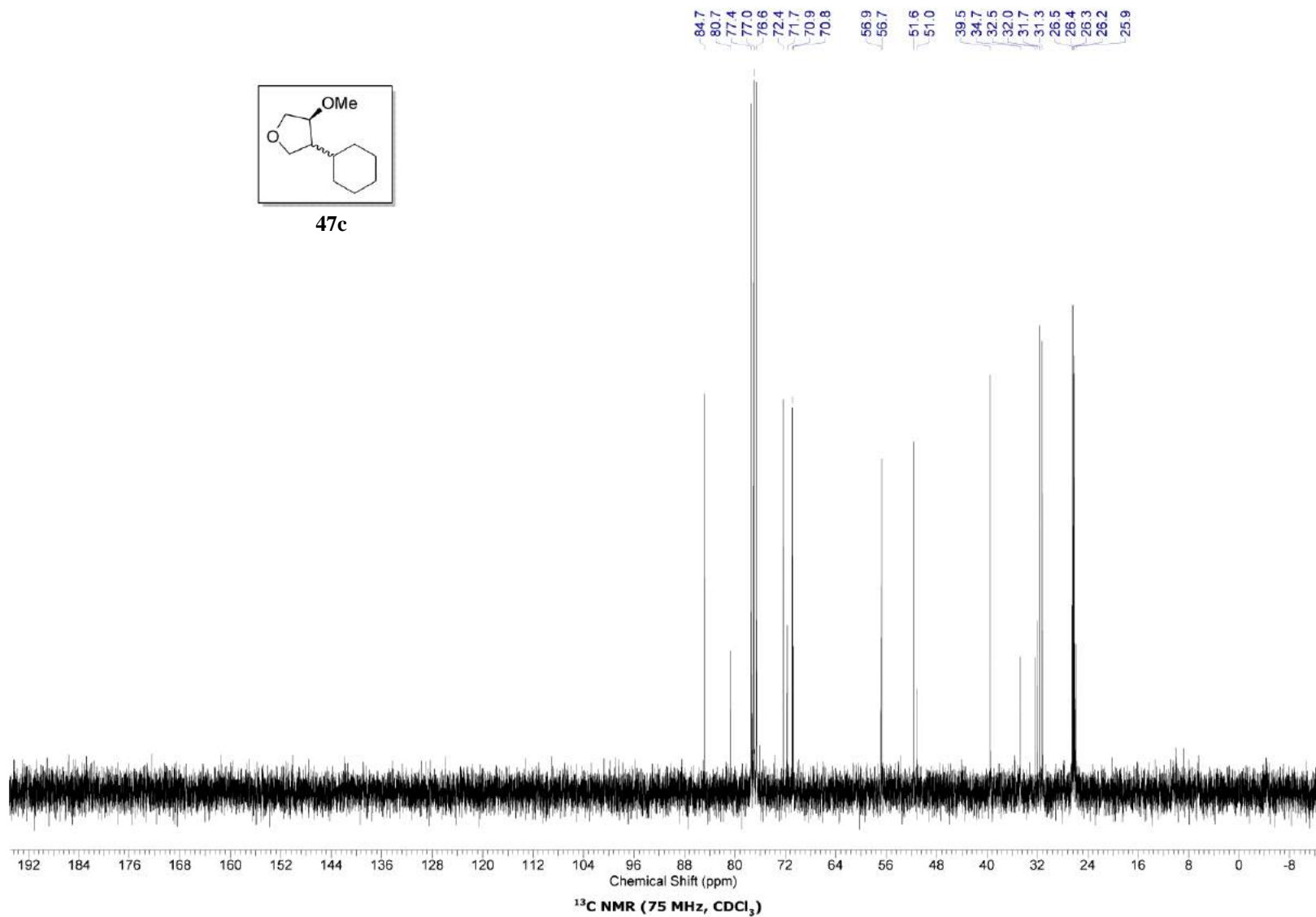
47b

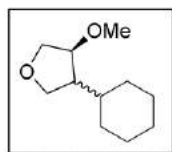




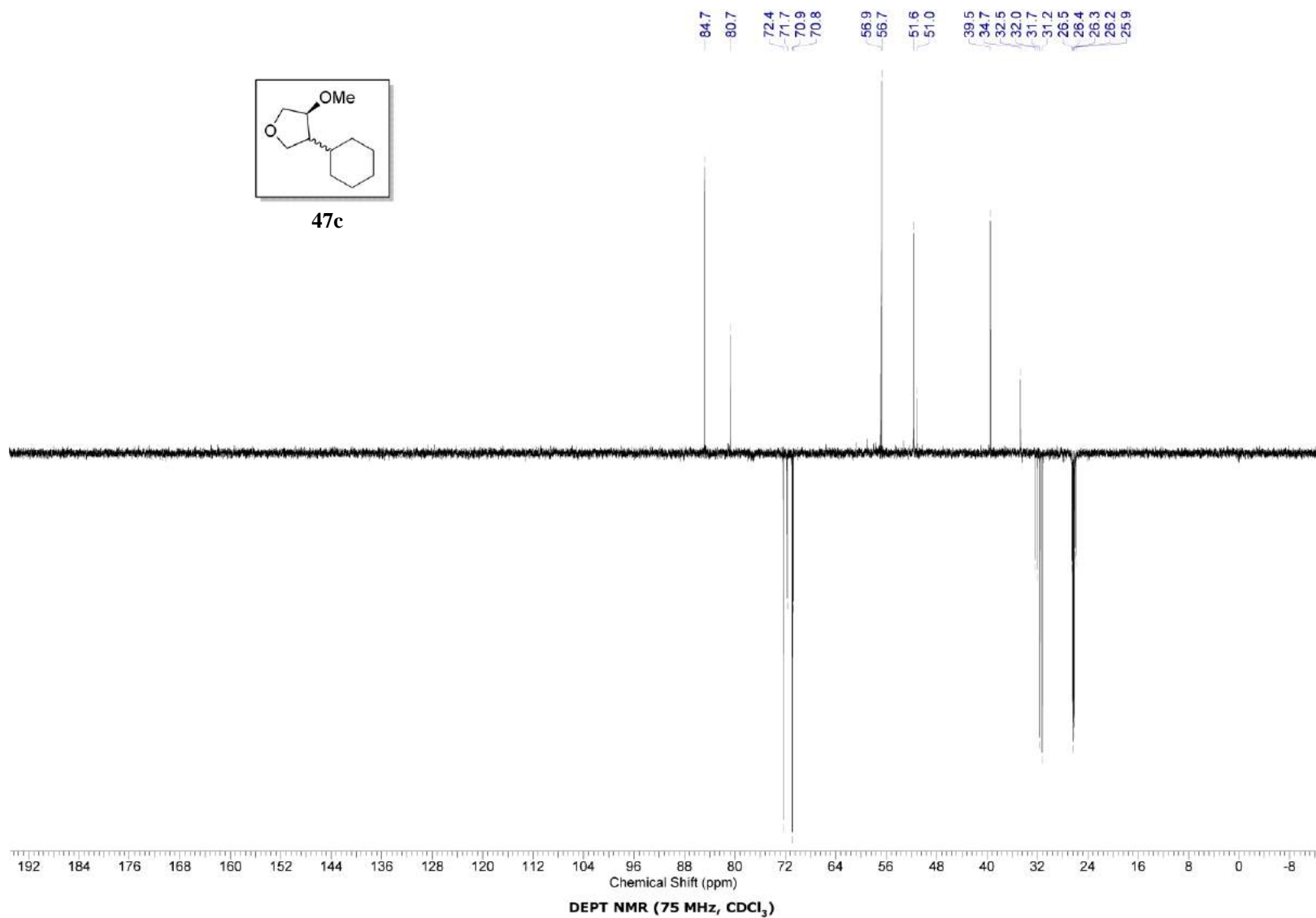


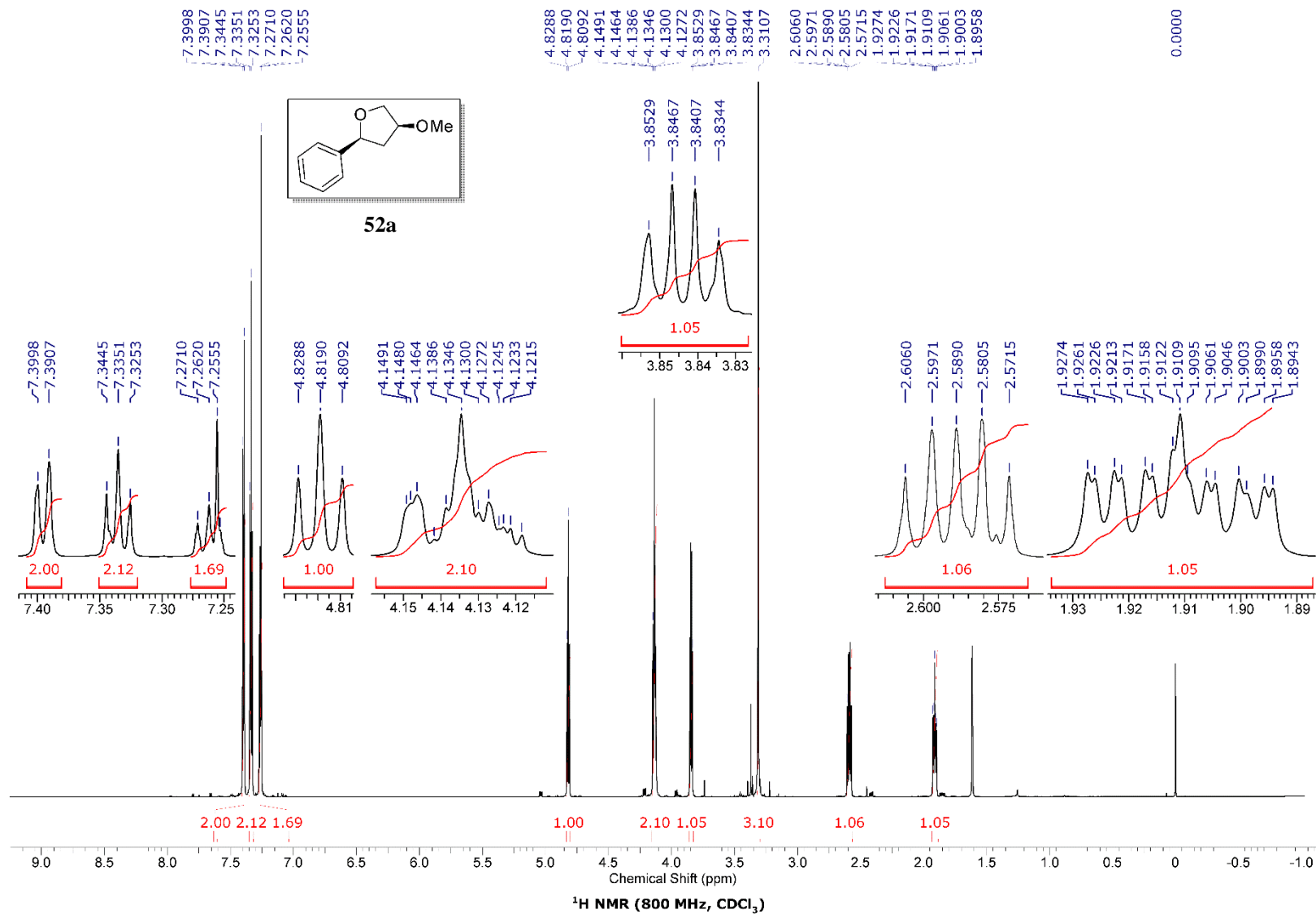
47c

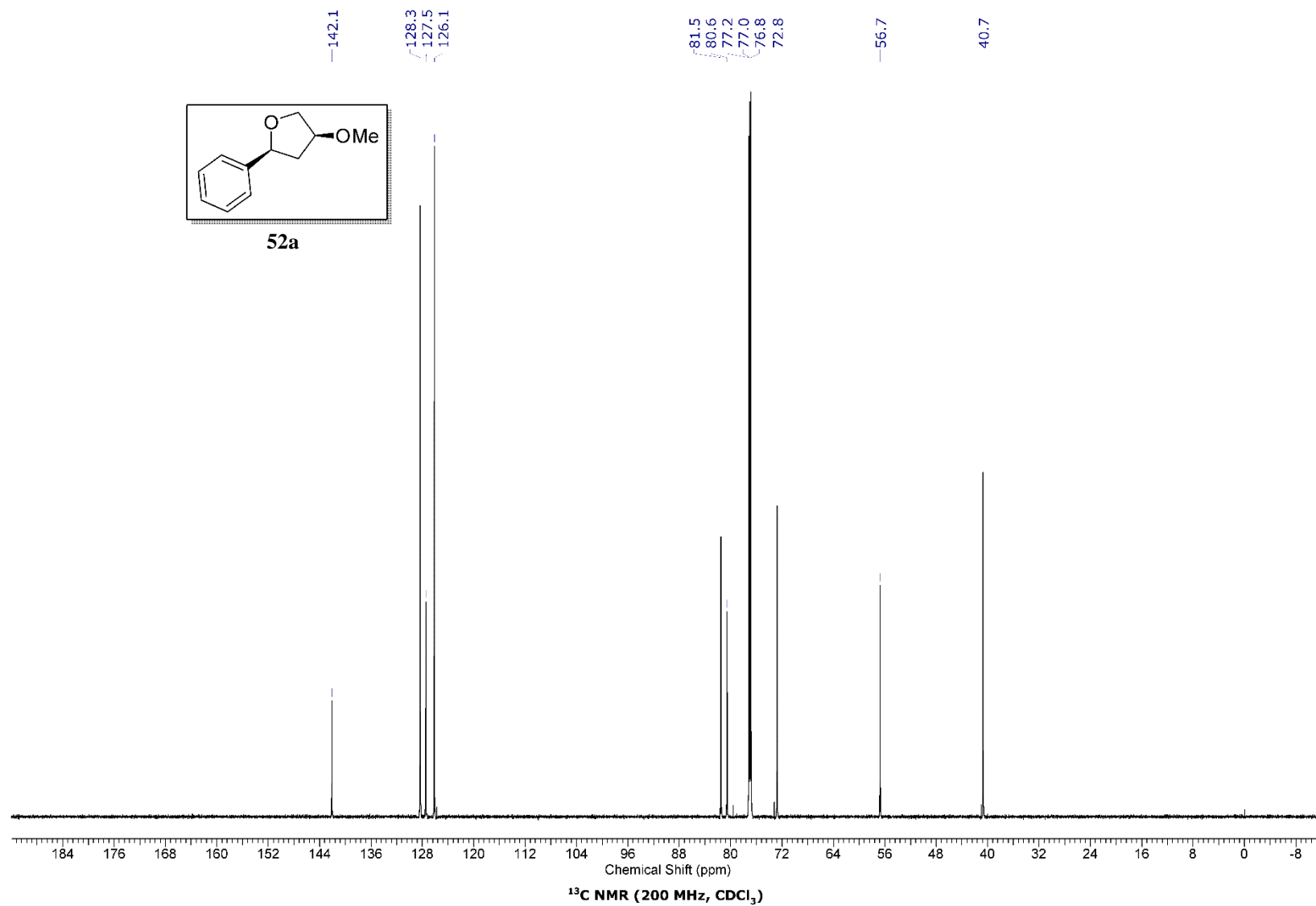


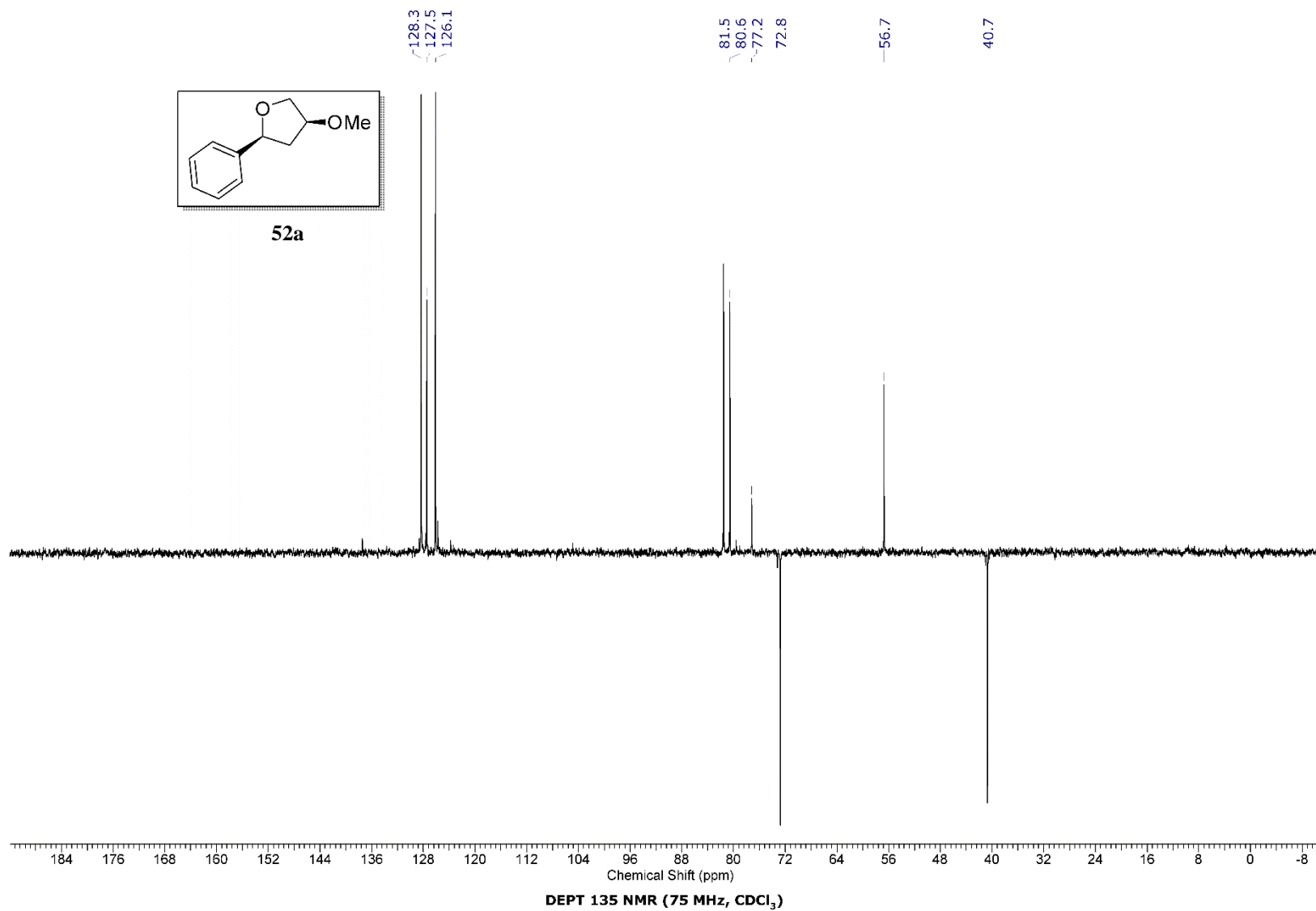


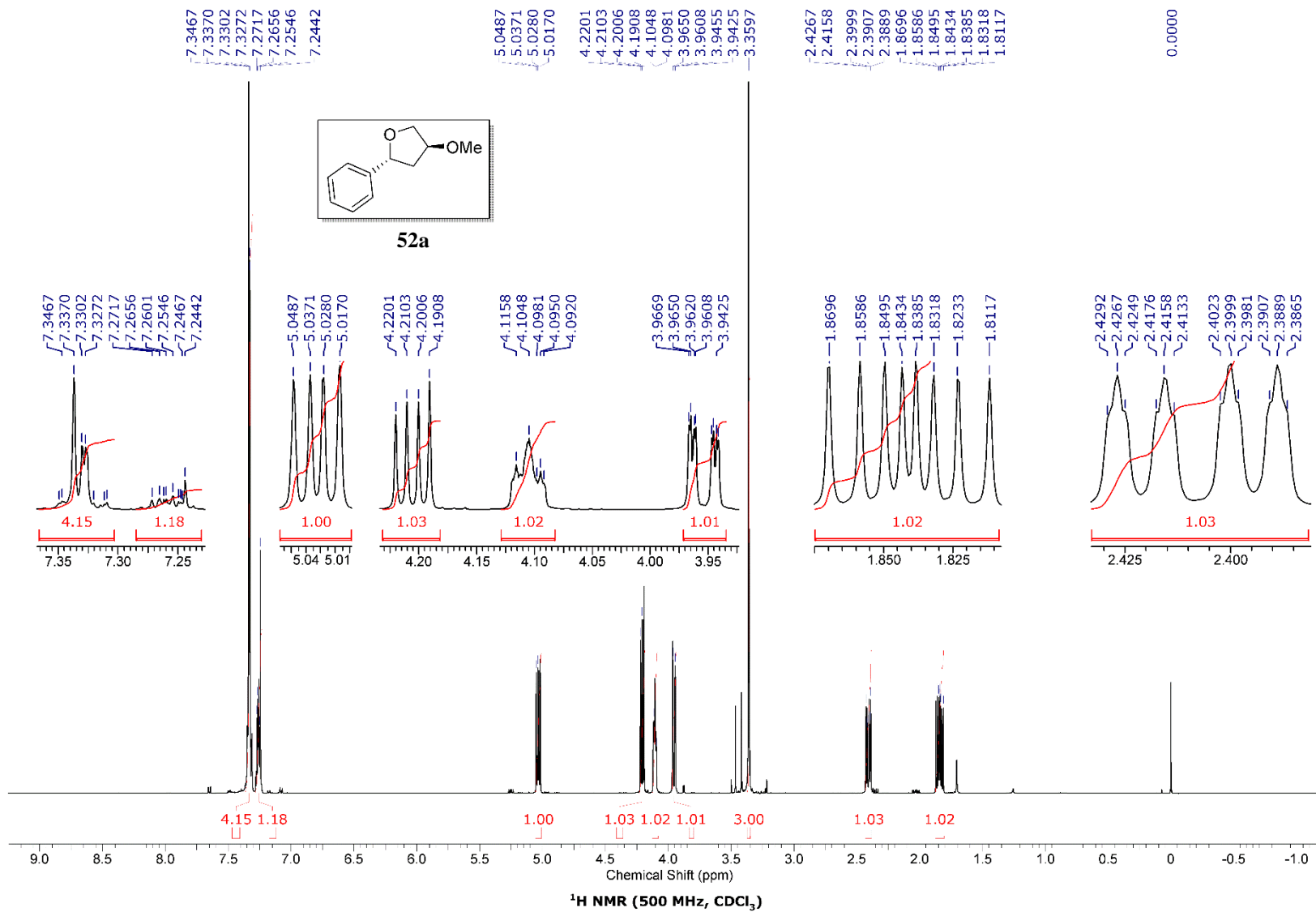
47c

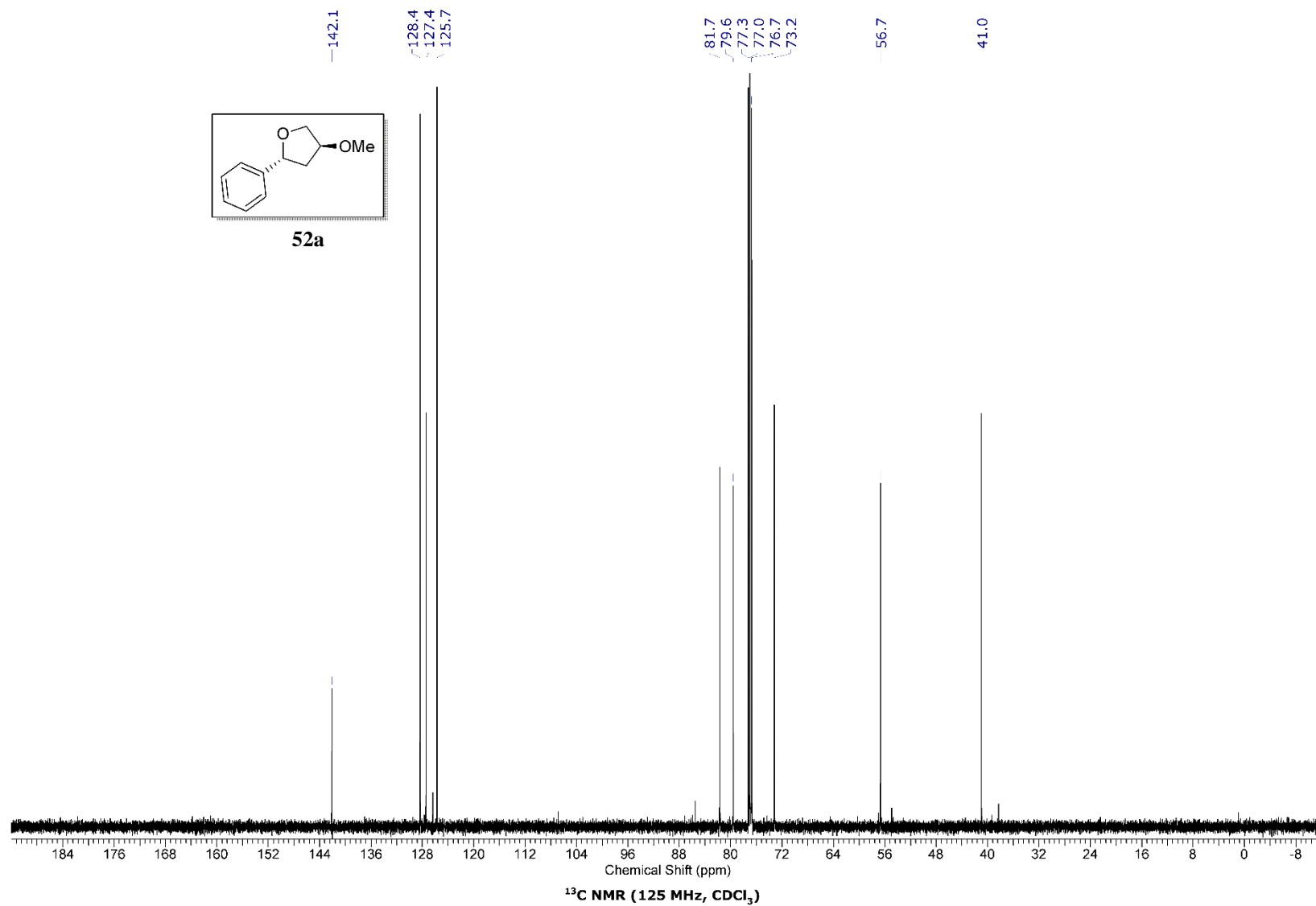


