

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

HÉCTOR ACOSTA PÉREZ

**Reações de Alquilação Eletrofílica de Cetonas
Promovidas por Reagentes de Iodo Hipervalente**

Versão original da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

07/07/2017

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

Pérez, Hector A.
R696b Reações de Alquilação Eletrofílica de Cetonas Promovidas por Reagentes de Iodo
Hipervalente
/ Pérez, Hector A. --
São Paulo, 2017.
136p.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Silva Jr., Luiz Fernando

1. Síntese Orgânica I. T. II. Silva Jr., Luiz Fernando, orientador.

541.35 CDD

HÉCTOR ACOSTA PÉREZ

**Reações de Alquilação Eletrofílica de Cetonas
Promovidas por Reagentes de Iodo Hipervalente**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.

São Paulo

2017

Agradecimentos

Sempre é muito difícil para mim agradecer a todas as pessoas que fizeram e fazem parte de alguma etapa na minha vida, mesmo que tenha muitas paginas para isso. Desta vez, não é diferente!

Agradeço imensamente ao meu amigo Arian Pérez Nario, que foi minha única família durante um longo período e sem o qual eu não teria conhecido o Brasil. Mesmo que não esteja por perto agora, nunca me esquecerei disso.

Agradeço à minha família em Cuba que, mesmo longe, está aqui comigo, perto do meu coração: minha irmã, minha mãe, minha avó e minha outra família da minha vida sentimental.

Pela grande oportunidade de compartilhar o mundo da química orgânica e por ter confiado na minha capacidade, mesmo sem ter experiência na área, sendo estrangeiro e sem saber falar português no início, agradeço ao Prof. Luiz Fernando da Silva Jr.. Lamento ter compartilhado tão pouco tempo da sua vida efêmera, mas com você aprendi muita química orgânica e lições de vida que nunca vou esquecer. É impossível escrever sobre isso sem que meu coração fique triste, mas eu gostaria muito de ter a sua presença física aqui.

Não posso deixar de agradecer a atenção do Prof. Erick Leite Bastos. Lembro até hoje do medo que tive da sua matéria (a qual fui obrigado cursar), mas agradeço tê-lo conhecido. Obrigado pela infinita ajuda com a finalização do artigo e desta dissertação, que não tenho como retribuir senão levando esta lembrança sempre no meu coração. O tempo que tivemos para concluir tudo foi curto, mas isso serviu para dar emoção!

Agradeço também a todos os cubanos que conheci aqui. De uma forma ou de outra, vocês se tornaram minha família durante meu tempo no Brasil, alguns mais perto do que outros, mas sempre próximos quando precisei. Kevin Diaz não só pelos espectros de massa de baixa resolução, mas também por todas as vezes que você me apoiou.

Finalmente, agradeço a todos meus companheiros de laboratório que, embora apareçam ao final desta seção, são pessoas muito importantes para mim. Agradeço aos colegas por terem partilhados os bons momentos da minha estadia aqui e pela paciência comigo quando tive problemas. Em especial, agradeço ao Bruno Teodoro, pela ajuda no desenvolvimento do meu projeto e pelos conselhos e ideias, e a Eloisa Eriko Ishikawa, que me ajudou no começo do trabalho de laboratório.

Não sou de muitas palavras, prefiro ações que demonstram o significado de cada pessoa nas diferentes fases da vida. Por isso, peço desculpas àqueles que não mencionei aqui. Saibam que vocês também estão no meu coração.

Agradeço à vida por me dar a oportunidade de continuar a fazer aquilo que eu gosto e me traz conforto. Obrigado!!!

Ao Prof. Luiz Fernando da Silva Jr.

A minha mãe e minha avó

Resumo

Acosta, P. H. **Reações de alquinição eletrofílica de cetonas promovidas por reagentes de iodo hipervalente**. 2017. 136 p. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Reações de alquinição eletrofílica têm sido utilizadas para a funcionalização de diferentes tipos de substratos, em especial de compostos carbonílicos. Cetonas podem ser convertidas a enolatos que, na presença de doadores de acetileno eletrofílico como etinil benziodoxonas (EBXs), resultam no produto de α -alquinição. Este trabalho tem por objetivo otimizar uma metodologia para a α -alquinição de cetonas acíclicas baseada no uso de agentes de alquinição eletrofílica contendo iodo hipervalente e verificar a formação de furanos di e trissubstituídos como resultado da alquinição de benzofenonas com fenil-EBX. A partir de condições de reação previamente obtidas no grupo, foram variadas: *i*) a base para enolização (NaH vs. *t*-BuOK), *ii*) a temperatura de alquinição (-72 °C vs. -40 °C) e *iii*) o reagente de iodo hipervalente (TMS-EBX, TIPS-EBX e Ph-EBX). Para o estudo do escopo da reação foram selecionadas cetonas com diferentes padrões de substituição, incluindo substituintes volumosos. As condições ideais para a mono- e dialquinição de cetonas acíclicas são: *t*-butoxido de potássio, com TMS-EBX a -72 °C. Furanos di- e trissubstituídos foram obtidos empregando-se fenil-EBX em temperatura ambiente.

