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

BRUNO VINICIUS MOTTA TEODORO

**Reações de alquilação eletrofílica promovida
por reagentes de iodo hipervalente**

Versão corrigida da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

05/12/2018

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

T314r	<p>Teodoro, Bruno Vinicius Motta</p> <p>Reações de alquinilação eletrofílica promovida por reagentes de iodo hipervalente / Bruno Vinicius Motta Teodoro. - São Paulo, 2018.</p> <p>401 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.</p> <p>Orientador: Erick Leite, Bastos</p> <p>1. alquinilação eletrofílica. 2. iodo hipervalente. 3. aldeído. 4. enona. 5. captura de enolato. I. T. II. Erick Leite, Bastos, orientador.</p>
-------	--

BRUNO VINICIUS MOTTA TEODORO

**Reações de alquilação eletrofílica promovida por
reagentes de iodo hipervalente**

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

Orientador: Prof. Dr. Erick Leite Bastos

Orientador: Prof. Dr. Luiz F. da Silva Jr. (*in me-
moriam*)

São Paulo

2018

Dedico esta tese a minha querida mãe Nilza

(in memoriam) e ao meu pai Moacir

Agradecimentos

Primeiramente eu agradeço a minha mãe Nilza, por sempre ter me apoiado e ter feito o possível e o impossível para que eu chegasse até este momento. Mesmo em momentos difíceis sempre me incentivou a ir atrás dos meus sonhos.

A toda minha família: Moacir, Diogo e Lucas. Pelo apoio incondicional e compreensão ao longo destes últimos anos.

Ao professor Luiz Fernando por ter me aceitado como aluno em seu grupo e confiado no meu trabalho. Apesar da nossa breve convivência, os seus ensinamentos contribuíram muito para a minha formação como cientista.

Ao professor Erick Bastos por ter aceitado me orientar na reta final do doutorado. Pela ajuda na redação dos artigos e tese, e por todas as discussões produtivas que tivemos ao longo deste último ano.

A todos os professores que de alguma maneira ajudou o grupo no último ano. Agradeço especialmente aos professores Tiago Paixão e Josef Baader (Willi) por toda ajuda e paciência na resolução dos problemas do laboratório.

Aos professores Leandro Andrade, Alcindo dos Santos e Liliana Marzorati pelo empréstimo dos reagentes.

Aos amigos e colegas de grupo: Paulo, Aline, Natalia, Anees, Eloisa, Ajmir Khan, Juliana Regueira, Bruna, Juliana Gallego, Fernando, Douglas e Alexandre. Aos amigos e colegas de outros grupos: Renan Pioli, Renan Mattioli e Juliana Abreu. Pelas discussões produtivas e excelente convivência.

Ao técnico Joaquim (Joca) pelo excelente convívio e por todo o suporte dado ao laboratório. O seu trabalho foi muito importante para que o laboratório se mantivesse ativo e para que esta tese fosse concluída.

Aos funcionários do IQ, em especial a equipe da Central Analítica: Janaina, Cristiane e Marcio pela ajuda com as análises; e a equipe do Almoxarifado: David e Aline.

Ao Instituto de Química da USP pela estrutura disponibilizada.

À FAPESP pelo apoio financeiro para o nosso laboratório.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Sumário

Resumo.....	vii
Abstract	ix
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	xi
Lista de reações	xv
Prólogo	25
Introdução Geral.....	27
1. A química do iodo hipervalente.....	27
2. Reações de alquinição.....	31
2.1. α -Alquinição eletrofílica enantiosseletiva de compostos dicarbonílicos	44
Parte 1: α-Alquinição de aldeídos.....	49
1. Introdução.....	49
2. Objetivo.....	52
3. Resultados e discussão.....	53
3.1. Preparação dos materiais de partida	53
3.2. α -Alquinição de aldeídos.....	63
3.3. Identificação estrutural dos álcoois homopropargílicos	71
4. Conclusão	74
Parte 2: Alquinição por captura de enolatos.....	75
1. Introdução.....	75
2. Objetivo.....	80
3. Resultados e discussão.....	81

3.1.	Preparação dos materiais de partida	81
3.2.	Alquinilação por captura de enolato	90
3.3.	Identificação estrutural das cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquil- β -substituídas.....	103
3.4.	Modificação estrutural do composto 172	106
4.	Conclusões	117
Parte 3: Síntese de furanos.....		119
1.	Introdução.....	119
2.	Objetivo.....	123
3.	Resultados e discussão.....	124
3.1.	Síntese de furanos.....	124
3.2.	Preparação do (<i>tert</i> -butoxietil)benzeno 240	131
3.3.	Identificação do composto 2-iodobenzoato de 2-oxo-2-feniletil 241	133
4.	Conclusões	135
Parte Experimental		137
1.	Materiais e Métodos.....	137
2.	Procedimentos Experimentais	138
2.1.	Preparação dos reagentes de iodo hipervalente.....	138
2.2.	Preparação dos aldeídos	141
2.3.	α -Alquinilação de aldeídos.....	154
2.4.	Preparação das enonas.....	163
2.5.	Síntese de cetonas α -alquil- β -substituídas	176
2.6.	Modificação estrutural do composto 172	192
2.7.	Síntese de furanos.....	195

Anexos.....	198
Referências.....	392
Súmula Curricular	398

Resumo

Teodoro, B. V. M. **Reações de alquinição eletrofílica promovida por reagentes de iodo hipervalente**. 2018. (p.401). Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Na primeira parte desta tese são apresentados os resultados referentes ao desenvolvimento de uma metodologia de α -alquinição eletrofílica de aldeídos com o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX, empregando NaHMDS como base e TBAF. Aldeídos acíclicos foram submetidos a esta transformação e 9 exemplos de álcoois homopropargílicos foram obtidos em rendimentos de 50-81%, após uma etapa de redução com NaBH₄. A transformação desenvolvida revelou-se aplicável também com o reagente de iodo hipervalente Ph-EBX e 2 exemplos foram obtidos em 24 e 40% de rendimento. O álcool homopropargílico precursor de um inibidor da bactéria que produz a toxina botulínica foi preparado em uma escala de 5 mmol sem a necessidade de alterar as condições reacionais já otimizadas. Na segunda parte desta tese são apresentados os resultados referentes ao desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquil- β -substituídas por meio de uma sequência de adição 1,4/alquinição eletrofílica empregando cumarinas e enonas como material de partida, utilizando o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX. Os enolatos foram gerados com sucesso a partir de uma reação de adição 1,4 catalisada por cobre utilizando complexos de alumínio e reagentes de Grignard como fontes nucleofílicas. No total foram obtidos 17 exemplos em 34-89% de rendimento e em alta diastereosseletividade. Realizamos três modificações estruturais visando aumentar a complexidade estrutural dos produtos sintetizados. A reação *Click*, reação de Sonogashira e redução mediada por NaBH₄ foram aplicadas com sucesso. Por fim, na terceira parte desta tese são apresentados os resultados preliminares referentes ao desenvolvimento de uma metodologia de síntese de furanos a partir da acetofenona e do reagente de iodo hipervalente Ph-EBX, empregando NaHMDS como

base. A acetofenona foi submetida a esta transformação e uma mistura de furanos di- e trissubstituídos foram obtidos em 49% de rendimento. Um experimento controle demonstrou que a alquinilação do ânion *terc*-butóxido, em uma reação extremamente rápida, é a principal via de consumo do Ph-EBX e o composto (*terc*-butoxietil)benzeno foi obtido em 92% de rendimento. Esta reação lateral é a principal responsável pelo baixo rendimento da reação de síntese dos furanos.

Palavras-chave – alquinilação eletrofílica, iodo hipervalente, aldeído, enona, captura de enolato.

Abstract

Teodoro, B. V. M. **Electrophilic alkynylation reactions promoted by hypervalent iodine reagent**. 2018. (p.401). Thesis (Doctorate) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

In the first part of this work are presented the results relative to the development of a methodology of α -electrophilic alkynylation of aldehydes with the hypervalent iodine reagent TMS-EBX, employing NaHMDS as base and TBAF. Acyclic aldehydes were submitted to this transformation and 9 examples of homopropargylic alcohols were obtained in 50-81% yield, after a reduction step with NaBH₄. The developed transformation proved to be works also with the hypervalent iodine reagent Ph-EBX and 2 examples were obtained in 24 and 40% yield. The homopropargylic alcohol precursor of an inhibitor of bacteria that produces a botulinic toxin was prepared at a 5 mmol scale without change the reaction condition already optimized. In the second part of the thesis are presented the results relative to the development of a methodology for the synthesis of cyclic ketones and 2-chromanones α -alkynyl- β -substituted by the 1,4-addition/electrophilic alkynylation sequence using coumarins and enones as a starting material and the hypervalent iodine reagent TMS-EBX. The enolates were generated with success from a Cu-catalyzed 1,4 addition using aluminum complexes and Grignard reagents as nucleophilic source. In total 17 examples were obtained in 34-89% yield and high diastereoselectivity. We carried out three structural modification aiming to increase the complexity of the products synthesized. *Click* reaction, Sonogashira reaction and reduction promoted by NaBH₄ were applied with success. Finally, in the third part of the thesis are presented the preliminary results relative to the development of a methodology for synthesis of furans from acetophenone and the hypervalent iodine reagent Ph-EBX, using NaHMDS as a base. Acetophenone was submitted to this transformation and only one example was obtained in 49% yield in a mixture of di- and trisubstituted furans. A control experiment

showed that the alkynylation of *tert*-butoxide anion, in an extremely fast reaction, is the main path of consumption of the Ph-EBX reagent and the compound (*tert*-butoxyethynyl)benzene was obtained in 92% yield. This side reaction is the main responsible for the low yield of the reaction of synthesis of furans.

Keywords – electrophilic alkynylation, hypervalent iodine, aldehyde, enone, enolate trapping.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

18-coroa-6	1,4,7,10,13,16-exaoxaciclooctadecano
2c-2e	2 centros, 2 elétrons
3c-4e	3 centros, 4 elétrons
Ac	Acetil
AcOEt	Acetato de etila
aq.	Aquoso
Ar	Aril
Bn	Benzil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas
COSY	Correlated Spectroscopy (Espectroscopia de correlação)
DAMP	Diazometilfosfonato de dietila
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Apri- moramento sem distorção por transferência de polarização)
diast.	Diastereoisômero
DIB	(Diacetoxiiodo)benzeno
DIPEA	Diisopropiletilenodiamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
EBX	1-etinil-1 λ^3 ,2-benziodoxol-3(1H)-ona
ee	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
equiv	Equivalente
Et	Etil
Et ₂ O	Éter dietílico
EtCN	Propanonitrila
HMDS	Hexametildisilazida
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence

	spectroscopy(Espectroscopia de coerência quântica hetero-nuclear única)
IBA	Ácido iodosobenzóico
<i>i</i> Bu	<i>Iso</i> -butil
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
IV	Infravermelho
m	Multiplete
<i>m</i>	Meta
Me	Metil
<i>n</i> Bu	Butil
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy(Espectroscopia de efeito nuclear Overhauser)
<i>o</i>	Orto
OM	Orbitais moleculares
OTf	Trifluorometanossulfonato
<i>p</i>	Para
pf	Ponto de fusão
Ph	Fenil
Ph-EBX	1-(Fenil)etnil-1λ ³ ,2-benziodoxol-3(1H)-ona
PM	Peneira molecular
py	Piridina
q	Quarteto
rd	Razão diastereoisomérica
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Singleto
sat.	Saturado
SET	Single Electron Transfer (transferência de único elétron)

t	Tripleto
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBS	(<i>Terc</i> -butil)dimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>Terc</i> -Butil
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxil
THF	Tetraidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TIPS-EBX	1-(Triisopropilsilil)etnil-1 λ^3 ,2-benziodoxol-3(1H)-ona
TMS	Trimitilsilil
TMS-EBX	1-(Trimetilsilil)etnil-1 λ^3 ,2-benziodoxol-3(1H)-ona
VBX	1-vinil-1 λ^3 ,2-benziodoxol-3(1H)-ona
α	Alfa
β	Beta

Lista de reações

#	Reação	Pág.
1	<p>24</p>	139
2	<p>53</p>	139
3	<p>63</p>	140
4	<p>64</p>	141
5	<p>83, E:Z = 1,8:1</p>	142
6	<p>84, E:Z = 1:1</p>	143
7	<p>85, E:Z = 1,8:1</p>	144
8	<p>86, E:Z = 1:1</p>	144
9	<p>88, E:Z = 1:1</p>	145

Prólogo

Nesta Tese de Doutorado serão apresentados e discutidos os resultados obtidos nos estudos da reação de alquinação eletrofílica de compostos carbonílicos mediado por reagentes de iodo hipervalente. Este texto contém uma introdução geral, que discute a estrutura e reatividade dos reagentes de iodo hipervalente e três capítulos referentes aos resultados obtidos.

O primeiro capítulo apresenta os resultados referentes ao estudo da reação de α -alquinação eletrofílica de aldeídos. A estratégia baseia-se na geração de um enolato, através da reação com a base NaHMDS, que então é alquilado por uma reação de alquinação eletrofílica

O segundo capítulo apresenta os resultados referente ao estudo da reação de alquinação eletrofílica de enonas por captura de enolato. A estratégia baseia-se na geração de um enolato, através da reação de adição 1,4 catalisado por Cu(I), que é capturado em uma reação de alquinação eletrofílica. Três modificações estruturais foram propostas para demonstrar o aumento de complexidade dos produtos obtidos.

O último capítulo apresenta os resultados preliminares da síntese de furanos a partir da reação da acetofenona com um reagente de iodo hipervalente. Nesta parte da tese foi possível obter furanos di- e trissubstituídos a partir da reação da acetofenona com o reagente de iodo hipervalente.

Introdução Geral

1. A química do iodo hipervalente

O iodo é o elemento não radioativo mais pesado da tabela periódica. Este não-metal do bloco *p* é pouco eletronegativo e muito polarizável. Por isso, as características de algumas ligações químicas envolvendo iodo e a reatividade de compostos iodados muitas vezes diferem daquelas de compostos que contêm átomos de outros elementos do grupo principal.¹

Em compostos nos quais o iodo faz somente uma ligação química, seu número de oxidação pode ser -1, 0 ou +1, dependendo da eletronegatividade do átomo ligado a ele. Contudo, nos compostos multivalentes de iodo, nos quais o iodo está fazendo mais do que uma ligação química, o iodo pode assumir número de oxidação +3, +5 ou +7. Compostos orgânicos de iodo trivalente e pentavalente são chamados, genericamente, de compostos de iodo hipervalente.²

Segundo a IUPAC, o termo *hipervalente* refere-se a qualquer átomo ou entidade molecular capaz de expandir sua camada de valência além dos limites da regra do octeto de Lewis.³ Hipervalência é mais frequente em elementos dos grupos 15 a 18 da tabela periódica, localizados abaixo do segundo período. As espécies apresentadas na Figura 1 são as estruturas típicas dos compostos de iodo hipervalente e estão classificadas segundo a nomenclatura N-X-L de Martin-Arduengo-Kochi.⁴ Nesta classificação X se refere ao átomo hipervalente, N o número elétrons na camada de valência e L o número de ligações σ realizada pelo átomo hipervalente. Atualmente a IUPAC recomenda a utilização da notação *lambda*, onde compostos de iodo(III) são chamados de λ^3 -iodanos e compostos de Iodo(V) são chamados de λ^5 -iodanos.⁵

Figura 1. Estruturas mais comuns dos reagentes de iodo hipervalente.

No início do séc. XX, dois modelos foram propostos para explicar as ligações químicas em compostos contendo átomos hipervalentes:

- i) a hibridização entre orbitais $s-p-d$, originando ligações tipo dois centros, dois elétrons, $2c-2e$, proposto por Pauling e Lewis e
- ii) o modelo de ligações iônicas, proposto por Langmuir.⁶

Em 1951, Pimentel⁷ e Rundle⁸ propuseram, de forma independente, um modelo de hipervalência baseado na teoria do orbital molecular que posteriormente foi complementado por Coulson com a perspectiva da teoria da ligação de valência.⁹ Ligações químicas envolvendo certos átomos hipervalentes, em especial halogênios, foram racionalizadas empregando-se o modelo de três centros, quatro elétrons, *viz.*, $3c-4e$ ou ligações tipo ω de Pimentel-Rundle-Coulson.^{10,11} Este modelo não inclui a participação de orbitais d nas hiperligações e está de acordo com resultados modernos que mostram uma ocupação destes orbitais menor que 0,3 em átomos hipervalentes, indicando que eles não são orbitais de valência.^{12,13}

De acordo com o modelo de Pimentel-Rundle, ligações do tipo L^1-I-L^2 podem ser explicadas, excluindo-se misturas $s-p$, considerando-se que o orbital $5p$ do átomo de iodo se combina com os orbitais p dos dois ligantes (Figura 2). Como consequência, as interações que originam as ligações σ entre L^1-I e entre $I-L^2$ são compostas por três orbitais p combinados linearmente em fase ou fora de fase ao longo do eixo das ligações, originando um diagrama de orbitais moleculares (OM) análogo ao sistema apresentado na Figura 3 para o I_3^- . Observa-se que o orbital de mais baixa energia (Ψ_1 , OM4, HOMO-7 do I_3^-) resulta da combinação linear dos orbitais p em fase, resultando em duas interações ligantes que são populadas por apenas dois

elétrons, *i.e.*, orbital *ligante* L^1-I-L^2 . O orbital de interesse seguinte, chamado de Ψ_2 , (OM9, HOMO-2 do I_3^-) tem como contribuinte principal os orbitais p dos ligantes L^1 e L^2 . A população deste orbital *não-ligante* com dois elétrons sugere que cada elétron está localizado em um dos ligantes. O LUMO do I_3^- (OM12, Ψ_3) é o resultado da interação fora de fase dos dois orbitais p dos ligantes com o orbital p do átomo central e está desocupado. Este orbital antiligante é a peça final do modelo de 3c-4e.

Figura 2. a) Estrutura das iodinas e b) periodinas.¹⁴

Figura 3. Orbitais moleculares para a molécula de I_3^- calculados a partir da geometria otimizada em nível B3LYP/LANL2DZ.

Sob o ponto de vista de hiperligação ω , derivada da teoria da ligação de valência, a ligação entre cada ligante e o átomo central pode ser representada como uma ligação clássica 2c-2e na presença de um ligante proximal portando um par de elétrons, perfazendo 4e⁻ no sistema: $\omega(L^1I:L^2)$, 2c-2e: $L^1 \rightarrow A : L^2$ e $\omega(L^1:IL^2)$, 2c-2e: $L^1: A \leftarrow L^2$. Desta forma, o híbrido de ressonância, $\omega(L^1IL^2)$, $L^1 \rightarrow A \leftarrow L^2$ distribui quatro elétrons em três centros. Na notação química convencional, as estruturas de

ressonância podem ser vistas como $I-I\cdots I^- \leftrightarrow ^-I\cdots I-I$, mostrando uma ligação σ de ordem 1 e uma interação fraca com ordem de ligação próxima a zero que no híbrido resultam em duas ligações com ordens de ligação 0,5, resultado que está de acordo com análises de orbitais naturais ligantes (NBOs).¹⁵ Independente do modelo usado para explicar a hipervalência do iodo, há consenso a respeito da eletrodeficiência no átomo de iodo e no caráter deslocalizado das ligações entre o iodo e os ligantes.

Hiperligações de 3c-4e¹⁵ explicamos paralelos na reatividade química de compostos de iodo hipervalente e alguns complexos organometálicos. Por exemplo, o efeito *trans*^{16,17} (Figura 4a) e reações de eliminação redutiva¹⁴ (Figura 4b), que pode ocorrer tanto por um processo dissociativo quanto por um processo associativo, podem ser utilizados para explicar a estabilidade e reatividade dos compostos de iodo hipervalente.

Figura 4. a) Efeito *trans* e b) reação de eliminação redutiva.

A combinação entre alta reatividade e baixa toxicidade aumenta a importância dos compostos de iodo hipervalente no campo da química orgânica sintética, cujos temas centrais são o desenvolvimento de transformações químicas eficientes e seu uso na obtenção de alvos de interesse. Compostos de Iodo(III) podem ser usados na obtenção de *synthons* eletrofílicos via funcionalização com inversão de polaridade (*umpolung*)¹⁸ de grupos nucleofílicos tais como halogênios,¹⁹ acetato,^{20,21} azidas,¹⁹ trifluorometil,²² ciano,¹⁹ fenil,²³ indol,²⁴⁻²⁶ alquênio²⁷ e alquínio.^{19,28} Este tópico tem

sido o foco de investigação de diversos grupos de pesquisa nos últimos anos (Figura 5).¹⁹

Figura 5. a) Esqueletos mais comuns dos compostos de Iodo(III) e b) grupos passíveis de sofrer *umpolung*.^{19,22-28}

Reagentes de Iodo(III) contendo grupos alquinil têm sido amplamente utilizados em reações de alquinilação eletrofílica dada a sua grande estabilidade a temperatura ambiente, fácil preparo e manuseio, baixa toxicidade e alta reatividade frente a diversos nucleófilos.⁵

2. Reações de alquinilação

O grupo alquino é considerado um dos mais importantes grupos funcionais dada a sua rigidez, propriedades eletrônicas e abundância de métodos disponíveis para a sua funcionalização. Sua aplicação na química orgânica, ciência dos materiais e química biológica justifica, em parte, o grande interesse no desenvolvimento de transformações para a geração de ligações C–C triplas.²⁹

Reações de alquinilação, *i.e.*, transferência de uma porção alquino entre

espécies químicas, estão entre as mais importantes transformações para funcionalizar compostos de interesse. A alquinição nucleofílica²⁸ é uma abordagem clássica que se baseia na acidez elevada do hidrogênio terminal do grupo alquino, causada pela hibridização *sp* do carbono (pK_a $-C\equiv CH \sim 25$ vs. pK_a $-CH_3 \sim 50$).³⁰ Esta característica permite a formação de ânions acetiletos após desprotonação com uma base forte. Os ânions acetiletos possuem características nucleofílicas e podem ser aproveitados em reações com eletrófilos como, por exemplo, cetonas ou aldeídos (Esquema 1a).³¹ A reação de Sonogashira é outro exemplo de alquinição nucleofílica que ocupa um lugar de destaque na química de transferência de grupos alquinos (Esquema 1b).³²

a. Adição nucleofílica de acetiletos

b. Reação de Sonogashira

Esquema 1

A inversão da polaridade dos alquinos permite acessar novas moléculas que dificilmente seriam obtidas via alquinição nucleofílica como, por exemplo, α -alquinição de compostos carbonílicos (Esquema 2a) ou a alquinição de um composto organometálico (Esquema 2b).

a. Alquinilação eletrofílica de um composto carbonílico

b. Alquinilação eletrofílica de um composto organometálico

Esquema 2

Embora existam outros compostos capazes de promover a alquinilação eletrofílica, *e.g.*, haloacetilenos, sulfonas, reagentes de bromo hipervalente³³ e a combinação de acetilenos com um oxidante adequado (*e.g.*, Pb(IV), PhI₂Cl),²⁸ reagentes de iodo hipervalente são amplamente utilizados para esse fim graças ao seu uso conveniente e disponibilidade comercial (Figura 6).

Figura 6. Exemplos de reagentes capazes de promover a alquinilação eletrofílica.

O primeiro exemplo de uma reação de α-alquinilação eletrofílica de compostos carbonílicos mediado por um reagente de iodo hipervalente foi relatado por Galton e colaboradores em 1965.³⁴ Os autores sintetizaram o sal de alquiniliodônio **2** e promoveram alquinilação do composto dicarbonílico **1** em meio básico, fornecendo como produto o alquino **3** em 73% de rendimento (Esquema 3).

S. A. Galton *et. al.*, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1930

Esquema 3

A instabilidade do reagente **2** limitou o desenvolvimento de uma metodologia com aplicação mais ampla. Os autores relataram que este reagente sofre decomposição em apenas algumas horas a temperatura ambiente, produzindo PhI e cloro(fenil)acetileno.³⁴ A utilização dos sais de alquiniliodônio ficou inexplorada pelos 20 anos seguintes. Em 1986, o grupo de Ochiai deu uma importante contribuição para esta área ao sintetizar sais de alquiniliodônio contendo grupos alquílicos de cadeia longa ligados à porção acetilênica (Esquema 4, reagente **5**).³⁵ A substituição do ligante Cl⁻ por BF₄⁻ permitiu que estes reagentes pudessem ser armazenados sem degradação por um longo período de tempo. Ao estudar a reatividade destes reagentes de Iodo(III) frente a enolatos derivados dos compostos dicarbonílicos **4**, foram obtidos os cicloalquenos **6** no lugar de alquinos em rendimentos de 47-93% (Esquema 4).

M. Ochiai *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8281

Esquema 4

Estes dados foram cruciais para o surgimento da primeira proposta para o mecanismo de alquinilação eletrofílica (Esquema 5). Segundo os autores, o ataque do nucleófilo sobre o carbono eletrofílico do reagente **7** fornece como intermediário

o ânion vinílico **8**. A seguir há dois caminhos possíveis:

- caminho a: a protonação do intermediário **8** forneceria o composto de iodo hipervalente **9** (VBX) ou,
- caminho b: uma reação de eliminação redutiva forneceria o alquilideno **10**.

Após a formação do alquilideno, há mais dois caminhos possíveis:

- caminho c: um deslocamento 1,2 do grupo R forneceria o alquino **11** ou
- caminho d: uma inserção 1,5 do alquilideno em uma ligação C-H forneceria os cicloalquenos **12** e/ou **13**.

Esquema 5

Segundo esta proposta, a etapa chave que diferenciaria os caminhos reacionais c e d (Esquema 5) seria a habilidade de deslocamento do grupo R. Como este deslocamento é menos favorecido para grupos alquila, em detrimento de hidrogênio ou grupos aromáticos,^{36,37} para reagentes de iodo hipervalente contendo uma cadeia alquílica longa, a etapa de inserção 1,5 em uma ligação C-H seria favorecida.

Uma prova de conceito no que se refere a etapa inicial do ataque nucleofílico sobre o átomo de carbono foi relatado por Galton e colaboradores. A reação entre o sal de alquiniiodônio **2** e $NaBF_4$ em meio aquoso forneceu o composto vinílico de Iodo(III) **14** em 50% de rendimento (Esquema 6).³⁴

S. A. Galton *et. al.*, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1930

Esquema 6

Outra prova de conceito deste mecanismo foi dada pelo grupo de Ochiai onde um experimento controle utilizando o reagente de iodo hipervalente **16**, contendo ^{13}C no grupo alquino em posição β ao átomo de iodo, na α -alquinição do composto dicarbonílico **15**. Neste experimento os autores obtiveram como único produto o alquino **18** com total inversão da posição do ^{13}C e nenhuma evidência da formação do cicloalqueno foi detectada. Este dado corrobora com a proposta de formação do intermediário alquilideno **17** (Esquema 7).³⁵

M. Ochiai *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8281

Esquema 7

Por definição carbenos são espécies neutras que contêm um carbono divalente com 6 elétrons em sua camada de valência. Estas espécies são conhecidas na literatura por serem intermediários altamente reativos e eletrodeficientes, podendo assumir os estados singlete e tripleto.