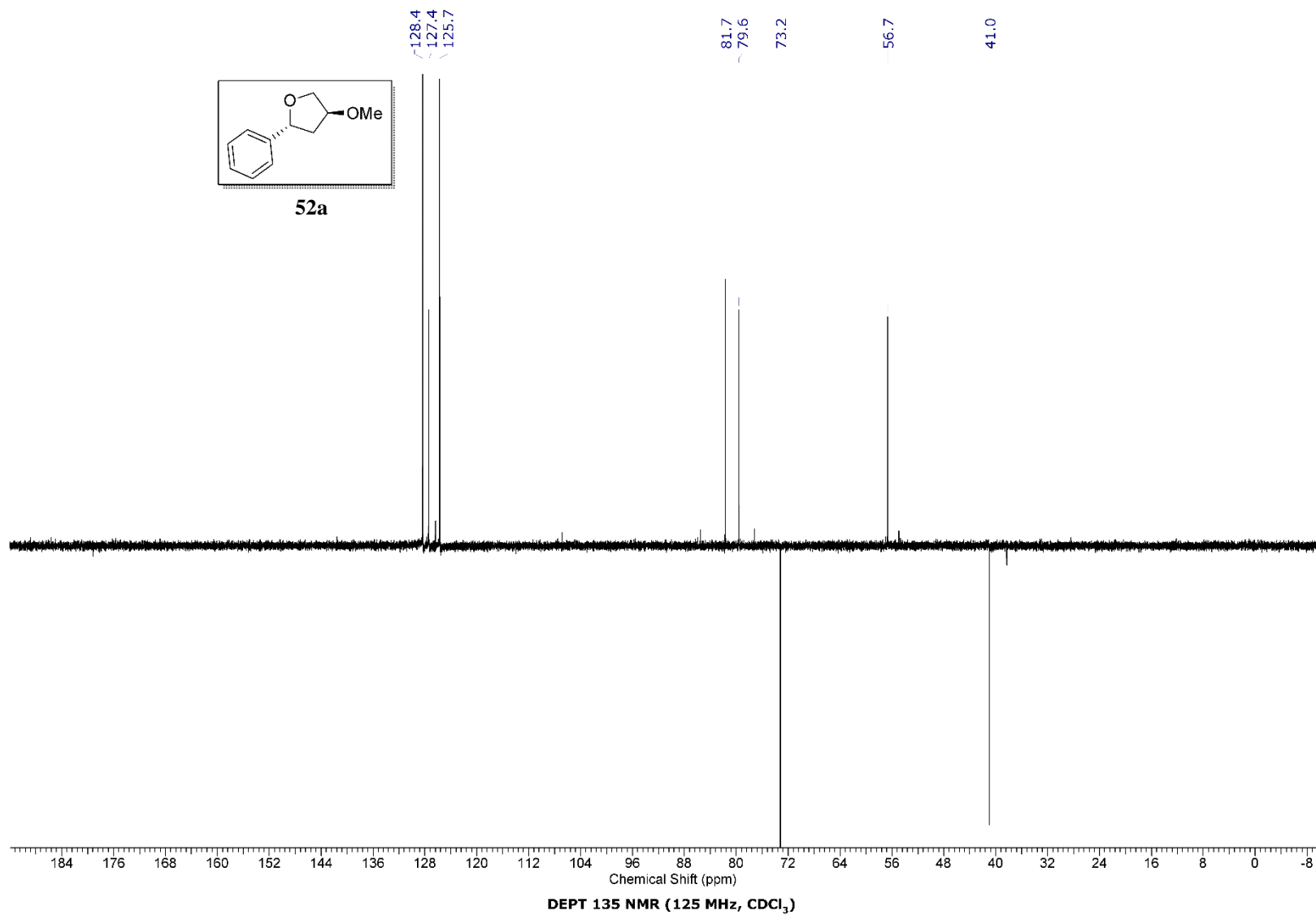


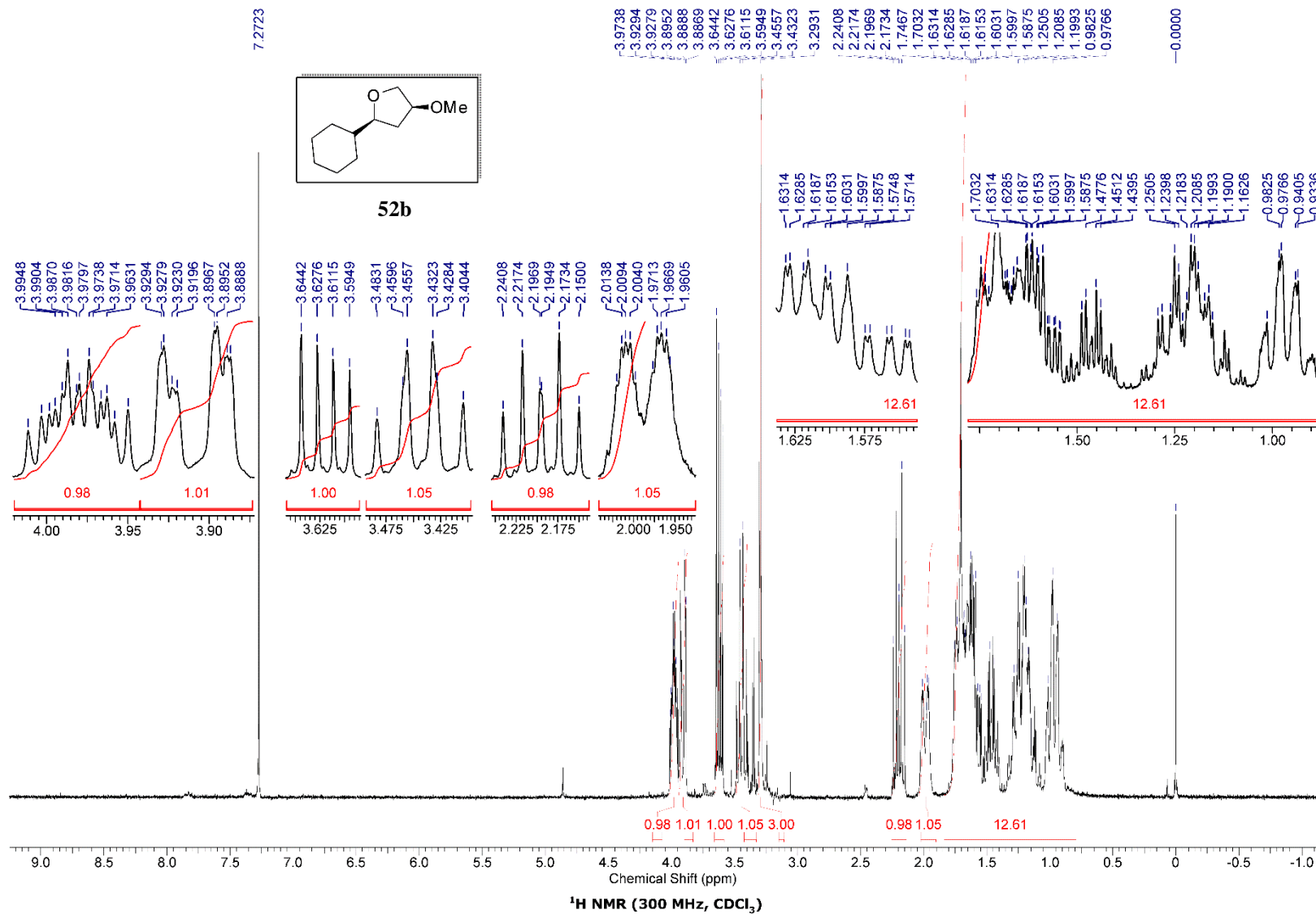


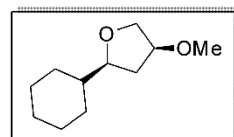




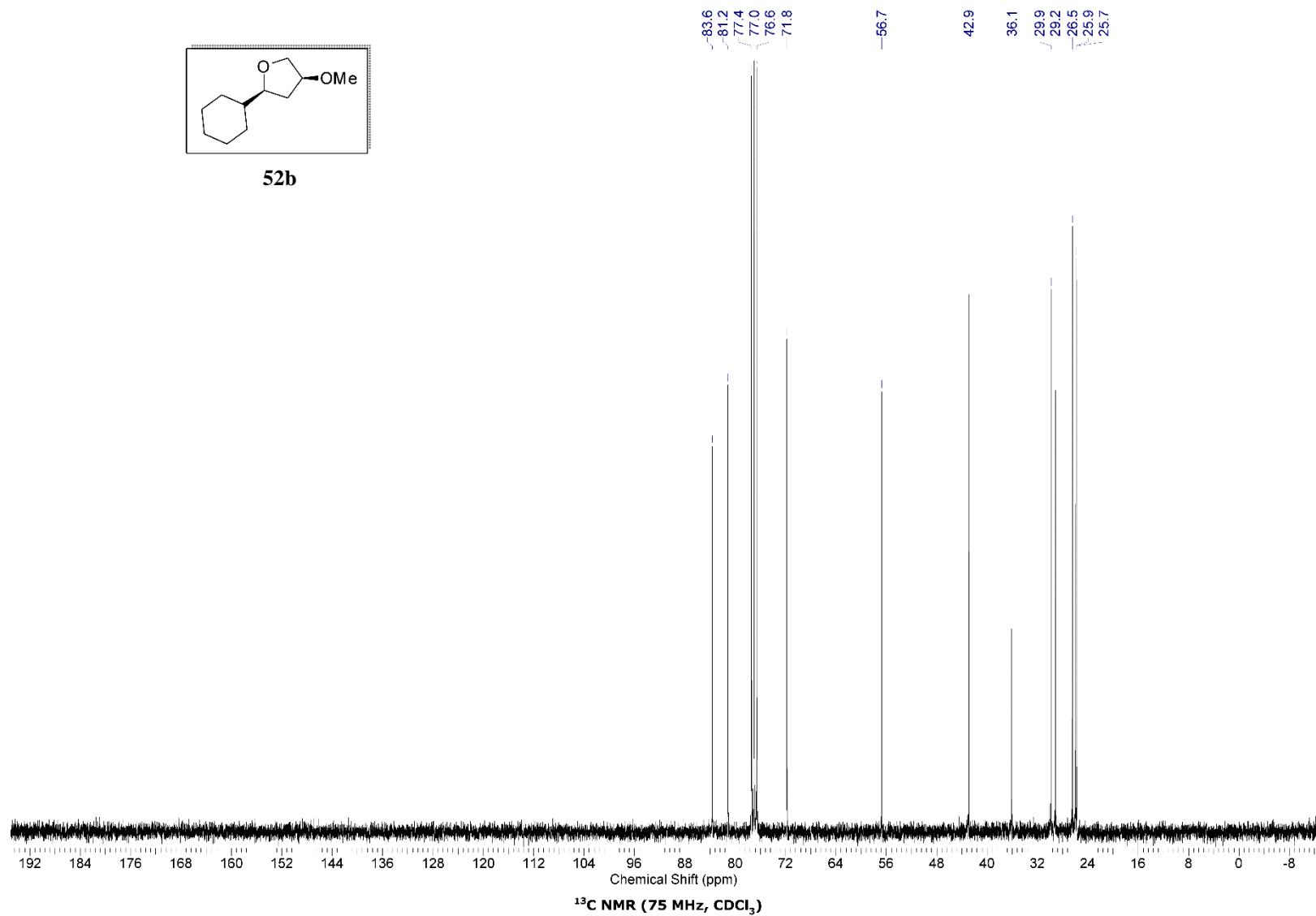


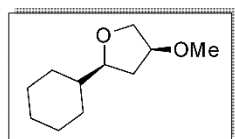




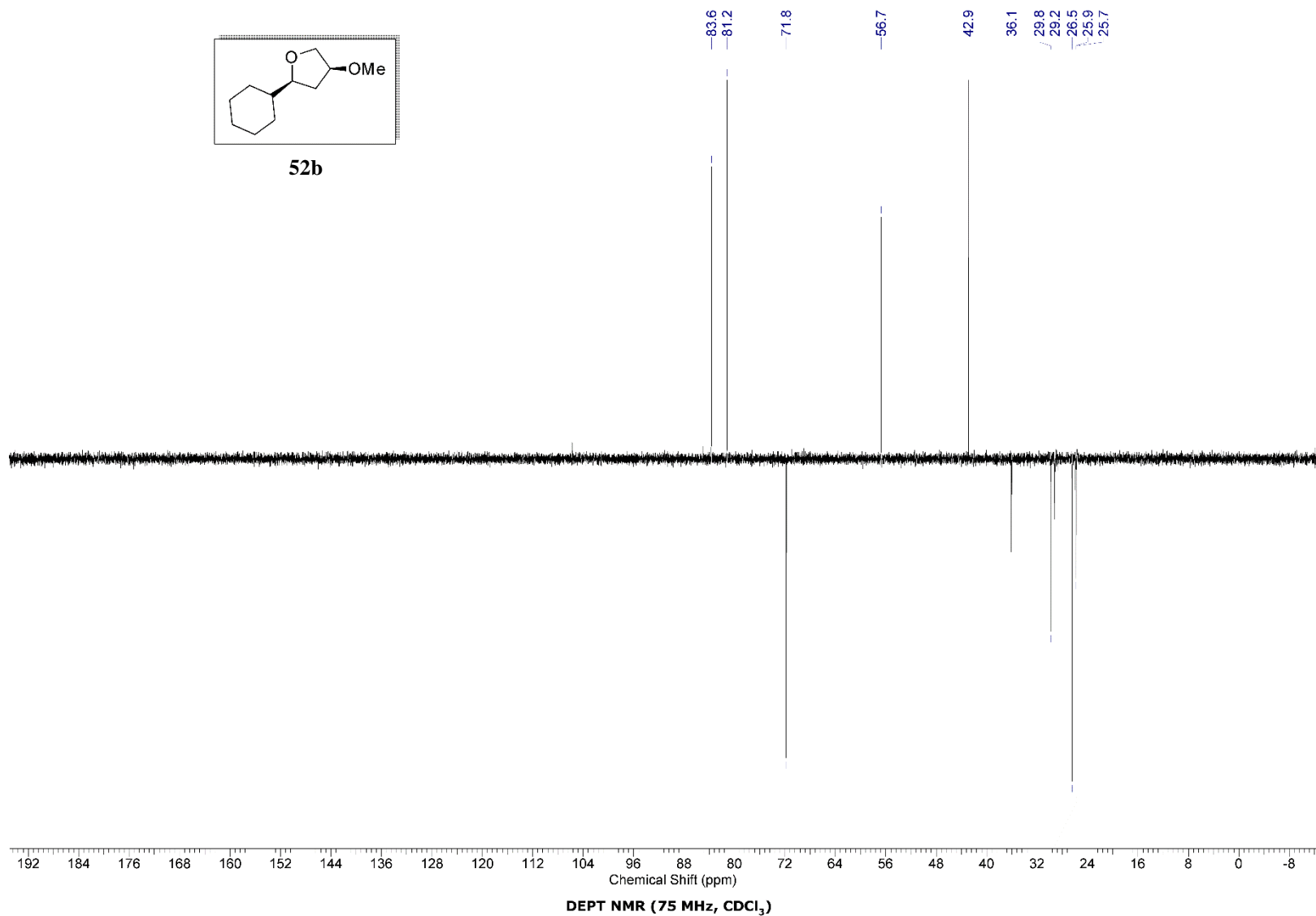


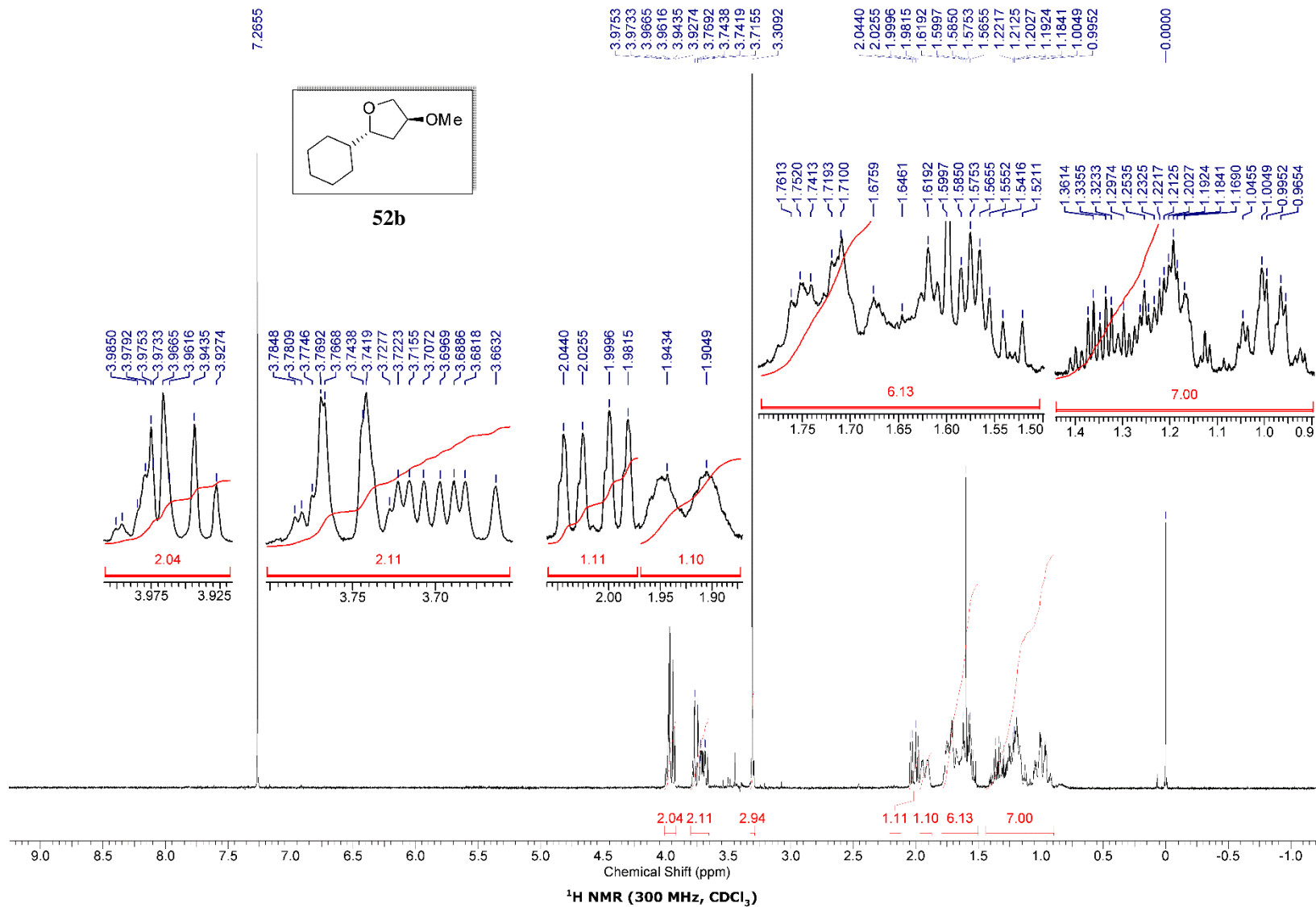
52b

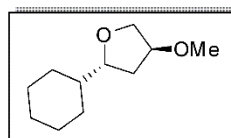