O estado singlete tem como característica principal possuir os dois elétrons com spins pareados. Neste estado o carbono carbênico encontra-se em uma hibridização sp^2 com geometria trigonal planar (Figura 7). O conjunto destas características fazem com que esta espécie tenha uma reatividade muito similar a um carbocátion.

Em contrapartida o estado tripleto como principal característica possuir os dois elétrons com spins não pareados (Figura 7). Esta característica confere a esta espécie um caráter de dirradical e muitas vezes estas espécies podem participar de reação radiculares.

Figura 7. Estrutura e configuração eletrônica dos carbenos.

O alquilideno, espécie carbênica envolvida nas reações de alquinilação empregando reagentes de iodo hipervalente, é um tipo especial de carbeno. Estudos computacionais *ab initio* conduzidos por Taber e colaboradores³⁸ demonstraram que o carbono carbênico do alquilideno possui hibridização *sp* e que o carbeno no estado fundamental tem configuração singleto, como era previsto para uma espécie carbênica (Figura 8). O orbital *sp* ocupado com um par de elétrons é o componente principal do HOMO enquanto o orbital *p* vazio do carbono carbênico compõe o LUMO.

Figura 8. Estrutura e configuração eletrônica do alquilideno

Em paralelo, estudos computacionais foram conduzidos com o alquilideno **19** visando elucidar o processo de deslocamento 1,2 de hidrogênio. Estes estudos observaram que a migração do hidrogênio ocorre por um estado de transição com uma relação quase linear entre os dois átomos de carbono e os dois átomos de hidrogênios (Esquema 8).³⁹⁻⁴²

Esquema 8

A via de inserção da porção alquilideno em ligações C-H também foi alvo de estudos experimentais e computacionais. O primeiro estudo experimental foi conduzido por Gilbert e colaboradores.⁴³ Neste trabalho os autores reportaram a formação do alquilideno **22** após o tratamento da cetona **20** com DAMP e KO^tBu (Esquema 9). Após a formação do alquilideno, os autores observaram que a inserção 1,5 na ligação C-H ocorre com retenção da configuração do centro estereogênico, levando a formação do cicloalqueno **21** (Esquema 10).

Esquema 9

Esquema 10

Segundo os autores, a retenção de configuração só ocorreria com um alquilideno com um tempo de vida curto, o que só seria possível se este estivesse em um estado singlete S_0 . Caso este alquilideno assumisse outra configuração eletrônica possível (S_1 ou T_0), o intermediário responsável pela inserção seria um dirradical ou até uma espécie zwitteriônica, que não resultaria na retenção da estereoquímica. Esta hipótese foi corroborada pelos estudos computacionais conduzido por Taber e colaboradores.

Postel e colaboradores⁴⁴ mostraram, através de experimentos computacionais, que o estado de transição passaria por uma conformação de meia cadeira, onde o átomo de hidrogênio e os átomos de carbono C1, C2 e C5 ocupariam o mesmo plano. Nesta conformação o orbital σ da ligação C-H e o orbital p vazio do carbono carbênico estão antiperiplanares, permitindo a sobreposição destes orbitais.

Em um primeiro momento isto estaria em contraste com os experimentos cinéticos realizados por Gilbert, que sugere um estado de transição não linear com a quebra da ligação C-H para fora do plano formado pelos átomos de carbono C1, C2 e C5. Sabendo que um arranjo não linear poderia minimizar qualquer repulsão entre os átomos de hidrogênio e carbono, Postel sugeriu que as longas distâncias C5-H e C1-C5 (144 pm e 224,5 pm, respectivamente), juntamente com a ligação C1-H quase totalmente formada (116,8 pm), assegurariam a minimização das interações repulsivas de van der Waals. Os autores também relataram que essas distâncias sugerem que a nova ligação C-H se forma muito mais rapidamente que a nova ligação C-C, tornando o processo de inserção assíncrono.

Apesar do grande avanço no entendimento de como estes reagentes de iodo hipervalente reagem frente a nucleófilo, a reação de α -alquilação de compostos carbonílicos ficou quase que inexplorada por algumas décadas. Desde o ano de 1986 até o ano de 2010, apenas três trabalhos foram publicados relatando α -alquilação de compostos dicarbonílicos,⁴⁵ nitrocicloexano,⁴⁵ aminomalonato⁴⁶ e lactamas⁴⁷ (Esquema 11).

Esquema 11

Uma tendência que foi observada durante estes anos foi o emprego dos sais de alquilidênio para a síntese de heterociclos. Diversos autores exploraram a excelente habilidade dos alquilidenos de se inserir em ligações C–H visando a síntese de indóis,⁴⁸ tiazóis,^{49–51} imidazopiridinas⁵², furopiridinas,⁵³ imidazopirimidinas,⁵⁴ benzofuranos^{55–58} furanos³⁵ e diidrofurano⁵⁹ (Esquema 12).

Esquema 12

Um grande avanço foi dado em 2010 quando Waser e colaboradores reportaram a α -alquilação de α -ciano-, α -oxo- e α -nitro- β -cetoésteres **23** utilizando o reagente de iodo hipervalente cíclico **24** (TMS-EBX, Esquema 13).⁶⁰

J. Waser *et. al.*, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9457

Esquema 13

Os reagentes de iodo hipervalente baseados no esqueleto benziodoxolonas já eram conhecidos na literatura há décadas,⁶¹ porém nenhum trabalho havia explorado a sua reatividade frente a enolatos. A estrutura cíclica dos derivados benziodoxolonas

aumentam a estabilidade destes reagentes quando comparado aos sais de alquiniliodônio, o que favorece o desenvolvimento de metodologias com aplicação mais ampla.⁶² Segundo a proposta dos autores, o TBAF possui dupla função nesta transformação:

- atuar como base para a geração do enolato e;
- agir na desproteção do reagente TMS-EBX para fornecer o reagente EBX.

Experimentos controle demonstraram que o TMS-EBX não é reativo frente a enolatos, portanto o TBAF é um reagente essencial para que a transformação ocorra. Um fator limitante deste método se encontra na estabilidade do EBX e no escopo da transformação. Este reagente demonstrou ser instável a temperaturas maiores que -20 °C e esta transformação se mostrou ser limitada apenas para enolatos derivados de compostos CH-ácidos.

Esta metodologia se mostrou muito eficiente na formação de compostos contendo centros quaternários. Esta característica pode levar a construção de moléculas que podem ser usados como blocos de construção versáteis na área da síntese total de produtos naturais, como foi demonstrado por Huang e colaboradores.⁶³ Estes autores promoveram a α -alquinilação do composto dicarbonílico **27** utilizando TMS-EBX e TBAF para fornecer o alquino **28** que, após uma etapa de redução, forneceu o álcool homopropargílico **29**. Em posse deste álcool, foi desenvolvido um método de cicloadição [3+2] catalisado por $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ sob atmosfera de CO para fornecer o esqueleto biciclo[3,3,0]octano **30** (Esquema 14).⁶³

J. Huang *et.al.*, *Nat. Comm.* **2014**, 5, 5707

Esquema 14

A partir deste método, os autores reportaram a primeira síntese total

assimétrica do produto natural Lingzhiol.⁶³ Posteriormente Yang e colaboradores relataram a síntese total racêmica do produto natural Licojaponicum C⁶⁴ e dos produtos naturais Sinensilactama A, Applanatumol F e C8-*epi*-applanatumol D (Figura 9).⁶⁵ Posteriormente os mesmos autores relataram a síntese de outros produtos naturais baseados em esqueletos tipo Drimano que serão apresentados na segunda parte desta tese.

Figura 9. Produtos naturais que contêm o esqueleto biciclo[3,3,0]octano.

Até então, todas as metodologias relatadas utilizaram como material de partida compostos dicarbonílicos. Uma contribuição importante dada pelo nosso grupo foi o desenvolvimento de uma metodologia eficiente de α -alquilação de cetonas.⁶⁶ Para esta classe de compostos, o simples emprego dos reagentes TMS-EBX e TBAF não era o suficiente para promover esta transformação. Acreditamos que para o caso de cetonas, o TBAF não é básico o suficiente para promover a sua desprotonação. Por isso, a modificação proposta pelo grupo foi a adição da base KOtBu para promover a formação do enolato e promover a α -alquilação das cetonas **31** e **32** (Esquema 15).

L. F. Silva Jr. *et. al.*, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 3810

Esquema 15

O interessante é que, ao empregar a cetona **32** que contém dois hidrogênios α carbonila, foi possível obter o produto de dialquinilação **34** e nenhuma evidência da formação do produto de monoalquinilação foi detectada. Acreditamos que isto ocorre por meio da adição sequencial de dois grupos alquinos e, após a entrada do primeiro grupo alquino, o segundo hidrogênio α carbonila tem a sua acidez aumentada. Como consequência disso, a segunda entrada do grupo alquino ocorre em uma reação extremamente rápida.

2.1. α-Alquinilação eletrofílica enantiosseletiva de compostos dicarbonílicos

Todas as reações reportadas até este momento fornecem como produtos compostos possuindo um carbono quaternário. Sabendo que compostos orgânicos contendo um centro assimétrico quaternário é uma classe de moléculas de difícil acesso e a síntese destes ocupa um lugar de destaque na área da química orgânica sintética,⁶⁷ alguns pesquisadores exploraram a possibilidade de desenvolver métodos eficientes de α-alquinilação eletrofílica enantiosseletiva.

Um grande avanço para esta transformação foi reportado por Waser e colaboradores quando o primeiro exemplo de α-alquinilação enantiosseletiva foi demonstrado, utilizando como estratégia a catálise por transferência de fase. A cinchona **37** foi utilizado como indutor quiral na α-alquinilação do composto dicarbonílico **35** na presença de TMS-EBX e KF. O produto **36** foi obtido em baixo excesso enantiomérico

(Esquema 16).⁶⁰ Apesar do baixo excesso enantiomérico obtido, este resultado se mostrou bastante promissor por ser a primeira prova de conceito que esta estratégia é viável.

J. Waser *et. al.*, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9457

Esquema 16

Posteriormente Waser e colaboradores⁶⁸ aprimoraram esta metodologia empregando o catalisador de transferência de fase de Maruoka **40** na α-alquinição dos compostos dicarbonílicos **38** na presença de TMS-EBX e KF (Esquema 17). Esta metodologia forneceu os alquinos **39** em excelentes rendimentos com excessos enantioméricos variando de 16-79%.

J. Waser *et. al.*, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1631

Esquema 17

Em seguida Maruoka e colaboradores⁶⁹ deram uma contribuição significativa ao utilizar os reagentes baseados no esqueleto benziodoxolol como reagente alquini-lante. Os autores relataram a α-alquinição dos compostos dicarbonílicos **41** na

presença dos reagentes de iodo hipervalente **42**, fornecendo como produtos os alquinos **43** em bons rendimentos com excessos enantioméricos variando de 55-95% (Esquema 18).

K. Maruoka *et. al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5388

Esquema 18

As metodologias desenvolvidas por ambos os autores foram de grande importância para o campo da α -alquinição de enolatos e, a partir delas, foi proposto um mecanismo alternativo para esta transformação.⁶⁸ A nova proposta considera que a etapa inicial desta transformação ocorra por um processo de troca de ligantes entre o enolato e o EBX, levando a formação do intermediário **44**. A etapa seguinte consiste em um ataque intramolecular do enolato sob a porção eletrofílica do alquino seguido de um processo de eliminação redutiva, levando a formação do intermediário alquilideno já relatado. A etapa seguinte consistiria no deslocamento 1,2 de hidrogênio para fornecer o produto de interesse (Esquema 19). Este mecanismo foi proposto após os autores identificarem que ao utilizar os sais de alquiniliodônio, os produtos desta reação são obtidos em sua forma racêmica. Segundo os autores, ao utilizar estes reagentes de iodo hipervalente, a etapa de formação da ligação C-C passaria por um intermediário neutro, o que explicaria a não atuação dos catalisadores de transferência de fase (Esquema 20).

Esquema 19

Esquema 20

Posteriormente Veselý e colaboradores relataram a α -alquilação decompostos monofluorados, funcionalizados com grupos retiradores de elétrons, utilizando TMS-EBX e a cinchona **47** (Esquema 21).⁷⁰ Neste trabalho, os alquinos **46** foram obtidos em altos rendimentos acompanhado de um baixo excesso enantiomérico.

J. Veselý *et. al.*, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2097

Esquema 21

Por fim, Liu e colaboradores reportaram uma metodologia α -alquenação de compostos dicarbonílicos mediado por VBX catalisado por um complexo de Ni(II).⁷¹ Esta transformação demonstrou ser aplicável na alquenação do composto dicarbonílico **48** utilizando sais de alquiniliodônio e 2 exemplos foram reportados. Os excelentes excessos enantiomérico mostraram que esta estratégia pode ser muito promissora, mas melhorias são necessária visando o aumento do rendimento da reação (Esquema 22).

X. Liu *et. al.*, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5540

Esquema 22

Parte 1:

α -Alquinilação de aldeídos

Teodoro, B. V. M. e Silva Jr., L. F., Metal-Free Synthesis of Homopropargylic Alcohols from Aldehydes, *J. Org. Chem.* **2017**, 82: 11787-11791.

1. Introdução

Os aldeídos constituem uma das funções orgânicas mais importantes para a química orgânica sintética. Devido ao baixo impedimento estérico experimentado pelo grupo carbonila, esta classe de compostos tem uma alta reatividade frente a nucleófilos. Esta característica faz com que o número de métodos para promover a funcionalização destes compostos, utilizando métodos clássicos de formação de enolatos, sejam escassos. Esta limitação está relacionada à competição com reações de autocondenação aldólica, que é muito favorecida. Até o ano de 2013 não existiam exemplos reportados de α -alquinilação de aldeídos, até que Huang e colaboradores⁷² observaram a formação dos aldeídos propargílicos **55** como produto lateral de uma reação de vinilação dos aldeídos **52** (Esquema 23).

Y. Huang *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14219

Esquema 23

Os autores basearam-se na catálise sinérgica, empregando pirrolidina e

Au(III), para promover α -funcionalização do aldeído **52** utilizando como eletrófilo o TIPS-EBX. Os produtos **54** e **55** mostraram-se inseparáveis, mesmo após uma etapa de redução, e nenhum produto foi isolado em sua forma pura.

O Esquema 24 apresenta a proposta mecanística para esta transformação. Inicialmente ocorreria a ativação do reagente TIPS-EBX, por meio da formação do seu complexo π com o complexo de Au(III). Em seguida um ataque nucleofílico da enamina **56** sobre o complexo π TIPS-EBX-Au(III) forneceria o cátion imínio **57**, que está em equilíbrio com a enamina **58**. A partir deste intermediário há dois caminhos possíveis:

- i. caminho a: hidrólise da enamina **58** para fornecer o aldeído alquinilado **55** ou;
- ii. caminho b: protonação na posição γ seguido de uma etapa de hidrólise para fornecer o aleno **54**.

Y. Huang *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14219

Esquema 24

No ano seguinte, o nosso grupo deu importante contribuição ao reportar um exemplo de alquínilação eletrofílica de aldeídos, por meio da formação de um enolato a partir do emprego de uma base.⁶⁶ Ao empregar a metodologia de alquínilação de cetonas desenvolvida pelo grupo, utilizando o aldeído **59** como material de partida,

o produto **60** foi obtido em 50% de rendimento após uma etapa de redução (Esquema 25). A derivatização do aldeído alquinilado foi necessária pois as tentativas de purificação falharam, mostrando a baixa estabilidade deste aldeído frente sílica *flash*.

Esquema 25

Após este resultado, acreditamos que o EBX tenha uma eletrofilicidade maior que o aldeído. Este deve ser o motivo pelo qual não foi observado a formação do produto de condensação aldólica.

Neste trabalho apenas um exemplo foi relatado. O rendimento da reação e o escopo desta transformação foi um fator limitante para considerar este método eficiente. Estes fatores justificam o desenvolvimento de melhorias nesta transformação.

2. Objetivo

Desenvolver uma metodologia para a α -alquinição eletrofílica de aldeídos acíclicos do tipo **61** com o intuito de se obter os aldeídos alquinilados **62** (Esquema 26).

Esquema 26

3. Resultados e discussão

Inicialmente, serão discutidos os procedimentos utilizados para a preparação dos reagentes de iodo hipervalente e aldeídos utilizados nesta parte do trabalho. Em seguida, serão apresentados os resultados referentes a α -alquinição de aldeídos.

3.1. Preparação dos materiais de partida

3.1.1. Preparação dos reagentes de iodo hipervalente

A Figura 10 apresenta os reagentes de iodo hipervalente utilizados neste trabalho. Estes reagentes foram preparados a partir de métodos já descritos na literatura.^{61,73,74}

Figura 10. Reagentes de iodo hipervalente utilizados neste trabalho.

Os reagentes do tipo EBX (**24**, **53** e **63**) foram preparados a partir da reação entre o ácido 2-iodosobenzóico e o (silil)acetileno apropriado na presença de 1,1 equivalentes de TMSOTf. A Tabela 1 apresenta os dados de rendimentos obtidos na preparação destes reagentes. Em seguida, o sal de alquyniliodônio **64** foi preparado a partir da reação entre o (diacetato)iodobenzeno e o bis(trimetilsilil)acetileno na presença de 0,5 equivalentes de anidrido triflico (Esquema 27).

O Esquema 28 apresenta a proposta mecanística para formação dos reagentes de iodo hipervalente. Inicialmente uma reação entre o ácido 2-iodosobenzóico e o TMSOTf fornece o intermediário **65**. A formação deste intermediário é evidenciada pela precipitação de um sólido branco.⁶¹ Em seguida a adição eletrofílica do acetileno sobre o átomo de iodo fornece como intermediário o carbocátion vinílico **66**. Após uma reação de eliminação de um grupo TMS, o produto de interesse **67** é formado.

Acreditamos que o mecanismo de formação do sal de alquiniliodônio **64** ocorra de maneira similar.

Tabela 1. Preparação dos reagentes de iodo hipervalente baseados no esqueleto EBX.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	Rendimento (%)
1	$\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS}$	 24	76
2 ^b	$\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TIPS}$	 53	79
3	$\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	 63	48

^aCondições reacionais: ácido 2-iodosobenzóico (3,35 g; 12,7 mmol; 1,0 equiv) e TMSOTf (2,50 mL; 13,7 mmol, 1,1 equiv) em DCM (40 mL) a ta por 1h, então o acetileno apropriado (13,7 mmol; 1,1 equiv) a ta por 12h. ^b1,0 mL de piridina.

Esquema 27

Esquema 28

As estruturas dos reagentes de iodo hipervalente foram confirmadas através da comparação dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados publicados na literatura.^{61,73,74} A Figura 11 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos.

Figura 11. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos reagentes de iodo hipervalente.

No espectro de RMN de ^1H dos compostos **24** e **64** observou-se a presença de um singlete na região de δ 0,33 a 0,24 ppm que foi atribuído aos hidrogênios

metilênicos do grupo TMS. No espectro do composto **54** observou-se o aparecimento de um multipeto na região de δ 1,16 a 1,15 ppm que foi atribuído aos hidrogênios do grupo *i*Pr. No espectro do composto **63** observou-se apenas a presença de multipetos na região de δ 8,34 a 7,30 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios do grupo fenila.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de todos os compostos sintetizados observou-se a presença de sinais na região de δ 43,9 a 116,6 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo alquino. Nos espectros dos compostos **24**, **53** e **63** observou-se a presença de um sinal na região de δ 168,1 a 166,4 ppm que foi atribuído ao carbono do grupo carboxilato. No espectro do composto **65** observou-se a presença de um quarteto em δ 119,8 ppm que foi atribuído ao carbono do grupo CF_3 .

3.1.2. Preparação dos aldeídos

A Figura 12 apresenta os aldeídos utilizados neste trabalho. Com exceção dos aldeídos **68**, **69**, **79** e **80**, que foram adquiridos por empresas comerciais, os aldeídos foram preparados a partir de um método já descrito na literatura.⁷⁵

Figura 12. Aldeídos utilizados neste trabalho.

O Esquema 29 apresenta a estratégia de síntese dos aldeídos **81**. Estes compostos foram preparados a partir da hidrólise ácida dos enóis-éteres **82**, que por sua vez foram preparados a partir de uma reação de Wittig utilizando acetofenona e o cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio.

Esquema 29

Seguindo esta estratégia, os enóis-éteres foram preparados a partir da reação de Wittig utilizando uma acetofenona correspondente na presença de 1,3 equivalentes do cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio e *n*BuLi. A Tabela 2 apresenta os dados de rendimentos obtidos na preparação destes compostos.

Tabela 2. Preparação dos enóis-éteres.

Entrada	Material de Partida	Produto	E:Z	Rendimento (%)
1		 83	1,8:1	65
2		 84	1:1	59

3			1,8:1	51
		85		
4			1:1	89
		86		
5			nd	0 ^b
		87		
6			1:1	49
		88		
7			1:1	62
		89		
8			1:1	50
		90		
9			1:1	57
		91		

^aCondições reacionais: cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (4,45 g; 13,0 mmol; 1,3 equiv) e *n*BuLi (5,2 mL; 2,5 M em THF, 13,0 mmol, 1,3 equiv) em THF (15 mL) a -72 °C por 30 min e a ta por 30 min, então a acetofenona (10 mmol; 1,0 equiv; dissolvido em THF) a -72 °C por 30 min e a ta por 12h.

^bproduto volátil.

Infelizmente não foi possível obter o enol-éter **87** na sua forma pura. Identificamos que, durante o procedimento de secagem, o composto havia sido perdido

por evaporação devido a sua volatilidade. Para contornar este problema optamos por realizar a filtragem do material bruto em sílica *flash*, com o intuito de remover o excesso de óxido de trifenilfosfina, e prosseguir para a próxima etapa sem a purificação do enol-éter.

O Esquema 30 apresenta o mecanismo para a reação de Wittig.⁷⁶ Inicialmente o *n*BuLi promove uma desprotonação irreversível do reagente de Wittig para fornecer o íldeo **92**. Na etapa seguinte ocorre uma cicloadição [2+2] entre a acetona e o íldeo **92** para fornecer a oxafofsetana **93**. Por fim, uma etapa de decomposição deste intermediário fornece o enol-éter **94** e o óxido de trifenilfosfina.

Esquema 30

A decomposição da oxafofsetana ocorre em um processo concertado, portanto a estereoquímica relativa da oxafofsetana é preservada nos produtos. Conforme calculado por Vedejs,^{77,78} a fosforana não estabilizada e o composto carbonílico se aproximam através de uma interação oblíqua para minimizar a repulsão estérica entre os grupos volumosos dos dois reagentes. Isso faz com que a cetona se aproxime da fosforana colocando um dos seus grupos em relação *gauche* com o grupo metoxila. Como a acetofenona possui os grupos R^1 e R^2 volumosos, ambos os estados de transição possíveis **95** e **96** colocam estes grupos em relação *gauche* com o grupo metoxila. Isto faz com que os dois estados de transição possíveis tenham energias bem próximas e, por isso, a estereosseletividade desta reação é baixa ou inexistente (Esquema 31).

Esquema 31

Com os enóis-éteres em mãos, realizou-se a etapa de hidrólise na presença de uma solução aquosa de HBr e acetona. A Tabela 3 apresenta os dados de rendimentos obtidos na preparação destes compostos.

Tabela 3. Preparação dos aldeídos.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	Rendimento (%)
1	<p style="text-align: center;">83</p>	<p style="text-align: center;">70</p>	66
2	<p style="text-align: center;">84</p>	<p style="text-align: center;">71</p>	70
3	<p style="text-align: center;">85</p>	<p style="text-align: center;">72</p>	70

4	86	73	90
5	88	74	42 ^b
6	89	75	70
7	90	76	72
8	91	77	69
9	92	78	65

^aCondições reacionais: enol-éter (2,0 mmol; 1,0 equiv) e HBr (2 mL HBr 48%) em acetona:H₂O (10 mL 4:1) a ta por 12h. ^bRendimento obtido após 2 etapas.

O Esquema 32 apresenta a proposta mecanística para a reação de hidrólise dos enóis-éteres. Inicialmente ocorre a protonação da porção vinílica do enol-éter **94** para fornecer o intermediário oxônio **97**. Em seguida um ataque nucleofílico de uma molécula de água sobre a porção carbonílica do oxônio **97** fornece como intermediário o hemiacetal **98**. Após uma etapa de prototropismo, seguido de uma eliminação de uma molécula de metanol, o aldeído **99** é formado.

carbonocarbonílico.

3.2. α -Alquinilação de aldeídos

Em um primeiro momento, vislumbramos que a α -alquinilação de aldeídos poderia ser otimizada utilizando como composto modelo o aldeído **68**. Como ponto de partida optamos por reproduzir a condição de α -alquinilação de cetonas, no qual utiliza 1,3 equivalentes de KOtBu para promover a etapa de enolização a *ta* por 30 min, seguido de uma etapa de α -alquinilação utilizando 1,3 equivalentes de TMS-EBX e TBAF a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ao final deste teste, o produto de interesse **101** foi obtido em 43% de rendimento após uma etapa de redução do aldeído propargílico **100** (Esquema 33).

Esquema 33

Tentativas de purificação do aldeído **100** em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica flash e alumina neutra foram testadas e, em ambos os casos, observou-se a sua degradação. Por este motivo optamos por derivatizar o aldeído para o respectivo álcool homopropargílico.

Diante do sucesso deste teste, optamos por realizar a etapa de enolização a baixa temperatura e verificar o seu impacto no rendimento. Ao promover esta reação a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ desde a etapa de enolização, o produto de interesse foi obtido em 40% de rendimento e nenhum impacto significativo no rendimento foi observado (entrada 1, Tabela 4).

Após este resultado avaliamos a influência da base no rendimento desta reação, e optamos por utilizar bases baseadas no ânion HMDS. Utilizando as bases

LiHMDS, KHMDS e NaHMDS (entradas 2-4) observou-se um aumento considerável no rendimento da reação. Identificamos que a melhor condição é aquela onde utiliza-se NaHMDS como base e, neste caso, o produto de interesse foi obtido em 85% de rendimento (entrada 4).

Testes com os reagentes de iodo hipervalente TIPS-EBX e **64** também foram realizados na presença de NaHMDS. Em ambos os casos observamos um decréscimo no rendimento da reação (entradas 5 e 6). Ao utilizar o reagente TIPS-EBX o decréscimo no rendimento foi pouco significativo, porém observamos um maior tempo reacional (entrada 5). Isto já era esperado pois, devido ao impedimento estérico provocado pelo grupo *i*Pr, a etapa de desproteção do reagente de iodo hipervalente ocorre em um tempo maior. Ao utilizar o sal de alquiniliodônio observamos a formação do produto desejado em apenas 55% de rendimento (entrada 6). Neste caso foi identificado a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil separação, que provavelmente foi o causador da diminuição do rendimento.

Tabela 4. Otimização da reação de α -alquilação.^a

Entrada	Base	Reagente de iodo	Rendimento(%)
1	KOtBu	24	40
2	KHMDS	24	60
3	LiHMDS	24	63
4	NaHMDS	24	85

5 ^b	NaHMDS	53	77
6 ^c	NaHMDS	63	55

^aCondições reacionais: **68** (13 mg; 0,1 mmol; 1,0 equiv) e base (1,3 equiv) em THF (1.0 mL) a -72 °C por 30 min, então reagente de iodo hipervalente (0,13 mmol, 1,3 equiv) e TBAF (0,13 mmol; 0,13 mL THF 1M; 1,3 equiv) a -72 °C por 2h. ^b4h. ^c8h.