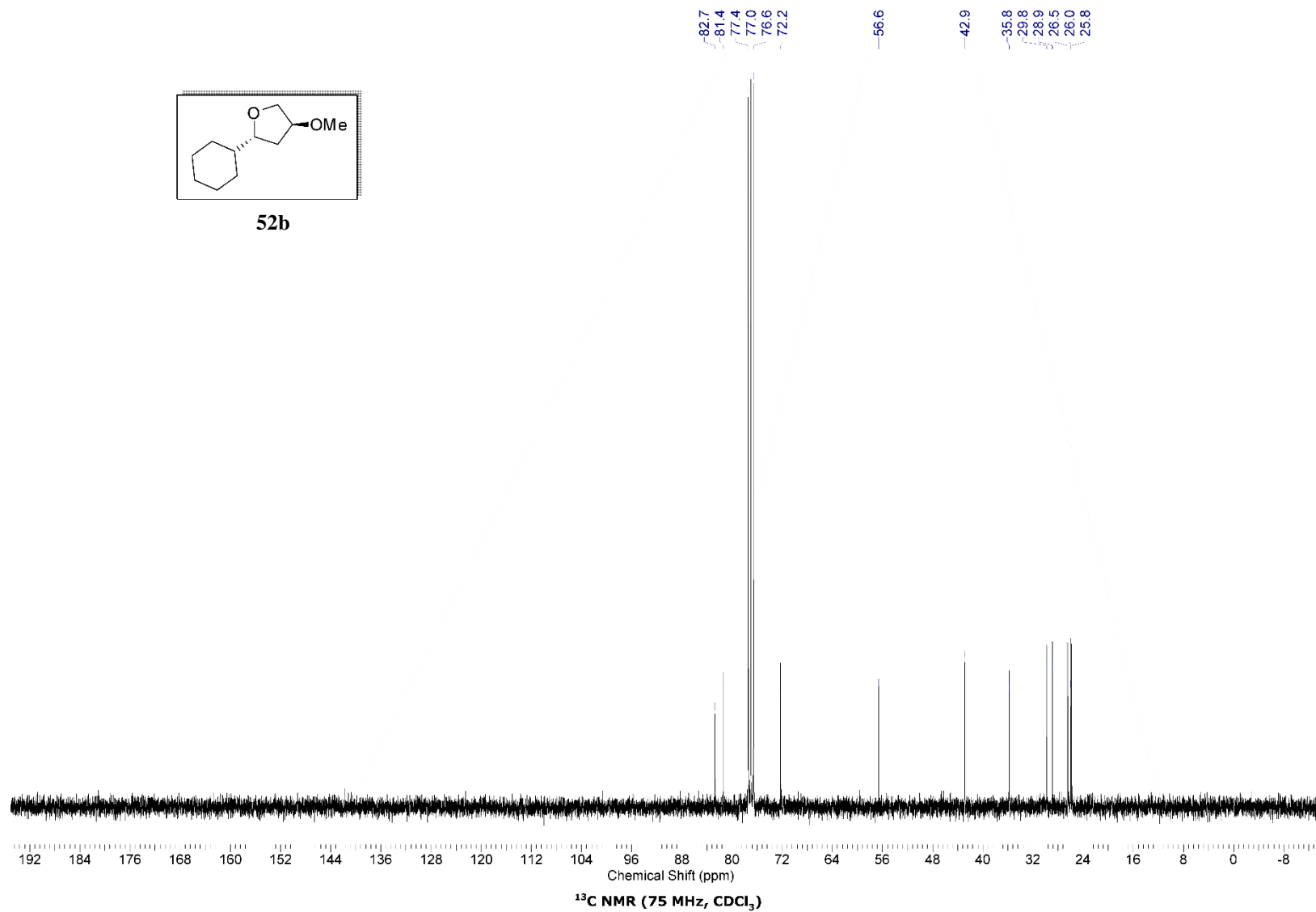
52b

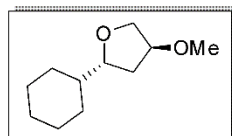




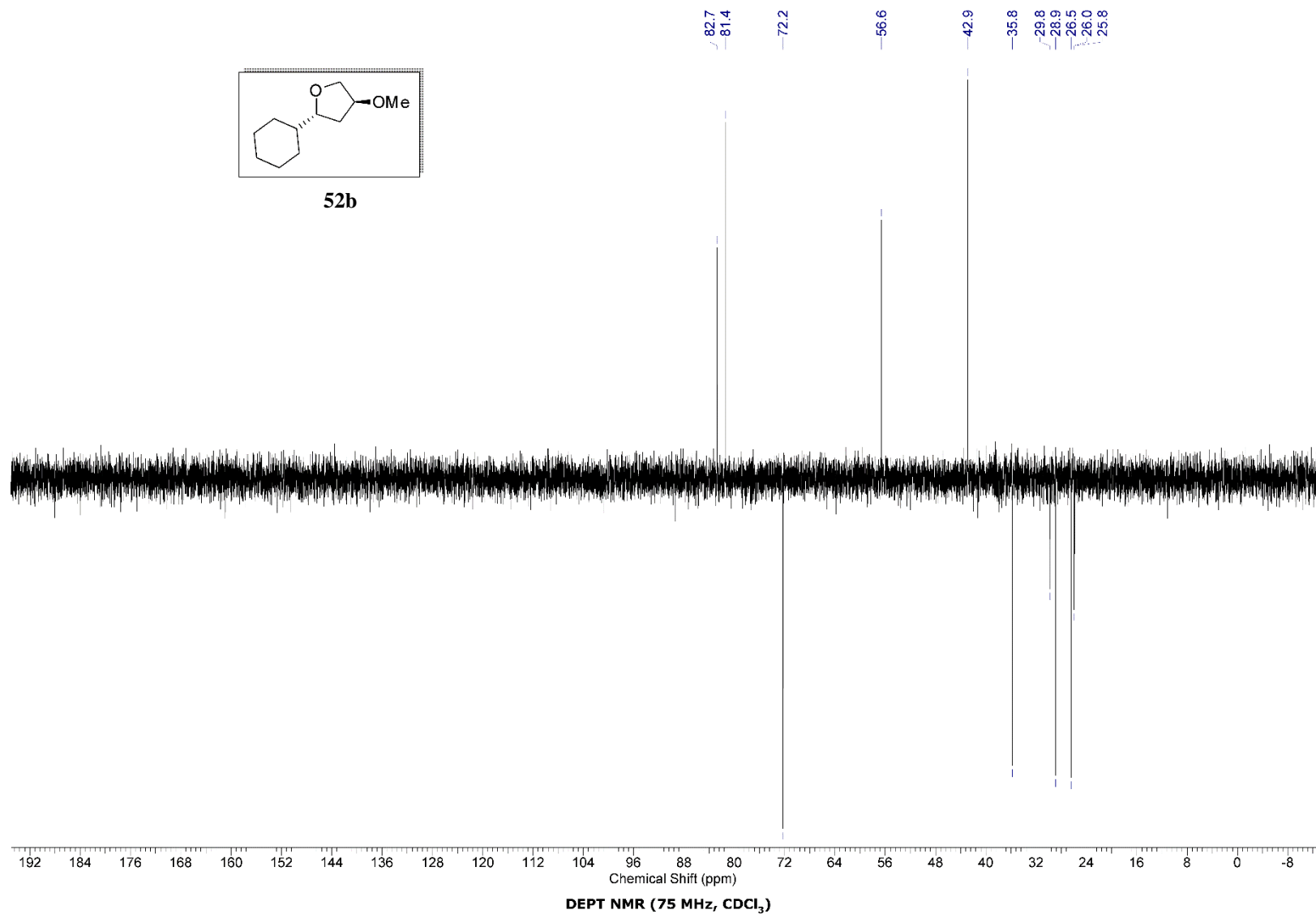


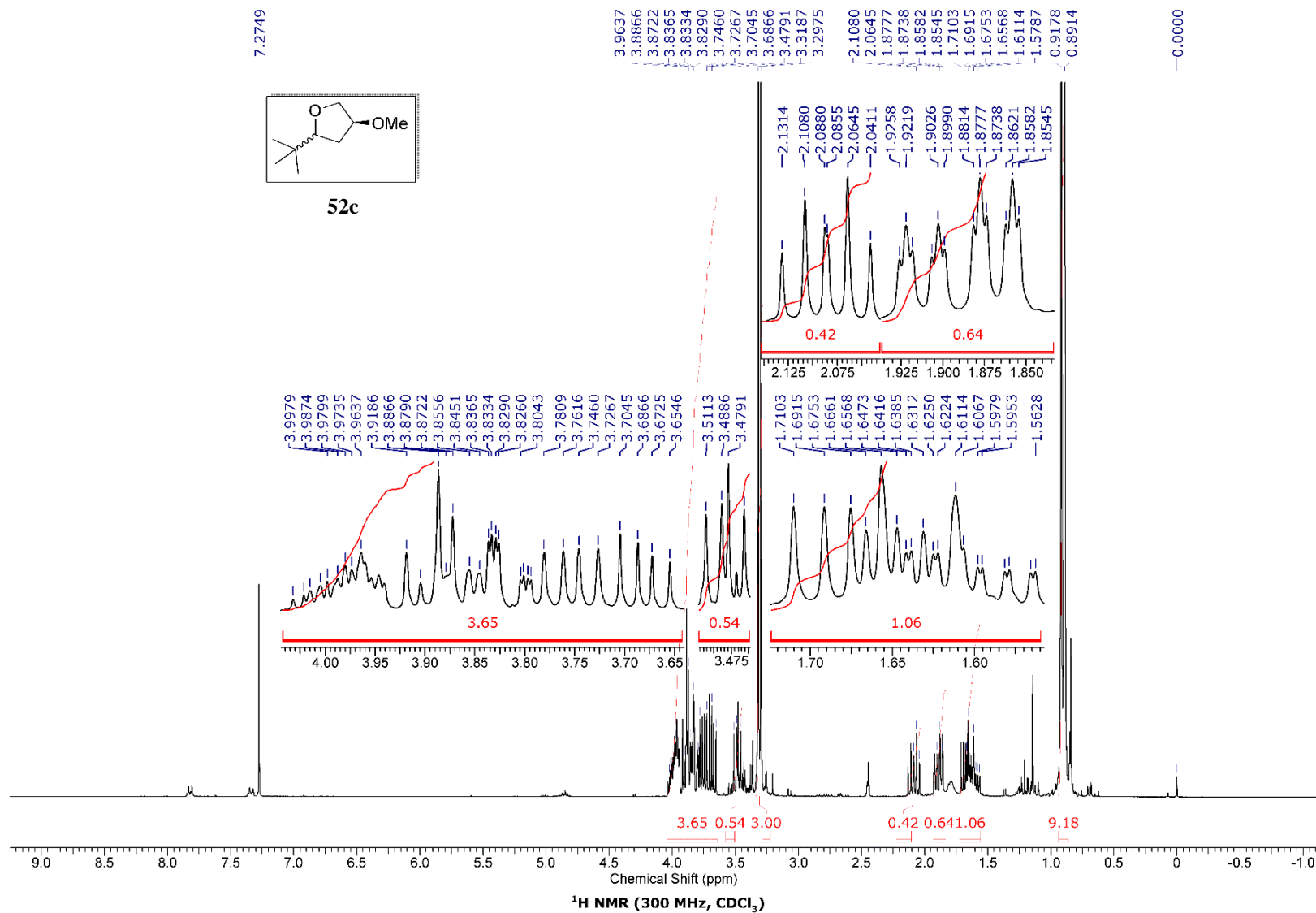
52b

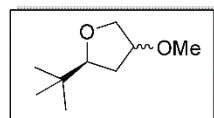




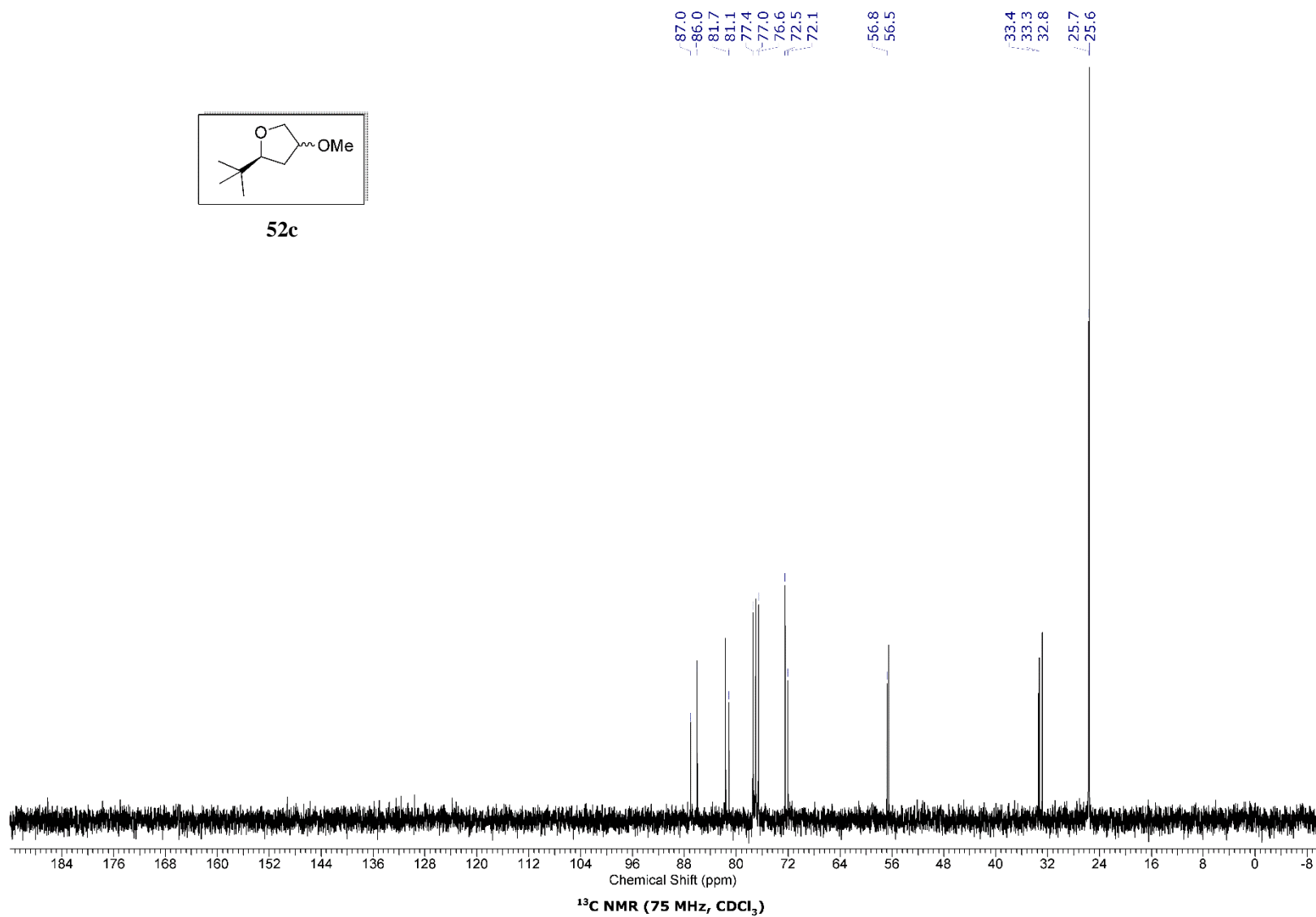
52b

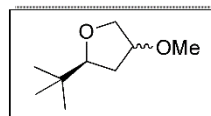




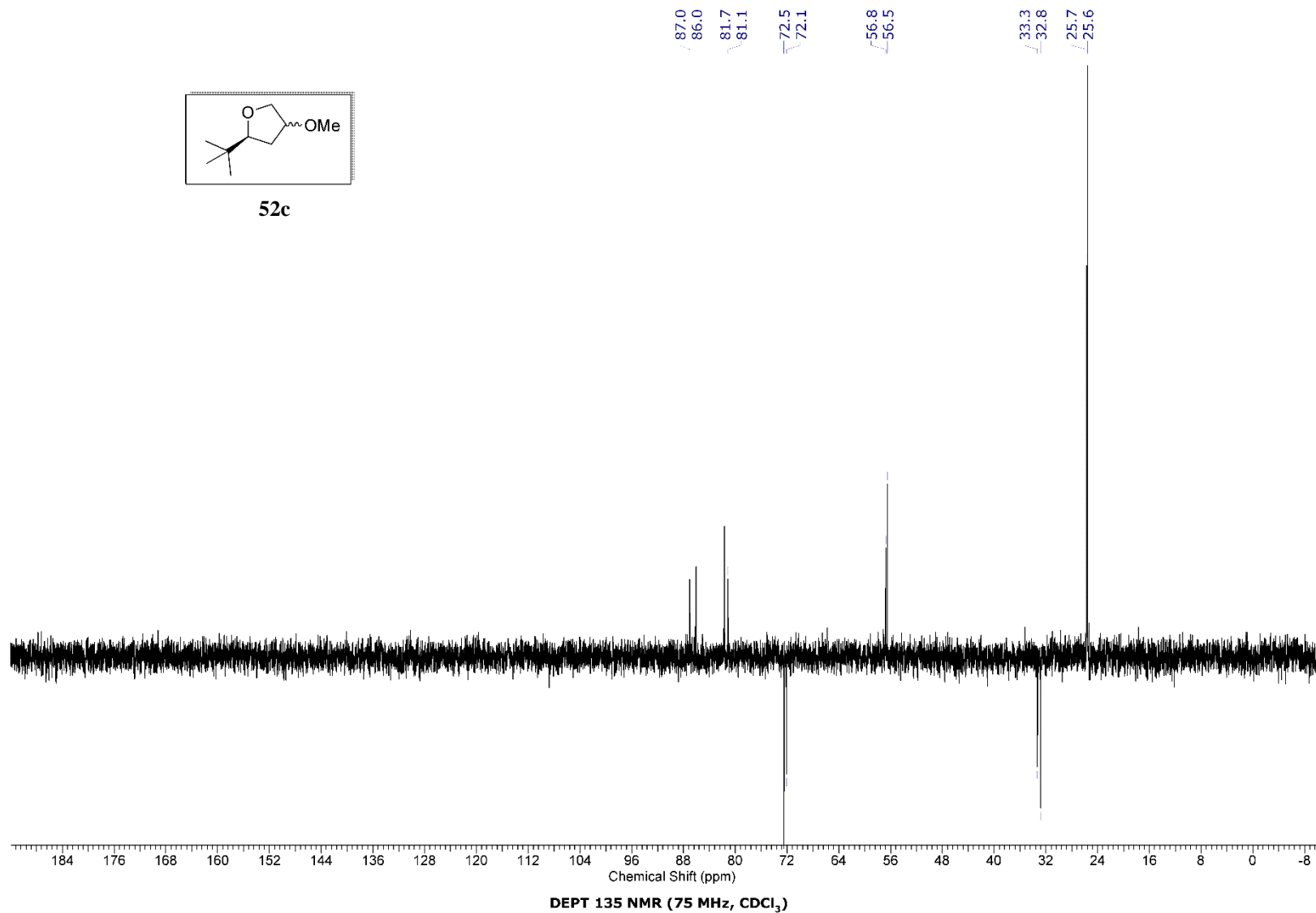