Com base na condição ideal encontrada, o escopo desta transformação foi testado para diferentes aldeídos. A Tabela 5 apresenta os dados de rendimentos obtidos na avaliação do escopo.

Tabela 5. Escopo da reação de α -alquinilação de aldeídos.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	t (h)	Rendimento (%)
1	<p>68</p>	<p>101</p>	2	81
2	<p>69</p>	<p>102</p>	2	71
3	<p>70</p>	<p>103</p>	7	77
4	<p>71</p>	<p>104</p>	-	0 ^b

5			3	74
	72	105		
6			2	71
	73	106		
7			2	68
	74	107		
8			2	53
	75	108		
9			6	64
	76	109		
10			5	54
	77	110		
11			10	0 ^c
	78	111		
12			10	0 ^c
	79	112		

^aCondições reacionais: aldeído (0,5 mmol; 1,0 equiv) e NaHMDS (0,65 mmol; 0,65 mL THF 1M; 1,3 equiv) em THF (5,0 mL) a -72 °C por 30 min, então TMS-EBX (0,224 g; 0,65 mmol; 1,3 equiv) e TBAF (0,65 mmol; 0,65 mL THF 1M; 1,3 equiv) a -72 °C pelo tempo indicado. ^bmistura complexa. ^cmaterial de partida recuperado.

Iniciamos a expansão escopo repetindo a reação com o composto modelo **68**

em uma escala de 0,5 mmol e o produto de interesse **101** foi obtido em 80% de rendimento (entrada 1, Tabela 5). O aldeído contendo dois grupos fenila em posição α a carbonila mostrou-se ser compatível com a transformação desenvolvida e o produto de interesse foi obtido em 71% de rendimento (entrada 2).

Aldeídos contendo grupos doadores de elétrons (*o*-Me, *p*-Me e *p*-Ph) foram testados e mostraram-se compatíveis com esta transformação fornecendo os produtos de interesse em bons rendimentos (entradas 3-5). A reação utilizando o aldeído contendo um grupo metoxila em posição *orto* ao anel aromático ocorreu em um maior tempo reacional, provavelmente, ocasionado pelo impedimento estérico do grupo metoxila.

Infelizmente o aldeído contendo o grupo metoxila em posição *para* ao anel aromático não forneceu o produto de α -alquilação desejado (entrada 4). Neste teste observou-se a decomposição do material de partida no momento da adição do reagente de iodo hipervalente. Este fato foi evidenciado pelo escurecimento instantâneo do meio reacional acompanhado da formação uma mistura complexa de produtos. Uma possível explicação para este fato é que compostos aromáticos *para*-substituídos contendo um grupo metoxila tem a habilidade de formar um complexo de transferência de carga com o reagente de iodo hipervalente e, após uma etapa de transferência de elétrons (*i.e.* SET), um cátion radical é formado (Esquema 34). Provavelmente este radical é o principal responsável por degradar o aldeído e uma mistura complexa foi observada.

Esquema 34

Aldeídos contendo átomos halogênios ligados ao anel aromático (*p*-Cl, *m*-Cl e

p-F) forneceram produtos de α -alquini-lação em bons rendimentos (entradas 5-10). Infelizmente o aldeído contendo o grupo nitro na posição *para* não forneceu o produto de interesse após 10h de reação (entrada 11). Neste caso foi observado apenas traços do produto desejado, que foi detectado por CG-EM. A baixa reatividade deste aldeído ocorre devido ao baixo caráter nucleofílico do seu respectivo enolato. A presença do grupo nitro em posição *para* ao anel aromático faz com que o enolato seja eletrodeficiente ocasionando a baixa nucleofilicidade do enolato. O aldeído contendo apenas grupos alquílicos também foi testado e neste caso nenhum produto de α -alquini-lação foi observado ao longo de 10h de reação e o material de partida foi totalmente recuperado (entrada 12).

Em seguida, foram testadas duas condições para tentar promover a α -alquini-lação do aldeído **80**, que contém dois hidrogênios α carbonila. Os testes foram conduzidos utilizando 1,3 e 2,6 equivalentes de NaHMDS na presença de 1,3 e 2,6 equivalentes de TMS-EBX e TBAF e, em ambos os casos, foram observadas misturas complexas de produtos e nenhuma evidência da formação dos produtos **113** e/ou **114** foram detectadas (Esquema 35).

Esquema 35

Em seguida empregamos o reagente de iodo hipervalente Ph-EBX **63** na reação de α -alquini-lação dos aldeídos **68** e **79**. Em ambos os casos os produtos de α -alquini-lação foram obtidos em baixo rendimento (Tabela 6).

Tabela 6. α -Alquini-lação com Ph-EBX.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	Rendimento (%)
1	<p style="text-align: center;">68</p>	<p style="text-align: center;">115</p>	40
2	<p style="text-align: center;">79</p>	<p style="text-align: center;">116</p>	24

^aCondições reacionais: aldeído (0,5 mmol; 1,0 equiv) e NaHMDS (0,65 mmol; 0,65 mL THF 1M; 1,3 equiv) em THF (5,0 mL) a -72 °C por 30 min, então Ph-EBX (0,243 g; 0,65 mmol; 1,3 equiv) a -72 °C por 20h.

Apesar do baixo rendimento, vale ressaltar que este é o primeiro resultado relatado da reação de α -alquinilação aplicado a um aldeído contendo apenas grupos alquílicos a carbonila. Por fim avaliamos a possibilidade de conduzir esta transformação em uma escala de 5 mmol de material de partida. Para conduzir este teste escolhemos o material de partida **69** visando sintetizar o álcool homopropargílico **102**, que é um importante precursor da síntese de um inibidor da bactéria que sintetiza a toxina botulínica.⁸⁴ Partindo de 1,0 g do aldeído **69**, foi possível obter o produto de interesse 72% de rendimento. Nenhuma alteração das condições reacionais foi realizada e não observamos nenhum decréscimo no rendimento da reação (Esquema 36).

Esquema 36

O Esquema 37 apresenta a primeira proposta mecanística para a reação de α -alquinilação de aldeídos baseado no trabalho de Ochiai e colaboradores.³⁵ Inicialmente o NaHMDS promove a desprotonação do hidrogênio α a carbonila do aldeído para fornecer o enolato de sódio **117**. Em paralelo o TBAF promove a desproteção do TMS-EBX para fornecer o EBX. Em seguida um ataque nucleofílico do enolato de sódio sobre o carbono eletrofílico do EBX resulta na formação do intermediário aniônico **118**, que sofre um processo de eliminação redutiva para fornecer o alquilideno **119** e o 2-iodobenzoato de sódio. Por fim, o alquilideno sofre um deslocamento 1,2 de hidrogênio para fornecer o produto de interesse **120**.

Esquema 37

Uma segunda proposta mecanística também deve ser considerada. Waser e colaboradores⁶⁸ propuseram que a etapa de formação de ligação C-C ocorre em um

processo intramolecular. O Esquema 38 apresenta a segunda proposta mecanística para esta transformação. Segundo esta proposta, no lugar do ataque sobre o carbono eletrofílico do EBX, ocorre uma troca de ligantes entre o enolato de sódio e o EBX para fornecer intermediário **121**. A etapa seguinte consiste em um ataque intramolecular da porção olefínica sobre a porção acetilênica acompanhado de um processo de eliminação redutiva para fornecer alquilideno **119** e o 2-iodobenzoato de sódio. Por fim, o mesmo deslocamento 1,2 de hidrogênio mencionado no mecanismo anterior fornece o produto de interesse **120**.

A formação do intermediário alquilideno já foi relatado por Ochiai³⁵ e Waser,⁶⁸ e há um consenso na literatura para a formação deste intermediário. Em relação a etapa de formação da ligação C-C não há experimentos que comprovem o caminho mais provável. Por isto, nenhuma das duas propostas devem ser descartada.

Esquema 38

3.3. Identificação estrutural dos álcoois homopropargílicos

A formação dos álcoois homopropargílicos foram confirmadas através da comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C com os dados da literatura.⁸⁵⁻⁸⁷ Análises adicionais de IV e EMAR foram realizadas para confirmar a formação dos produtos

inéditos. A Figura 14 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos.

Figura 14. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos álcoois homopropargílicos **101-116**.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de um singlete na região de δ 2,45 a 2,66 ppm que foi atribuído ao hidrogênio terminal do grupo alquino. Na região de δ 4,07 a 3,48 ppm observou-se a presença de um multiplete que foi atribuído aos hidrogênios diastereotópicos carbinólicos. Para os compostos **102** e **116** o mesmo sinal apresentaram-se na forma de um singlete por serem homotópicos.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de um sinal na região de δ 52,4 a 40,7 ppm que foi atribuído ao carbono quaternário e outro sinal na região de δ 71,8 a 68,6 ppm que foi atribuído ao carbono carbinólico. Observou-se a presença de dois sinais na região de δ 84,5 a 72,8 ppm e δ 92,7 a 85,0 ppm que foram atribuídos aos carbonos terminal e interno do grupo alquino, respectivamente. Para os compostos **115** e **116** os mesmos sinais encontraram-se em uma região mais desblindada do espectro devido a presença do grupo fenila ligado diretamente a porção acetilênica.

No espectro de IV observou-se o desaparecimento da banda situada na região

de 1700 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ carbonílico e a presença de uma banda larga na região de 3500 cm^{-1} que foi atribuído a deformação axial do grupo OH. Este fato comprova que a redução do grupo aldeído para o álcool homopropargílico ocorreu com sucesso. Observou-se a presença de duas bandas finas na região de 3290 cm^{-1} e 2100 cm^{-1} que foram atribuídas ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}}-\text{H}$ e $\text{C}-\text{C}$ tripla, respectivamente. No EMAR observou-se a presença de picos correspondentes ao íon molecular protonado e/ou sodiado apresentando um erro inferior a 5 ppm. Todas estas observações corroboram com a formação dos compostos apresentados.

4. Conclusão

Foi desenvolvida uma metodologia para a α -alquinilação de aldeídos utilizando-se reagentes de iodo hipervalente. Os produtos foram obtidos na forma do seu álcool homopropargílico após uma etapa de redução. Houve a necessidade desta derivatização devido a instabilidade dos aldeídos propargílicos frente a coluna cromatográfica.

Utilizando-se NaHMDS como base e EBX como reagente alquinilante, foi possível obter 9 exemplos de álcoois homopropargílicos em rendimentos de 50-81%. Esta transformação mostrou-se ser eficiente para aldeídos aromáticos contendo substituintes doadores de elétrons e halogênios. Aldeídos aromáticos contendo substituintes retiradores de elétrons e aldeídos não aromáticos não se mostraram reativos frente ao EBX. A transformação desenvolvida revelou-se aplicável também ao reagente de iodo hipervalente Ph-EBX. Foi possível obter 2 exemplos em 24 e 40% de rendimento.

O primeiro exemplo efetivo de alquinilação aldeídos contendo grupos alquílicos foi relatado utilizando Ph-EBX. Por fim, demonstramos que esta transformação pode ser escalonável. O álcool homopropargílico precursor de um inibidor da bactéria botulínica foi preparado em uma escala de 5 mmol sem a necessidade de alterar as condições reacionais já otimizadas.

Estes resultados foram publicados na edição especial sobre iodo hipervalente do periódico *Journal of Organic Chemistry*.⁸⁸

Parte 2:

Alquinilação por captura de enolatos

Teodoro, B. V. M. e Silva Jr., L. F., Sequential Michael Addition/Electrophilic Alkynylation: Synthesis of α -Alkynyl- β -Substituted Ketones and Chromanones, *J. Org. Chem.* **2018**, 83: 13604–13611.

1. Introdução

Do ponto de vista sintético, cetonas cíclicas α -alquil- β -substituídas são esqueletos extremamente versáteis e possuem um excelente potencial de aplicação como bloco de construção na área da síntese total de produtos naturais (Figura 15). Na mesma molécula encontramos as seguintes características:

- um grupo alquino passível de ser funcionalizado via ativação π , tanto por metais quanto por iodo molecular,
- um sítio eletrofílico localizado em uma cetona e
- dois centros assimétricos vicinais onde R^2 possui uma estereoquímica relativa *trans* com o alquino, sendo o centro α carbonila quaternário.

Figura 15. Estrutura e características das cetonas α -alquil- β -substituídas.

Para explorar toda a potencialidade destes blocos de construção, Yang e colaboradores⁸⁹ desenvolveram uma rota sintética visando a síntese de núcleos drimanos a partir das cetonas cíclicas α -alquil- β -substituídas (Esquema 39). Inicialmente a enona **122** foi submetida a uma reação de adição 1,4 com um reagente de Grignard catalisado por $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ para fornecer o produto **123**. Após uma etapa de α -

alquinição eletrofílica utilizando TMS-EBX e TBAF, a cetona cíclica α -alquil- β -substituída **124** foi sintetizada.

Após a redução total do composto dicarbonílico seguido da oxidação seletiva do álcool primário, o álcool homopropargílico **125** é formado. Esta etapa baseia-se, primeiramente, em uma oxidação do álcool primário para o seu respectivo aldeído seguido da oxidação de Pinnick para fornecer o ácido carboxílico. Com o composto **125** em mãos, os autores desenvolveram uma metodologia que consiste em uma dupla ciclização sequencial, *i.e.* 5-*endo-dig* e 5-*exo-dig*, catalisado por um complexo de Au(III) para sintetizar os núcleos drimanos (Esquema 40).

C. Li, T. Luo, Z. Yang *et.al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14944

Esquema 39

C. Li, T. Luo, Z. Yang *et.al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14944

Esquema 40

Utilizando a estratégia desenvolvida, os autores realizaram a primeira síntese total racêmica dos produtos naturais ($\pm$)-kueneromicina, ($\pm$)-antrocina, ($\pm$)-

anidromarasmona e (±)-marasmeno.⁸⁹ Recentemente esta metodologia foi empregada por Yang e colaboradores para a sintetizar os fragmentos dos produtos naturais azadiraquitina I e meliacarpina,⁹⁰ além do fragmento do composto 11-*epi*-azadiraquitina I (Figura 16).⁹¹

C. Li, T. Luo, Z. Yang *et.al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14944

T. Luo, Z. Yang *et.al.*, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 751

T. Luo, Z. Yang *et.al.*, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2342

Figura 16. Produtos naturais que contêm o esqueleto drimano.

Os trabalhos mencionados demonstraram claramente a importância destes tipos de compostos. Atualmente existem pouquíssimos relatos da síntese direta de cetonas α-alquil-β-substituídas. A única metodologia descrita visando a preparação destes esqueletos contendo um centro quaternário α carbonila foi relatado por Liu e colaboradores, onde as ciclopentanonas **129** foram obtidas a partir de uma reação de Nazarov entre as ciclopentadienonas **127** e os (etnil)trifluorboratos de potássio **128** na presença de BF₃.Et₂O (Esquema 41).⁹²

X. -W. Liu *et.al.*, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4458

Esquema 41

Este método fornece produtos contendo 4 centros estereogênicos consecutivos na sua forma racêmica, com alta diastereosseletividade em rendimentos de 51-90%. Esta transformação ocorre a partir da ciclização do intermediário **130** para fornecer o cátion oxalil **131**, que então sofre uma reação de alquinilação nucleofílica para fornecer o produto **132**. (Esquema 42).

X. -W. Liu *Org. Lett.* **2016**, 18, 4458

Esquema 42

A formação exclusiva de ciclopentanonas é a maior limitação desta metodologia. A não formação de alquinos terminais é outra limitação desta metodologia que pode ser contornada com a formação do alquino sililado seguida da sua desproteção.

Diante do exposto, vimos que as cetonas cíclicas α -alquil- β -substituídas têm uma importância muito grande na área da química orgânica sintética. Devido a sua importância, novos métodos de síntese destes núcleos são grande interesse. Yang e

colaboradores demonstraram que estes núcleos podem ser preparados a partir de 2 etapas e, um método de síntese direto destes núcleos pode ser interessante e evitaria um processo de purificação de um possível intermediário.

2. Objetivo

Desenvolver uma metodologia para alquinilação de enonas baseada em uma sequência de adição 1,4/alquinilação eletrofílica utilizando o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX (Esquema 43) e que permita a obtenção de cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquinil- β -substituídas **134** com dois centros assimétricos vicinais.

Esquema 43

3. Resultados e discussão

Serão apresentados os procedimentos utilizados para a preparação dos compostos α,β -insaturados utilizados nesta etapa do trabalho. Em seguida, serão apresentados os resultados referentes a alquinilação de enonas por captura de enolato.

3.1. Preparação dos materiais de partida

3.1.1. Preparação das 2-(aril)cicloen-2-onas

A Figura 17 apresenta os compostos α,β -insaturados utilizados nesta etapa do trabalho. Com exceção da enona **147**, que é disponível comercialmente, os compostos α,β -insaturados foram preparados a partir de métodos já descritos na literatura.⁹³⁻⁹⁷

Figura 17. Compostos α,β -insaturados utilizados nesta etapa trabalho.

O Esquema 44 apresenta a estratégia de síntese das 2-arilenonas **151**, que foram preparadas a partir do acoplamento de Suzuki partindo da iodoenona **152**,

que por sua vez foram preparados a partir de uma reação tipo Baylis-Hillman utilizando as enonas correspondentes e iodo molecular na presença de DMAP (Esquema 44).

Esquema 44

Seguindo esta estratégia, as 2-iodoenonas foram preparadas a partir da reação tipo Baylis-Hillman utilizando a enona correspondente na presença do I₂, K₂CO₃ e DMAP (Esquema 45).

Esquema 45

O Esquema 46 apresenta a proposta mecanística para a reação tipo Baylis-Hillman catalisado por DMAP. Inicialmente uma adição 1,4 do DMAP sobre a enona fornece o intermediário **155**. Em seguida este intermediário realiza uma adição nucleofílica sobre o iodo molecular para fornecer o intermediário iodado **156**. Por fim, o intermediário **156** sofre uma reação de eliminação para fornecer o produto de interesse **152**.

Esquema 46

Com as 2-iodoenonas em mãos, realizou-se o acoplamento de Suzuki utilizando Pd/C (10%) em quantidades catalíticas na presença de K₂CO₃ e o ácido borônico apropriado.⁹³ A Tabela 7 apresenta os dados de rendimentos obtidos na preparação destes compostos.

O Esquema 47 apresenta a proposta mecanística para a reação de acoplamento de Suzuki catalisado por Pd(0). Inicialmente uma etapa de adição oxidativa do complexo de Pd(0) sobre iodeto de vinila fornece como intermediário o complexo de Pd(II) **157**. Na etapa seguinte ocorre uma troca de ligantes entre o complexo **157** e uma molécula de base para fornecer o intermediário **158**. Em paralelo, o ácido borônico reage com uma molécula de base para gerar o ânion borato **159** que sofre um processo de transmetalização com o complexo **158** para fornecer o intermediário **160**. Após uma etapa de eliminação redutiva, o produto de acoplamento cruzado é formado e o complexo de Pd(0) é regenerado.

Tabela 7. Preparação das 2-(aril)cicloen-2-onas.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	Rendimento (%)
1	 154	 135	47
2	 153	 136	45
3	 154	 137	71
4	 154	 138	60
5	 154	 139	79
6	 154	 140	90
7	 154	 141	67

8			63
	154	142	
9			46
	154	143	
10			56
	154	144	
11			50
	154	145	

^aCondições reacionais: 2-iodocicloenona (1,5 mmol, 1.0 equiv), Pd/C 10% (5 mol%), ácido borônico (2,0 equiv) e K₂CO₃ (2,0 equiv) em DME:H₂O (9,0 mL; 1:1) por 12 h.

Esquema 47

Em seguida a enona **146** foi preparada a partir de um acoplamento cruzado de Ullmann catalisado por Pd(OAc)₂, na presença de Cu(0), K₂CO₃ e 2-

iodonitrobenzeno (Esquema 48).⁹⁴

Esquema 48

O Esquema 49 apresenta a proposta mecanística para a reação de acoplamento cruzado de Ullmann catalisado por Pd(0). Inicialmente uma etapa de adição oxidativa do complexo de Pd(0) sobre iodeto de vinila fornece como intermediário o complexo de paládio Pd(II) **161**. Em paralelo, um processo de adição oxidativa do Cu(0) sobre o iodeto de arila fornece o complexo de Cu(II) **162**. A etapa seguinte consiste em uma redução deste complexo mediado por Cu(0), por um processo radicalar, para fornecer o complexo de Cu(I) **163**. Em seguida uma etapa de transmetalização entre os intermediários **161** e **163** fornece o complexo de Pd(II) **164**. Por fim, uma etapa de eliminação redutiva fornece o produto de acoplamento acompanhado da regeneração do complexo de Pd(0).

A formação das enonas foram confirmadas através da comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C com os dados da literatura.^{93,98-103} A Figura 18 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos.

Figura 18. Deslocamento químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das enonas **135-146**.

No espectro RMN de ^1H , observou-se a presença de multipletos na região de δ 8,03 a 6,99 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios da porção aromática. Observou-se um tripleto na região de δ 7,76 a 6,96 ppm que foi atribuído ao hidrogênio olefínico. No espectro RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais na região de δ 128,0 a 150,0 ppm que foram atribuídos aos carbonos da porção aromática.

3.1.2. Preparação das cumarinas

As cumarinas **148** e **149** foram preparadas a partir da reação de Knoevenagel empregando salicilaldeído e o malonato correspondente na presença de quantidades catalíticas de piperidina (Esquema 50).

Esquema 50

Em seguida, a cumarina **150** também foi preparada a partir da mesma reação empregando salicilaldeído e o ácido 2-fenilacético na presença de DABCO, sob aquecimento (Esquema 51).

Esquema 51

O Esquema 52 apresenta a proposta mecanística para a reação de Knoevenagel. Inicialmente, a desprotonação do malonato fornece como intermediário o enolato **165**, que realiza uma adição nucleofílica sobre a carbonila do salicilaldeído para fornecer o intermediário **166**. Em seguida uma etapa de transferência de próton fornece o álcool **167**, que sofre um processo de eliminação para fornecer o intermediário **168**. Posteriormente este intermediário sofre uma desprotonação para fornecer o fenóxido **169**. Por fim, uma etapa de adição nucleofílica intramolecular seguido de uma eliminação de um grupo etóxido fornece o produto de interesse **171**.

Esquema 52

A formação das cumarinas foram confirmadas através da comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C com os dados da literatura.^{97,104,105} A Figura 19 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos.

Figura 19. Deslocamento químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das cumarinas **148-150**.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de um singleto na região de δ 7,81 a 8,53 ppm que foi atribuído ao hidrogênio olefínico. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais região de δ 156,6 a 160,5 ppm que foram atribuídos aos carbonos dos grupos carboxilatos.

3.2. Alquinilação por captura de enolato

Em um primeiro momento, vislumbramos que a alquinilação por captura de enolato poderia ser otimizada utilizando como composto modelo a enona **135**. Algumas considerações devem ser feitas antes de iniciarmos a discussão sobre o processo de otimização:

- i. decidimos fazer a adição sequencial dos reagentes devido a instabilidade do EBX frente a temperaturas maiores que $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁶⁰ Escolhemos tal estratégia pois é conhecido que reações de adição 1,4 pode ocorrer de maneira eficiente em temperaturas maiores que $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$;⁶⁰
- ii. decidimos utilizar THF como solvente da reação. O trabalho de alquinilação eletrofílica de cetonas publicado anteriormente pelo nosso grupo nos mostrou que este solvente é o mais apropriado para realizar a etapa de α -alquinilação eletrofílica;⁶⁶
- iii. os rendimentos relatados durante a etapa de otimização foram obtidos através de CG-EM utilizando dodecano como padrão interno. A diastereosseletividade foi obtida a partir da integração dos picos que apresentaram o mesmo íon molecular e o mesmo perfil de fragmentação no EM.

Exposto isto, optamos por iniciar os testes utilizando os organocupratos de ordem superior de Gilman para realizar a etapa de adição 1,4. Estes reagentes organometálicos são bem conhecidos da literatura por serem nucleófilos moles e já foram amplamente estudados por décadas tendo a sua eficácia comprovada.¹⁰⁶ Recentemente, estes reagentes foram aplicados com sucesso em um método de captura de enolatos utilizando sais de ariliodônio como eletrófilo. Este resultado nos incentivou o uso do EBX como o eletrófilo para a captura de enolato.¹⁰⁷

Na primeira condição testada empregamos 2,0 equivalentes de $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ em THF a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 5h de reação nenhuma evidência da formação do produto de adição 1,4 foi detectada (entrada 1, Tabela 8). O reagente $(n\text{Bu})_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ também foi testado nas mesmas condições e, neste caso, observamos que o material de

partida tinha sido consumido após 1h de reação. Ao adicionar os reagentes TMS-EBX e TBAF na tentativa de capturar o enolato formado, observou-se que o produto de alquinilação desejado não foi detectado (entrada 2).

Tabela 8. Tentativa de captura de enolato após uma etapa de adição 1,4.^a

Entrada	R	T (h)	Rendimento (%)
1	Me	5	0
2	<i>n</i> Bu	1	0

^aCondições reacionais: **135** (17 mg; 0,1 mmol; 1,0 equiv), $R_2CuLi.LiCN$ (2,0 equiv) em THF (1 mL) a -72°C pelo tempo determinado, então TMS-EBX (45 mg; 0,13 mmol; 1,3 equiv) e TBAF (0,13 mmol; 1,3 equiv) por 2h a -72°C .

Figura 20. Espectro ampliado de RMN de ^1H (300 MHz) do produto obtido na tentativa de captura o enolato com o reagente $(n\text{Bu})_2CuLi.LiCN$.

Neste último teste, o produto de adição 1,4 foi isolado em uma mistura diastereoisomérica de 1,4:1 em favor do diastereoisômero *trans*. Tal proporção foi medida através da análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 20).

Diante do insucesso destes testes, optamos por avaliar metodologias mais modernas que utilizam quantidade catalíticas de um complexo de Cu(I). Tais metodologias combinam um sal de cobre com uma fonte nucleofílica, *e.g.* complexos de Al, Zn ou Mg. Para iniciar os testes catalíticos de adição 1,4 optamos por empregar como fonte nucleofílica o complexo AlMe_3 . Complexos de alumínio possuem a ligação menos polarizada quando comparado com os reagentes análogos de Mg e Zn e, este fato, garante que as reações de adição 1,2 a carbonila sejam menos favorecidas.

No primeiro teste catalítico empregamos 10 mol% de CuBr.SMe_2 e 2,0 equivalentes de AlMe_3 a 0°C . Após 1h de reação observamos o consumo total do material de partida e o enolato formado foi capturado com sucesso através da adição de TMS-EBX e TBAF a -72°C e produto de interesse (**$\pm$**)-**172** em 74% de rendimento (entrada 1, Tabela 9) em uma razão diastereoisomérica excelente. Diante do sucesso deste teste optamos por diminuir a quantidade de AlMe_3 para 1,5 equivalentes e observamos um decréscimo significativo no rendimento da reação e o produto de interesse foi obtido em 22% de rendimento (entrada 2). Este teste nos mostrou que um excesso de AlMe_3 é extremamente importante para o sucesso da transformação. Conduzindo a etapa de adição 1,4 à -72°C observamos que a reação não ocorre e apenas o material de partida foi detectado (entrada 3).