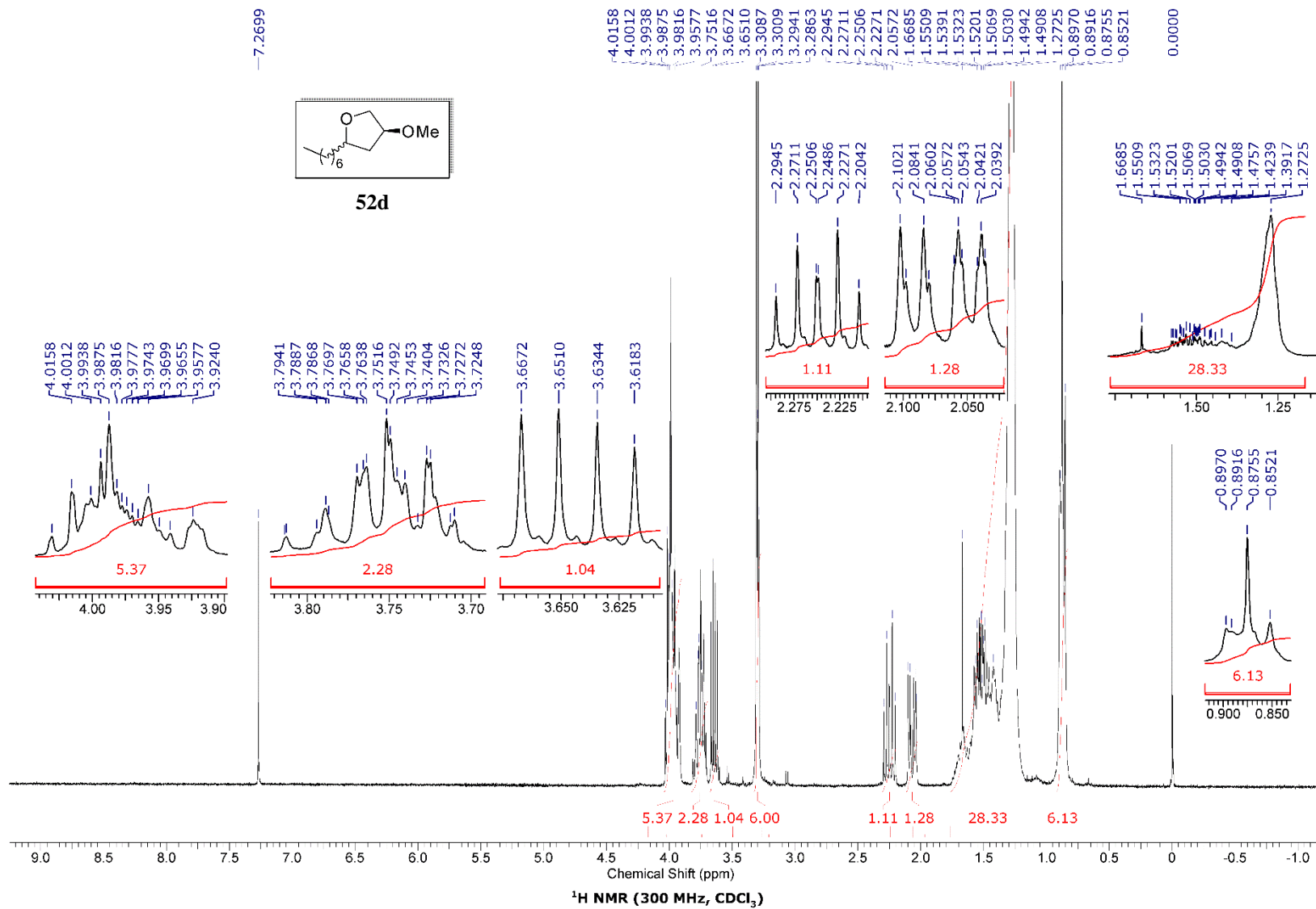
52c

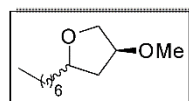




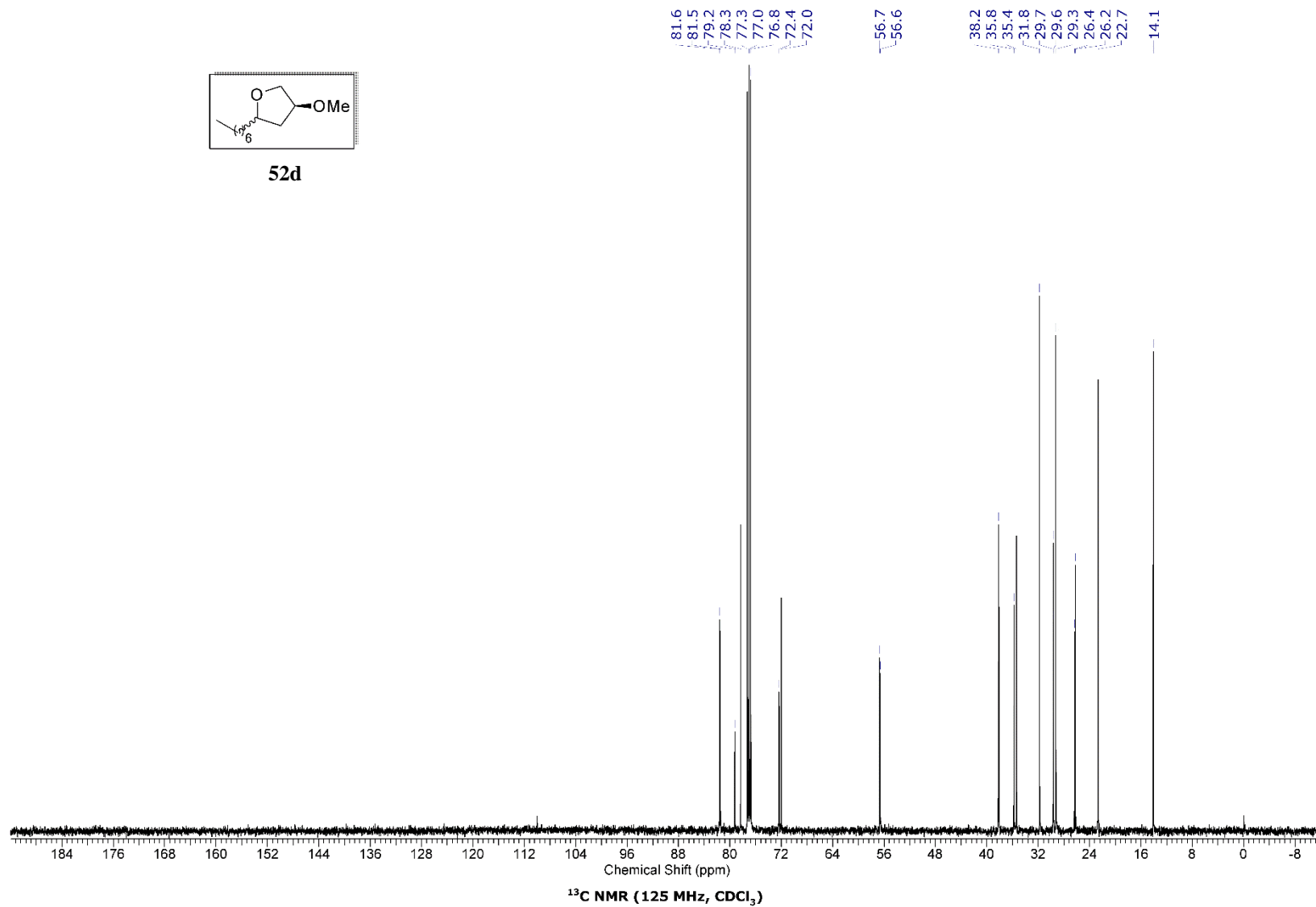
52c

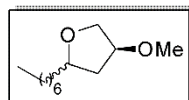




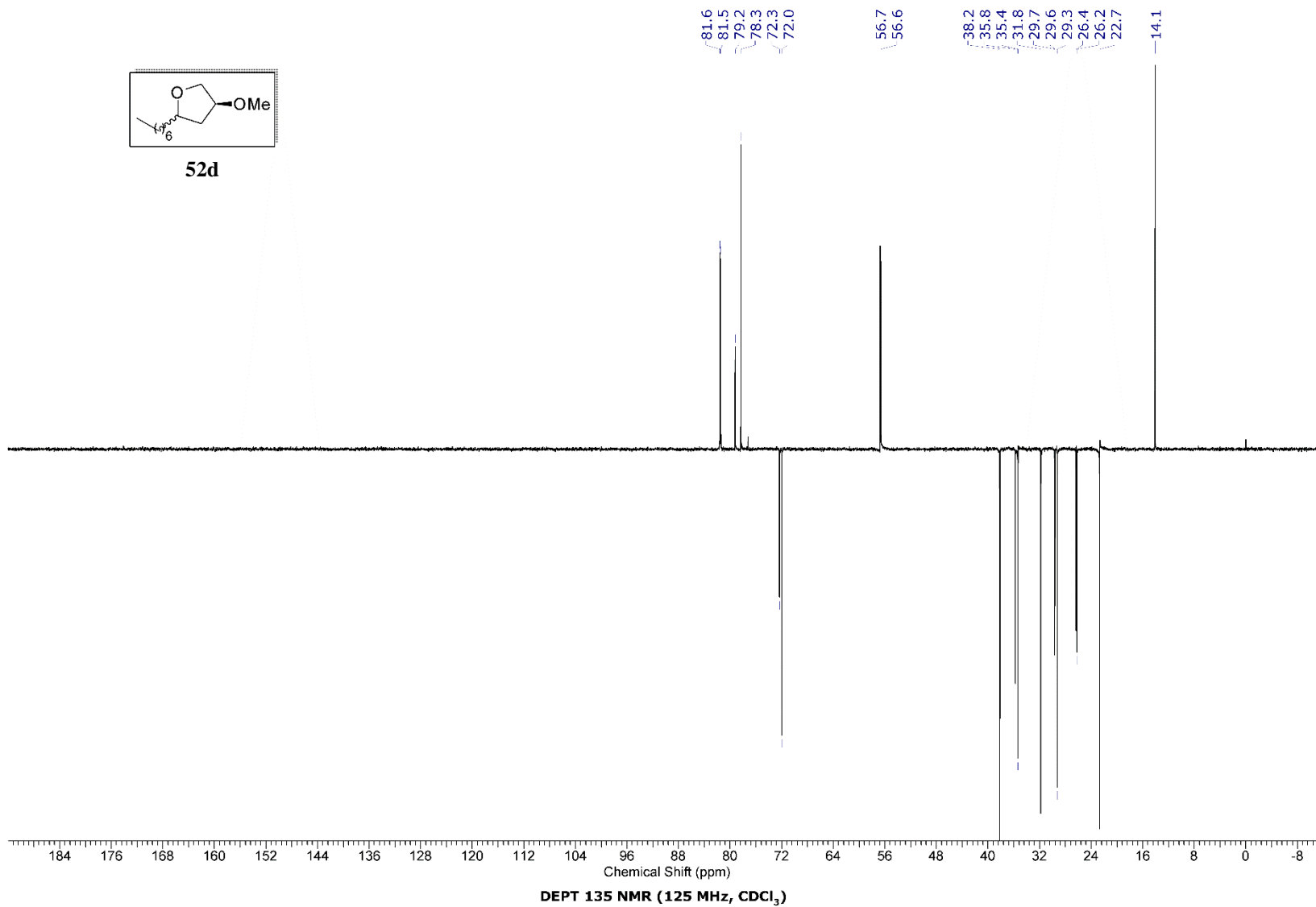


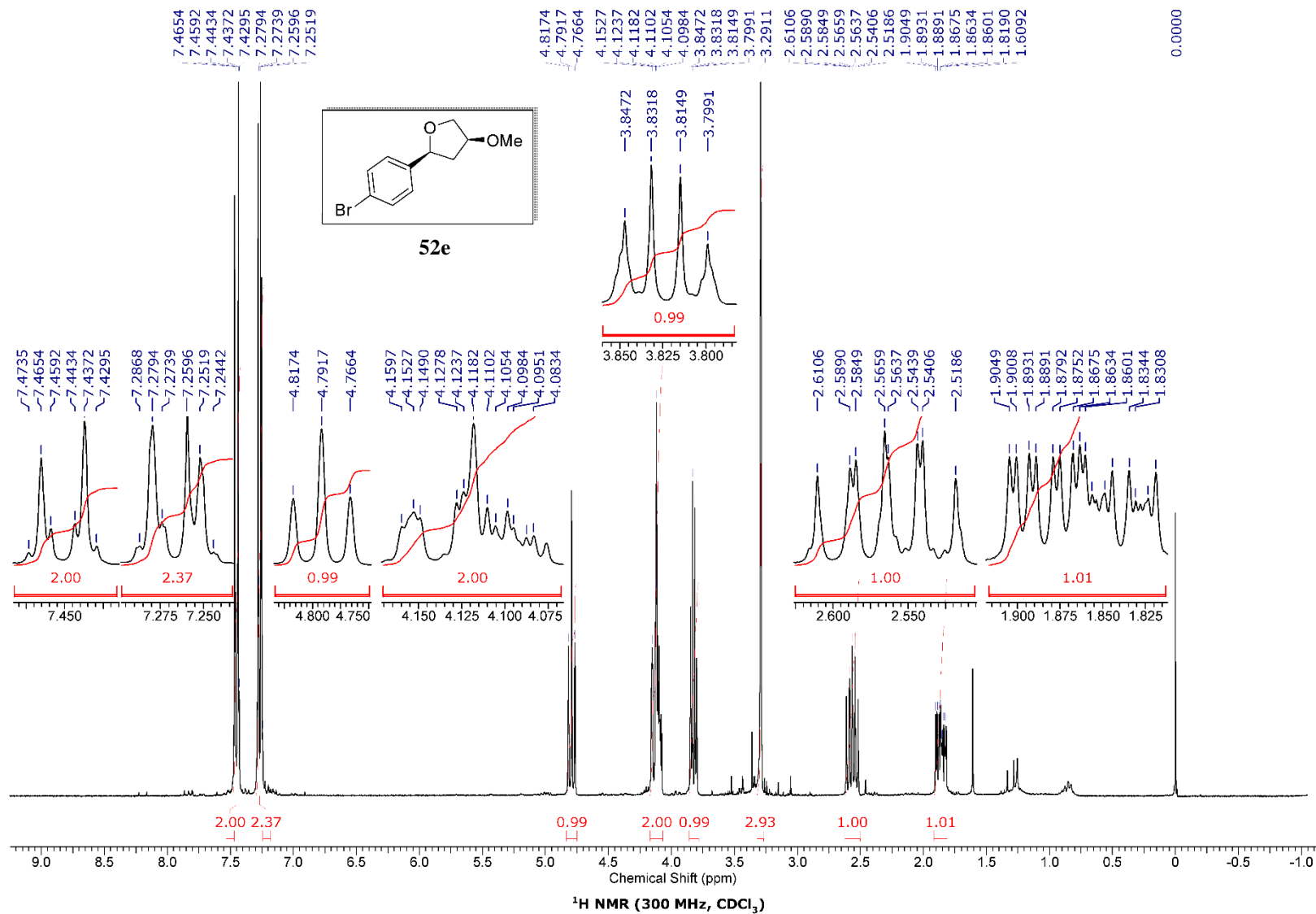
52d

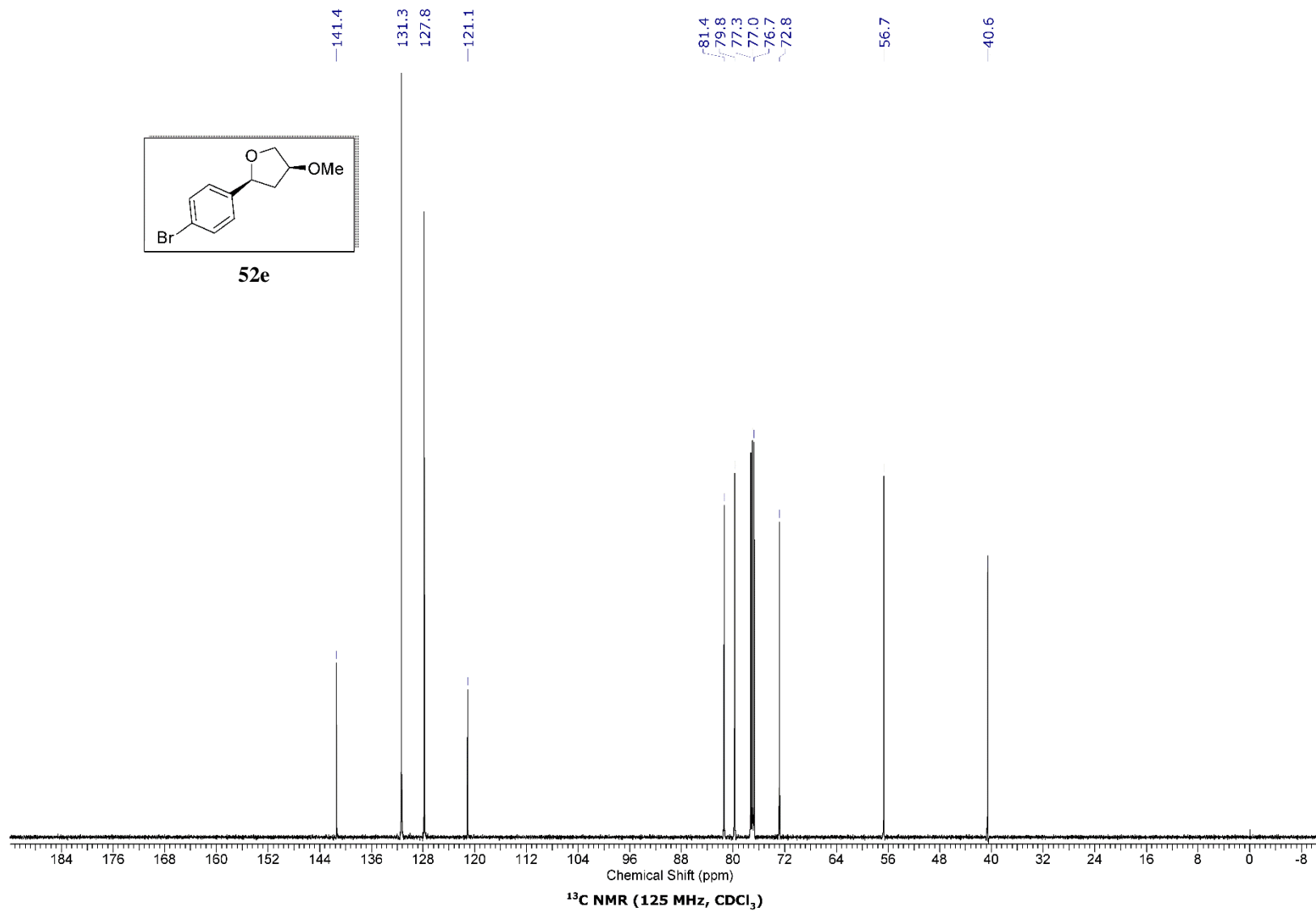


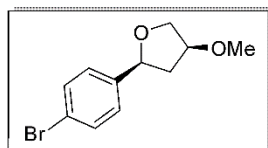


52d

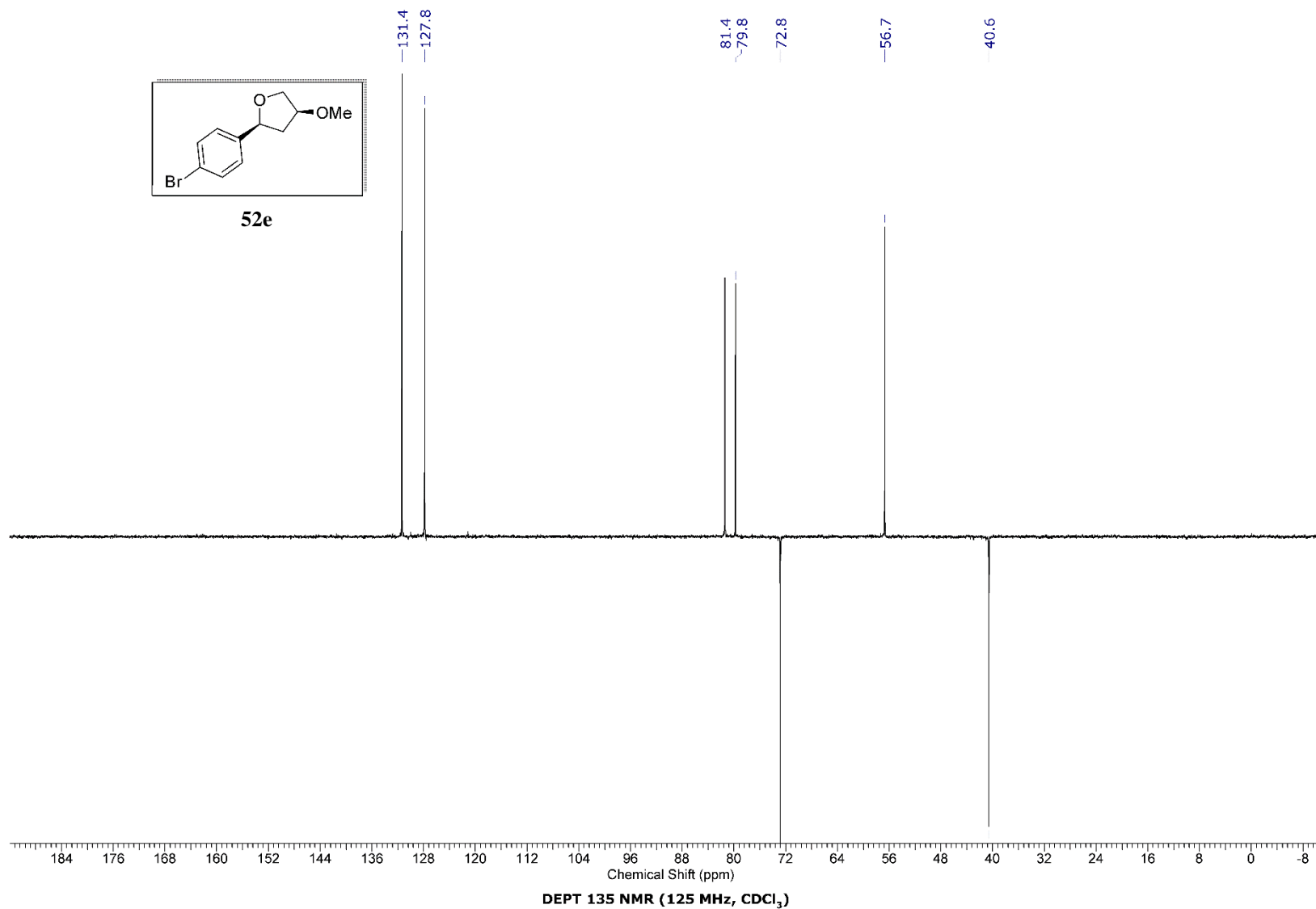


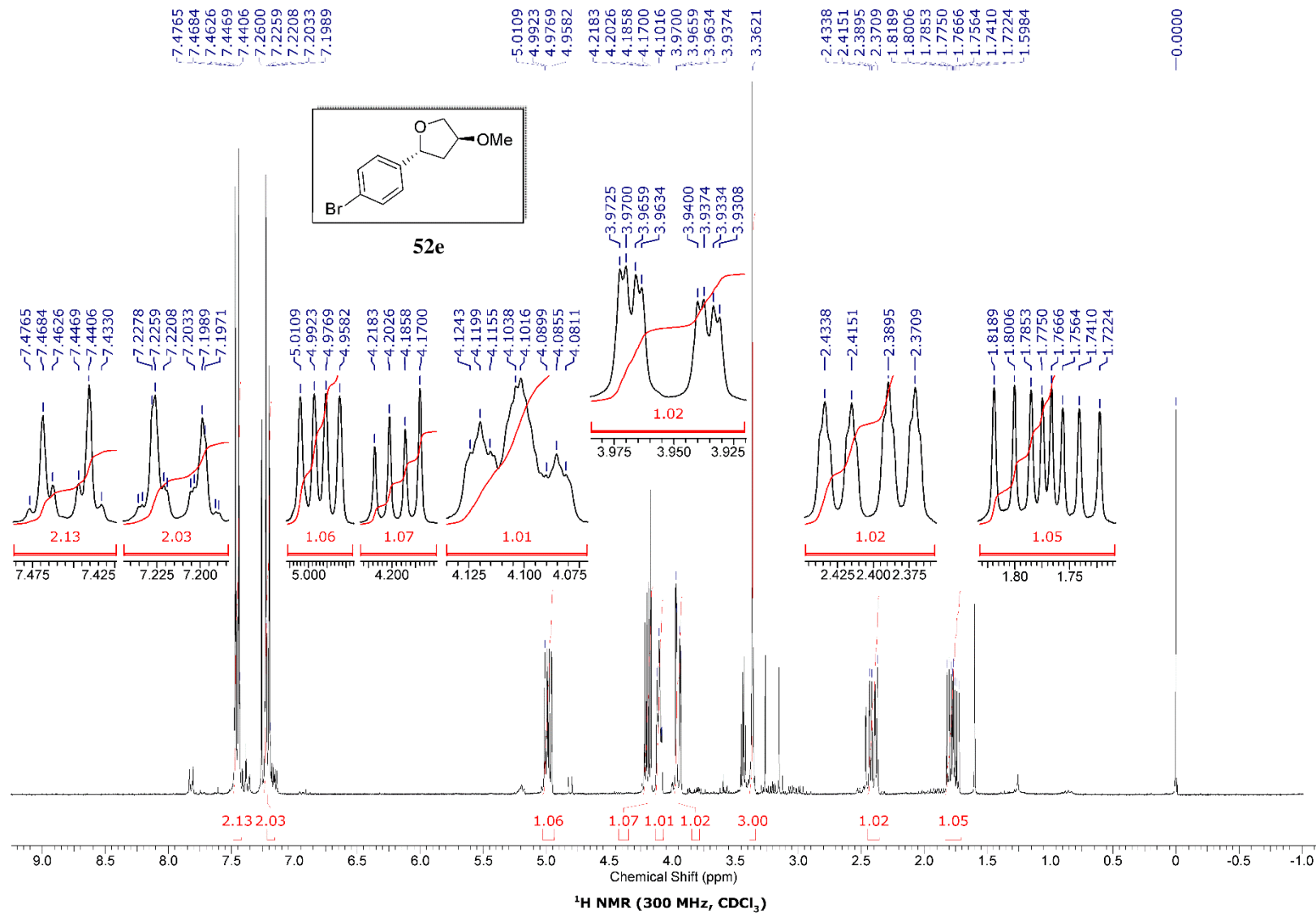


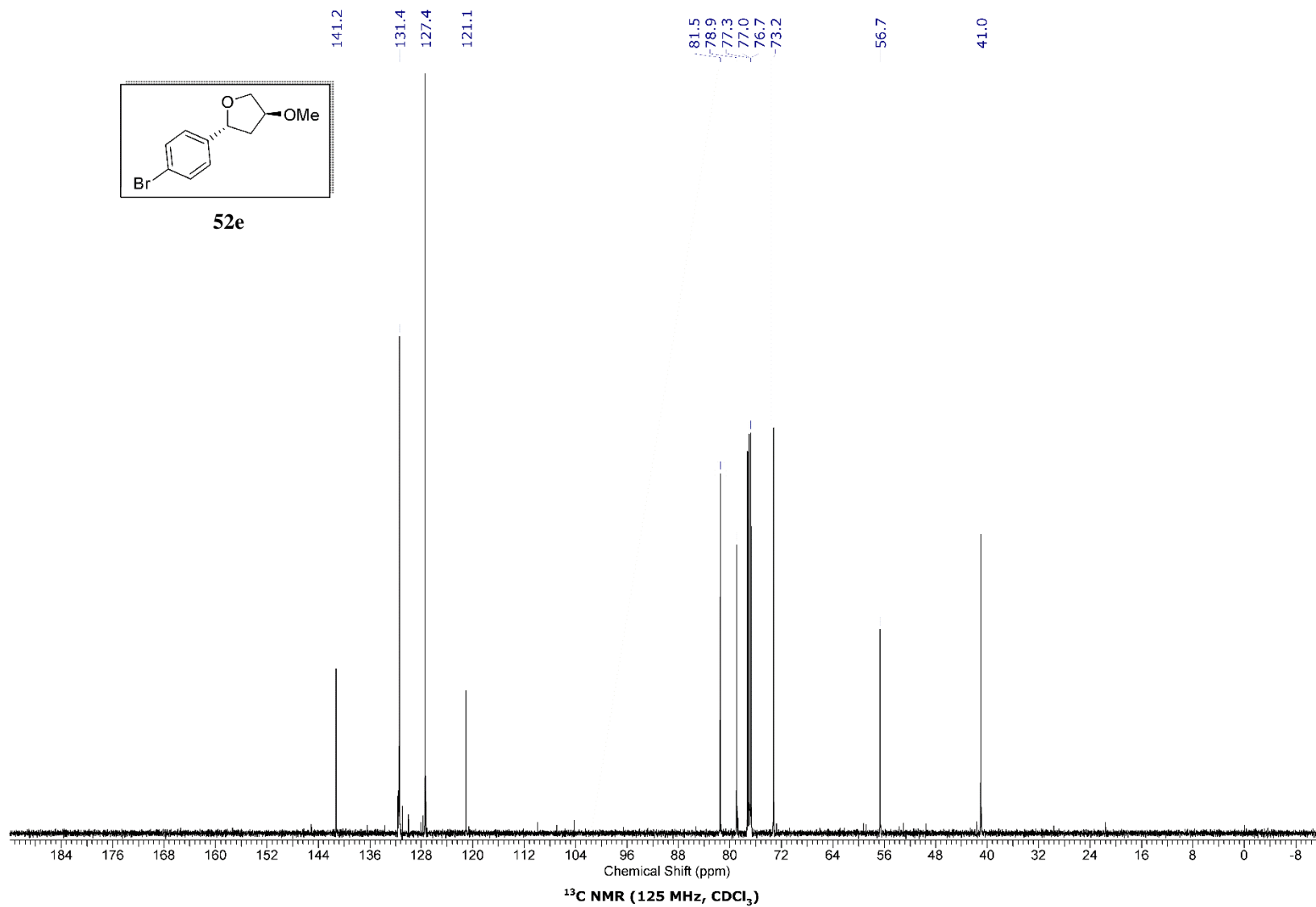


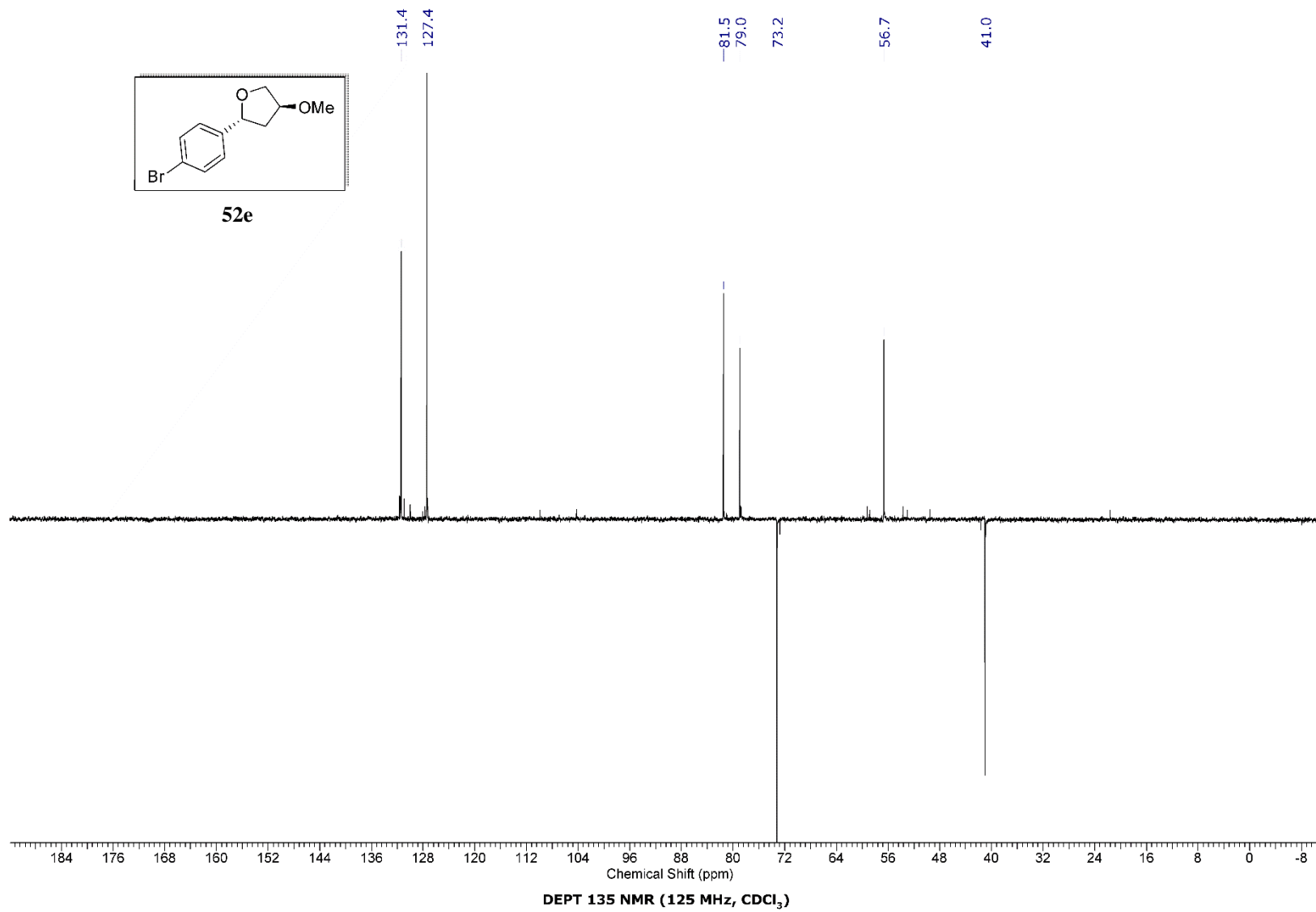


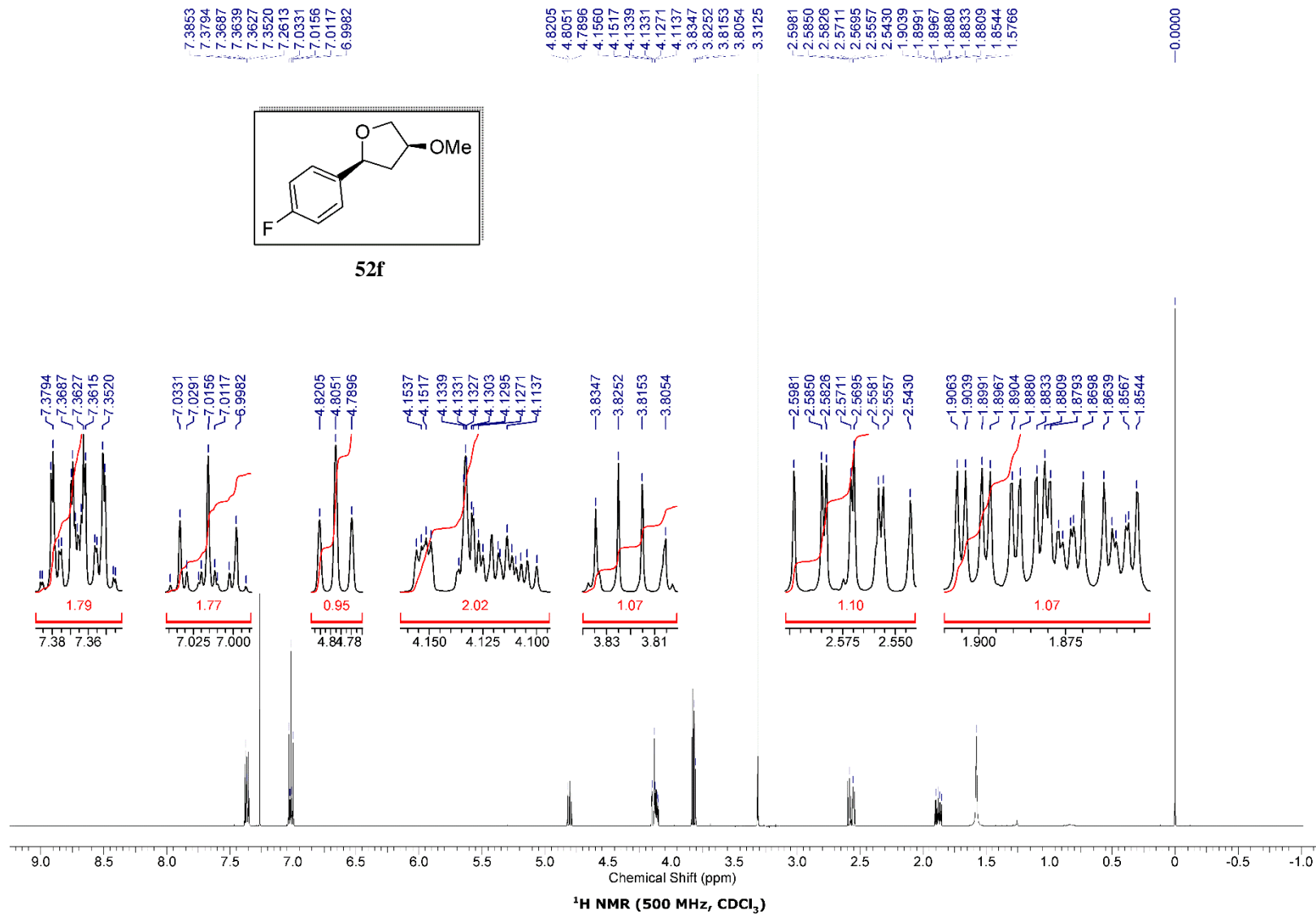
52e

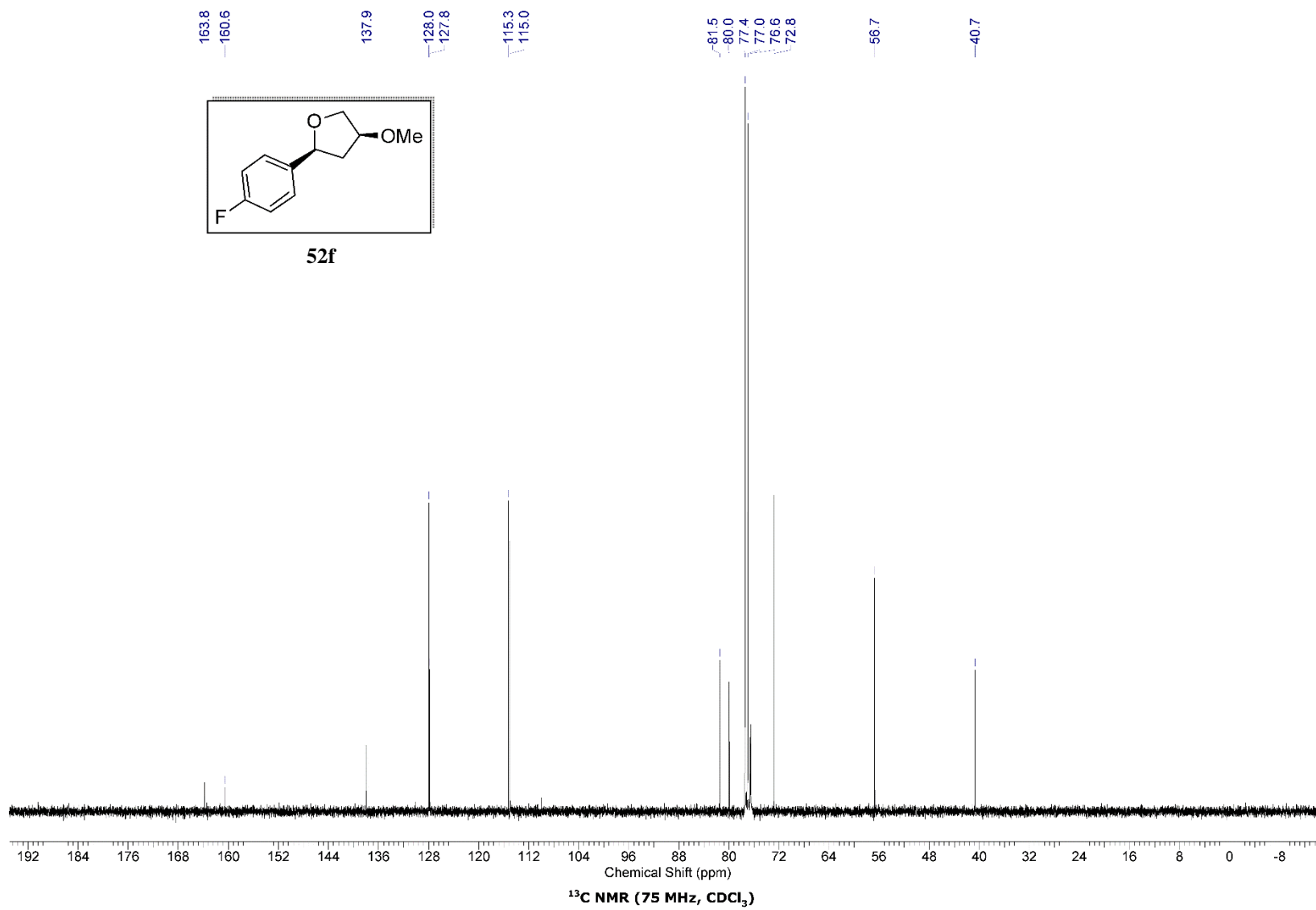


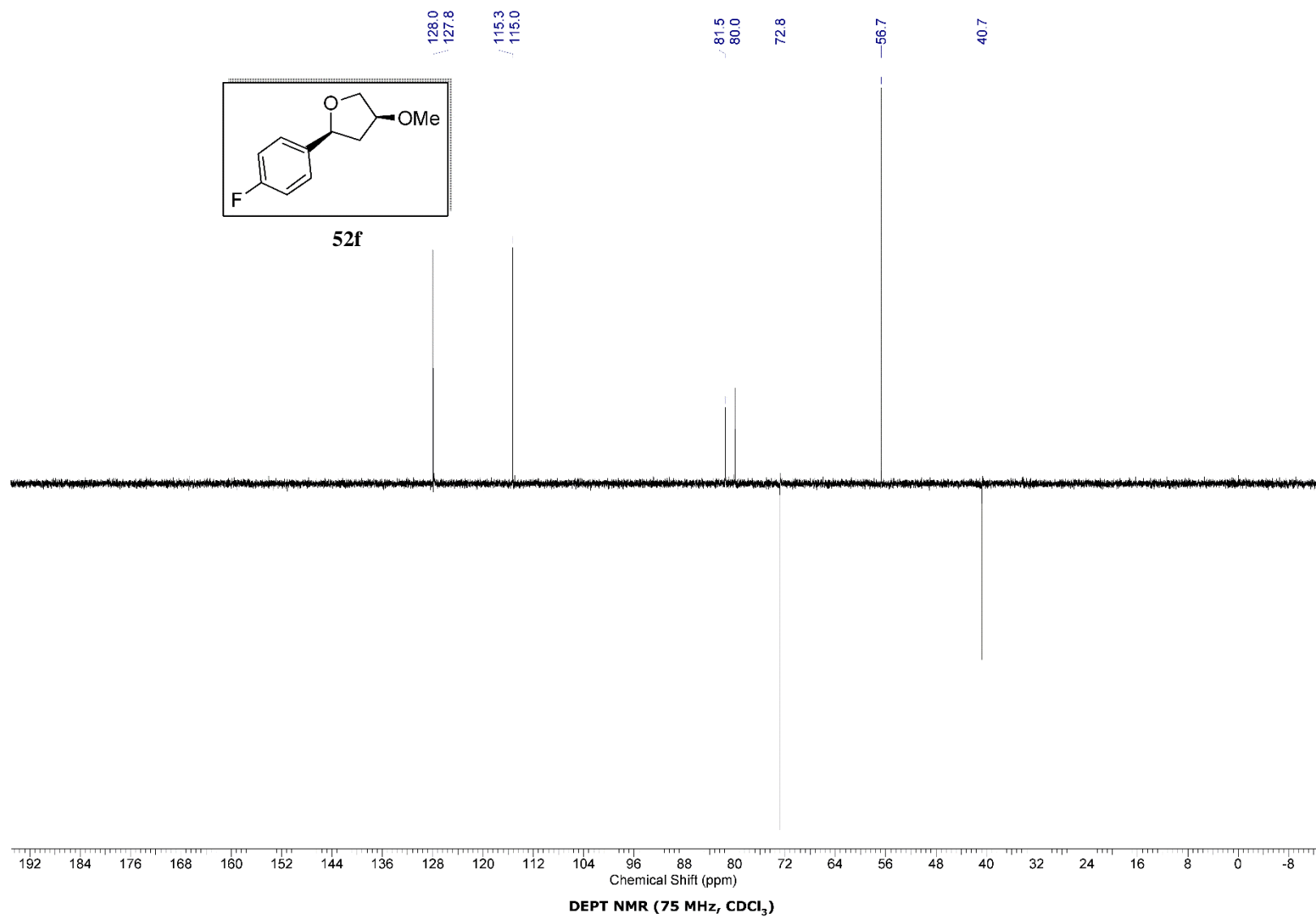


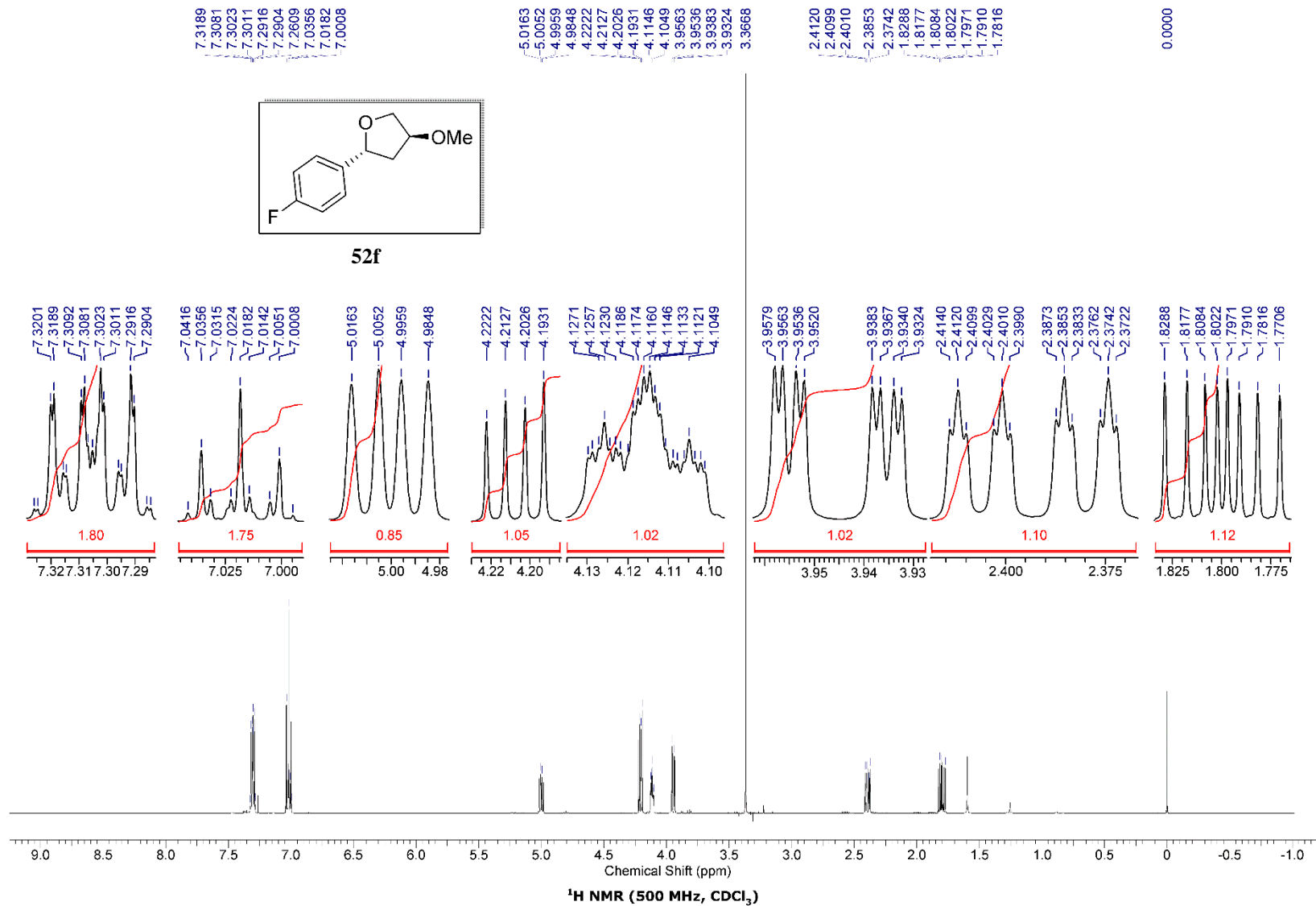


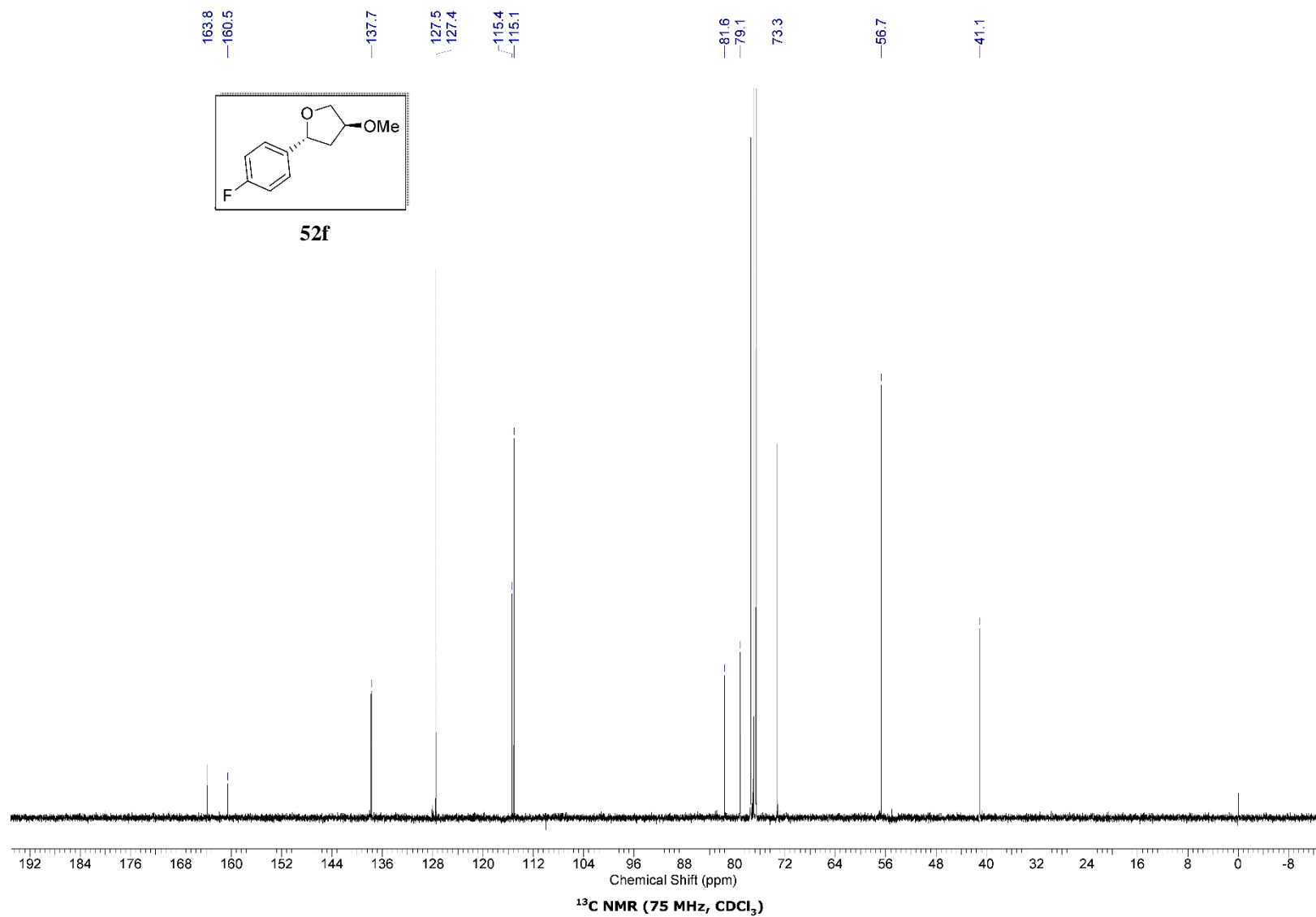