Outros sais de cobres como CuI, CuCl, CuCN e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ foram avaliados. Dentre os testes realizados, identificamos que a melhor condição é aquela que emprega CuCN como fonte de cobre (entrada 7). Um último teste foi realizado na presença de PPh_3 como ligante observamos a formação do produto de interesse em apenas 2% de rendimento (entrada 8).

Tabela 9. Otimização da reação de alquinilação por captura de enolato

Entrada	Sal de cobre	AlMe_3 (equivalentes)	T (°C)	Rendimento (%) ^b	rd ^c
1	CuBr.SMe ₂	2,0	0	74	99,7:0,3
2	CuBr.SMe ₂	1,5	0	22	99,5:0,5
3	CuBr.SMe ₂	2,0	-72	0	-
4	CuI	2,0	0	10	100:0
5	CuCl	2,0	0	31	98,2:1,8
6	Cu(OTf) ₂	2,0	0	64	99,6:0,4
7	CuCN	2,0	0	84	99,6:0,4
8 ^d	CuCN	2,0	0	2	100:0

^aCondições reacionais: **135** (17 mg; 0,1 mmol; 1,0 equiv), AlMe_3 e o sal de cobre apropriado (10 mol%) em THF (1 mL) a 0 °C por 1h, então TMS-EBX(45 mg; 0,13 mmol; 1,3 equiv) e TBAF (0,13 mmol; 1,3 equiv) por 2h a -72 °C. ^bDeterminado por CG-EM utilizando dodecano como padrão interno. ^cDeterminado por CG-EM. ^d10mol% de PPh_3 .

Com a melhor condição em mãos, realizamos a expansão do escopo em uma escala de 0,3 mmol para diversos compostos α,β -insaturados com diferentes características eletrônicas. A Tabela 10 apresenta os dados de rendimentos obtidos na avaliação do escopo.

Em um primeiro momento repetimos a reação com o composto modelo e o produto de interesse foi obtido em 80% de rendimento (entrada 1, Tabela 10). O substrato baseado no anel ciclopentenona também se mostrou compatível com este método fornecendo o produto de interesse em menor rendimento (entrada 2).

Tabela 10. Expansão do escopo da reação de captura de enolato.^a

Entrada	Material de Partida	Produto	t ₁ (h)	t ₂ (h)	Rendimento (%)
1			1	2	80
2			1,5	3	51
3			1	4	79
4			1	4	44
5			1	5	53
6			3,5	20	49

7	141	(±)-178	2	6	67
8	142	(±)-179	1	6	74
9	143	(±)-180	1,5	5	81
10	144	(±)-181	1,5	6	78
11	145	(±)-182	2	10	0 ^b
12	146	(±)-183	6	10	34
13	147	(±)-184	1	20	36
14	148	(±)-185	1	20	88

15			10	-	0 ^c
	150	(±)-186			
16 ^d			3	2	89
	135	(±)-187			
17 ^d			2,5	20	89
	148	(±)-188			
18 ^e			1	3	50
	135	(±)-189			
19 ^e			1	20	80
	148	(±)-190			

^aCondições reacionais: composto α,β-insaturado(0,3 mmol; 1,0 equiv), AlMe₃ (0,60 mmol; 0,30 mL tolueno 2M; 2 equiv) e CuCN (10 mol%) em THF (1 mL) a 0 °C, então TMS-EBX (0,134 g; 0,39 mmol; 1,3 equiv) e TBAF (0,39 mmol; 0,39 mL THF 1M; 1,3 equiv) a -72 °C pelo tempo determinado para cada molécula. ^bmistura complexa. ^cmaterial de partida recuperado. ^dAlEt₃ (0,60 mmol; 0,60 mL tolueno 1M; 2 equiv) no lugar de AlMe₃. ^eBrometo de vinil magnésio (0,60 mmol; 0,60 mL THF 1M; 2 equiv) no lugar de AlMe₃.

Substratos contendo grupos doadores de elétrons (*p*-Me, *p*-OMe e *o*-OMe) se mostraram compatíveis com esta transformação fornecendo os produtos de interesse em bons rendimentos (entradas 3-5). Observou-se um baixo rendimento ao utilizar a enona contendo um substituinte metoxila em posição *para* do anel aromático. Este baixo rendimento foi atribuído a uma provável degradação do enolato de alumínio ao entrar em contato com o TMS-EBX. Isto foi observado após o escurecimento da reação imediatamente após a adição dos reagentes.

Substratos contendo grupos acetila em posição *meta* e *para* do anel aromático também se mostraram compatíveis fornecendo produtos com rendimentos variando de razoáveis a bons (entradas 6-7). Nenhum produto de adição 1,2 a carbonila foi identificado nestes testes. Excelentes rendimentos foram obtidos ao utilizar materiais de partida contendo átomos de halogênios ligados ao anel aromático (entradas 8-10).

O substrato contendo um grupo nitro em posição *orto* do anel aromático forneceu o produto de interesse em baixo rendimento (entrada 11). Esta queda brusca no rendimento se deve, provavelmente, ao forte caráter retirador de elétrons do grupo nitro. A presença deste grupo ligado no anel aromático é responsável por gerar um enolato com uma baixa nucleofilicidade e isto afeta diretamente a etapa de alquinição. Infelizmente a enona contendo um grupo furano não forneceu o produto de alquinição esperado (entrada 12). Ao final deste teste observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos.

Curiosamente observamos que o substrato contendo um grupo metila no lugar de fenila forneceu o produto de alquinição desejado em baixo rendimento (entrada 13). Apesar do baixo rendimento, este resultado se mostrou muito promissor. Nenhum relato de α -alquinição de enolatos contendo apenas grupos alquila tinha sido relatado até este momento. O protocolo de α -alquinição de cetonas desenvolvido pelo nosso grupo falhou na tentativa de promover a α -alquinição da 4-fenilciclohexa-2-ona.⁶⁶ Em seguida realizamos um experimento controle para investigarmos a influência do enolato de alumínio sobre a etapa de alquinição. Aplicando o protocolo desenvolvido pelo nosso grupo para tentar promover a α -alquinição da 2-metilciclohexanona **191**, tanto na presença quanto na ausência de CuCN, observou-se que o produto de interesse **192** não foi obtido e todo material partida foi recuperado (Esquema 53). Estas observações nos permitem inferir que o enolato de alumínio pode ter uma reatividade diferenciada frente ao EBX e que até o presente momento não foi estudada.

Esquema 53

A cumarina contendo um grupo carboxilato na posição 3 também se mostrou compatível com o protocolo desenvolvido e o produto de interesse foi obtido em excelente rendimento (entrada 14). Em contrapartida a cumarina contendo um grupo fenila na posição 3 não foi reativa para a etapa de adição conjugada e todo material de partida foi recuperado (entrada 15).

Em seguida testamos outras fontes nucleofílicas, no lugar de AlMe_3 , na reação de captura de enolato empregando os materiais de partida **133** e **146**. O reagente AlEt_3 se mostrou compatível com esta transformação fornecendo os produtos de interesse em excelentes rendimentos (entradas 16 e 17). A única diferença observada nestes testes está relacionada aos maiores tempos reacionais referentes a etapa de adição 1,4.

Testou-se também o brometo de vinil magnésio, no lugar de AlMe_3 , empregando os materiais de partida **133** e **146**. Este reagente também se mostrou compatível com a transformação desenvolvida, e os produtos de alquinição desejados foram obtidos em 50 e 80% de rendimento (entrada 18 e 19, respectivamente).

O substrato **149**, que se trata de uma cumarina contendo um grupo acetila na posição 3, também se mostrou compatível com esta transformação, porém algumas limitações foram encontradas. Este teste forneceu o produto de alquinição acompanhado do produto de adição 1,4 em uma proporção de, aproximadamente, 3:1 com um rendimento de 30% (Esquema 54). A mistura obtida mostrou-se inseparável por coluna cromatográfica e a proporção dos produtos foi obtida através da

integração do espectro de RMN de ^1H (Figura 21).

Esquema 54

Figura 21. Espectro ampliado de RMN de ^1H (300 MHz) da mistura dos produtos ($\pm$)-**193** e **194**.

Infelizmente o protocolo desenvolvido não funciona quando empregamos reagentes de iodo hipervalente contendo grupos aromáticos, como é o caso do Ph-EBX. Realizamos um teste com o material de partida **135** e o reagente de alumínio AlEt_3 . Neste teste não identificamos a formação do produto de alquinição ($\pm$)-**195** e apenas uma mistura complexa de produtos foi observada (Esquema 55).

Esquema 55

Por fim, avaliamos a possibilidade de conduzir esta transformação em uma escala de 5 mmol de material de partida. Para conduzir este teste escolhemos o material de partida **135** visando sintetizar a cetona cíclica α -alquinil- β -substituída **(±)-172**. Partindo de 0,86 g da enona, foi possível obter o produto de interesse em 83% de rendimento. Nenhuma alteração das condições reacionais foi realizada e não observamos nenhum decréscimo no rendimento da reação (Esquema 56). Este dado nos mostra que esta reação pode ser escalonável.

Esquema 56

O Esquema 57 apresenta a proposta mecanística para a reação de adição 1,4 catalisada por Cu(I).^{108,109} Inicialmente uma etapa de transmetalacão entre as espécies Cu(I)X e Al(R²)₃ fornecemos complexos Cu(I)R²e Al(R²)₂X que, na presença do composto α,β -insaturado, formam o complexo π **196**. Neste ciclo catalítico a espécie **196** está representada de uma forma simplificada e mais detalhes da sua estrutura será dada mais adiante. A etapa seguinte consiste em um processo de adição oxidativa que fornece como intermediário complexo σ **197**. Em seguida um processo de

eliminação redutiva fornece o enolato de alumínio **198** acompanhado da regeneração do complexo de Cu(I).

Esquema 57

Estudos recentes mostram que a natureza do contra-íon do sal de Cu(I)X tem um papel muito importante no curso da reação. Este contra-íon X tem como função a acomodação dos sítios ácidos duro (*i.e.* Al) e mole (*i.e.* Cu(I)) e promover a ativação do aceptor de Michael.

Recentemente estudos experimentais e computacionais conduzidos por Woodward e colaboradores¹¹⁰ utilizando $AlEt_3$, $Cu(OAc)_2$, ciclohexenona e o ligante de Feringa, demonstrou a complexidade do estado de transição desta reação. Experimentos cinéticos demonstraram que a etapa limitante da reação é a adição oxidativa, que apresenta uma cinética de ordem $[Cu_3(AlR_3)_2(enona)_2]$. Cálculos realizados em nível DFT demonstraram que o estado de transição de menor energia envolvido neste processo é o cluster metálico formado por 3 complexos Cu(I)X, 1 enona, 1 enolato de alumínio e 1 complexo de $AlEt_3$ (**199**, Figura 22). No mesmo trabalho os autores

propuseram que outro estado de transição poderia ser formado por 3 complexos Cu(I)X , 2 enonas e 2 complexos de AlEt_3 (**200**, Figura 22). Apesar de **199** ter uma energia menor que **200**, ambos os estados de transição se mostraram indistinguíveis cineticamente, portanto nenhuma das duas hipóteses podem ser descartadas.

Figura 22. Estados de transição envolvidos na reação de adição 1,4 catalisado por Cu(I) , calculados por Woodward e colaboradores.

Após a formação do enolato de alumínio, a segunda etapa consistiu na α -alquinição promovida pelo reagente EBX. Antes de iniciarmos a discussão de uma proposta mecanística para a etapa de alquinição, alguns fatores devem ser considerados:

- i. os enolatos de alumínio são conhecidos na literatura por serem poucos reativos frente a reações de adição nucleofílica,
- i. esta baixa reatividade está ligada ao forte caráter covalente da ligação O-Al e, em alguns casos, o seu isolamento é possível.¹¹¹
- i. reações com estas espécies geralmente ocorrem em condições drásticas de temperatura. Uma solução encontrada para contornar esta baixa reatividade é a sua conversão em um aluminato, que pode ser obtido por meio da adição de um nucleófilo duro (*e.g.*, MeLi).¹¹²

Exposto isto, acreditamos que a α -alquinição do enolato de alumínio passa necessariamente por um intermediário aluminato. O Esquema 58 apresenta a proposta mecanística para esta etapa. Acreditamos que inicialmente ocorra a ativação

do enolato de alumínio **198** por meio da sua reação com o EBX para fornecer o intermediário **201**. Em seguida, ocorreria uma troca de ligante intramolecular para fornecer o intermediário **202**. Após um ataque intramolecular da porção olefínica sobre a porção acetilênica, acompanhado de um processo de eliminação reductiva, o intermediário alquilideno **(±)-203** é formado. Por fim, este alquilideno sofre um deslocamento 1,2 de hidrogênio para fornecer o produto de interesse **(±)-204**.

Esquema 58

Todos os exemplos foram obtidos como um único diastereoisômero, onde o grupo alquila adicionado por meio da adição 1,4 possui uma estereoquímica relativa *trans* com o grupo alquino. Para que ocorra a formação deste diastereoisômero, acreditamos que o enolato deva se aproximar do EBX através da face menos congestionada. A confirmação da estereoquímica relativa destes compostos será discutido no tópico adiante.

3.3. Identificação estrutural das cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquil- β -substituídas

Todos os produtos obtidos nesta etapa do trabalho são inéditos e as suas formações foram confirmadas através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EMAR. A Figura 23 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN

de ^1H e ^{13}C destes produtos.

a. RMN de ^1H

b. RMN de ^{13}C

Figura 23. Deslocamento químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquinil- β -substituídas.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de um singlete na região de δ 2,69 a 2,37 ppm que foi atribuído ao hidrogênio do grupo alquino e um duplete na região de δ 1,00 a 0,79 ppm que foi atribuído ao novo grupo metila adicionado a molécula. Na região de δ 3,38 a 2,65 ppm observou-se a presença de um duplete de duplete de duplete que foi atribuído um dos hidrogênios α carbonila.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de um sinal na região de δ 59,4 a 49,8 ppm que foi atribuído ao carbono quaternário α carbonila. Observou-se também a presença de dois sinais na região de δ 77,3 a 72,3 ppm e δ 86,8 a 84,9 ppm que foram atribuídos aos carbonos terminal e interno do grupo alquino, respectivamente. Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **($\pm$)-187-190** observou-se a presença dos sinais esperados para os grupos etila e vinila. Todos os sinais encontrados estão de acordo com os dados reportados na literatura.

Com o intuito de atribuir, de forma inequívoca, a estereoquímica relativa dos produtos obtidos, realizamos análises adicionais de DEPT135, HSQC, COSY e NOESY

dos compostos **(±)-175** e **(±)-184**. A partir destes dados, extrapolamos a atribuição da estereoquímica para os demais compostos.

Ao analisar o espectro de NOESY do composto **(±)-175** (Figura 24) observou-se os seguintes acoplamentos espaciais:

- o duplete metilênico em δ 0,97 ppm (H_a) com o multipeto aromático em δ 7,52 a 7,45 ppm (H_e) e
- o multipeto em δ 2,54 a 2,48 ppm atribuído ao hidrogênio β a carbonila (H_b) com o multipeto aromático em δ 7,52 a 7,45 ppm (H_e).

Estes dados nos indicam que a metila β a carbonila e o grupo alquino possuem uma estereoquímica relativa *trans* entre si. Estes dados corroboram com a nossa proposta de que o enolato se aproxima do reagente EBX através da face menos congestionada.

Figura 24. Espectro ampliado de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-175**.

Ao analisar o espectro de NOESY do composto **(±)-184** (Figura 25) observou-

se o acoplamento espacial entre os sinais atribuídos aos grupos metila vicinais, corroborando com a estereoquímica relativa atribuído anteriormente.

Figura 25. Espectro ampliado de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-184**.

No espectro de IV observou-se a presença de duas bandas finas na região de 3290 cm^{-1} e 2100 cm^{-1} que foram atribuídas aos estiramentos das ligações $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ e C-C tripla, respectivamente. No EMAR observou-se a presença de picos correspondentes ao íon molecular protonado e/ou sodiado, que apresentaram um erro inferior a 5 ppm. Todas estas observações corroboram com a formação dos compostos apresentados.

3.4. Modificação estrutural do composto **(±)-172**

Para demonstrar a aplicabilidade sintética dos compostos obtidos, propusemos 3 modificações estruturais utilizando como composto modelo a cetona **(±)-172** que serão detalhadas a seguir (Esquema 59).

Esquema 59

3.4.1. Reação de Sonogashira

Aplicamos o protocolo da reação de Sonogashira utilizando PhI na presença de quantidades catalíticas de CuI e Pd(PPh₃)Cl₂ em DMF. O produto de interesse **(±)-205** foi obtido em 85% de rendimento após 1h reação (Esquema 60).

Esquema 60

O composto **(±)-205** é inédito e a sua formação foi confirmada através das análises de RMN de ¹H e ¹³C, IV e EMAR. A Figura 26 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C deste composto.

Figura 26. Deslocamento químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **(±)-205**.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de multipletos na região de δ 7,66 a 7,22 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios do grupo fenila inserido acompanhado do desaparecimento do singlete em δ 2,61 ppm, atribuído ao hidrogênio da porção terminal do grupo alquino. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais na região de δ 138,0 a 123,1 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo fenila.

No espectro de IV nenhuma alteração significativa foi observada além do desaparecimento da banda fina em 3290 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ do alquino terminal. No EMAR observou-se a presença do íon molecular protonado (m/z 289,1576), que apresentou um erro inferior a 5 ppm. Todas estas observações corroboram com a formação do composto apresentado.

O Esquema 61 apresenta a proposta mecanística para a reação de acoplamento de Sonogashira. O complexo ativo de $\text{Pd}(0)$ é gerado *in situ* via redução do complexo $\text{Pd}(\text{II})$ por meio de uma reação de homoacoplamento (Esquema 62). Inicialmente o complexo **208**, formado pela interação entre o alquino e o complexo de $\text{Cu}(\text{I})$, sofre uma desprotonação mediada por NEt_4 para fornecer o acetileto de $\text{Cu}(\text{I})$ **209**. Em paralelo o complexo de $\text{Pd}(0)$ promove uma adição oxidativa sobre o PhI para fornecer o intermediário **210**. Na etapa seguinte ocorre um processo de transmetalção entre os intermediários **209** e **210** para fornecer o intermediário **211** e regenerar o complexo de $\text{Cu}(\text{I})$. Por fim, **211** sofre um processo de eliminação reductiva para fornecer o produto de acoplamento **212** e regenerar o complexo de $\text{Pd}(0)$.

Esquema 61

Esquema 62

3.4.2. Reação Click

A seguir aplicamos o protocolo desenvolvido por Kim e Jeon¹¹³ para promover a reação *Click* na presença de quantidades catalíticas de CuSO₄ e NaAsc em DCM:H₂O (1:1). O produto de interesse (**±**)-**206** foi obtido em 51% de rendimento após 20h reação (Esquema 63).

Esquema 63

O composto (**±**)-**206** é inédito e a sua formação foi confirmada através das análises de RMN de ¹H e ¹³C, IV e EMAR. A Figura 27 apresenta os deslocamentos

químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C deste composto.

Figura 27. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **(±)-206**.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de um singlete em δ 7,02 ppm que foi atribuído ao hidrogênio do anel triazólico acompanhado do desaparecimento do singlete em δ 2,61 ppm, atribuído ao hidrogênio do grupo alquino. Observou-se também a presença de um singlete em δ 5,47 ppm que foi atribuído aos hidrogênios benzílicos.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais na região em δ 140,0 e 123,0 ppm que foram atribuídos aos carbonos do anel triazólico e benzílico, respectivamente, acompanhado do desaparecimento dos sinais na região de δ 86,0 a 75,0 ppm, atribuídos aos carbonos do grupo alquino.

A principal diferença observada no espectro de IV foi o desaparecimento das bandas finas na em 3290 cm^{-1} e 2100 cm^{-1} , que foram atribuídas ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ e C-C tripla, respectivamente. No EMAR observou-se a presença do íon molecular protonado (m/z 346,1907) com um erro inferior a 5 ppm. Todas estas observações corroboram com a formação do composto apresentado.

O Esquema 64 apresenta a proposta mecanística para a reação *Click*.^{114,115} Inicialmente um complexo ativo de Cu(I) é gerado *in situ* via redução de Cu(II) com um redutor adequado (*i.e.*, NaAsc). Em seguida o complexo π **213**, formado pela interação entre o alquino e o complexo de Cu(I), sofre uma desprotonação seguido de uma coordenação de um segundo centro metálico de Cu(I) para fornecer o intermediário **214**. Logo após ocorre uma reação entre o intermediário **214** e a N_3Bn para

fornecer como intermediário o metalociclo de 6 membros **215**.

Após uma etapa de contração de anel, ocorre a formação do triazol metalado **216** acompanhado da regeneração do primeiro centro metálico de Cu(I). Por fim, uma etapa de protodemetalação fornece o triazol **217** acompanhado da regeneração do segundo centro metálico de Cu(I).

Esquema 64

3.4.3. Redução com $NaBH_4$

Por fim aplicamos o protocolo de redução utilizando 1,5 equivalentes de $NaBH_4$ em metanol a 0 °C. O produto de interesse (**±**)-**207** foi obtido em 95% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de 10:1 (Esquema 65). A diastereosseletividade desta reação foi medida a partir da integração dos sinais referente aos hidrogênios grupo alquino e carbinólico (Figura 28).

Esquema 65

Figura 28. Espectro ampliado de RMN de ^1H (500 MHz) do composto **(±)-207**.

O composto **(±)-207** é inédito e a sua formação foi confirmada através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EMAR. A primeira evidência da formação deste composto foi observada através da análise do espectro de IV. A presença de uma banda larga 3436 cm^{-1} , que foi atribuída ao grupo hidroxila, acompanhado do desaparecimento da banda fina que se encontrava em 1700 cm^{-1} , atribuída ao grupo carbonílico, comprovou a ocorrência da redução. A Figura 29 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **(±)-207**.

Figura 29. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **(±)-207**.

No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de dois dupletos de duplete na região de δ 4,40 a 4,05 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios carbinólicos de ambos diastereoisômeros. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais na região de δ 71,0 a 66,9 ppm que foram atribuídos ao carbono carbinólico de ambos diastereoisômeros acompanhado do desaparecimento do sinal em δ 206,4 ppm, atribuído ao carbono carbonílico.

Em seguida foram realizadas análises adicionais de DEPT135, HSQC, COSY e NOESY com o intuito de atribuir de forma inequívoca a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário. Ao analisar o espectro de NOESY deste composto (Figura 30) observou-se os seguintes acoplamentos espaciais:

- i. o multipeto aromático em δ 7,76 a 7,73 ppm (H_d) com o duplete metilênico em δ 0,95 ppm (H_a) e
- ii. o duplete de duplete em δ 4,10 (H_c) com o multipeto da metila em δ 2,28 a 2,18 ppm (H_b).

Estes dados nos indicam que os hidrogênios H_b , H_c e o grupo alquino guardam uma estereoquímica relativa *cis*.

Figura 30. Espectro ampliado de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-207**.

No EMAR observou-se a presença do íon molecular sodiado (m/z 237,1244) apresentando um erro inferior a 5 ppm. Todas estas observações corroboram com a formação dos compostos apresentados.

De acordo com os dados apresentados, vimos que o produto majoritário é aquele onde o hidreto realiza uma aproximação axial sobre a carbonila. O primeiro fator a ser considerado é que esta aproximação deve ocorrer ao longo de uma trajetória de Bürgi-Dunitz, *i.e.* 107° (Figura 31).

Figura 31. Ângulo de aproximação do nucleófilo sobre a cicloexanona.

Tal ângulo de aproximação geraria um impedimento estérico considerável com os hidrogênios axiais. Isto levaria a um estado de transição de maior energia quando comparado com estado de transição gerado em uma aproximação equatorial. Estudos computacionais realizados por Frenking e colaboradores¹¹⁶ demonstraram uma predominância de interações hiperconjugativas dos orbitais $\beta(\text{C-H})$, em detrimento dos orbitais $\beta(\text{C-C})$, com o orbital $\pi^*(\text{C-O})$. Este efeito faz com que haja um aumento de densidade eletrônica na região de sobreposição dos orbitais, tornando a face oposta mais eletropositiva e mais susceptível a um ataque nucleofílico (Figura 32).

Figura 32. Interações hiperconjugativas na cicloexanona.

Os autores demonstraram também que a reibridização do orbital $\pi^*(\text{C-O})$

resulta em um orbital mais difuso no sentido axial, facilitando ainda mais a aproximação axial do hidreto. Tais observações já foram proposta de forma qualitativa por Tomoda¹¹⁷⁻¹¹⁹ e confirmadas neste trabalho.

4. Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de cetonas cíclicas e 2-cromanonas α -alquinil- β -substituídas por meio de uma sequência de adição 1,4/alquinição eletrofílica utilizando o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX. Os enolatos foram gerados com sucesso a partir de uma reação de adição 1,4 catalisado por CuCN utilizando complexos de alumínio como fonte nucleofílica. Verificou-se também que esta metodologia é perfeitamente compatível com reagentes de Grignard no lugar de complexos de alumínio.

Este método mostrou-se bem eficiente para substratos baseados no esqueleto cicloexenona e ciclopentenona contendo, em sua posição α , um grupo fenila funcionalizado com diversos substituintes com diferentes características eletrônicas. Esta metodologia também se mostrou aplicável para cumarinas. No total foram obtidos 17 exemplos em rendimentos de 34-89%. Um teste em uma escala de 5 mmol foi realizado com uma enona, e o produto de interesse foi obtido em alto rendimento sem a necessidade de alteração das condições otimizadas.

Por fim, realizamos três modificações estruturais visando aumentar a sua complexidade dos produtos sintetizados. A reação *Click*, reação de Sonogashira e redução mediada por NaBH₄ foram aplicadas com sucesso.

Estes resultados apresentados foram publicados no periódico *Journal of Organic Chemistry*.¹²⁰

Parte 3:

Síntese de furanos

1. Introdução

O furano é um composto heterocíclico aromático que está presente em diversos compostos orgânicos como produtos naturais, moléculas bioativas e materiais orgânicos (Figura 33).^{121,122} O método de obtenção clássico e mais difundido destes compostos procede-se via hidrogenação catalítica de tetraidrofuranos ou oxidação de diidropiranos.¹²³

Figura 33. Exemplos de furanos encontrado em produtos naturais, moléculas bioativas e materiais orgânicos.

Devido ao seu papel de destaque na química orgânica, novos métodos de obtenção destes compostos são de extrema importância. O primeiro e único relato de síntese destes núcleos a partir de reações que utilizam os reagentes alquinil- λ^3 -iodano foi dado por Ochiai e colaboradores.³⁵ Neste trabalho os furanos foram obtidos a partir da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos com os sais de alquiniliodônio em meio básico (Esquema 66).

M. Ochiai *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8281

Esquema 66

O Esquema 67 apresenta a proposta mecanística para a formação dos furanos. Segundo os autores o mecanismo inicia-se de forma similar ao mecanismo que explica a reação de α -alquinilação. Após a formação do alquilideno **218**, um equilíbrio ceto-enólico fornece o enol **219**. Após uma etapa de inserção 1,5 em uma ligação O-H, o furano é formado.

M. Ochiai *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8281

Esquema 67

Após este resultado, esta área ficou inexplorada até que, em 2013, Waser e colaboradores¹²⁴ explorou a natureza nucleofílica dos furanos para realizar a alquini-lação destes heterociclos. Neste trabalho, os autores relataram a alquini-lação dos

furanos 1,2-dissubstituídos **220** por meio da catálise com AuCl utilizando o reagente TIPS-EBX (Esquema 68).

Esquema 68

Devido a natureza nucleofílica do furano, que será melhor discutida no decorrer desta parte da tese, os autores obtiveram somente furanos alquinilados em sua posição 2. Uma alternativa encontrada para gerar furanos alquinilados em sua posição 3 foi de realizar a reação em cascata entre os alenos **222** e o reagente de iodo hipervalente **223** na presença de um complexo de Au(III) (Esquema 69).

Esquema 69

Esta estratégia baseia-se em uma ciclização intramolecular do aleno **222**, por meio da sua ativação com Au(III), para fornecer o intermediário **225** que é capturado em uma reação de alquinição eletrofílica com o reagente de iodo hipervalente (Esquema 70).

Esquema 70

Diante do exposto vimos que a obtenção de furanos por meio da reação com reagentes de iodo hipervalente ainda é uma área pouco explorada. Após os dados publicados por Ochiai, não houve mais nenhum trabalho publicado até este momento. Neste trabalho, o escopo mostrou-se muito limitado e diversas melhorias ainda se fazem necessária, o que justifica o desenvolvimento de novas metodologias.

Os resultados que serão apresentados nesta parte da tese é consequência de um trabalho desenvolvido anteriormente no nosso grupo pelo mestre Héctor A. Pérez. Neste trabalho, a reação entre a propiofenona e 1,2-difeniletanona com o reagente de iodo hipervalente Ph-EBX forneceu como produto furanos trissubstituídos (Esquema 71). Este resultado mostrou-se inédito e bem promissor, por isso nesta etapa do projeto decidimos dar continuidade ao trabalho do grupo.

Esquema 71

2. Objetivo

Desenvolver uma metodologia para a síntese de furanos a partir da reação entre a acetona **226** e um reagente de iodo hipervalente com o intuito de se obter o furano **227** (Esquema 72).

Esquema 72

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese de furanos

Em um primeiro momento vislumbramos que a síntese de furanos, a partir da reação entre um composto carbonílico e um reagente de iodo hipervalente, poderia ser otimizada utilizando o composto modelo **228**.

Um teste inicial foi conduzido na presença de 1,3 equivalentes de KOtBu e 1,3 equivalentes de TMS-EBX e TBAF a -72 °C e, infelizmente não foi identificado a formação dos produtos esperados **229** e/ou **230** e todo material de partida foi recuperado (Esquema 73).

Esquema 73

Diante do insucesso deste teste, decidimos testar o reagente Ph-EBX para promover esta transformação. Devido a maior estabilidade térmica do Ph-EBX quando comparado ao EBX, decidimos conduzir este teste a ta na presença de 1,3 equivalentes de KOtBu e 1,3 equivalentes de Ph-EBX. Após a análise por CG-EM do material bruto deste teste, observou-se a formação dos furano **231** e **232** e nenhuma evidência da formação da cetona alquinilada foi detectada (Esquema 74).

Esquema 74

Nós descartamos a possibilidade da formação das cetonas alquiniladas após a análise do padrão de fragmentação dos EM obtidos. Os furanos possuem um padrão de fragmentação típico, que conferem uma identidade única para estes compostos, que consiste em uma clivagem que fornece o cátion ciclopropenil acompanhado da perda de um radical neutro (Esquema 75).

Esquema 75

Ao analisar o EM do composto **231**, observou-se a presença do íon molecular m/z 220 e dos cátions m/z 191 e m/z 115, proveniente da clivagem com perda de um radical formil e benzoil, respectivamente. Estes dados corroboram com a formação do furano **231** (Figura 34).¹²³

Figura 34. EM do composto **231**.

Ao analisar o EM do furano **232**, observou-se a presença do íon molecular m/z 320 e dos cátions m/z 291 e m/z 215, proveniente também da clivagem com perda de um radical formil e benzoil, respectivamente (Figura 34). A perda de um radical formil foi o primeiro indicativo que um dos carbonos α ao oxigênio encontrava-se ligado a um átomo de hidrogênio, por isso propusemos que o substituinte fenilacetileno encontrava-se ligado na posição 3 do furano (Figura 35).

Figura 35. EM do composto **232**.

Devido a escala em que foi conduzida a reação, optamos por realizar a purificação deste teste por CCD preparativa. Após a purificação, os dois compostos foram obtidos na sua forma pura e foram realizadas análises de RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 36 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos.

a. RMN de ^1H

b. RMN de ^{13}C

Figura 36. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **231** e **232**.

No espectro de RMN de ^1H do furano **231** observou-se a presença de um duplete em δ 6,97 ppm que foi atribuído ao hidrogênio da posição 3 do furano. Observou-se a presença de multipletos na região de δ 7,76 a 7,26 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos fenila que estão sobrepostos ao sinal do

hidrogênio ligado a posição 5 do furano. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se apenas a presença de sinais na região de δ 154,9 a 104,0 ppm que foram atribuídos aos carbonos da porção aromática. Os dados apresentados estão de acordo com os dados encontrados na literatura e comprovam a formação do furano **231**.¹²³

No espectro de RMN de ^1H do furano **232** observou-se a presença de um singlete em δ 7,63 ppm que foi atribuído ao hidrogênio na posição 5 do furano. Este sinal é característico de hidrogênios ligados às posições 2 e 5 do furano. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de sinais na região de δ 8,20 a 7,75 ppm que foram atribuídos aos carbonos aromáticos, além de dois sinais em δ 96,1 e 82,7 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo alquino. O conjunto destes dados no permitiram inferir que o grupo fenilacetileno encontrava-se ligado na posição 3 do furano.

Em posse destes resultados, decidimos investigar a possibilidade de otimizar esta reação. Como esta reação necessita de, pelo menos, 2 equivalentes de Ph-EBX, iniciamos o processo de otimização utilizando 2,3 equivalentes de KOtBu e Ph-EBX a ta em THF. Após este teste foi possível obter os furanos **231** e **232** em um rendimento de 37% em uma proporção 1,7:1 (entrada 1, Tabela 11). Em seguida avaliamos qual o melhor solvente para conduzir esta reação e observamos que o melhor solvente é o THF (entradas 2-4).

Conduzindo a reação a 80 °C em tubo selado, observou-se um pequeno decréscimo no rendimento da reação e os furanos foram obtidos em um rendimento de 32% em uma proporção 1,5:1 (entrada 5). Conduzindo a reação a ta na presença de 2,3 equivalentes de éter coroa 18-coroa-6, observou-se um pequeno decréscimo no rendimento da reação acompanhado de uma mudança significativa na proporção dos produtos formados em favorecimento do furano **232** (entrada 6).

Utilizando NaHMDS, no lugar de KOtBu, observou-se um pequeno aumento no rendimento da reação e os furanos foram obtidos em um rendimento de 49% em uma proporção 1,8:1 (entrada 7). Conduzindo esta reação em 24h não foi observado

uma mudança significativa e os furanos foram obtidos em 47% de rendimentos em uma proporção similar (entrada 8).

Tabela 11. Otimização da reação de obtenção dos furanos **231** e **232**.

Entrada	Base	Solvente	T(°C)	Tempo (h)	231:232	Rendimento (%)
1	KOtBu	THF	ta	2	1,7:1	37
2	KOtBu	DCM	ta	2	-	0 ^b
3	KOtBu	tolueno	ta	2	-	0 ^b
4	KOtBu	Et ₂ O	ta	2	-	traços ^c
5 ^c	KOtBu	THF	80	2	1,5:1	32
6 ^{d,e}	KOtBu	THF	ta	2	1:1,1	33
7	NaHMDS	THF	ta	2	1,8:1	49
8	NaHMDS	THF	ta	24	1,8:1	47

^a**228** (0,036 g; 0,3 mmol; 1,0 equiv) e a base apropriada (2,3 equiv) no solvente apropriado (3 mL) a ta por 30 min, então Ph-EBX(0,240 g; 0,69 mmol; 2,3 equiv) a temperatura indicada pelo tempo indicado. ^brecuperação do material de partida. ^cIdentificado por CCD. ^dTubo selado. ^e2,3 equiv de 18-croa-6.

O Esquema 76 apresenta a proposta mecanística que explica a formação dos furanos di- e trissubstituídos. Segundo a nossa proposta, a reação entre o Ph-EBX e o enolato **233**, formado através da reação entre a acetofenona **228** e KOtBu, fornece o alquilideno **234**. Na etapa seguinte há dois caminhos reacionais possíveis:

- i. caminho a: um equilíbrio ceto-enólico fornece o enol **235** que sofre um deslocamento 1,5 de hidrogênio para fornecer o furano **231** ou
- ii. caminho b: o alquilideno **234** sofre um deslocamento 1,2 de grupo fenila para

fornecer o alquino **236**. Em seguida este intermediário sofre uma segunda reação de adição nucleofílica sobre o Ph-EBX para fornecer o alquilideno **237**. Um equilíbrio ceto-enólico fornece o enol **238** que, através de um deslocamento 1,5 de hidrogênio, fornece o furano **232**.

Esquema 76

Acreditamos que o mecanismo apresentado seja o mais plausível e explica a formação dos furanos. Devido ao padrão de substituição não trivial do furano **232** em sua posição 3, descartamos a proposta mecanística que passaria por uma substituição eletrofílica aromática do furano **231**. Descartamos esta proposta pois é conhecido que os carbonos 2 e 5 do furano são os carbonos mais nucleofílicos. Estudos computacionais demonstraram que o orbital HOMO do furano possui um maior coeficiente orbitalar nestes carbonos, explicando a origem da nucleofilicidade nestas posições (Figura 37).¹²³ Portanto, em uma substituição eletrofílica aromática de furanos, espera-se que o eletrófilo seja inserido nas posições 2 e 5, e não nas posições 3 e 4.

Figura 37. OM do furano.

Mesmo em posse destes dados, um experimento controle foi realizado utilizando como material de partida o furano **231** e Ph-EBX em THF a ta e, não detectamos qualquer evidência de formação do furano alquinilado **232** e todo o material de partida foi recuperado (Esquema 77).

Esquema 77

Por fim, acreditamos que o baixo rendimento observado durante o processo de otimização seja causado por alguma reação lateral responsável por consumir o reagente de iodo hipervalente, fazendo com que a acetofenona não seja consumida totalmente. Inferimos isto após analisar os dados obtidos por GC-EM dos testes realizados e, em todos os casos, identificamos que o material de partida não era consumido totalmente e observamos a formação dos compostos **240** e **241** (Figura 38). Nós tópicos seguintes iremos discutir a formação destes compostos.

Produtos indesejados identificados por CG-EM

Figura 38. Produtos indesejados formados na síntese dos furanos.

3.2. Preparação do (*tert*-butoxietinil)benzeno **240**

Acreditamos que o inol-éter **240** seja formado a partir da alquilação do ânion *tert*-butóxido. Um experimento controle foi realizado partindo de 2 equivalentes de KO^tBu e 1 equivalente de Ph-EBX a ta em THF. Neste teste foi possível obter o produto **240** em 92% de rendimento em uma reação extremamente rápida (entrada 1, Tabela 12). Outros solventes como DCM e Et₂O foram avaliados com o intuito de avaliar o seu impacto no rendimento para a obtenção do inol-éter. Em ambos os testes os produtos de interesse foram obtidos em altos rendimentos (entradas 2 e 3). Conduzindo a reação a 0 °C (entrada 4) o inol-éter também foi obtido em alto rendimento após 10 minutos de reação. Acreditamos que esta reação lateral seja a principal responsável pela diminuição do rendimento na obtenção dos furanos.

Tabela 12. Testes para a alquilação do KO^tBu.^a

Entrada	Variação da condição padrão	Tempo (min)	Rendimento(%)
1	nenhuma	< 5	92
2	DCM no lugar de THF	< 5	50
3	Et ₂ O no lugar de THF	< 5	84
4	0 °C no lugar de ta	10	89

^aPh-EBX(0,104 g; 0,3 mmol; 1,0 equiv) e KOtBu (0,067 g; 0,6 mmol; 2,0 equiv) no solvente apropriado (3 mL) a temperatura indicada.

A estrutura do composto **240** foi confirmada através da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C com os dados publicados na literatura.¹²⁵ A Figura 39 apresenta os deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C deste composto.

Figura 39. Deslocamentos químicos selecionados dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **240**.

No espectro de RMN de ¹H observou-se a presença de um singleto na região de δ 1,46 ppm que foi atribuído aos hidrogênios do grupo *terc*-butila e multipletos na região de δ 7,37 a 7,14 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de ¹³C observou-se a presença de dois sinais na região de δ 42,8 e 86,8 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo alquino ligados ao grupo fenila e oxigênio, respectivamente. Observou-se a presença de um sinal em δ 95,6 que foi atribuído ao carbono quaternário do grupo *terc*-butóxido e na região de δ 131,3 a 124,7 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo fenila.

Acreditamos que existem duas propostas mecanísticas que explicam a formação do composto **240**. A primeira proposta consiste na adição nucleofílica do ânion *terc*-butóxido sob o carbono eletrofílico do reagente de iodo hipervalente, que foi explicado na Parte 1 desta tese. Uma segunda proposta para a alquinilação do ânion *terc*-butóxido deve ser considerada e está apresentada no Esquema 78. Nesta proposta o mecanismo inicia-se com uma troca de ligantes para fornecer o intermediário **242** que, após uma etapa de eliminação redutiva, forneceria o produto **240**.

Atualmente não existem resultados experimentais que evidenciam qual o mecanismo mais provável, portanto nenhuma das duas hipóteses podem ser descartadas.

Esquema 78

3.3. Identificação do composto 2-iodobenzoato de 2-oxo-2-feniletil **241**

Acreditamos que o segundo produto indesejado formado durante a reação seja o composto **241**. A estrutura deste composto foi proposta após a análise do seu EM (Figura 40). Após algumas tentativas de purificação deste composto, não foi possível o seu isolamento por apresentar o mesmo R_f do reagente Ph-EBX.

Figura 40. EM do composto **241**.

Acreditamos que este composto se forme através de um caminho reacional similar ao proposto para a formação do inol-éter **240**. O Esquema 79 apresenta a proposta mecanística que explica a formação deste composto.¹²⁶ Inicialmente ocorreria a alquinilação do ânion 2-iodobenzoato de potássio **239** para fornecer o inol-éster **243**. Em seguida este intermediário sofreria um ataque nucleofílico do ânion *tert*-butóxido seguido da protonação do ânion vinílico **244** para fornecer o intermediário **245**. Após uma reação retro-*ene*, o produto **241** seria formado.

Esquema 79

4. Conclusões

Iniciamos o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de furanos utilizando o reagente de iodo hipervalente Ph-EBX. Durante o processo de otimização identificamos que o reagente TMS-EBX mostrou-se não reativo frente a acetofenona. Os resultados preliminares de otimização nos indicam que a base mais apropriada é o NaHMDS. Neste teste foi possível obter os furanos di- e trissubstituído em um rendimento de 49% em uma proporção de 1,8:1.

Durante o processo o processo de otimização foi identificado a formação de dois produtos indesejados que, possivelmente, foram os causadores do baixo rendimento obtido nos testes de obtenção dos furanos. Um experimento controle demonstrou que a alquilinação do ânion *tert*-butóxido, em uma reação extremamente rápida, é a principal via de consumo do Ph-EBX e o inol-éter **240** foi obtido em 92% de rendimento.

Parte Experimental

1. Materiais e Métodos

Os solventes utilizados foram previamente tratados. O Et₂O e o THF foram destilados sob sódio/benzofenona. O DCM e piridina foram destilados sob hidreto de cálcio. As vidrarias utilizadas em todas as reações foram lavadas e secas em estufas a 150 °C por 24 h.

Todos os compostos conhecidos foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C, com análise adicional de ponto de fusão para os sólidos. Compostos já conhecidos tiveram os seus dados comparados com os publicados na literatura. Foram realizadas análises adicionais de IV e EMAR para todos os compostos inéditos.

As análises de CG foram realizadas em um cromatógrafo a gás modelo Shimadzu GC-2010 equipado com uma coluna Rtx-5MS empacotada com 5% de difenil- e 95% de dimetil-polisiloxano (30 mx 0,25 mm x 0,25 m). Este cromatógrafo está acoplado a um espectrômetro de massas que utiliza ionização por impacto eletrônico.

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica gel Merck tipo 60-F254 sobre uma superfície de alumínio. As placas foram analisadas por luz ultravioleta (254 nm) ou reveladas com soluções de ácido fosfomolibídico, vanilina, *p*-anisaldeído ou KMnO₄.

As purificações em coluna cromatográficas foram realizadas utilizando sílica gel 200-400 Mesh empacotada sobre pressão.

As análises de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho Büchi B-545 e os valores obtidos não foram corrigidos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram realizados em um espectrômetro (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C) ou Bruker (500 MHz para ¹H e 125 MHz for ¹³C) utilizando CDCl₃ como solvente. Os deslocamentos químicos estão reportados em ppm utilizando o TMS ou o solvente residual (δ 7,26 ppm para ¹H e 77,0 ppm para ¹³C em CDCl₃) como padrão interno. As constantes de acoplamento *J* foram

reportadas em Hz. As multiplicidades foram reportadas como combinações de: singlete (s), singlete largo (sl), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q) ou multiplete (m) para sinais não resolvidos.

Os espectros de infravermelho foram realizados em um espectrômetro Perkin-Elmer 1750-FT utilizando pastilhas de KBr para amostras sólidas ou filme em celas de NaCl para amostras líquidas.

Os espectros de massas de alta resolução foram realizados em um espectrômetro Bruker Daltonics Microtof Eletrospray.

2. Procedimentos Experimentais

2.1. Preparação dos reagentes de iodo hipervalente

2.1.1. Procedimento geral 1 para a preparação dos reagentes de iodo hipervalente

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁶¹ a uma solução do ácido 2-iodosobenzóico (3,35 g; 12,7 mmol; 1,0 equiv) em DCM (40 mL) foi adicionado TMSOTf (2,50 mL; 13,7 mmol; 1,10 equiv). A solução foi mantida sob agitação por 1h a ta até o aparecimento de um precipitado branco. Em seguida foi adicionado o acetileno apropriado (13,7 mmol; 1,10 equiv). A solução resultante foi mantida sob agitação por 12h. Ao final da reação foi adicionado uma solução saturada de NaHCO₃ (40 mL) e o produto foi extraído com DCM (3x40 mL). As frações orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (100 mL), seca sob MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi recristalizado em MeCN para fornecer o produto desejado.

2.1.1.1 1-[(trimetilsilil)etininl]-1,2-benziiodoxol-3(1H)-ona (24)

Seguindo o procedimento geral 1, **24** foi preparado a partir do bis(trimetilsilil)acetileno (3,10 mL; 13,7 mmol; 1,10 equiv). O produto foi obtido em 95% de rendimento (3,20 g; 9,30 mmol).

Aspecto físico: sólido branco cristalino (pf 144-145 °C, lit.:⁶¹ 140-143 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,47-8,36 (m; 1H); 8,23-8,15 (m; 1H); 7,84-7,72 (m; 2H); 0,33 (s; 9H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 168,1; 134,8; 132,4; 131,5; 131,2; 126,1; 117,0; 115,3; 64,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁶¹

2.1.1.2 1-[(triisopropilsilil)etininl]-1,2-benziiodoxol-3(1H)-ona (53)

Seguindo o procedimento geral 1, **53** foi preparado a partir do triisopropil(trimetilsilil)acetileno (3,49 g; 13,7 mmol; 1,10 equiv) na presença de 1,0 mL de py. O produto foi obtido em 79 % de rendimento (4,30 g; 10,0 mmol).

Aspecto físico: sólido branco cristalino (pf 142 - 144 °C, lit.:⁶¹ 140 - 143 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,46-8,39 (m; 1H); 8,34-8,25 (m; 1H); 7,81-7,72 (m; 2H); 1,16-1,15 (m; 21H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,4; 134,7; 132,4; 131,5; 126,0; 115,6; 114,2; 64,6; 18,5; 11,1 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁶¹

2.1.1.3 Preparação da 1-[(fenil)etinil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (**63**)

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁷³ a uma solução do ácido 2-iodobenzóico (2,51 g; 9,51 mmol; 1,0 equiv) em DCM (25 mL) foi adicionado TMSOTf (1,90 mL; 10,4 mmol; 1,1 equiv). A solução foi mantida sob agitação por 1h a ta até o aparecimento de um precipitado branco. Em seguida foi adicionado o fenil(trimetil-silil)acetileno (2,00 mL; 10,4 mmol; 1,10 equiv). A solução resultante foi mantida sob agitação por 12h. Ao final da reação foi adicionado uma solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e a solução bifásica formada foi filtrada. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (3x25 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (30 mL), seca sob MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado. O material bruto e o sólido filtrado inicialmente foram combinados, suspensos em MeCN (10 mL) e mantido sob refluxo por 30 min. Em seguida a suspensão foi resfriada até a ta, filtrado e lavado MeCN gelado para fornecer o produto **63** em 48% de rendimento (1,59 g; 4,57 mmol).

Aspecto físico: sólido branco (pf 153-156 °C. lit.:⁷³ 147-156 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d; *J* = 6,3 Hz; 1H); 8,18 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,76-7,62 (m; 2H); 7,59-7,48 (m; 2H); 7,48-7,30 (m; 3H) ppm.

RMN de ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166,7; 134,8; 132,8; 132,4; 131,5; 131,3; 130,7; 128,7; 126,3; 120,5; 116,1; 106,5; 50,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁷³

2.1.1.4 Preparação do triflato de fenil(trimetilsililetinil)iodônio (64)

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁷⁴ a uma solução do iodobenzeno(diacetato) (3,23 g; 10,0 mmol; 1,00 equiv) em DCM (10 mL), foi adicionado Tf_2O (0,840 mL; 5,00 mmol; 0,500 equiv) a 0 °C sob atmosfera inerte. A solução foi mantida sob agitação durante 30 min nestas condições. Em seguida foi adicionado bis(trimetilsilil)acetileno (2,30 mL; 10,0 mmol; 1,00 equiv). A solução resultante foi mantida sob agitação por 2h. Ao final da reação a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o produto foi purificado por recristalização em Et_2O para fornecer o produto **59** em 79% de rendimento (3,58 g; 7,95 mmol).

Aspecto físico: sólido branco (pf 139-144 °C - decomposição, lit.:⁷⁴ 143-146 °C - decomposição).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,64 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,51 (t; $J = 7,9$ Hz; 2H); 0,22 (s; 9H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 133,9; 132,5; 132,4; 119,8 (q; $^1J_{\text{CF}} = 317$ Hz); 119,5; 116,6; 43,9; -0,9 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁷⁴

2.2. Preparação dos aldeídos

2.2.1. Procedimento geral 2 para a preparação dos enóis-éteres

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁷⁵ em um balão Schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado cloreto de (metoximetil)trifenil-fosfônio (4,45 g; 13,0 mmol; 1,3 equiv). O balão foi evacuado e preenchido com

N₂ por 3 vezes e foi adicionado THF (15 mL). Então a suspensão formada foi resfriada até -72 °C e foi adicionado *n*BuLi (5,2 mL; 2,5 M em THF; 13,0 mmol, 1,3 equiv). A solução formada foi mantida sob agitação por 30 minutos a -72 °C e então a solução foi aquecida até a ta e foi mantida nestas condições por mais 30 min. Em seguida a solução foi resfriada a -72 °C e então uma solução da acetofenona correspondente (10 mmol, 1,0 equiv) dissolvida no mínimo de THF foi transferido, via cânula, para a reação. A solução formada foi mantida a -72 °C por 20 min e em seguida a solução foi aquecida a ta e foi mantida nestas condições por 24 h. Ao término da reação, foi adicionado H₂O (50 mL) e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3x50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (100 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.2.1.1 1-metoxi-2-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benzeno (**83**)

Seguindo o procedimento geral 2, **83** foi preparado a partir do 1-(2-metoxifenil)etan-1-ona (1,502 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 65% de rendimento (1,161 g; 6,50 mmol) em uma mistura E/Z 1,8:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,40 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,16 (m; 3H); 7,12 (dd; *J* = 7,5; 1,8 Hz; 1H); 6,97-6,84 (m; 3,7H); 6,21 (q; *J* = 1,3 Hz; 1H; diast. majoritário); 6,04 (q; *J* = 1,3 Hz; 0,75H; diast. minoritário); 3,83 (d; *J* = 1,4 Hz; 5,7H); 3,68 (s; 3H; diast.

majoritário); 3,54 (s; 2,4H; diast. minoritário) 1,96 (d; $J = 1,5$ Hz; 3H; diast. maioritário); 1,87 (d; $J = 1,5$ Hz; 2,3H; diast. minoritário) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 157,4; 156,6; 146,0; 143,1; 130,6; 130,1; 129,5; 128,1; 127,9; 127,4; 120,4; 120,3; 113,0; 111,5; 110,9; 110,6; 59,5; 59,5; 55,4; 55,2; 18,4; 13,8 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁷⁹

2.2.1.2 1-metoxi-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benzeno (**84**)

Seguindo o procedimento geral 2, **84** foi preparado a partir do 1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (1,502 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 59% de rendimento (1,053 g; 5,91 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,62$ (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (d; $J = 8,9$ Hz; 2H); 7,27-7,18 (m; 2H); 6,91-6,78 (m; 4H); 6,31 (s; 1H); 6,05 (s; 1H); 3,82-3,77 (m; 6H); 3,70 (s; 3H); 3,66 (s; 3H); 1,96 (d; $J = 1,1$ Hz; 3H); 1,89 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 158,0; 157,6; 144,0; 143,5; 133,1; 130,9; 128,6; 126,0; 114,1; 113,7; 113,3; 110,3; 60,0; 59,8; 55,3; 55,2; 18,3; 12,7 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.^{80,83}

2.2.1.3 1-(1-metoxiprop-1-en-2-il)-4-metilbenzeno (85)

Seguindo o procedimento geral 2, **85** foi preparado a partir do 1-(*p*-toluil)etan-1-ona (1,340 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 51% de rendimento (0,823 g; 5,1 mmol) em uma mistura E/Z 1,8:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,50 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,46 (m; 1,1 H; diast. minoritário); 7,26-7,07 (m; 5,7 H); 6,37 (q; 1H; J = 1,3 Hz; diast. majoritário); 6,08 (q; 0,5H; J = 1,1 Hz; diast. minoritário); 3,70 (s; 3H; diast. majoritário); 3,65 (s; 1,5H; diast. minoritário); 2,32 (s; 5,1H); 1,97 (d; 3H; J = 1,4 Hz; diast. majoritário); 1,90 (d; 1,5H; J = 1,4 Hz; diast. minoritário) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 144,5; 144,0; 137,6; 135,6; 135,4; 135,4; 129,0; 128,6; 127,3; 124,8; 114,3; 110,7; 60,0; 59,8; 21,1; 20,9; 18,3; 12,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.^{83,127}

2.2.1.4 4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)-1,1'-bifenil (86)

Seguindo o procedimento geral 2, **86** foi preparado a partir do 1-([1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona (1,96 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 89% de rendimento (1,99 g; 8,9 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna

cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,44 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 76-88 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76-6,49 (m; 18H); 6,49 (d; *J* = 1,2 Hz; 1H); 6,16 (d; *J* = 1,2 Hz; 1H); 3,74 (s; 3H); 3,70 (s; 3H); 2,02 (d; *J* = 1,2 Hz; 3H); 1,95 (d; *J* = 1,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,2; 144,9; 141,0; 140,8; 139,5; 138,5; 137,3; 128,7; 128,6; 127,8; 127,1; 127,0; 126,9; 126,9; 126,8; 126,5; 125,1; 113,8; 110,2; 60,1; 59,9; 18,1; 12,4 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹²⁸

2.2.1.5 1-cloro-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benzeno (**88**)

Seguindo o procedimento geral 2, **88** foi preparado a partir do 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (1,55 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 49% de rendimento (0,895 g; 4,90 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 5% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,43 (5% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,32-7,17 (m; 6H); 6,40 (d; *J* = 1,0 Hz; 1H); 6,13 (s; 1H); 3,72 (s; 3H); 3,68 (s; 3H); 1,95 (s; 3H); 1,89 (s; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,4; 145,1; 139,0; 136,7; 131,3; 128,7; 128,3; 127,9; 126,1; 113,4; 109,5; 60,2; 60,0; 18,1; 12,4 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁰

2.2.1.6 1-bromo-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benzeno (**89**)

Seguindo o procedimento geral 2, **89** foi preparado a partir do 1-(4-bromofenil)etan-1-ona (1,99 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 62% de rendimento (1,41 g; 6,21 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,53 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51-7,28 (m; 11H); 7,19-7,13 (m; 2H); 6,41 (d; J = 1,3 Hz; 1H); 6,14 (d; J = 1,2 Hz; 1H); 3,72 (s; 3H); 3,68 (s; 3H); 1,95 (d; J = 1,3 Hz; 3H); 1,89 (d; J = 1,3 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145,4; 145,2; 133,8; 133,6; 131,3; 130,9; 129,1; 126,4; 119,5; 119,3; 113,4; 109,5; 60,2; 60,0; 18,0; 12,4 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁰

2.2.1.7 1-cloro-3-(1-metoxibut-1-en-2-il)benzeno (**90**)

Seguindo o procedimento geral 2, **90** foi preparado a partir do 1-(3-clorofenil)propan-1-ona (1,68 g; 10,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 50% de rendimento (0,983 g; 5,0 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,54 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (t; $J = 1,8$ Hz; 1,3 H); 7,37 (t; $J = 1,2$ Hz; 0,5 H); 7,34 (t; $J = 1,2$ Hz; 0,8 H); 7,12-7,26 (m; 7H); 6,29 (s; 1H); 6,10 (s; 1,3 H); 3,71 (s; 3H); 3,65 (s; 4H); 2,49 (qd; $J = 0,6$; 7,5 Hz; 2H); 2,30 (qd; $J = 1,2$; 7,2 Hz; 2,7H); 0,96-1,02 (m; 7,3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145,5; 144,6; 141,5; 139,3; 134,1; 133,8; 129,5; 129,1; 128,1; 126,1; 126,0; 125,8; 125,6; 123,7; 120,3; 116,7; 60,1; 60,0; 25,5; 20,0; 14,1; 13,0 ppm.