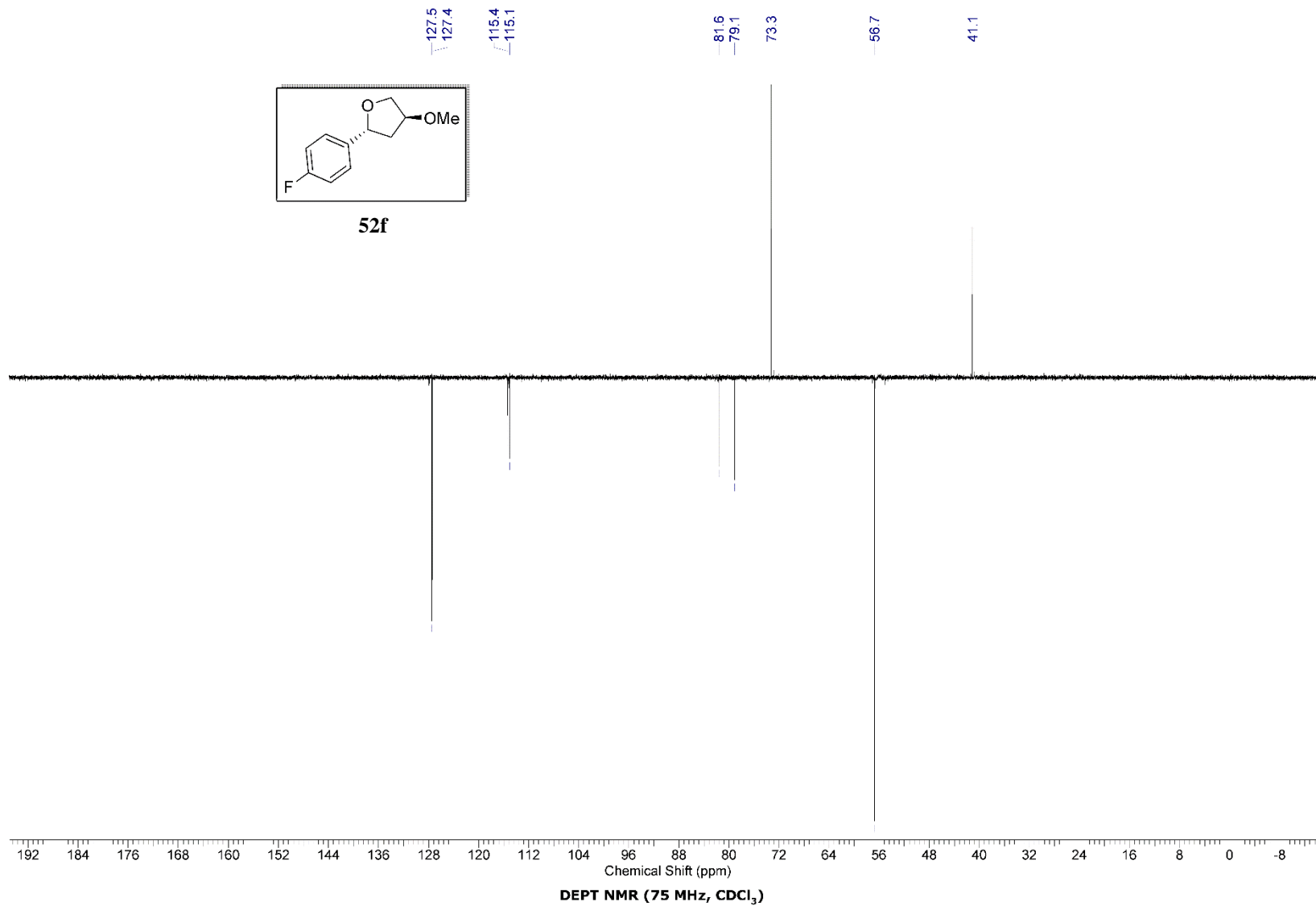


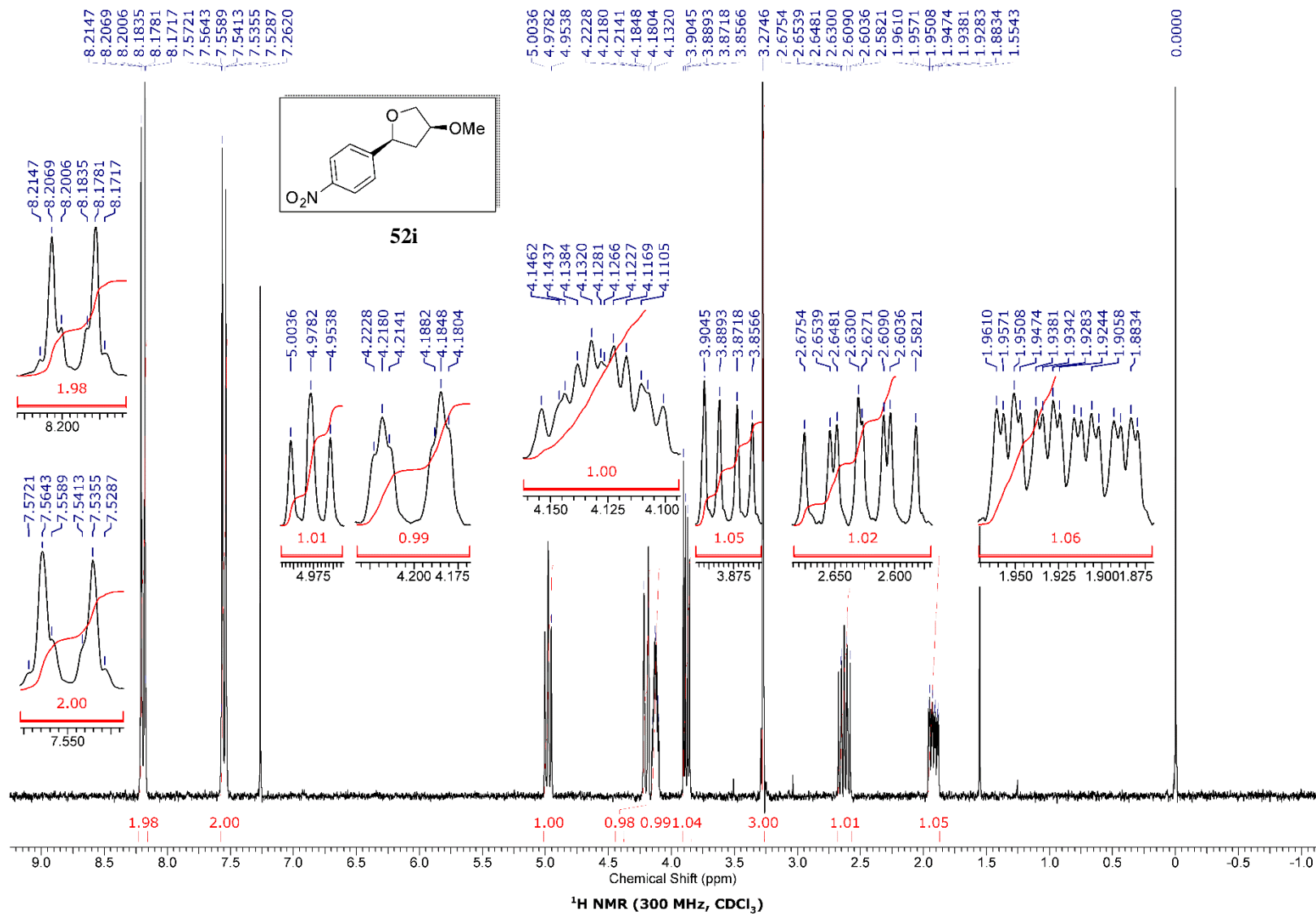


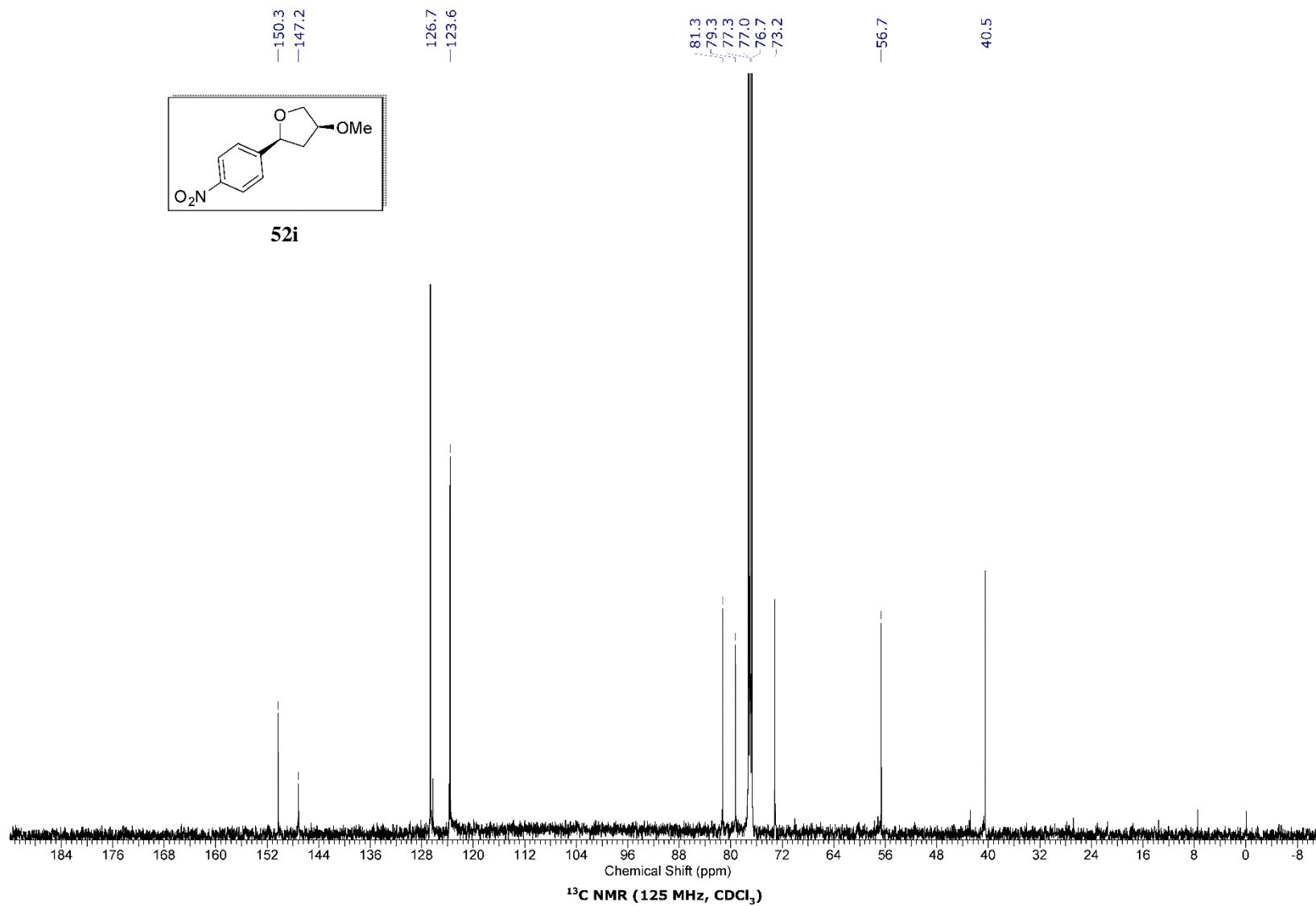


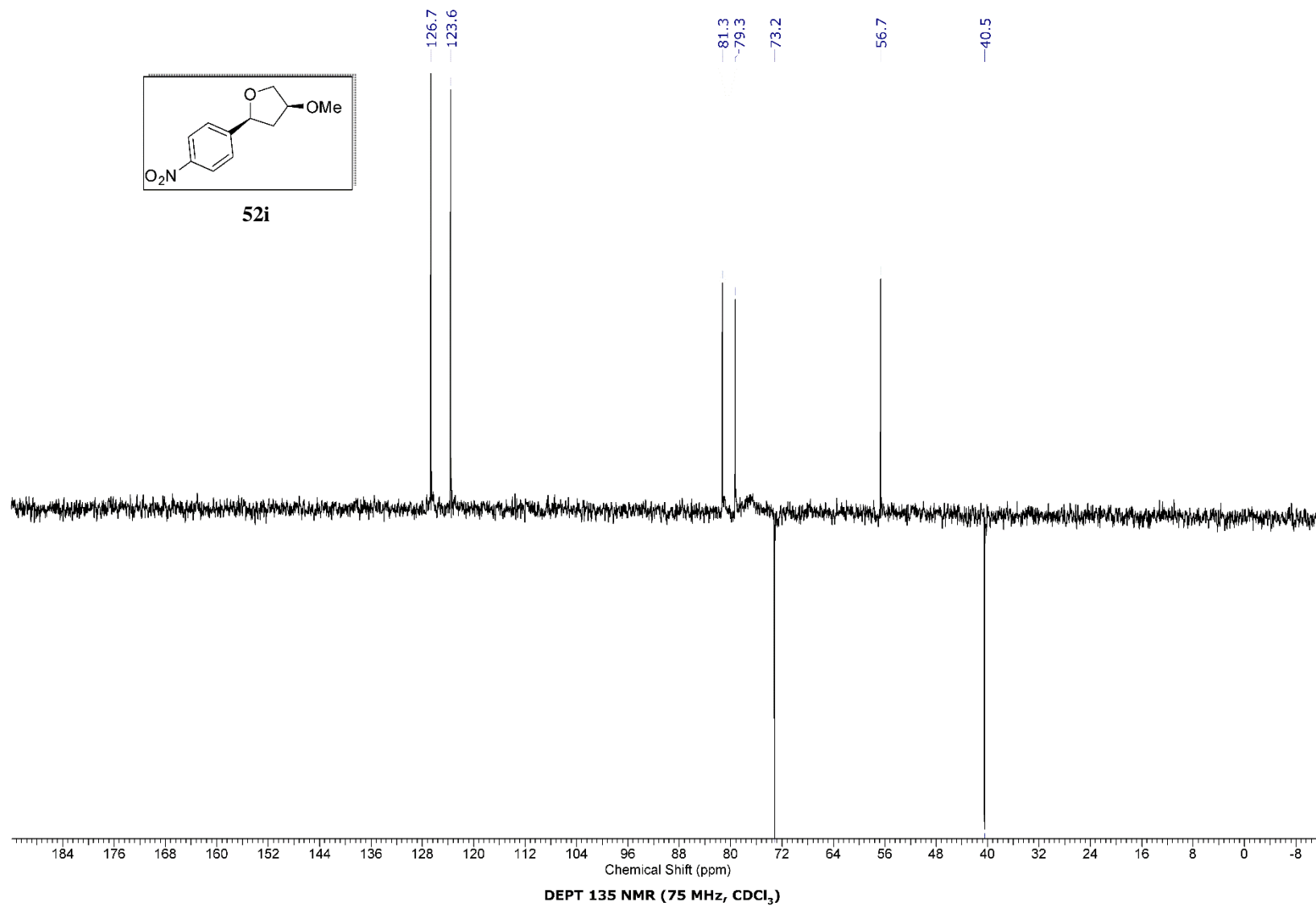


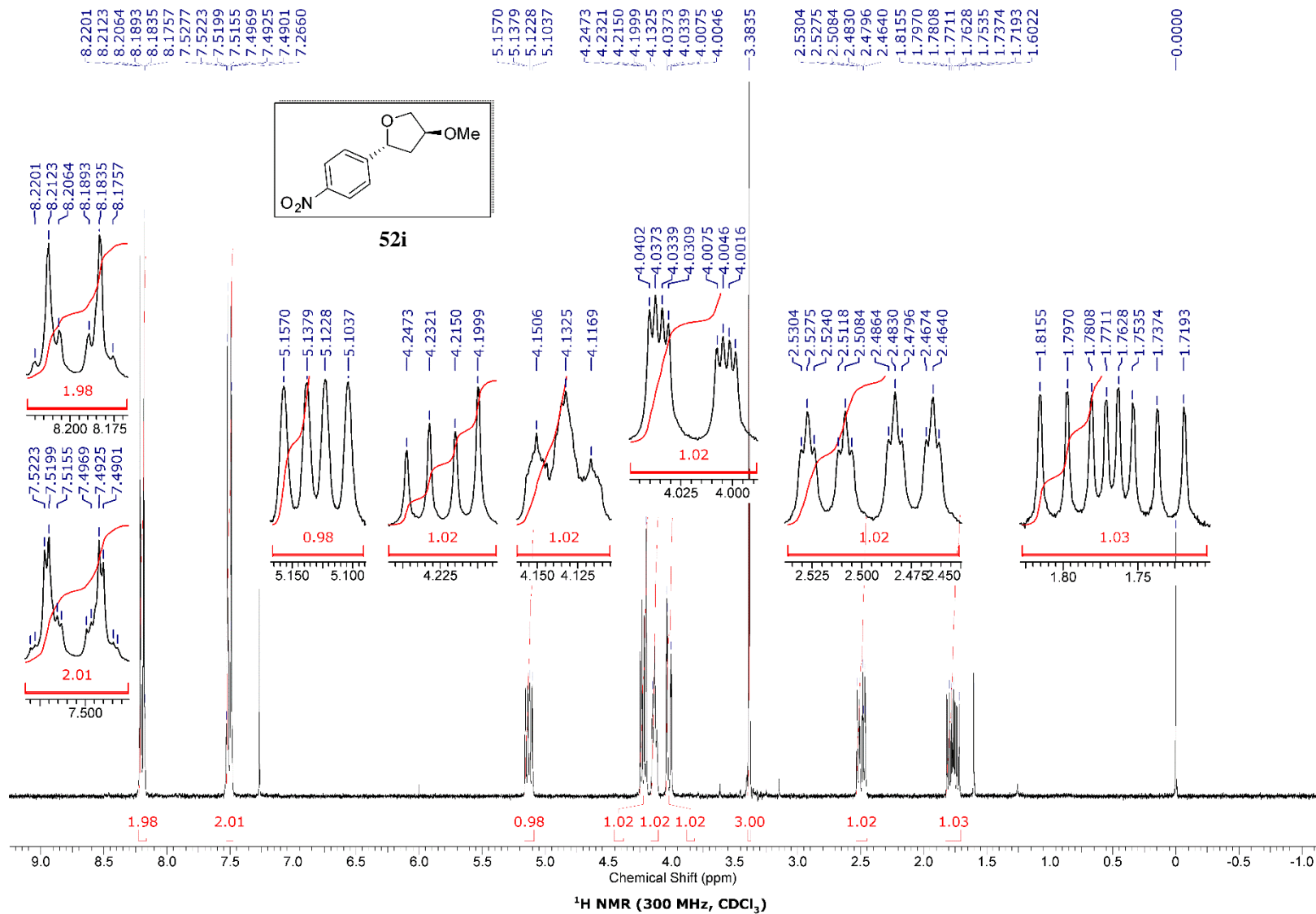


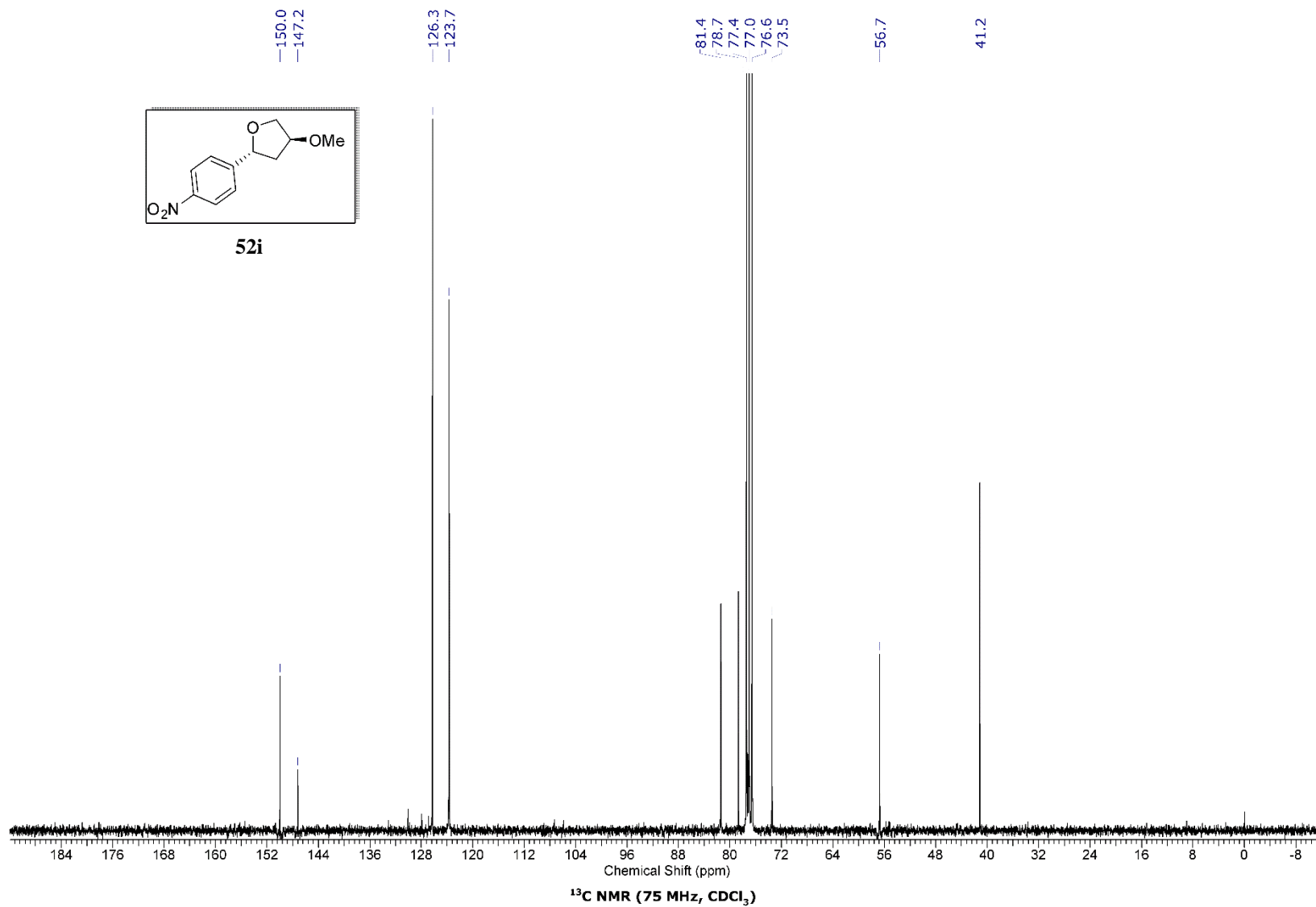


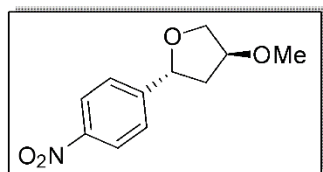




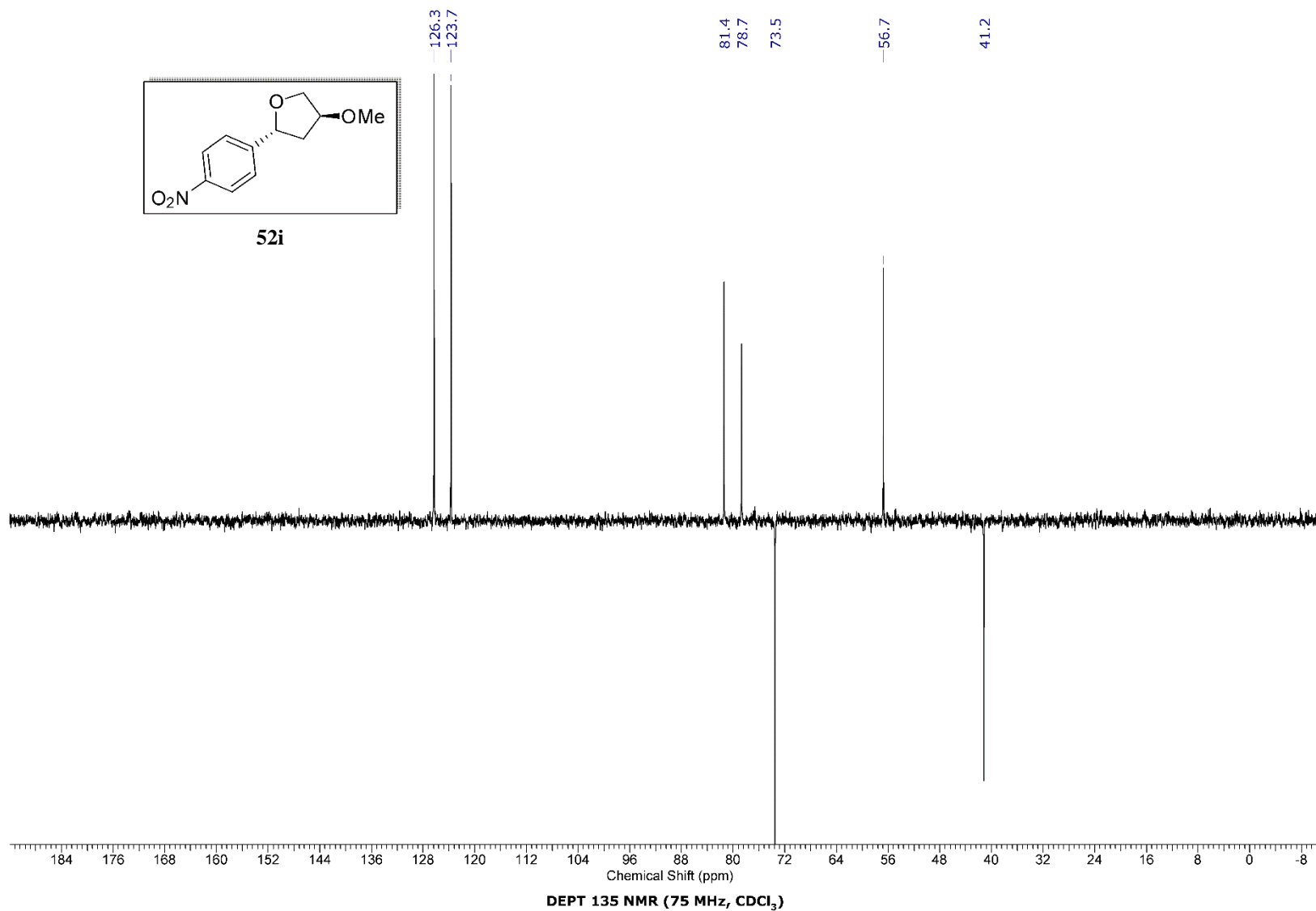