IV (filme): 2966; 2933; 2874; 1648; 1592; 1561; 1477; 1463; 1417; 1261; 1250; 1224; 1205; 1146; 1112; 1079; 1066; 1039; 781 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 197,0728; encontrado 197,0730.

2.2.1.8 1-(1-metoxiprop-1-en-2-il)-4-nitrobenzeno (91)

Seguindo o procedimento geral 2, **91** foi preparado a partir do 1-(4-nitrofenil)etan-1-ona (1,651 g; 10 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 57% de rendimento (1,10 g; 5,74 mmol) em uma mistura E/Z 1:1. Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,29 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,21-8,08 (m; 4,2H); 7,82-7,73 (m; 2H; diast. majoritário); 7,44-7,37 (m; 2H; diast. minoritário); 6,67 (q; $J = 1,3$ Hz; 1H; diast. minoritário); 6,31 (q; $J = 1,2$ Hz; 1,1H; diast. majoritário); 3,81 (s; 3H; diast.

minoritário); 3,77 (s; 3,5H; diast. majoritário); 2,00 (d; $J = 1,3$ Hz; 3H; diast. minoritário); 1,95 (d; $J = 1,3$ Hz; 3,5H; diast. majoritário) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 148,5; 148,2; 147,5; 145,0; 127,7; 124,6; 123,7; 123,1; 112,7; 108,6; 60,7; 60,4; 17,8; 12,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸³

2.2.2. Procedimento geral 3 para preparação dos aldeídos

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁷⁵ a uma solução do enol-éter (2,0 mmol; 1,0 equiv) em acetona:H₂O (10 mL; 4:1) foi adicionado HBr 48% (2 mL) a 0 °C. Em seguida solução foi aquecida até a ta e então foi mantida sob agitação por 12h a ta. Ao final da reação a solução foi neutralizada com uma solução saturada NaHCO₃. Em seguida o produto foi extraído com Et₂O (3x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (50 mL), seca sob MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.2.2.1 2-(2-metoxifenil)propanal (70)

Seguindo o procedimento geral 3, **70** foi preparado a partir do **83** (0,357 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 66% de rendimento (0,217 g; 1,3 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,17 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (s; 1H); 7,29 (ddd; J = 9,6; 5,4; 1,6 Hz; 1H); 7,12 (dd; J = 7,5; 1,7 Hz; 1H); 6,97 (td; J = 7,5; 1,1 Hz; 1H); 6,92 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 3,92-3,85 (m; 1H); 3,82 (s; 3H); 1,39 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 201,9; 157,0; 129,0; 128,6; 126,9; 120,9; 110,6; 55,2; 47,2; 13,3 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁷⁹

2.2.2.2 2-(4-metoxifenil)propanal (71)

Seguindo o procedimento geral 3, **71** foi preparado a partir do **84** (0,357 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 70% de rendimento (0,231 g; 1,41 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f =0,27 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (d; J = 1,0 Hz; 1H); 7,13 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 6,92 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 3,81 (s; 3H); 3,59 (q; J = 6,8 Hz; 1H); 1,41 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 201,2; 159,0; 129,5; 129,3; 114,5; 55,3; 52,1; 14,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁰

2.2.2.3 2-(*p*-toluil)propanal (72)

Seguindo o procedimento geral 3, **85** foi preparado a partir do **72** (0,325 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 70% de rendimento (0,204 g; 1,38 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,39 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,66 (d; J = 1,4 Hz; 1H); 7,22-7,15 (m; 2H); 7,12-7,07 (m; 2H); 3,59 (dq; J = 7,0; 1,0 Hz; 1H); 2,34 (s; 3H); 1,42 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 201,2; 137,2; 134,5; 129,7; 128,1; 52,6; 21,0; 14,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸¹

2.2.2.4 2-([1,1'-bifenil]-4-il)propanal (**73**)

Seguindo o procedimento geral 3, **73** foi preparado a partir do **86** (0,449 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 90% de rendimento (0,379 g; 1,80 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,15 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 60-61 °C; lit.: 60-62 °C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,73 (s, 1H); 7,62-7,57 (m; 4H); 7,47-7,25 (m; 5H); 3,69 (q; J = 6,9 Hz; 1H); 1,48 (d; J = 6,9 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 201,0; 140,5; 136,6; 128,8; 128,7; 127,8; 127,4; 127,0; 52,7; 14,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸²

2.2.2.5 2-(4-fluorofenil)propanal (74)

Seguindo o procedimento geral 2, o enol-éter **87** foi preparado a partir da 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (0,665 g; 4 mmol; 1,0 equiv). Ao término da reação, o material bruto foi filtrado em um plugue de sílica flash, o resíduo sólido lavado Et₂O (50 mL) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi submetido ao procedimento geral 3. O produto foi obtido em 42% de rendimento (0,259 g; 1,70 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,34 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s, 1H); 7,20-7,16 (m; 2H); 7,10-7,04 (m; 2H); 3,63 (q; *J* = 7,2 Hz; 1H); 1,44 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 200,7; 163,5 (d; ¹*J*_{CF} = 245 Hz); 133,3 (d; ⁴*J*_{CF} = 3,2 Hz); 129,8 (d; ³*J*_{CF} = 8 Hz); 115,9 (d; ²*J*_{CF} = 21,4 Hz); 52,1; 14,7 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁰

2.2.2.6 2-(4-clorofenil)propanal (75)

Seguindo o procedimento geral 3, **75** foi preparado a partir do **88** (0,365 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 70% de rendimento (0,239 g; 1,42 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,30$ (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,66 (d; $J = 1,0$ Hz; 1H); 7,39-7,32 (m; 2H); 7,18-7,12 (m; 2H), 3,62 (dq; $J = 7,1$; 1,0 Hz; 1H); 1,44 (d; $J = 7,1$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 200,5; 136,1; 133,5; 129,6; 129,2; 52,3; 14,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸³

2.2.2.7 2-(4-bromofenil)propanal (76)

Seguindo o procedimento geral 3, **76** foi preparado a partir do **89** (0,454 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 72% de rendimento (0,307 g; 1,44 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 5% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,26$ (5% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (s; 1H); 7,50 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,09 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 3,61 (q; $J = 6,9$ Hz; 1H); 1,43 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 200,3; 136,6; 132,1; 129,9; 121,5; 52,3; 14,5 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁰

2.2.2.8 2-(3-clorofenil)butanal (77)

Seguindo o procedimento geral 3, **77** foi preparado a partir do **90** (0,393 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 69% de rendimento (0,250 g; 1,4 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,26 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,66 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 7,31-7,26(m; 2H); 7,31-7,19(m; 1H); 7,10-7,06 (m; 1H); 3,42-3,37(m; 1H); 2,18-2,04(m; 1H); 1,82-1,67(m; 1H); 0,91 (t; J = 7,5 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 200,2; 138,3; 134,8; 130,2; 128,9; 127,7; 127,0; 60,4; 22,9; 11,7 ppm.

IV (filme): 2967; 2933; 2877; 2852; 1725; 1596; 1573; 1478; 1463; 1431; 1382; 1081; 999; 962; 783 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 183,0572; encontrado 183,0575.

2.2.2.9 2-(4-nitrofenil)propanal (**78**)

Seguindo o procedimento geral 3, **78** foi preparado a partir do **91** (0,386 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 65% de rendimento (0,239 g; 1,33 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,25 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,73 (d; J = 1,2 Hz; 1H); 8,28-8,22 (m; 2H); 7,45-7,36 (m; 2H); 3,81 (q; J = 7,1 Hz; 1H); 1,53 (d; J = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 199,4; 147,3; 145,1; 129,2; 124,1; 52,6; 14,6 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.^{83,129}

2.3. α -Alquinilação de aldeídos

2.3.1. Procedimento geral 4 para a α -alquinilação de aldeídos utilizando TMS-EBX

Em um balão Schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado o aldeído (0,50 mmol; 1,0 equiv). O balão foi evacuado e preenchido com N_2 por 3 vezes e foi adicionado THF (0,5 mL). Então a solução formada foi resfriada até $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e foi adicionado NaHMDS (1M em THF; 0,65 mL; 0,65 mmol; 1,3 equiv). A solução formada foi mantida sob agitação por 20 minutos a $-72\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida foi adicionado **24** (0,22 g; 0,65 mmol; 1,3 equiv) seguido da adição de TBAF (1M em THF; 0,39 mL; 0,39 mmol; 1,3 equiv). A reação foi mantida sob agitação pelo tempo indicado para cada substrato. Ao término da reação, foi adicionado NaBH_4 (0,094 g; 2,5 mmol; 5,0 equiv) e então a mistura reacional foi aquecida até ta e nestas condições a reação foi mantida sob agitação por 2 h. Ao término da reação foi adicionado uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3x10 mL). As frações orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (30 mL), seca sob MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.3.1.1 2-metil-2-fenilbut-3-in-1-ol (**101**)

Seguindo o procedimento geral 4, **101** foi preparado a partir do **68** (0,067 g; 0,50 mmol; 1,0 equiv). A etapa de alquinilação completou-se em 2h. O produto foi obtido em 85% de rendimento (0,068 g; 0,43 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 15% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,36 (15% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57-7,53 (m; 2H); 7,40-7,25(m; 3H); 3,78-3,66(m; 2H); 2,47 (s; 1H); 1,63 (s; 1H); 1,58 (sl; 1H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 141,6; 128,5; 127,2; 126,4; 87,3; 72,7; 71,8; 43,3; 25,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁵

2.3.1.2 2,2-difenilbut-3-in-1-ol (**102**)

Seguindo o procedimento geral 4, **102** foi preparado a partir do **69** (0,099 g; 0,50 mmol). A etapa de alquinilação completou-se em 2h. O produto foi obtido em 70% de rendimento (0,079 g; 0,35 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 15% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,12 (15% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,43(m; 4H); 7,36-7,23(m; 6H); 4,19 (s; 2H); 2,66 (s; 1H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 141,6; 128,4; 127,7; 127,2; 86,3; 74,7; 69,5; 52,4 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁶

2.3.1.3 2-(2-metoxifenil)-2-metilbut-3-in-1-ol (**103**)

Seguindo o procedimento geral 4, **103** foi preparado a partir do **70** (0,082 g; 0,5 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 7h. O produto foi obtido em 77% de rendimento (0,073 g; 0,39 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 5% Et₂O e 40% DCM em hexanos).

R_f= 0,26 (5% Et₂O e 40% DCM em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (dd; J = 1,8; 7,5 Hz; 1H); 7,30-7,24(m; 1H); 6,96 (td; J = 0,9; 7,5 Hz; 1H); 6,90 (dd; J = 0,9; 8,1 Hz; 1H); 4,07-3,91 (m; 2H); 3,84 (s; 3H); 2,52 (s; 1H); 1,68 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 157,4; 129,7; 128,7; 128,5; 120,7; 111,7; 88,1; 73,1; 68,6; 55,1; 44,1; 23,5 ppm.

IV (filme): 3435; 3293; 2882; 2937; 2838; 1599; 1582; 1491; 1463; 1436; 1386; 1290; 1245; 1179; 1071; 1030; 788; 755 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para C₁₂H₁₅O₂ (M+H)⁺ 191,1067; encontrado 191,1060.

2.3.1.4 2-metil-2-(*p*-toluil)but-3-in-1-ol (**105**)

Seguindo o procedimento geral 4, **105** foi preparado a partir do **72** (0,074; 0,5 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 3h. O produto foi obtido em 74% de rendimento (0,064 g; 0,37 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,18 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,41(m; 2H); 7,25-7,16(m; 2H); 3,74-3,63(m; 2H); 2,45 (s; 1H); 2,34 (s; 3H); 1,61 (s; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138,6; 136,8; 129,2; 126,3; 87,5; 72,5; 71,8; 42,9; 25,0; 20,9 ppm.

IV (filme): 3546; 3401; 3305; 2873; 2925; 2872; 1513; 1460; 1409; 1379; 1043; 1021; 816 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₂H₁₄ONa (M+Na)⁺ 197,0937; encontrado 197,0945.

2.3.1.5 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilbut-3-in-1-ol (**106**)

Seguindo o procedimento geral 4, **106** foi preparado a partir do **73** (0,10 g; 0,5 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 4h. O produto foi obtido em 71%

de rendimento (0,084 g; 0,36 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,51 (30% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64-7,57 (m; 5H); 7,46-7,41 (m; 3H); 7,37-7,32 (m 1H); 3,80-3,71 (m; 2H); 2,49 (s; 1H); 1,66 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 140,7; 140,6; 140,1; 128,8; 127,3; 127,2; 127,1; 126,9; 87,3; 72,8; 71,8; 43,0; 25,0 ppm.

IV (filme): 3401; 3287; 2918; 2875; 1486; 1403; 1077; 1045; 840; 768; 730; 694 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 237,1274; encontrado 237,1266.

2.3.1.6 2-(4-fluorofenil)-2-metilbut-3-in-1-ol (**107**)

Seguindo o procedimento geral 4, **107** foi preparado a partir do **74** (0,076 g; 0,5 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 2h. O produto foi obtido em 68% de rendimento (0,061 g; 0,34 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,39 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,49 (m; 2H); 7,07-7,02 (m; 2H); 3,73-3,64 (m; 2H); 2,48 (s; 1H); 1,61 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 161,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245$ Hz) 137,4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 128,1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,0$ Hz); 115,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,1$ Hz); 87,1; 72,9; 71,8; 42,8; 25,1 ppm.

IV (filme): 3436; 2981; 2935; 1721; 1605; 1511; 1225; 1160; 1063; 835 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 201,0686; encontrado 201,0694.

2.3.1.7 2-(4-clorofenil)-2-metilbut-3-in-1-ol (**108**)

Seguindo o procedimento geral 4, **108** foi preparado a partir do **75** (0,084 g; 0,50 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 4h. O produto foi obtido em 52% de rendimento (0,051 g; 0,26 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,15$ (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,46 (m; 2H); 7,35-7,30 (m; 2H); 3,72-3,66 (m; 2H); 2,48 (s; 1H); 1,60 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 140,3; 133,1; 128,6; 127,9; 86,8; 73,1; 71,6; 42,9; 25,0 ppm.

IV (filme): 3401; 3300; 2934; 2978; 2876; 1492; 1462; 1401; 1284; 1262; 1098; 1071; 1043; 1014 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 195,0572; encontrado 195,0580.

2.3.1.8 2-(4-bromofenil)-2-metilbut-3-in-1-ol (**109**)

Seguindo o procedimento geral 4, **109** foi preparado a partir do **76** (0,093 g; 0,50 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 6h. O produto foi obtido em 64% de rendimento (0,065 g; 0,32 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,21 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,46 (m; 2H); 7,44-7,40 (m; 2H); 3,69-3,68 (m; 2H); 2,48 (s; 1H); 1,60 (s; 1H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140,8; 131,5; 128,3; 121,2; 86,7; 73,1; 71,6; 43,0; 24,9 ppm.

IV (filme): 3392; 3297; 2978; 2935; 2876; 1488; 1398; 1100; 1043; 1010; 822; 645 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₁H₁₁⁷⁹BrO (M+H)⁺ 239,0067 e C₁₁H₁₁⁸¹BrO (M+H)⁺ 241,0046; encontrado 239,0059 (⁷⁹Br) e 241,0038 (⁸¹Br).

2.3.1.9 2-(3-clorofenil)-2-etilbut-3-in-1-ol (**110**)

Seguindo o procedimento geral 4, **110** foi preparado a partir do **77** (0,010 g; 0,50 mmol). A etapa de alquinição completou-se em 5h. O produto foi obtido em 50%

de rendimento (0,052 g; 0,25 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,25 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,52 (m; 1H); 7,39 (dt; *J* = 1,5; 7,2 Hz; 1H); 7,33-7,24 (m; 2H); 3,76 (s; 2H); 2,55 (s; 1H); 2,05-1,93 (m; 1H); 1,89-1,71 (m; 1H); 0,87 (t; *J* = 1,8 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 142,2; 134,4; 129,7; 127,4; 127,3; 125,0; 85,0; 74,8; 70,91; 49,3; 30,4; 9,1 ppm.

IV (filme): 3400; 3300; 2970; 2934; 2879; 2850; 1596; 1571; 1473; 1414; 1380; 1299; 1261; 1196; 1080; 1052; 999; 785 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₂H₁₃ClONa (M+Na)⁺ 231,0547; encontrado 231,0540.

2.3.2. Procedimento geral 5 para a α-alquinilação de aldeídos utilizando Ph-EBX

Em um balão Schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado o aldeído (0,50 mmol; 1,0 equiv). O balão foi evacuado e preenchido com N₂ por 3 vezes e foi adicionado THF (0,5 mL). Então a solução formada foi resfriada até -72 °C e foi adicionado NaHMDS (1M em THF; 0,65 mL; 0,65 mmol; 1,3 equiv). A solução formada foi mantida sob agitação por 20 minutos a -72 °C. Em seguida foi adicionado **58** (0,23 g; 0,65 mmol; 1,3 equiv) e a reação foi mantida sob agitação por 20h. Ao término da reação, foi adicionado NaBH₄ (0,094 g; 2,5 mmol; 5,0 equiv) e então a mistura reacional foi aquecida até ta e nestas condições a reação foi mantida sob

agitação por 2 h. Ao término da reação foi adicionado uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3x10 mL). As frações orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (30 mL), seca sob MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.3.2.1 2-metil-2,4-difenilbut-3-in-1-ol (**115**)

Seguindo o procedimento geral 5, **115** foi preparado a partir do **68** (0,067 g; 0,50 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 40% de rendimento (0,047 g; 0,20 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 5% Et_2O e 40% DCM em hexanos). $R_f = 0,29$ (5% Et_2O e 40% DCM em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,60 (m; 2H); 7,51-7,48 (m; 2H); 7,41-7,29 (m; 6H); 3,83-3,74 (m; 2H); 1,71 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 142,3; 131,7; 128,5; 128,3; 128,1; 127,1; 126,5; 123,0; 92,3; 84,9; 71,9; 43,9; 25,1 ppm.

IV (filme): 3401; 3031; 3082; 2977; 2931; 2873; 1598; 1491; 1444; 1071; 1044; 1028; 757 cm^{-1}

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 237,1274; encontrado 237,1264.

2.3.2.2 2-metil-2-fenilbut-3-in-1-ol (**116**)

Seguindo o procedimento geral 5, **116** foi preparado a partir do **79** (0,056 g; 0,50 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 24% de rendimento (0,026 g; 0,12 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,36 (15% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,28 (m; 5H); 3,52 (s; 2H); 1,83-1,65 (m; 6H); 1,31-1,21 (m; 5H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 131,7; 128,9; 128,2; 127,8; 92,7; 84,5; 71,6; 40,7; 34,2; 26,2; 22,8 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁸⁷

2.4. Preparação das enonas

2.4.1. Procedimento geral 6 para a preparação das 2-iodoenonas

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁹⁶ a uma solução da 2-ciclo-enona (15 mmol; 1,0 equiv) em THF:H₂O (1:1; 100 mL) foi adicionado K₂CO₃ (2,5 g; 18 mmol; 1,2 equiv), DMAP (0,36 g; 3,0 mmol; 0,2 equiv) e I₂ (7,6 g; 30 mmol; 2,0 equiv). A solução resultante foi mantida sob agitação por 12 h a ta. Ao término da reação, foi adicionado a solução AcOEt (50 mL), lavado solução saturada de Na₂S₂O₃ (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A solução foi seca sob MgSO₄ anidra, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado

por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.4.1.1 2-iodociclopent-2-enona (**153**)

Seguindo o procedimento geral 6, **153** foi preparado a partir da 2-ciclopenten-1-ona (1,2 g; 15 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 60% de rendimento (1,86 g; 9,0 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,12 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 73 - 74 °C, lit.:¹³⁰ 71 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (t; *J* = 2,9 Hz; 1H); 2,84-2,74 (m; 2H); 2,56-2,48 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 204,1; 169,6; 102,9; 31,2; 30,9 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹³⁰

2.4.1.2 2-iodocicloex-2-enona (**154**)

Seguindo o procedimento geral 6, **154** foi preparado a partir da 2-cicloexen-1-ona (1,4 g; 15 mmol; 1,0 equiv). O produto foi obtido em 95% de rendimento (3,20 g; 14 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 47-49 °C, Lit.:¹³⁰ 48-48,5 °C).

R_f= 0,18 (10% de AcOEt em hexanos).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (t; $J = 4,2$ Hz; 1H); 2,69-2,65 (m; 2H); 2,49-2,44 (m; 2H); 2,14-2,06 (m; 2H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 192,1; 159,5; 103,6; 37,1; 29,8; 22,7 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹³⁰

2.4.2. Procedimento geral 7 para a preparação as 2-(aril)enona via acoplamento de Suzuki

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁹³ a uma solução de 2-iodo-enona (1,5 mmol; 1 equiv) e Na_2CO_3 (0,318 g; 3 mmol; 2 equiv) em DME: H_2O (9 mL; 1:1) foi adicionado Pd/C (0,079 g; 5 mol%) e o ácido borônico (3,0 mmol, 2 equiv). A suspensão resultante foi mantida sob agitação vigorosa por 12 h a ta. Ao término da reação, a solução resultante foi filtrada em um plugue de celite e lavado com AcOEt (20 mL). O filtrado foi lavado com H_2O (2x20 mL), seca sob MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.4.2.1 2-fenilcicloex-2-enona (**135**)

Seguindo o procedimento geral 7, **135** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido fenilborônico (0,369 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv). O produto foi obtido em 47% de rendimento (0,122 g; 0,70 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,45 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (91-93 °C, lit.:⁹⁸ 91-93 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,14 (m; 5H); 6,96 (t; *J* = 4,1 Hz; 1H); 2,60-2,39 (m; 4H); 2,12-1,97 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,0; 148,0; 140,4; 136,5; 128,6; 127,9; 127,5; 39,0; 26,6; 22,9 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁹⁸

2.4.2.2 2-fenilciclopent-2-enona (**136**)

Seguindo o procedimento geral 7, **136** foi preparado a partir de **153** (0,312 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido fenilborônico (0,369 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv). O produto foi obtido em 45% de rendimento (0,107 g; 0,67 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,37 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 70-71 °C, lit.:⁹⁹ 68-69 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (t; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,69-7,56 (m; 2H); 7,37-7,23 (m; 3H); 2,71-2,60 (m; 2H); 2,59-2,50 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 207,7; 159,0; 143,4; 131,6; 128,3; 128,3; 127,0; 35,7; 26,2 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁹⁹

2.4.2.3 2-(*p*-toluil)cicloex-2-enona (**137**)

Seguindo o procedimento geral 7, **137** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido *p*-toluilborônico (0,408 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv). O produto foi obtido em 71% de rendimento (0,197 g; 1,06 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,36 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 49-50 °C, lit.: ¹⁰⁰ 48-50 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,13(m; 4H); 7,00 (t; *J* = 4,5 Hz; 1H); 2,61-2,49(m; 4H); 2,34 (s; 3H); 2,14-2,05(m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,1; 147,5; 140,0; 137,1; 133,5; 128,5; 128,3; 38,9; 26,4; 22,8; 21,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰⁰

2.4.2.4 2-(4-metoxifenil)cicloex-2-enona (**138**)

Seguindo o procedimento geral 7, **138** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (4-metoxifenil)borônico (0,456 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv). O produto foi obtido em 60% de rendimento (0,183 g; 0,90 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,29 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 54-56 °C, lit.:¹⁰⁰ 54-56 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 6,91 (t; *J* = 4,3 Hz; 1H); 6,80 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 3,72 (s; 3H); 2,47 (dt; *J* = 10,0; 5,9 Hz; 4H); 2,10 - 1,92 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,4; 159,0; 147,0; 139,7; 129,7; 128,9; 113,4; 55,2; 39,0; 26,5; 22,9 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰⁰

2.4.2.5 2-(2-Metoxifenil)cicloex-2-enona (**139**)

Seguindo o procedimento geral 7, **139** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (4-metoxifenil)borônico (0,456 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv). O produto foi obtido em 79% de rendimento (0,240 g, 1,18 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,19 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 49-51 °C, lit.:¹³¹ 49-51 °C).

RMN de ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,24 (m; 1H); 7,05 (dd; *J* = 7,4; 1,8 Hz; 1H); 6,97-6,86 (m; 3H); 3,75 (s; 3H); 2,63-2,55 (m; 2H); 2,51 (td; *J* = 6,0; 4,2 Hz; 2H); 2,18-2,07 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 197,5; 156,9; 147,9; 139,0; 130,5; 129,1; 126,6; 120,4; 110,8; 55,6; 38,6; 26,3; 23,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰¹

2.4.2.6 2-(4-acetilfenil)cicloex-2-enona (**140**)

Seguindo o procedimento geral 7, **140** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (4-acetilfenil)borônico (0,492 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 90% de rendimento (0,289 g; 1,35 mmol). Purificado por

coluna cromatográfica (sílica flash, 30% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,28 (30% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco, (pf 81-83 °C, lit.:⁹³ 81-82 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,41 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,12 (t; *J* = 4,1 Hz; 1H); 2,67-2,52 (m; 7H); 2,20-2,06 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 197,8; 197,5; 149,2; 141,3; 139,5; 136,0; 128,8; 128,0; 38,9; 26,6; 26,6; 22,7 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁹³

2.4.2.7 2-(3-acetilfenil)cicloex-2-enona (**141**)

Seguindo o procedimento geral 7, **141** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (3-acetilfenil)borônico (0,492 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 67% de rendimento (0,214 g; 1,00 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 30% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,36 (30% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,83 (m; 2H); 7,59-7,40 (m; 2H); 7,11 (t; *J* = 4,3 Hz; 1H); 2,67-2,51 (m; 7H); 2,14 (q; *J* = 6,0 Hz; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,1; 197,7; 148,9; 139,6; 136,9; 136,9; 133,4; 128,5; 128,2; 127,5; 38,9; 26,7; 26,6; 22,8 ppm.

IV (filme): 2925; 1680; 1427; 1358; 1289; 1249; 1202; 1154; 1124 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₄H₁₅O₂ (M+H)⁺ 215,1067; encontrado 215,1061.

2.4.2.8 2-(4-fluorofenil)cicloex-2-enona (142)

Seguindo o procedimento geral 7, **142** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (4-fluorofenil)borônico (0,420 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 63% de rendimento (0,181 g; 0,95 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,15 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m; 2H); 7,05-6,99 (m; 3H); 2,62-2,56 (m; 2H); 2,56-2,51 (m; 2H); 2,17-2,06 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,0; 164,0; 160,7; 148,0; 139,4; 132,5; 132,4; 130,3; 130,2; 115,0; 114,7; 39,0; 26,6; 22,9 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰²

2.4.2.9 2-(4-clorofenil)cicloex-2-enona (143)

Seguindo o procedimento geral 7, **143** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (4-clorofenil)borônico (0,469 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 46% de rendimento (0,143 g; 0,69 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,18 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,28 (m; 2H); 7,27-7,23 (m; 2H); 7,04 (t; J = 4,3 Hz; 1H); 2,62-2,57 (m; 2H); 2,54 (td; J = 6,0; 4,5 Hz; 2H); 2,11 (dt; J = 12,5; 6,2 Hz; 2H) ppm.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 197,9; 148,4; 139,3; 134,8; 133,5; 129,9; 128,1; 38,9; 26,6; 22,8 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰²

2.4.2.10 2-(3,4-diclorofenil)cicloex-2-enona (**144**)

Seguindo o procedimento geral 7, **144** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido (3,4-diclorofenil)borônico (0,572 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 56% de rendimento (0,203 g; 0,84 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,15 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,37 (m; 2H); 7,16 (dd; J = 8,3; 2,1 Hz; 1H); 7,06 (t; J = 4,3 Hz; 1H); 2,65-2,50 (m; 4H); 2,11 (q; J = 6,0 Hz; 2H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197,3; 148,9; 138,4; 136,4; 132,0; 131,7; 130,5; 129,9; 128,0; 38,8; 26,6; 22,7 ppm.

IV (filme): 2950; 2928; 2889; 2869; 1679; 1471; 1426; 1343; 1029; 1156; 1133; 1030 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 241,0182; encontrado 241,0188.

2.4.2.11 2-(furan-2-il)cicloex-2-en-1-ona (145)

Seguindo o procedimento geral 7, **145** foi preparado a partir de **154** (0,333 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv) e ácido furan-2-ilborônico (0,336 g; 3,0 mmol; 2,0 equiv). O produto foi obtido em 50% de rendimento (0,253 g; 0,75 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (t; *J* = 4,6 Hz; 1H); 7,37-7,33 (m; 1H); 6,98 (d; *J* = 3,3 Hz; 1H); 6,41 (dd; *J* = 3,4; 1,8 Hz; 1H); 2,60-2,49 (m; 4H); 2,12-1,99 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196,2; 148,6; 143,5; 141,3; 129,5; 111,5; 109,8; 39,1; 26,0; 22,6 ppm.

IV (filme): 2948; 1791; 1714; 1681; 1618; 1399; 1351; 1151; 1124; 1098; 1073; 1019; 995 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₀H₁₁O₂ (M+H)⁺ 163,0754; encontrado 163,0761.

2.4.3. Preparação da 2-(2-nitrofenil)cicloex-2-enona (146)

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁹⁴ em um balão Schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado 2-iodonitrobenzeno (0,996 g; 4,0 mmol; 2,0 equiv), **154** (0,444 g; 2,0 mmol; 1,0 equiv), cobre em pó (0,636 g; 10 mmol; 5,0 equiv) e Pd(OAc)₂ (0,022 g; 0,20 mmol; 10 mol%). O balão foi evacuado

e preenchido com N₂ por 3 vezes e foi adicionado DMSO (6 mL). A solução formada foi mantida sob agitação a 60 °C por 6h. Ao término da reação, a solução resultante foi filtrada em um plugue de celite e lavado com éter etílico (50 mL). O filtrado foi lavado com H₂O (2x50 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos) fornecendo o produto **146** em 70% de rendimento (0,305 g; 1,40 mmol).

R_f= 0,12 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 96-98 °C, lit.:¹⁰³ 96-98 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (dd; *J* = 8,1; 1,3 Hz; 1H); 7,60 (td; *J* = 7,5; 1,3 Hz; 1H); 7,48 (td; *J* = 7,8; 1,5 Hz; 1H); 7,29-7,23 (m; 1H); 7,01 (t; *J* = 4,2 Hz; 1H); 2,64-2,54 (m; 4H); 2,21-2,11 (m; 2H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196,5; 148,5; 146,6; 139,4; 133,3; 132,1; 131,6; 128,7; 124,2; 38,3; 26,3; 22,5 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰³

2.4.4. Procedimento geral 8 para a preparação das cumarinas

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁹⁵ a uma mistura do salicilaldeído (0,53 mL; 5,00 mmol; 1,00 equiv) e malonato apropriado (5,00 mmol; 1,00 equiv) foi adicionado 5 gotas de piperidina. A mistura foi mantida sob agitação a ta até a formação de um precipitado vermelho, que ocorreu em aproximadamente 5 minutos. Ao término da reação foi adicionado AcOEt (10 mL) e a solução formada foi lavada com H₂O (10 mL) e solução saturada (10 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.4.4.1 cumarina-3-carboxilato de etila (148)

Seguindo o procedimento geral 8, **148** foi preparado a partir de dietilmalonato (0,76 mL; 5,00 mmol; 1,00 equiv). O produto foi obtido em 99% de rendimento (1,08 g; 4,95 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,16 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 87-89 °C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,53 (s; 1H); 7,65-7,61 (m; 2H); 7,38- 7,34 (m; 2H); 4,42 (q; J = 7,2 Hz; 2H); 1,42 (t; J = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 162,9; 156,6; 155,1; 148,5; 134,2; 129,4; 124,8; 118,2; 117,8; 116,7; 61,9; 14,1 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰⁴

2.4.4.2 3-acetil-2H-cromen-2-ona (149)

Seguindo o procedimento geral 8, **149** foi preparado a partir de acetoacetato de etila (0,64 mL; 5,00 mmol; 1,00 equiv). O produto foi obtido em 77% de rendimento (0,726 g; 3,85 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,16 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 120-122 °C, lit.:¹³² 120-122 °C)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (s; 1H); 7,70-7,62 (m; 2H); 7,41-7,31 (m; 2H); 2,73 (s; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 195,4; 159,1; 155,2; 147,4; 134,3; 130,2; 124,9; 124,4; 118,2; 116,6; 30,5 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹⁰⁵

2.4.5. Preparação da 3-fenil-2H-cromen-2-ona (**150**)

Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁹⁷ a uma mistura do salicilaldeído (0,53 mL; 5,00 mmol; 1,00 equiv) e do ácido fenilacético (0,681 g; 5,00 mmol; 2,00 equiv) foi adicionado DABCO (3,36 g; 6,00 mmol; 6,00 equiv). A mistura foi mantida a 180 °C por 1,5h. Ao término da reação foi adicionado AcOEt (50 mL) e a solução formada foi lavada com H_2O (3x50 mL) e solução saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 50% de AcOEt em hexanos) fornecendo o produto **150** em 90% de rendimento (1,00 g; 4,50 mmol).

R_f=0,22 (50% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco (pf 138-140 °C, lit.:⁹⁷ 138-140 °C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s; 1H); 7,70 (dd; J = 7,6; 1,4 Hz; 2H); 7,59-7,24 (m; 7H)ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 160,5; 153,4; 139,8; 134,6; 131,3; 128,8; 128,5; 128,4; 128,27; 127,9; 124,4; 119,6; 116,4 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.⁹⁷

2.5. Síntese de cetonas α -alquinil- β -substituídas

2.5.1. Procedimento geral 9 para a alquinilação por captura de enolato

Em um balão Schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado CuCN (0,003 g; 0,03 mmol; 10 mol%). O balão foi evacuado e preenchido com N₂ por 3 vezes e foi adicionado THF (0,5 mL). Então a suspensão formada foi resfriada até 0 °C e foi adicionado AlR₃ (0,60 mmol; 2,0 equiv). A solução formada foi mantida sob agitação por 5 minutos e então a enona foi adicionada (0,30 mmol dissolvida em 2,5 mL de THF; 1,0 equiv) por meio de uma seringa. A solução foi mantida nestas condições até o consumo do material de partida. Após o término da etapa de adição conjugada (monitorado por CCD), a solução foi resfriada até -72 °C e **24** (0,134 g; 0,39 mmol; 1,3 equiv) foi adicionado seguido da adição de TBAF (1M em THF; 0,39 mL; 0,39 mmol; 1,3 equiv). A reação foi mantida sob agitação pelo tempo indicado. Ao término da reação, foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl (15 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (30 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash) para fornecer o produto desejado.

2.5.1.1 (2S*,3S*)-2-etinil-3-metil-2-fenilcicloexan-1-ona ((±)-172)

Seguindo o procedimento geral 9, **((±)-172)** foi preparado a partir de **135** (0,052 g;

0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 2h. O produto foi obtido em 80% de rendimento (0,051 g; 0,24 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,33 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,56 (m; 2H); 7,35-7,31 (m; 2H); 7,28-7,24 (m; 1H); 2,98 (ddd; J = 14,8; 9,6; 6,4 Hz; 1H); 2,61 (s, 1H); 2,57-2,43 (m; 2H); 2,37 (ddt; J = 13,8; 9,0; 4,4 Hz, 1H); 2,10-2,00 (m; 1H); 1,98-1,89 (m; 1H); 1,80 (dtd; J = 11,2; 6,7; 4,8 Hz; 1H); 0,97 (d; J = 7,1 Hz; 2H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 206,3; 137,2; 128,9; 127,8; 127,2; 85,8; 75,0; 59,0; 43,7; 38,4; 28,9; 22,6; 16,3 ppm.

IV (filme): 3291; 2981; 2933; 1759; 1489; 1278; 1237; 1142 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 213,1274; encontrado 213,1273.

2.5.1.2 (2S*,3S*)-2-etinil-3-metil-2-fenilciclopentan-1-ona ((±)-173)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-173** foi preparado a partir de **136** (0,060; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1,5h e a etapa de alquinilação completou-se em 3h. O produto foi obtido em 51% de rendimento (0,031 g; 0,15 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,31 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,30 (m; 2H); 7,29-7,23 (m; 3H); 2,72-2,65 (m; 1H); 2,65-2,59 (m; 2H); 2,46 (s; 1H); 2,22 (ddd; $J = 12,9$; 7,8; 6,2; 4,9 Hz; 1H); 1,70-1,61 (m; 1H); 0,79 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 215,0; 136,2; 128,1; 128,0; 128,0; 127,4; 84,5; 72,6; 57,9; 45,5; 37,7; 26,9; 15,6 ppm.

IV (filme): 3289; 2962; 2928; 2875; 1749; 1494; 1460; 1448; 1405; 1178; 1147; 1132; 1103 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 199,1117; encontrado 199,1111.

2.5.1.3 (2S*,3S*)-2-etinil-3-metil-2-(*p*-tolil)cicloexan-1-ona (($\pm$)-174)

Seguindo o procedimento geral 9, ($\pm$)-174 foi preparado a partir de **137** (0,056 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 4h. O produto foi obtido em 79% de rendimento (0,053 g; 0,23 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,39$ (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,14 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 2,94 (ddd; $J = 15,0$; 9,1; 6,2 Hz; 1H); 2,60 (s; 1H); 2,56 - 2,36 (m; 3H); 2,33 (s; 3H); 2,13-1,74 (m; 4H); 0,99 (d; $J = 7,1$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 206,6; 136,9; 134,2; 128,8; 128,6; 86,0; 74,8;

58,7; 43,7; 38,3; 28,9; 22,8; 20,9; 16,3 ppm.

IV (filme): 3291; 2928; 2873; 1719; 1607; 1511; 1458; 1413; 1379; 1281; 1242; 1193; 1165; 1119; 1090; 1040 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 249,1250; encontrado 249,1243.

2.5.1.4 (2S*,3S*)-2-etinil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-175)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-175** foi preparado a partir de **138** (0,061, 0,30 mmol, 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno, 0,30 mL, 0,60 mmol, 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 4h. O produto foi obtido em 44% de rendimento (0,032 g; 0,13 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,22 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,45 (m; 2H); 6,89-6,84 (m; 2H); 3,80 (s; 3H); 2,95 (ddd; J = 14,6; 9,5; 6,3 Hz; 1H), 2,60 (s, 1H); 2,54-2,41 (m, 2H); 2,36 (ddt, J = 13,7; 9,0; 4,4 Hz; 1H); 2,10-1,98 (m; 1H); 1,97-1,87 (m; 1H); 1,79 (dtd, J = 11,3; 6,8; 4,7 Hz; 1H); 0,97 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 206,6; 158,5; 130,0; 129,3; 113,2; 86,1; 74,8; 58,3; 55,2; 43,8; 38,3; 29,0; 22,8; 16,2 ppm.

IV (filme): 3284; 2955; 2931; 2873; 1719; 1673; 1609; 1580; 1511; 1462; 1418; 1296; 1253; 1209; 1185; 1121; 1089; 1035 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{16}H_{19}O_2$ $(M+H)^+$ 243,1380; encontrado 243,1372.

2.5.1.5 (2S*,3S*)-2-etinil-2-(2-metoxifenil)-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-176)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-176** foi preparado a partir de **139** (0,061 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e $AlMe_3$ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 5h. O produto foi obtido em 53% de rendimento (0,038 g; 0,13 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,41 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto Físico: óleo incolor.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 7,32-7,23 (m; 1H); 6,98 (td; J = 7,6; 1,2 Hz; 1H); 6,91 (dd; J = 8,2; 1,0 Hz; 1H); 3,73 (s, 3H); 2,99 - 2,79 (m; 1H); 2,72-2,62 (m; 1H); 2,52-2,40 (m; 2H); 2,15-1,89 (m; 3H); 1,74-1,55 (m; 2H); 1,00 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 207,3; 156,7; 129,9; 128,8; 127,6; 120,8; 112,5; 86,1; 72,7; 56,3; 55,5; 42,4; 36,9; 27,38; 22,1; 16,7 ppm.

IV (filme): 3281; 2938; 2874; 1722; 1599; 1584; 1491; 1461; 1436; 1377; 1287; 1249; 1131; 1111; 1076 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{16}H_{19}O_2$ $(M+H)^+$ 243,1380; encontrado 243,1389.

2.5.1.6 (2S*,3S*)-2-(4-acetilfenil)-2-etinil-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-177)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-177** foi preparado a partir de **140** (0,064; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe₃ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 3,5h e a etapa de alquinição completou-se em 20h. O produto foi obtido em 49% de rendimento (0,037 g; 0,15 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,28 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,90 (m; 2H); 7,72-7,66 (m; 2H); 3,09 (ddd; *J* = 14,7; 10,6; 7,0 Hz; 1H); 2,67 (s; 1H); 2,60 (s; 3H); 2,57-2,41 (m; 3H); 2,14-1,93 (m; 2H); 1,83-1,71 (m; 1H); 0,91 (d; *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 205,7; 197,8; 142,8; 135,8; 129,3; 127,7; 85,1; 75,9; 58,7; 43,7; 38,5; 28,8; 26,6; 22,1; 16,0 ppm.

IV (filme): 3266; 2927; 2875; 2850; 1722; 1683; 1604; 1459; 1425; 1407; 1359; 1271 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₇H₁₉O₂ (M + H)⁺ 255,1380; encontrado 255,1377.

2.5.1.7 (2S*,3S*)-2-(3-acetilfenil)-2-etinil-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-178)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-178** foi preparado a partir de **141** (0,064; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe₃ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 2h e a etapa de alquinilação completou-se em 6h. O produto foi obtido em 67% de rendimento (0,056 g; 0,20 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,27 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (t; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,91-7,84 (m; 1H); 7,78 (ddd; *J* = 7,9; 1,9; 1,1 Hz; 1H); 7,44 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 3,11 (ddd; *J* = 14,6; 10,7; 7,0 Hz; 1H); 2,69 (s; 1H); 2,62-2,42 (m; 6H); 1,94-2,15 (m; 2H); 1,73-1,83 (m; 1H); 0,91 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 205,9; 198,0; 138,0; 136,7; 133,9; 128,8; 127,9; 127,2; 85,3; 75,9; 58,5; 43,7; 38,5; 28,9; 26,6; 22,1; 15,9 ppm.

IV (filme): 3264; 2952; 2929; 1721; 1684; 1598; 1581; 1458; 1428; 1358; 1272; 1228; 1188; 1121 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₇H₁₈NaO₂ (M+Na)⁺ 277,1199; encontrado 277,1197.

2.5.1.8 (2S*,3S*)-2-etinil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-179)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-179** foi preparado a partir de **142** (0,057; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 6h. O produto foi obtido em 74% de rendimento (0,051 g; 0,22 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,31 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,58-7,53 (m; 2H); 7,05-6,99 (m; 2H); 3,06 (ddd; J = 14,6; 10,7; 6,7 Hz; 1H); 2,64 (s; 1H); 2,53-2,41 (m; 3H); 2,09-1,91 (m; 2H); 1,79 - 1,71 (m; 1H); 0,91 (d; J = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 206,2; 161,8 (d; $^1J_{\text{CF}}$ = 245 Hz); 133,1 (d; $^4J_{\text{CF}}$ = 2,5 Hz); 130,7 (d; $^3J_{\text{CF}}$ = 7,5 Hz); 114,6 (d; $^2J_{\text{CF}}$ = 21,2 Hz); 85,7; 77,3; 75,5; 58,2; 43,9; 38,4; 28,9; 22,3; 16,0 ppm.

IV (filme): 3302; 2955; 2929; 2874; 1723; 1606; 1509; 1459; 1259; 1231; 1182; 1164; 1141; 1120 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 231,1180; encontrado 231,1182.

2.5.1.9 (2S*,3S*)-2-etinil-2-(4-clorofenil)-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-180)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-180** foi preparado a partir de **143** (0,074; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe₃ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1,5h, e a etapa de alquinição completou-se em 5h. O produto foi obtido em 81% de rendimento (0,060 g; 0,24 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,28 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,49 (m; 2H); 7,33-7,27 (m; 2H); 3,06 (ddd; *J* = 14,6; 10,5; 7,0 Hz; 1H); 2,64 (s; 1H); 2,13-1,89 (m; 2H); 1,81-1,67 (m; 1H); 0,90 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 205,9; 135,9; 133,1; 130,4; 127,9; 85,4; 75,6; 58,2; 43,8; 38,4; 28,9; 22,2; 16,0 ppm.

IV (filme): 3297; 2948; 1723; 1492; 1459; 1141; 1120; 1096; 1015 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₅H₁₆ClO (M+H)⁺ 247,0884; encontrado 247,0876.

2.5.1.10 (2S*,3S*)-2-(3,4-diclorofenil)-2-etinil-3-metilcicloexan-1-ona ((±)-181)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-181** foi preparado a partir de **144** (0,084; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1,5h e a etapa de alquinição completou-se em 6h. O produto foi obtido em 78% de rendimento (0,058 g; 0,23 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

$R_f=0,42$ (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74-7,69 (m; 1H); 7,44-7,37 (m; 2H); 3,11 (ddd; $J = 14,6; 11,0; 7,4$ Hz; 1H); 2,69 (s; 1H); 2,63-2,38 (m; 3H); 2,13-1,91 (m; 2H); 1,82-1,66 (m; 1H); 0,88 (d; $J = 7,1$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 205,3; 137,8; 131,8; 131,4; 131,1; 129,4; 128,6; 84,9; 76,3; 57,9; 43,9; 38,5; 28,9; 22,0; 15,8 ppm.

IV (filme): 3299; 2950; 2930; 2875; 1723; 1470; 1420; 1382; 1306; 1260; 1232; 1201; 1138; 1119; 1090; 1061; 1030 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 281,0494; encontrado 281,0486.

**2.5.1.11 (2S*,3S*)-2-etinil-3-metil-2-(2-nitrofenil)cicloexan-1-ona
(±)-183**

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-183** foi preparado a partir de **146** (0,065 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe₃ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 6h e a etapa de alquinilação completou-se em 10h. O produto foi obtido em 34% de rendimento (0,026 g; 0,10 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f= 0,36 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido amarelo (pf 116-118 °C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (dd; *J* = 8,1; 1,4 Hz; 1H); 7,67-7,58 (m; 1H); 7,54 (dd; *J* = 8,0; 1,5 Hz; 1H); 7,45 (ddd; *J* = 8,2; 7,2; 1,6 Hz; 1H); 3,38 (ddd; *J* = 12,6; 10,4; 8,2 Hz; 1H); 3,29-3,16 (m; 1H); 2,91-2,74 (m; 1H); 2,65 (s; 1H); 2,39-2,29 (m; 1H); 2,13-1,99 (m; 2H); 1,84-1,56 (m; 2H); 0,84 (d; *J* = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 205,1; 149,8; 132,7; 129,3; 128,3; 125,6; 85,1; 74,9; 56,7; 42,9; 38,4; 28,4; 23,4; 14,0 ppm.

IV (filme): 3287; 2949; 1721; 1529; 1456; 1441; 1356; 1300; 1122 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₅H₁₆NO₃ (M+H)⁺ 258,1125; encontrado 258,1117.

2.5.1.12 (2S*,3S*)-2-etinil-2,3-dimetilcicloexan-1-ona ((±)-184)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-184** foi preparado a partir de **147** (0,033 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe₃ (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 20h. O produto foi obtido em 36% de rendimento (0,016 g; 0,11 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de éter etílico em pentano). $R_f = 0,59$ (10% de éter etílico em pentano).

Aspecto físico: líquido incolor.

RMN de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,81 (ddd; $J = 13,7; 9,6; 6,2$ Hz; 1H); 2,37 (s; 1H); 2,33 (dt; $J = 13,7; 5,9$ Hz; 1H); 2,29-2,20 (m; 2H); 1,96-1,79 (m; 2H); 1,58-1,50 (m; 1H); 1,30 (s; 3H); 0,95 (d; $J = 7,1$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 209,1; 86,8; 72,3; 49,8; 42,6; 37,7; 28,9; 23,5; 19,7; 14,8 ppm.

IV (filme): 2959; 2920; 2850; 1721; 1463; 1378; 1261; 1094; 1018; 801 cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para C₁₀H₁₅O (M+H)⁺ 151,1118; encontrado 151,1116.

2.5.1.13 (3S*,4S*)-3-etinil-4-metil-2-oxocromano-3-carboxilato de etila ((±)-185)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-185** foi preparado a partir de **148** (0,065 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlMe_3 (2M em tolueno; 0,30 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquinilação completou-se em 20h. O produto foi obtido em 88% de rendimento (0,072 g; 0,26 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% AcOEt em hexanos).

R_f = 0,34 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,15 (m; 3H); 7,09 (dd; J = 8,0; 1,1 Hz; 1H); 4,14-3,91 (m; 2H); 3,53 (q; J = 7,0 Hz; 1H); 2,67 (s; 1H); 1,71 (d; J = 7,0 Hz; 3H); 0,95 (t; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164,1; 163,5; 151,0; 129,0; 125,8; 125,1; 124,5; 116,3; 76,8; 76,2; 62,8; 54,5; 38,5; 13,5 ppm.

IV (filme): 3282; 2983; 1776; 1744; 1489; 1455; 1230; 1198; 1182; 1169; 1130; 1109 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259,0965; encontrado 259,0951.

2.5.1.14 **(2S*,3S*)-3-etil-2-etinil-2-fenilcicloexan-1-ona ((±)-187)**

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-187** foi preparado a partir de **135** (0,052 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlEt_3 (1M em tolueno; 0,60 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 3h e a etapa de alquinilação completou-se em 2h. O produto foi obtido em 89% de rendimento (0,060 g; 0,27 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,34$ (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,51 (m; 2H); 7,38-7,22 (m; 3H); 2,90 (ddd; $J = 14,3; 8,2; 5,9$ Hz; 1H); 2,59 (s; 1H); 2,53-2,40 (m; 1H); 2,40-2,27 (m; 1H); 2,26-2,14 (m; 1H); 2,10-1,79 (m; 3H); 1,65-1,51 (m; 3H); 0,87 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 206,5; 137,5; 128,9; 128,0; 127,2; 86,0; 74,7; 59,4; 50,6; 38,4; 29,7; 24,3; 22,9; 22,5; 12,7 ppm.

IV (filme): 3290; 2960; 2929; 2874; 1722; 1493; 1458; 1447; 1423; 1379; 1314 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 227,1430; encontrado 227,1429.

2.5.1.15 (3S*,4S*)-4-etil-3-etinil-2-oxocromano-3-carboxilato de etila ((±)-188)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-188** foi preparado a partir de **148** (0,065 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e AlEt_3 (1M em tolueno; 0,60 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 2,5h e a etapa de alquinição completou-se em 20h. O produto foi obtido em 80% de rendimento (0,065 g; 0,24 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

$R_f = 0,45$ (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,23 (m; 2H); 7,21-7,07 (m; 2H);

4,24-4,09 (m; 2H); 3,21 (dd; $J = 10,1; 2,4$ Hz; 1H); 2,46 (s; 1H); 2,26 (ddd; $J = 14,1; 7,6; 2,6$ Hz; 1H); 1,78 (ddd; $J = 14,3; 10,2; 7,2$ Hz; 1H); 1,15-1,04 (m; 6H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164,8; 162,6; 150,9; 128,9; 127,4; 124,8; 124,2; 116,6; 76,6; 62,8; 53,5; 46,4; 22,5; 13,7; 12,8 ppm.