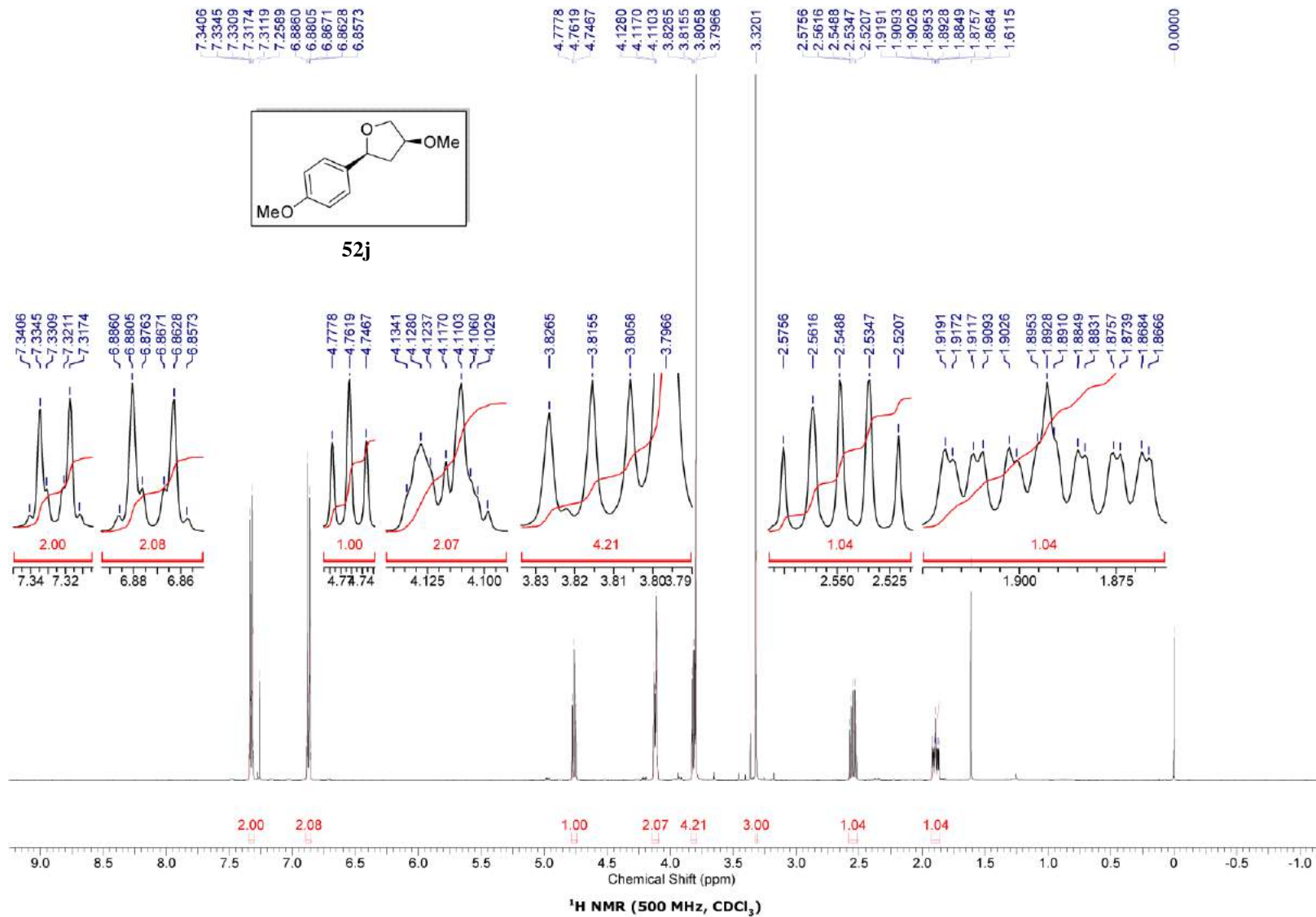


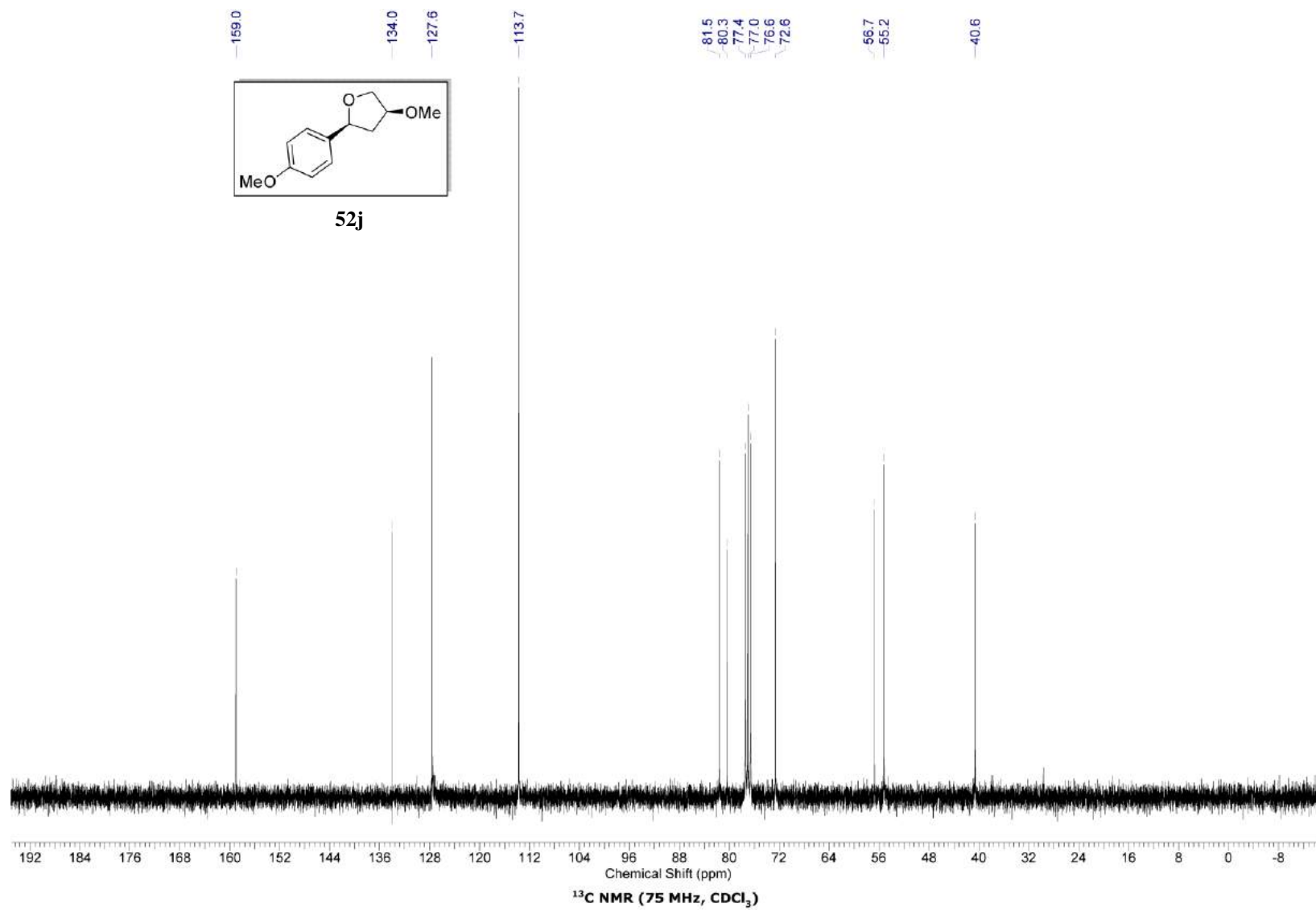


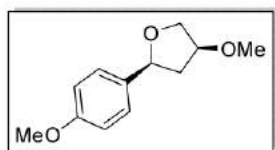


52i

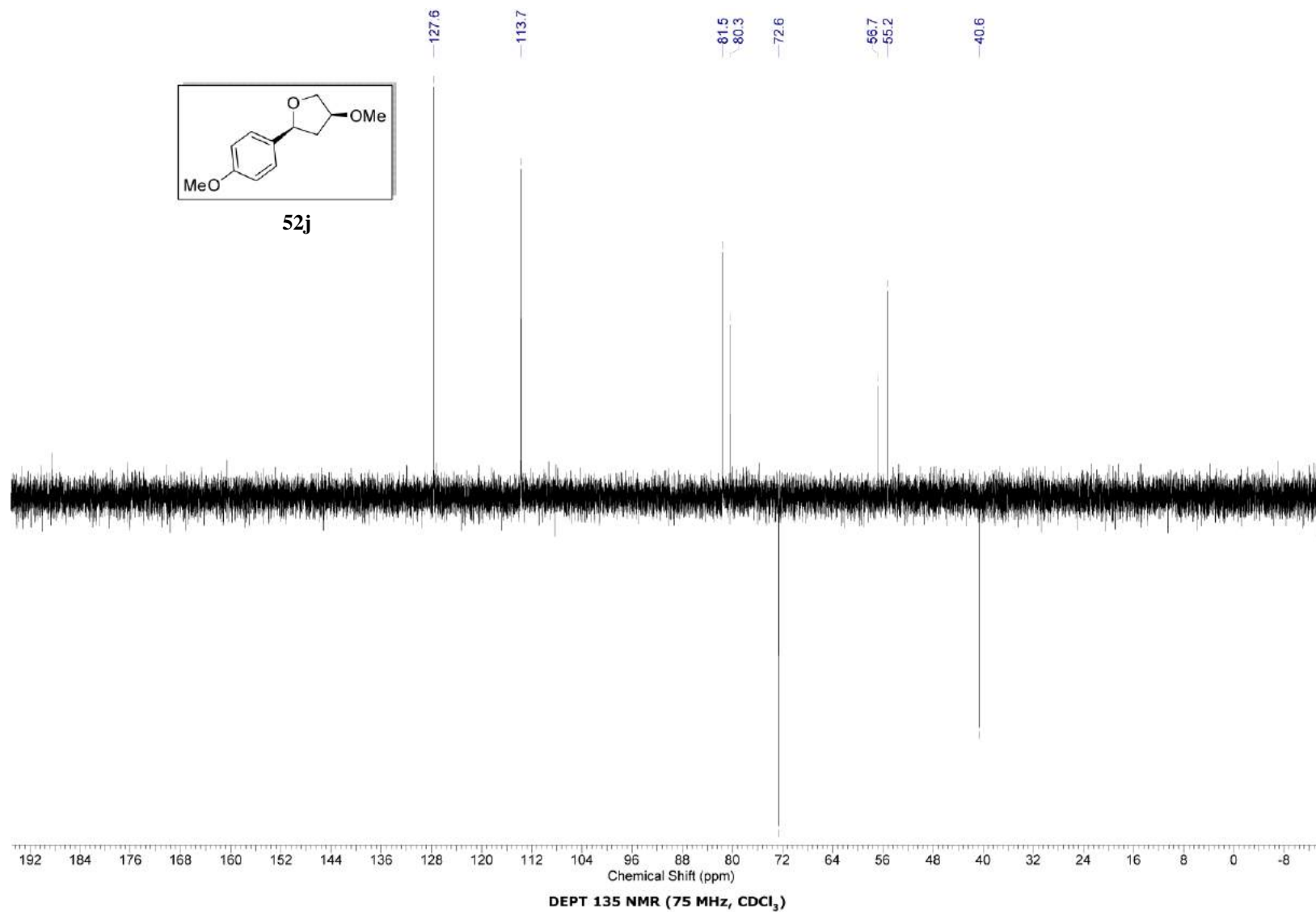


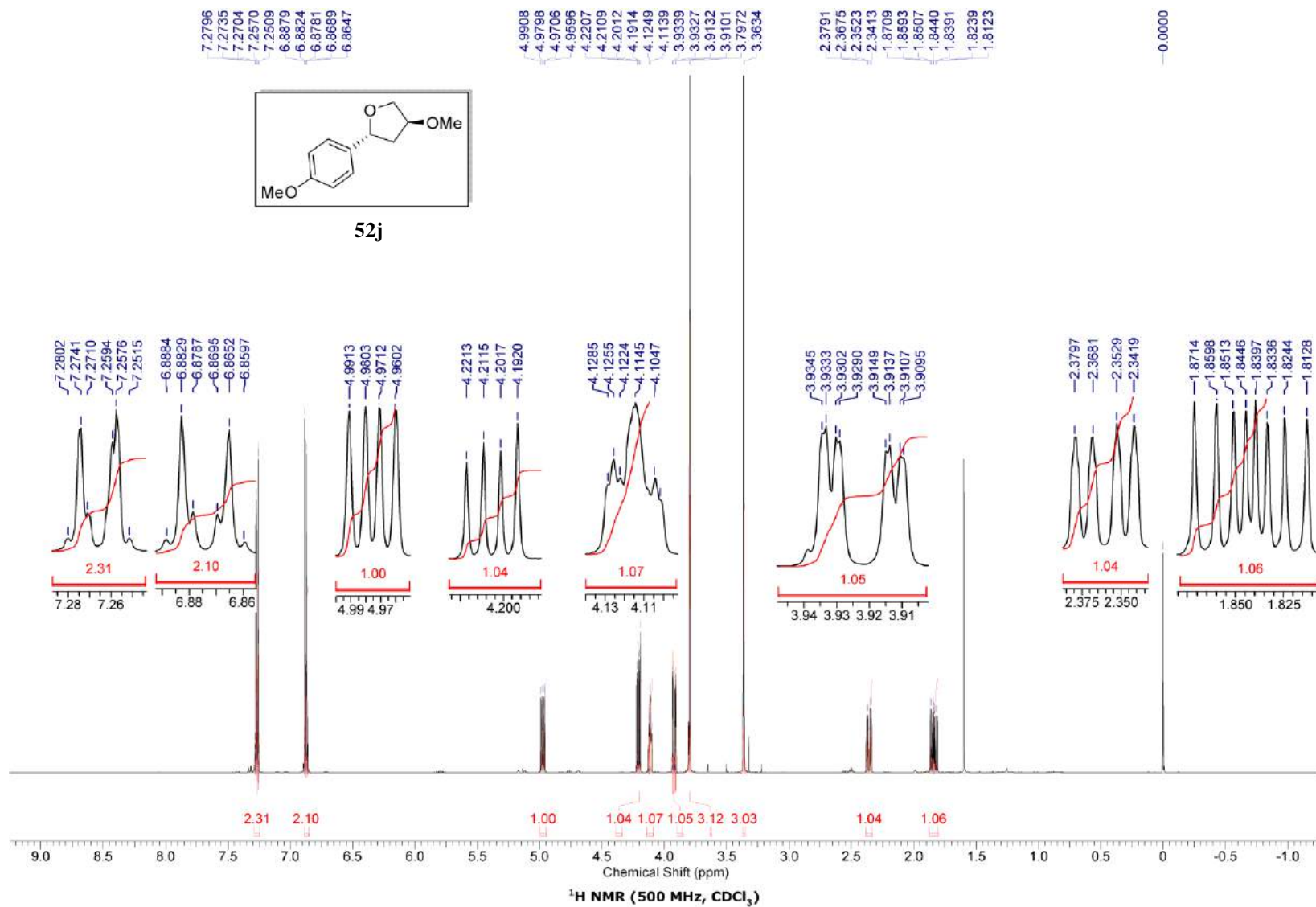


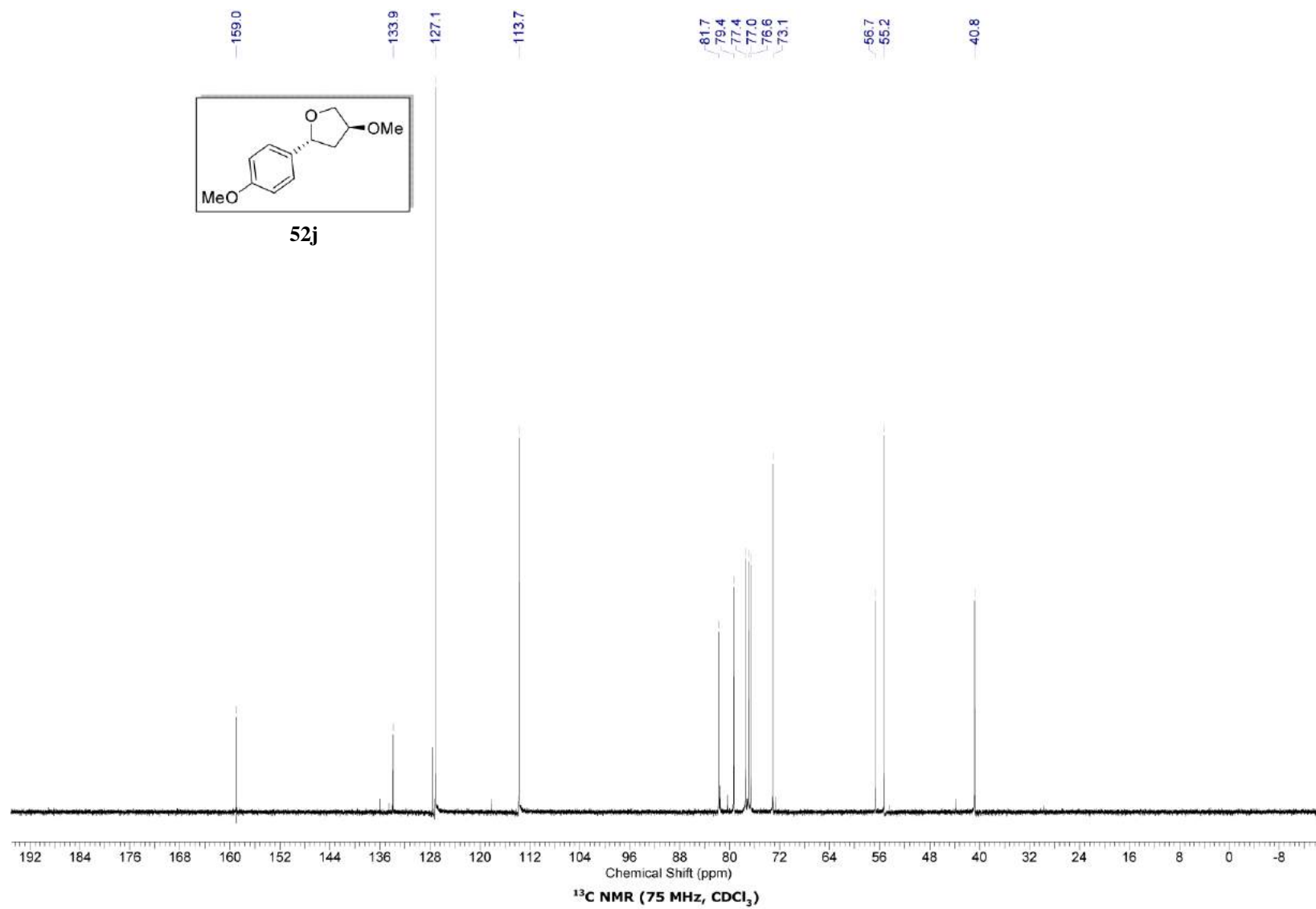


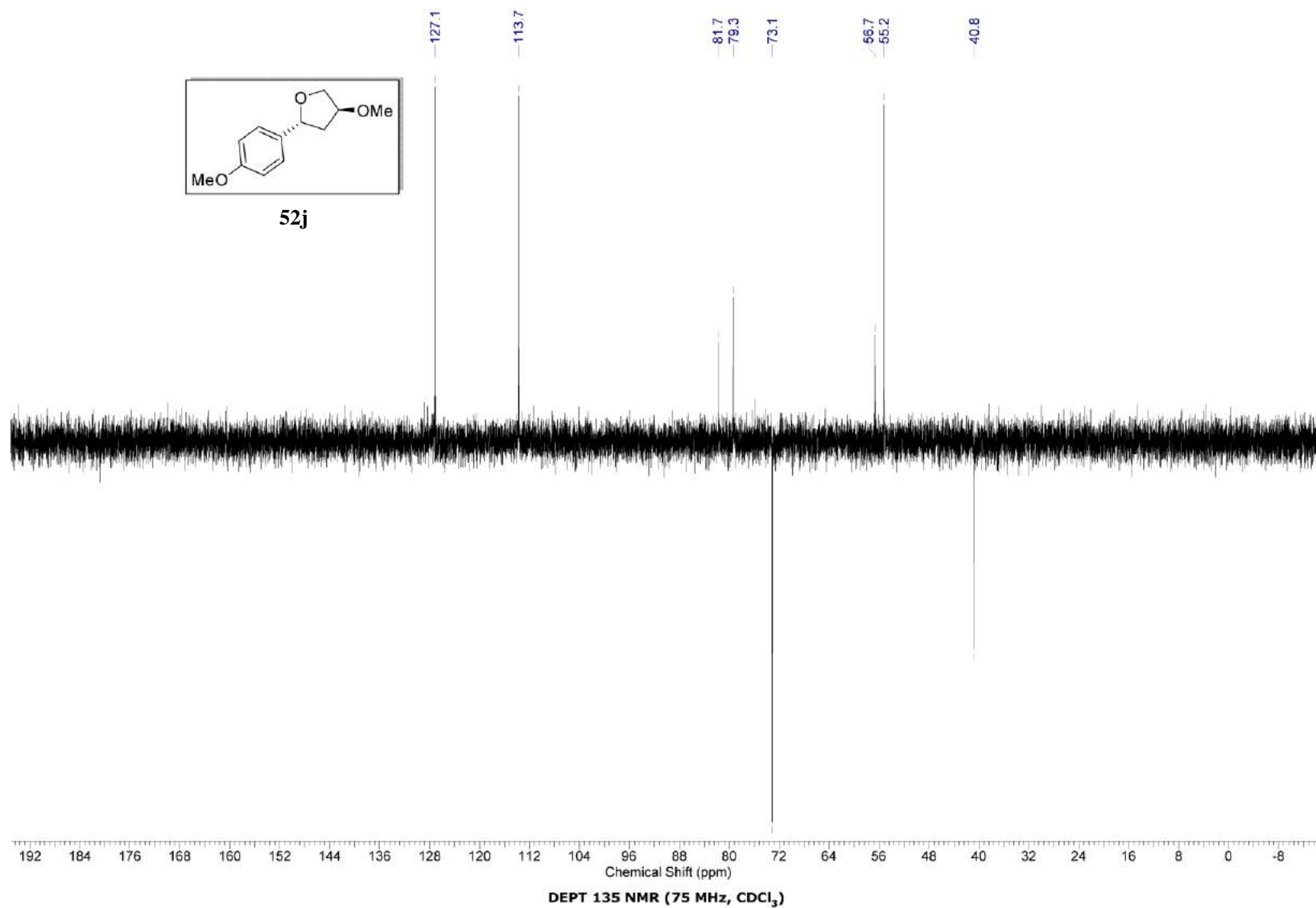


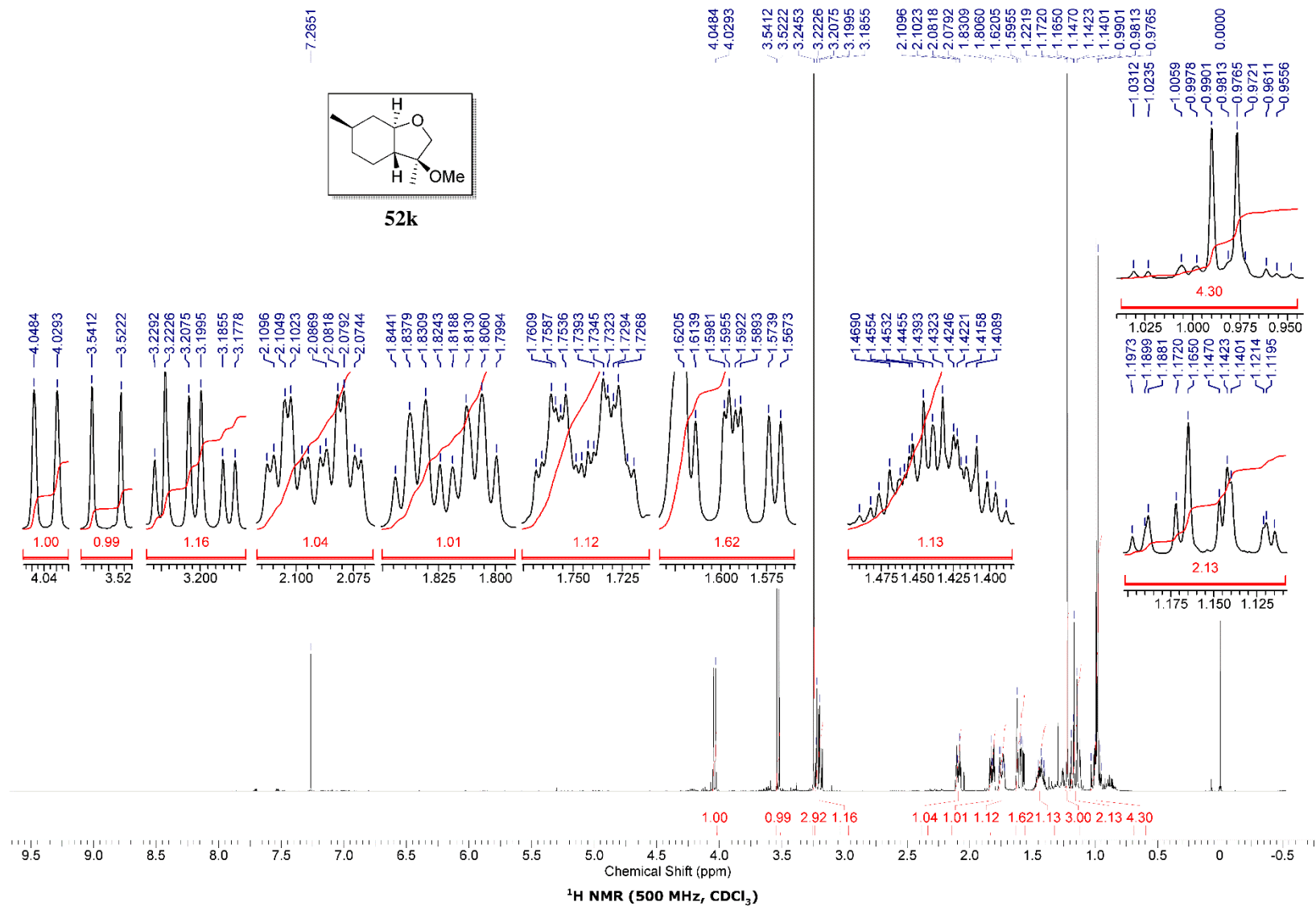
52j