IV (filme): 3283; 2974; 2937; 2879; 1780; 1745; 1613; 1588; 1488; 1456; 1368; 1334; 1298; 1253; 1231; 1194; 1158; 1109; 1078; 1054; 1035 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 295,0941; encontrado 295,0942.

2.5.1.16 (2S*,3R*)-2-etinil-2-fenil-3-vinilcicloexan-1-ona ((±)-189)

Seguindo o procedimento geral 9, **(±)-189** foi preparado a partir de **135** (0,052 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e brometo de vinilmagnésio (1M em THF; 0,60 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1,5h e a etapa de alquilação completou-se em 3h. O produto foi obtido em 49% de rendimento (0,034 g; 0,15 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,33 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,47 (m; 2H); 7,35-7,21 (m; 3H); 6,05 (ddd; $J = 17,3; 10,7; 6,8$ Hz; 1H); 5,14 (dt; $J = 4,2; 1,3$ Hz; 1H); 5,10 (dt; $J = 10,7; 1,4$ Hz; 1H); 3,13-3,01 (m; 1H); 2,92-2,76 (m; 1H); 2,63 (s; 1H); 2,52-2,34 (m; 2H); 2,16-1,84 (m; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 205,9; 137,4; 137,2; 128,8; 128,1; 127,3; 116,8; 85,1; 75,3; 58,3; 51,9; 38,3; 27,1; 23,8 ppm.

IV (filme): 2945; 1720; 1493; 1447; 1422; 1315; 1260; 1229; 1132; 1104 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 247,1093; encontrado 247,1083.

2.5.1.17 (3S*,4S*)-3-etinil-2-oxo-4-vinilcromano-3-carboxilato de etila (($\pm$)-190)

Seguindo o procedimento geral 9, ($\pm$)-**190** foi preparado a partir de **148** (0,065 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) e brometo de vinilmagnésio (1M em THF; 0,60 mL; 0,60 mmol; 2,0 equiv). A etapa de adição conjugada completou-se em 1h e a etapa de alquilação completou-se em 20h. O produto foi obtido em 80% de rendimento (0,065 g; 0,24 mmol). Purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 20% de AcOEt em hexanos).

R_f = 0,28 (20% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,29 (m; 1H); 7,23-7,08 (m; 3H); 6,18 (dt; J = 16,9; 9,6 Hz; 1H); 5,56 (d; J = 10,1 Hz; 1H); 5,42 (d; J = 16,9 Hz; 1H); 4,21-3,90 (m; 3H); 2,63 (s; 1H); 1,02 (t; J = 7,1 Hz; 3H), ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164,2; 162,7; 150,7; 131,2; 129,4; 127,2; 125,1; 122,8; 122,7; 116,4; 76,7; 76,4; 63,1; 54,1; 49,3; 13,60 ppm.

IV (filme): 3287, 2983, 1780, 1747, 1641, 1487, 1456, 1299, 1279, 1231, 1197, 1183, 1158, 1111, 1084 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{16}H_{15}O_4$ $(M+H)^+$ 293,0784; encontrado 293,0810.

2.6. Modificação estrutural do composto ($\pm$)-172

2.6.1. Preparação da ($2R^*,3S^*$)-3-metil-2-fenil-2-(feniletinil)cicloexan-1-ona (($\pm$)-205)

A uma solução de ($\pm$)-172 (0,020 g; 0,094 mmol; 1,0 equiv), PhI (14 μ L; 0,12 mmol; 1,3 equiv) e NEt_4 (54 μ L; 0,38 mmol; 4,0 equiv) em DMF (2 mL), foram adicionados $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,002 g; 0,005 mmol; 5 mol%) e CuI (0,002 g; 0,01 mmol; 10 mol%). A solução resultante foi mantida sob agitação por 1h a ta em atmosfera de N_2 . Ao final da reação foi adicionado éter etílico (10 mL) e a solução resultante foi lavada com H_2O (3x10 mL), seco com $MgSO_4$ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 10% de AcOEt em hexanos) fornecendo ($\pm$)-205 em 85% de rendimento (0,023 g; 0,080 mmol).

R_f = 0,33 (10% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66-7,60 (m; 2H); 7,49-7,43 (m; 2H); 7,39-7,23 (m; 6H); 3,12 (ddd; J = 14,7; 10,8; 6,9 Hz; 1H); 2,67-2,42 (m; 3H); 2,18-1,89 (m; 2H); 1,87-1,72 (m; 1H); 0,95 (d; J = 7,2 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 206,4; 138,0; 131,6; 129,1; 128,3; 128,2; 127,7; 127,1; 123,1; 91,5; 87,1; 59,4; 44,1; 38,8; 29,2; 22,2; 16,3 ppm.

IV (KBr): 2927; 2873; 1721; 1598; 1491; 1445; 1419; 1305; 1229; 1201; 1177 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{21}H_{21}O$ $(M+H)^+$ 289,1587; encontrado

289,1576.

2.6.2. Preparação da (2R*,3S*)-2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-metil-2-fenilcicloexanona ((±)-206)

Seguindo um procedimento descrito na literatura, a uma solução de **(±)-172** (0,020 g; 0,094 mmol; 1,0 equiv) e N_3Bn (0,133 g; 0,10 mmol; 1,1 equiv) em $\text{DCM:H}_2\text{O}$ (1 mL, 1:1), foram adicionados CuSO_4 (0,001 g; 0,005 mmol; 5 mol%) e NaAsc (0,003 g; 0,014 mmol; 15 mol%). A solução resultante foi mantida sob agitação vigorosa por 20h a ta em atmosfera de N_2 . Ao final da reação foi adicionado DCM (10 mL) e a solução resultante foi lavado com H_2O (10 mL), seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 30% de AcOEt em hexanos) fornecendo **(±)-206** em 51% de rendimento (0,016 g; 0,048 mmol).

R_f = 0,28 (30% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido amarelo (pf 117-118 °C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,15 (m; 10H); 7,02 (s; 1H); 5,47 (d; J = 1,8 Hz; 2H); 3,36-3,22 (m; 1H); 2,60-2,37 (m; 2H); 2,09-1,74 (m; 4H); 0,96 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 211,0; 150,7; 140,3; 134,7; 129,2; 129,0; 128,6; 127,9; 127,8; 126,8; 123,7; 62,3; 54,1; 39,4; 39,1; 28,2; 22,6; 18,0 ppm.

IV (KBr): 2954; 2919; 2850; 1713; 1497; 1457; 1379; 1359; 1334; 1305; 1125; 1050 cm^{-1} .

EMAR (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 346,1914; encontrado 346,1907.

2.6.3. Preparação da (1R*,2S*,3S*)-2-etinil-3-metil-2-fenilcicloexan-1-ol ((±)-207)

A uma solução de (±)-172 (0,020 g; 0,094 mmol; 1,0 equiv) em metanol (2 mL) foi adicionado NaBH₄ (0,005 g; 0,14 mmol; 1,5 equiv) a 0 °C. A solução resultante foi mantida sob agitação por 2h a 0 °C. Ao término da reação foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3x10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (30 mL), seca sob MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 30% de AcOEt em hexanos) fornecendo o composto (±)-207 em 95% de rendimento (0,019 g; 0,089 mmol). O produto foi obtido em uma mistura de diastereoisômero de proporção 10:1. Esta proporção foi obtida a partir da integração do espectro de RMN de ¹H.

R_f = 0,44 (30% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo incolor.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,76-7,73 (m; 2H; diast. majoritário); 7,55 (dd; *J* = 8,4; 1,1 Hz; 0,2H; diast. minoritário); 7,38-7,32 (m; 2,3H); 7,30-7,25 (m; 1,2H); 4,35 (d; *J* = 10,0 Hz; 0,1H; diast. minoritário); 4,10 (dd; *J* = 10,9; 3,7 Hz; 1H; major diast.); 2,44 (s; 0,1H, diast. minoritário); 2,42 (s; 1H; diast. majoritário); 2,28-2,18 (m; 1,2H); 1,98-1,87 (m; 2,2H); 1,77-1,51 (m; 6,4H); 0,95 (d; *J* = 7,0 Hz; 3H; diast. majoritário); 0,60 (d; *J* = 7,5 Hz; 0,3H; diast. minoritário) ppm.

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 141,8; 136,9; 130,3; 127,8; 127,0; 90,7; 87,1; 77,5; 74,00; 71,0; 66,9; 51,6; 41,7; 41,3; 32,3; 29,5; 29,4; 22,5; 19,3; 17,2; 14,3 ppm.

IV (filme): 3545; 3436; 3304; 2931; 2871; 1495; 1457; 1446; 1377; 1086; 1058;

1036cm⁻¹.

EMAR (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₁₅H₁₈ONa (M+Na)⁺ 237,1250; encontrado 237,1244.

2.7. Síntese de furanos

2.7.1. Preparação do 2,4-difenilfurano (**231**) e 2,4-difenil-3-(feniletinil)furanos (**232**)

A uma solução de acetofenona **228** (0,036 g; 0,30 mmol; 1,0 equiv) em THF (3 mL) foi adicionado NaHMDS (1M em THF; 0,69 mL; 0,69 mmol; 2,3 equiv). A solução formada foi mantida sob agitação por 30 minutos a ta. Em seguida foi adicionado **63** (0,240 g; 2,3 mmol; 1,3 equiv) e a reação foi mantida sob agitação por 2h. Ao término da reação, a solução resultante foi concentrado sobre pressão reduzida e o material bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica flash, 5% de AcOEt em hexanos) para fornecer os furanos **231** (0,021 g; 0,09 mmol) e **232** (0,017 g; 0,05 mmol) em um rendimento global de 49%.

2.7.1.1 2,4-difenilfurano (**215**)

R_f = 0,65 (5% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: sólido branco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76-7,70 (m; 3H); 7,56-7,52 (m; 2H); 7,44-7,37 (m; 4H); 7,32-7,27 (m; 2H); 6,97 (d; *J* = 0,9 Hz; 1H) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 154,9; 137,9; 132,4; 130,7; 128,8; 128,7; 128,4; 127,6; 127,1; 125,8; 123,8; 104,0 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹³³

2.7.1.2 2,4-difenil-3-(feniletinil)furano (232)

R_f = 0,48 (5% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: óleo vermelho.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (d; J = 7,4 Hz; 2H); 7,83-7,75 (m; 2H); 7,63 (s; 1H); 7,56-7,30 (m; 12H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 155,8; 138,0; 131,4; 130,4; 129,2; 128,5; 128,4; 128,3; 128,3; 127,6; 127,4; 125,0; 123,5; 102,5; 96,1; 82,7 ppm.

2.7.2. Preparação da (terc-butoxietinil)benzeno (240)

A uma solução de **63** (0,104 g; 0,3 mmol; 1,0 equiv) em THF (3 mL) foi adicionado KOtBu (0,067 g; 0,6 mmol; 2,0 equiv) a ta. A solução resultante foi mantida sob agitação por 5 min a ta. Ao término da reação a suspensão resultante foi filtrado em um plugue de *fluorisil* e lavado com pentano (20 mL). O filtrado foi evaporado e seco sob pressão reduzida (300 mbar) fornecendo o composto **240** em 92% de rendimento (0,048 g; 0,28 mmol).

R_f = 0,76 (5% de AcOEt em hexanos).

Aspecto físico: líquido incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,30 (m; 2H); 7,28-7,14 (m; 3H); 1,48 (s; 9H) ppm.

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 131,3; 128,1; 126,2; 124,7; 95,6; 86,8; 42,8; 27,2 ppm.

Os dados espectrais obtidos estão de acordo com a literatura.¹²⁵

Anexos

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **24**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **24**

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

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **53**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **63**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **63**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **64**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **64**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **83**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **83**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **84**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **84**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **85**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **85**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **86**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **86**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **88**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **88**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **89**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **89**

Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz) do composto **90**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **90**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **91**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **91**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **70**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **70**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **71**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **71**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **72**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **72**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **73**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **73**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **74**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **74**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **75**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **75**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **76**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **76**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **77**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **77**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **78**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **78**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **101**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **101**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **102**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **102**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **103**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **103**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **105**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **105**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **106**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **106**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **107**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **107**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **108**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **108**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **109**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **109**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **110**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **110**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **115**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **115**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **116**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **116**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **154**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **154**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **153**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **153**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **135**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **135**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **136**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **136**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **137**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **137**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **138**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **138**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **139**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **139**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **140**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **140**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **141**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **141**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **142**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **142**

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto **143**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto **143**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **144**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **144**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **145**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **145**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **146**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **146**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **148**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **148**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **149**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **149**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **150**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **150**

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (±)-172

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) ampliado do composto **(±)-172**

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (±)-172

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-173

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-173**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-173

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-174

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-174**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-174

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (±)-175

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) ampliado do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (±)-175

Espectro de RMN de DEPT135 (125 MHz) do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de HSQC (125 MHz) do composto (±)-175

Espectro de RMN de HMBC (125 MHz) do composto (±)-175

Espectro de RMN de HMBC (125 MHz) ampliado do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de COSY (500 MHz) do composto (±)-175

Espectro de RMN de COSY (500 MHz) ampliado do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) ampliado do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) ampliado do composto **(±)-175**

Espectro de IV do composto **(±)-175**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-176

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-176

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **(±)-177**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto (±)-177

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-177

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **(±)-178**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-178**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-178

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (±)-179

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) ampliado do composto **(±)-179**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto (±)-179

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-180

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-180**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **(±)-180**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-181

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-181**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-181

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) ampliado do composto **(±)-181**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-183

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-183**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **(±)-183**

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (±)-184

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) ampliado do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto (±)-184

Espectro de RMN de DEPT135 (125 MHz) do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de HSQC (125 MHz) do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de COSY (500 MHz) do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de COSY (500 MHz) ampliado do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) ampliado do composto (±)-184

Espectro de IV do composto **(±)-184**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-185

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto (±)-185

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto ($\pm$)-185

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) ampliado do composto **(±)-185**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-187

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-187**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-187

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-188

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto ($\pm$)-188

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-189

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-189**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **(±)-189**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **(±)-189**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-190

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto (±)-190

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-190

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) ampliado do composto **(±)-190**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-205

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto (±)-205

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-205

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (±)-206

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto (±)-206

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (±)-207

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) ampliado do composto **(±)-207**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto (±)-207

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) ampliado do composto **(±)-207**

Espectro de RMN de DEPT135 (75 MHz) do composto ($\pm$)-207

Espectro de RMN de HSQC (125 MHz) do composto (±)-207

Espectro de RMN de COSY (300 MHz) do composto (±)-207

Espectro ampliado de RMN de COSY (300 MHz) do composto **(±)-207**

Espectro de RMN de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-207**

Espectro ampliado de RMN de NOESY (500 MHz) do composto **(±)-207**

Espectro de IV do composto **(±)-207**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **231**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) ampliado do composto **231**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **231**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto **232**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) ampliado do composto **232**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) do composto **232**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **240**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **240**

Referências

- (1) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry* **2013**.
- (2) *Introduction and General Overview of Polyvalent Iodine Compounds*, 2013.
- (3) Minkin, V. I. In *Pure and Applied Chemistry* 1999; Vol. 71, p 1919.
- (4) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753.
- (5) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328.
- (6) Jensen, W. B. *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1751.
- (7) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446.
- (8) Hach, R. J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4321.
- (9) Coulson, C. A. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1964**, 1442.
- (10) Gillespie, R. J.; Robinson, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 396.
- (11) Gillespie, R. J.; Silvi, B. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 53.
- (12) Reed, A. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1434.
- (13) Braïda, B.; Hiberty, P. C. *Nature Chemistry* **2013**, 5, 417.
- (14) Ochiai, M. In *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003, p 5.
- (15) Landis, C. R.; Weinhold, F. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 5154.
- (16) Sajith, P. K.; Suresh, C. H. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 6046.
- (17) Ochiai, M.; Sueda, T.; Miyamoto, K.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8203.
- (18) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 239.
- (19) Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4436.
- (20) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2487.
- (21) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12244.
- (22) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650.
- (23) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9052.
- (24) Grenet, E.; Waser, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1473.
- (25) Caramenti, P.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 14702.
- (26) Caramenti, P.; Nandi, R. K.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 10049.
- (27) Stridfeldt, E.; Seemann, A.; Bouma, M. J.; Dey, C.; Ertan, A.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16066.
- (28) Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4165.
- (29) Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. In *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

- (30) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2012.
- (31) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963.
- (32) Negishi, E.-i.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- (33) Farooq, U.; Shah, A.-u.-H. A.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1018.
- (34) Beringer, F. M.; Galton, S. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1930.
- (35) Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fuji, K.; Shiro, M.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8281.
- (36) Stang, P. J. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 383.
- (37) Grainger, R. S.; Munro, K. R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7795.
- (38) Taber, D. F.; Meagley, R. P.; Doren, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5723.
- (39) Gallo, M. M.; Hamilton, T. P.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8714.
- (40) Petersson, G. A.; Tensfeldt, T. G.; Montgomery, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6133.
- (41) Chang, N.-y.; Shen, M.-y.; Yu, C.-h. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 3237.
- (42) Lee, H.; Baraban, J. H.; Field, R. W.; Stanton, J. F. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 11679.
- (43) Gilbert, J. C.; Giamalva, D. H.; Baze, M. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2557.
- (44) Nguyen Van Nhien, A.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J.; Postel, D. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1605.
- (45) Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S.; Nagao, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 118.
- (46) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Crittall, C. M.; Stang, P. J.; Williamson, B. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3912.
- (47) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Stang, P. J.; Williamson, B. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7923.
- (48) Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7722.
- (49) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8004.
- (50) Zhang, P.-F.; Chen, Z.-C. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0358.
- (51) Miyamoto, K.; Nishi, Y.; Ochiai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6896.
- (52) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 361.
- (53) Kitamura, T.; Tsuda, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5375.
- (54) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *40*, 909.
- (55) Nikas, S.; Rodios, N.; Varvoglis, A. *Molecules* **2000**, *5*.
- (56) Kitamura, T.; Zheng, L.; Fukuoka, T.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H.; Sakurai, M.; Tanaka, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1511.
- (57) Kitamura, T.; Zheng, L.; Taniguchi, H.; Sakurai, M.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4055.
- (58) Feldman, K. S.; Perkins, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6031.

- (59) Wardrop, D. J.; Fritz, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3659.
- (60) Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.
- (61) Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.
- (62) Brand, J. P.; González, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 102.
- (63) Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Comm.* **2014**, *5*, 5707.
- (64) Zheng, N.; Zhang, L.; Gong, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2921.
- (65) Shao, W.; Huang, J.; Guo, K.; Gong, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1857.
- (66) Utaka, A.; Cavalcanti, L. N.; Silva, L. F. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 3810.
- (67) Minko, Y.; Marek, I. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 12597.
- (68) Fernández González, D.; Brand, J. P.; Mondière, R.; Waser, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631.
- (69) Wu, X.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5388.
- (70) Kamlar, M.; Putaj, P.; Veselý, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2097.
- (71) Guo, J.; Lin, L.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5540.
- (72) Wang, Z.; Li, X.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14219.
- (73) Stefano, N.; Cyril, P.; Jérôme, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680.
- (74) Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1998**, 1998, 1416.
- (75) Fu, J.-Y.; Xu, X.-Y.; Li, Y.-C.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4524.
- (76) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670.
- (77) Vedejs, E.; Fleck, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861.
- (78) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948.
- (79) Rong, Z.-Q.; Zhang, Y.; Chua, R. H. B.; Pan, H.-J.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4944.
- (80) Baumann, T.; Vogt, H.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2007, 266.
- (81) List, B.; Čorić, I.; Grygorenko, O. O.; Kaib, P. S. J.; Komarov, I.; Lee, A.; Leutzsch, M.; Chandra Pan, S.; Tymtsunik, A. V.; van Gemmeren, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 282.
- (82) Kikuchi, H.; Kogure, K.; Toyoda, M. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 341.
- (83) Vyas, D. J.; Larionov, E.; Besnard, C.; Guénée, L.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6177.
- (84) Pang, Y. P.; Park, J. G.; Wang, S.; Vummenthala, A.; Mishra, R. K.; Davis, J.; Millard, C. B.; J. Schmidt, J. 2012; Vol. U.S. Patent 20120114696.
- (85) Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6782.
- (86) Pang, Y. P.; Park, J. G.; Wang, S.; Vummenthala, A.; Mishra, R. K.; Davis, J.; Millard, C. B.; Schmidt, J. J.; Google Patents: 2012.
- (87) Shen, Y.; Huang, B.; Zheng, J.; Lin, C.; Liu, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1744.

- (88) Teodoro, B. V. M.; Silva, L. F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11787.
- (89) Shi, H.; Fang, L.; Tan, C.; Shi, L.; Zhang, W.; Li, C.-c.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944.
- (90) Shi, H.; Tan, C.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Long, R.; Gong, J.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 751.
- (91) Shi, H.; Tan, C.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Long, R.; Luo, T.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2342.
- (92) William, R.; Wang, S.; Mallick, A.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4458.
- (93) Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575.
- (94) Banwell, M. G.; Kelly, B. D.; Kokas, O. J.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2497.
- (95) Tang, X.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1881.
- (96) Krafft, M. E.; Cran, J. W. *Synlett* **2005**, *2005*, 1263.
- (97) Rahmani-Nezhad, S.; Khosravani, L.; Saeedi, M.; Divsalar, K.; Firoozpour, L.; Pourshojaei, Y.; Sarrafi, Y.; Nadri, H.; Moradi, A.; Mahdavi, M.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Synth. Comm.* **2015**, *45*, 741.
- (98) Kraus, G. A.; Frazier, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2579.
- (99) Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391.
- (100) Chong, L.; Jian - Hua, X.; Ya - Li, L.; Ji - Qiang, C.; Qi - Lin, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 593.
- (101) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434.
- (102) Koech, P. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5350.
- (103) Solé, D.; Bosch, J.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013.
- (104) Kirkiacharian, B. S.; Danan, A. *Synthesis* **1986**, *1986*, 383.
- (105) Xinwen, Y.; Hua, Y.; Mangang, W.; Jun, W.; Zhicai, S. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 19.
- (106) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.
- (107) Pan, J.-L.; Chen, T.; Zhang, Z.-Q.; Li, Y.-F.; Zhang, X.-M.; Zhang, F.-M. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 2382.
- (108) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339.
- (109) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039.
- (110) Willcox, D.; Nouch, R.; Kingsbury, A.; Robinson, D.; Carey, J. V.; Brough, S.; Woodward, S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6901.
- (111) Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *J. Organometal. Chem.* **1974**, *74*, 365.
- (112) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439.
- (113) Lee, B.-Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.

- (114) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457.
- (115) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J.-F.; De Angelis, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3065.
- (116) Frenking, G.; Köhler, K. F.; Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1146.
- (117) Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9057.
- (118) Tomoda, S. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1243.
- (119) Senju, T.; Tomoda, S. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 431.
- (120) Teodoro, B. V. M.; Silva, L. F. J. *Org. Chem.* **2018**, 83, 13604.
- (121) R. Katritzky, A.; A. Ramsden, C.; Scriven, E.; J. K. Taylor, R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 2008; Vol. 3.
- (122) Hentschel, E.; Brandstatter, G.; Dragosics, B.; Hirschl, A. M.; Nemec, H.; Schutze, K.; Taufer, M.; Wurzer, H. *New Engl. J. Med.* **1993**, 328, 308.
- (123) R. Katritzky, A.; A. Ramsden, C.; Joule, J.; Zhdankin, V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry- 2.3 - Structure of Five-Membered Rings with One Heteroatom*, 2010.
- (124) Li, Y.; Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6743.
- (125) Sosa, J. R.; Tudjarian, A. A.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5091.
- (126) Dixon, L. I.; Carroll, M. A.; Gregson, T. J.; Ellames, G. J.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2334.
- (127) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074.
- (128) Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2772.
- (129) Fu, J.-Y.; Xu, X.-Y.; Li, Y.-C.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4524.
- (130) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 917.
- (131) Rossi, R.; Bellina, F.; Ciucci, D. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542, 113.
- (132) Shahcheragh, S. M.; Habibi, A.; Khosravi, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 855.
- (133) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1981**, 1981, 625.

Súmula Curricular

Bruno Vinicius Motta Teodoro

Data de nascimento: 03/09/1985

Local: São Paulo/SP – Brasil

Educação

2014-atual

Doutorado em Química

Universidade de São Paulo (USP)

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr. (*in memorian*)

Co-Orientador: Prof. Dr. Erick Leite Bastos

Título: Reações de alquilação eletrofílica promovida por reagentes de iodo hipervalente

Bolsista do CNPq

2012-2014

Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

Título: Síntese de Núcleos indolizidínicos a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Avaliação de uma metodologia de dessimetração de adutos de Morita-Baylis-Hillman

Bolsista do CNPq

2007-2011

Bacharelado em Química

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Bolsista do CNPq

Participação em eventos

- 2017** 46th World Chemistry Congress (IUPAC) – Apresentação de painel
Título: "Electrophilic alkynylation promoted by hypervalent iodine reagents", São Paulo, São Paulo, Brasil.
- 2016** 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Apresentação oral e painel
Título: "Electrophilic alkynylation promoted by hypervalent iodine reagents", Goiânia, Goiânia, Brasil.
- 2013** 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Apresentação de painel
Título: "An expeditious approach to tetrahydroindolizines from Morita-Baylis-Hillman Adducts", São Paulo, Campos do Jordão, Brasil.
- 2012** 3rd Brazil-Spain Workshop on Organic Chemistry, São Paulo, Campinas, Brasil.
- 2011** 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Apresentação de painel.
Título: "Síntese de uma supermolécula derivada de clusters trinucleares de cromo e rutênio", São Paulo, Campinas, Brasil.
- 2010** XVIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp - Apresentação de painel
Título: "Nova rota de síntese para obtenção de precursores de supermoléculas", São Paulo, Campinas, Brasil.

Cursos de curta duração

- 2013** Scale-up on Process Development, BMOS, Campos do Jordão, Brasil
- 2015** Recent advances on the synthesis of bioactive natural metabolites, Auditório FAPESP, São Paulo, São Paulo, Brasil
- 2016** Continuous-flow microreactors - a new enabling technology for chemists, 39ª RASBQ, Goiânia, Goiânia, Brasil.
- 2016** Simpósio ítalo-brasileiro de química orgânica, 39ª RASBQ, Goiânia, Goiânia, Brasil.

Estágios de monitoria acadêmica

- 2016** 2º semestre
- QFL0343 - Reatividade de Compostos Orgânicos II e Biomoléculas
- Curso: Farmácia
- Supervisor: Prof. Dr. Luiz F. Silva Jr.

Publicações

1. Bruno V. M. Teodoro, Luiz F. Silva Jr. "Sequential Michael Addition/Electrophilic Alkynylation: Synthesis of α -Alkynyl- β -Substituted Ketones and Chromanones", *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13604.

2. Bruno V. M. Teodoro, Luiz F. Silva Jr. "Metal-Free Synthesis of Homopropargylic Alcohols from Aldehydes", *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11787.
3. Bruno V. M. Teodoro, José T. M. Correia, Fernando Coelho. "Selective Hydrogenation of Indolizines: An Expedient Approach to Derive Tetrahydroindolizines and Indolizidines from Morita-Baylis-Hillman Adducts". *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2529.

Prêmios e Títulos

2010 Prêmio INOVA UNICAMP de Iniciação à Inovação, Agência de Inovação da UNICAMP.