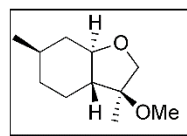




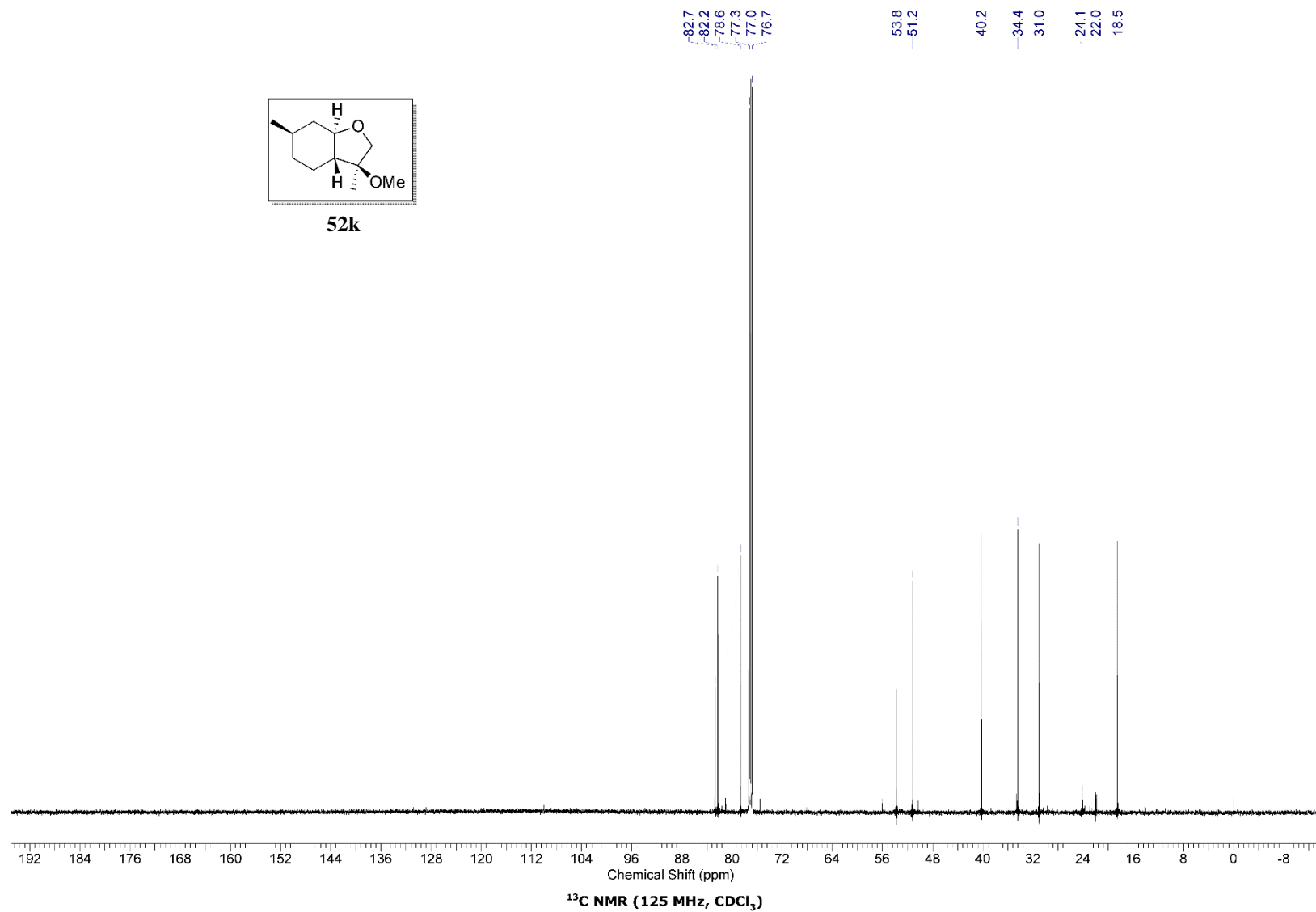


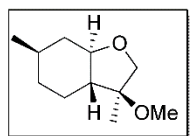




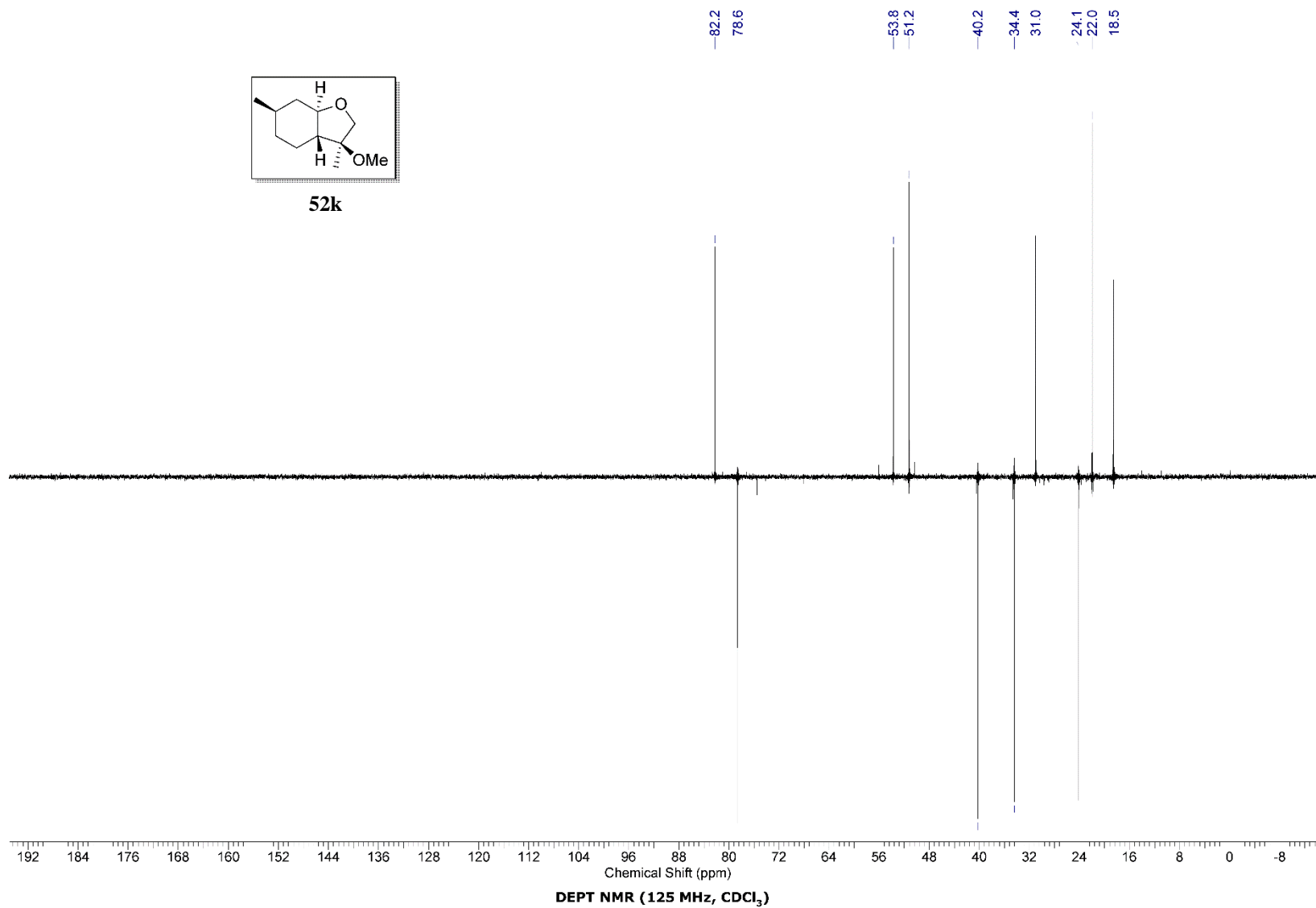


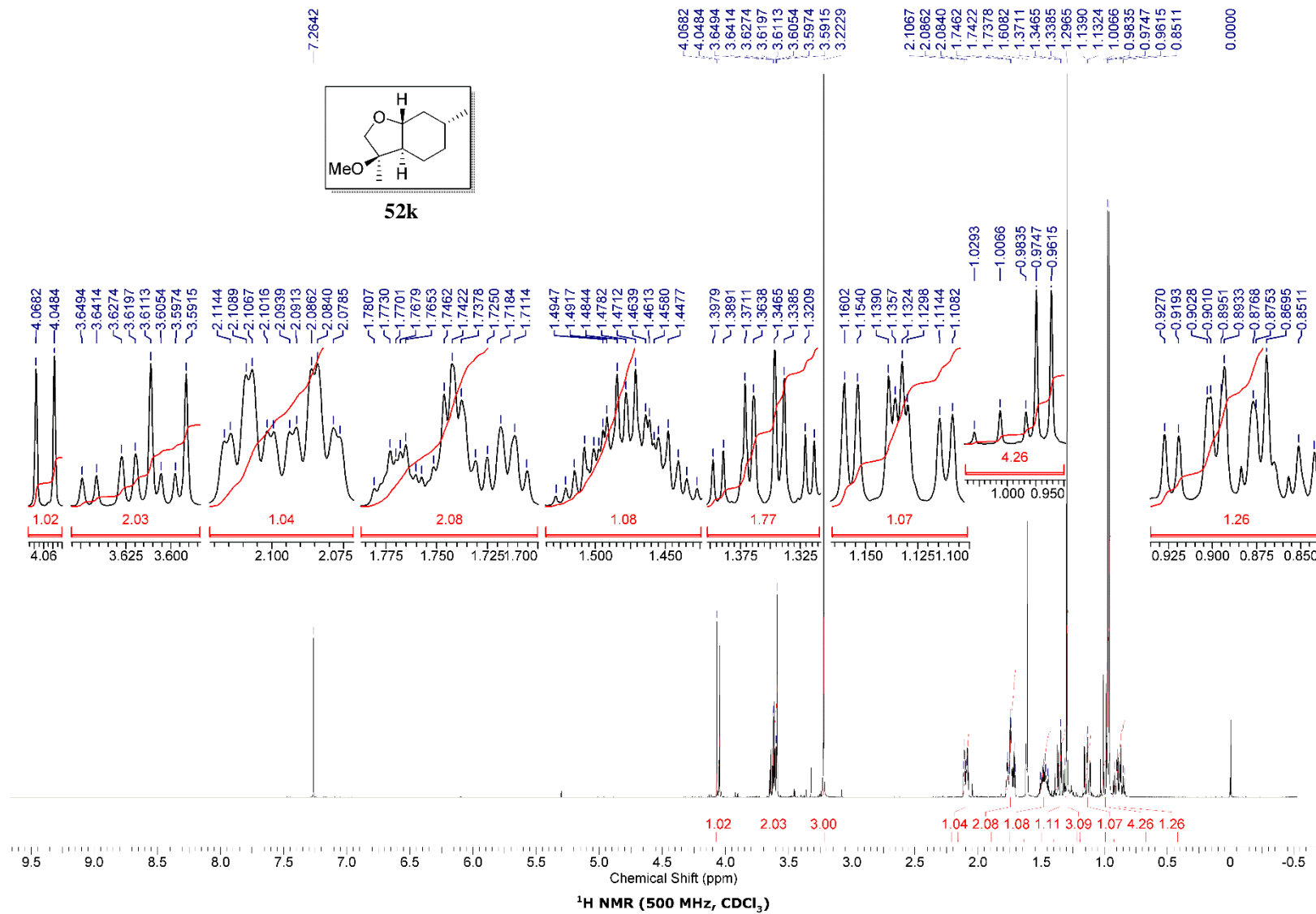
52k

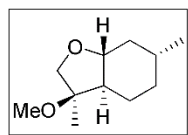




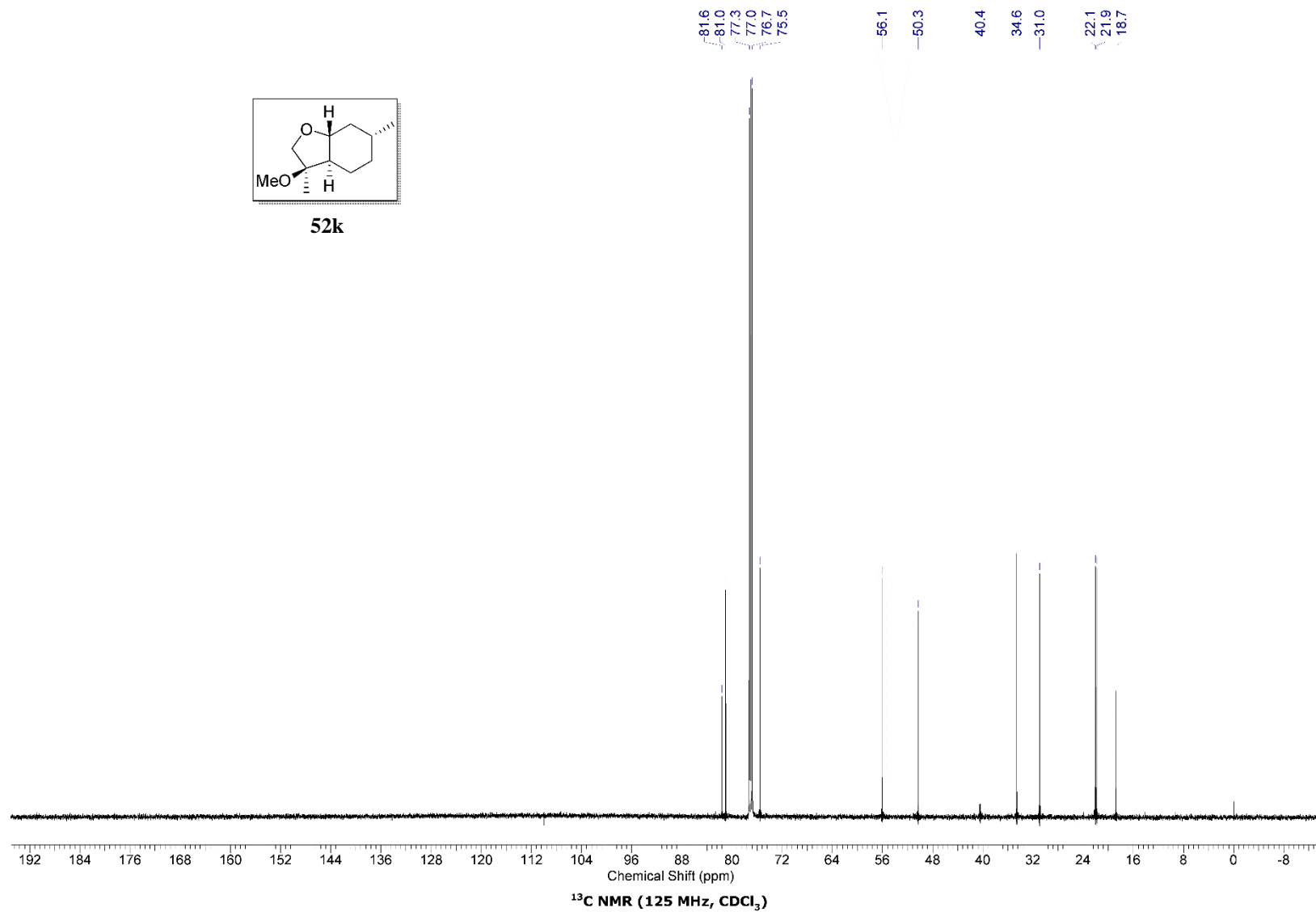
52k

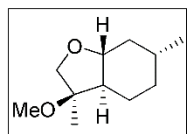






52k





52k