Palavras-chave – Alquinição eletrofílica, compostos carbonílicos, iodo hipervalente.

Abstract

Acosta, P. H. **Electrophilic alkynylation of ketones promoted by hypervalent iodine reagents**. 2017. 136 p. Master's Dissertation – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Electrophilic alkynylation reactions have been used to functionalize different types of substrates, especially carbonyl compounds. Ketones may be converted to enolates which, in the presence of electrophilic acetylene donors such as ethynyl benziiodoxones (EBXs), result in the α -alkynylation product. This work aims to optimize a methodology for α -alkynylation of acyclic ketones based on the use of electrophilic alkynylating agents containing hypervalent iodine and to verify the formation of di- and trisubstituted furans as a result of the alkynylation of benzophenones with phenyl-EBX. Using reaction conditions previously optimized in our group, the following factors were varied: i) the base for enolisation (NaH vs. t-BuOK), ii) the temperature of the alkynylation reaction ($-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ vs. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$), and iii) the hypervalent iodine reagent (TMS-EBX, TIPS-EBX, or Ph-EBX). To study the scope of the reaction, ketones with different substitution patterns, including bulky substituents, were selected. The ideal conditions for mono- and dialkylation of acyclic ketones are: potassium t-butoxide, with TMS-EBX at $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Di- and trisubstituted furans were obtained using phenyl-EBX at room temperature.

Keywords – electrophilic alkynylation, hypervalent iodine, carbonyl compounds.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

CCD	cromatografia de camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG-MS	cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
DMSO	dimetilsulfóxido
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
HTIB	hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno
IBA	ácido 2-iodoso benzóico
IV	infravermelho
OTf	triflato
RMN	ressonância magnética nuclear
TBAF	fluoreto de <i>t</i> -butil amônio
THF	tetraidrofurano
TIPS	triisopropilsilano
TMS	trimetilsilano
TMSOTf	triflato de trimetilsilano
TsO ⁻	ânion tosilato

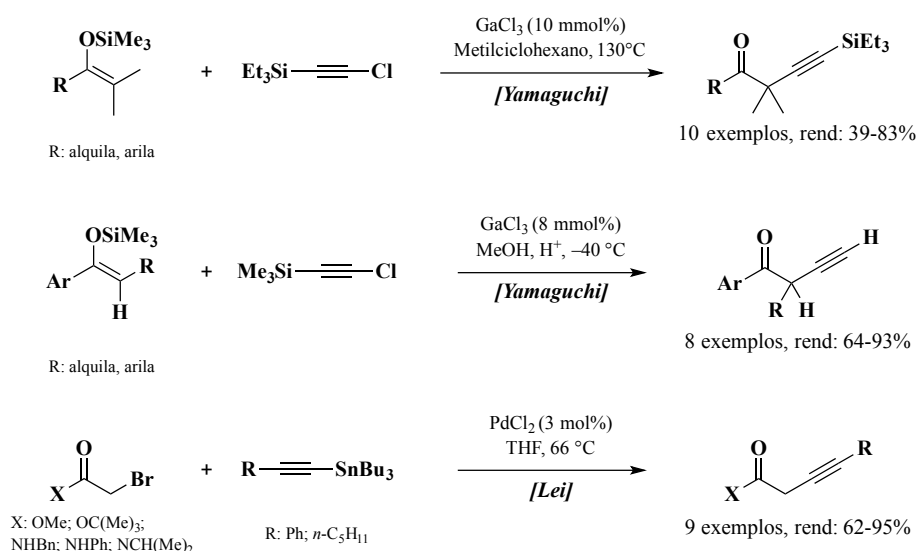
Sumário

Agradecimentos	i
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	vii
1. Introdução	11
2. Objetivos	17
2.1. Objetivos gerais	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
3. Resultados e discussão.....	19
3.1. Preparação de reagentes de iodo hipervalente	19
3.1.1. TMS-EBX	19
3.1.2. TIPS-EBX	22
3.1.3. Ph-EBX.....	24
3.2. Preparação de substratos para alquinilação	25
3.2.1. 1-Fenil-2-propanona.....	25
3.2.2. 3-Fenil-2-butanona.....	26
3.2.3. 3-Fenil-2-pentanona.....	27
3.2.4. 2-Metil-1-fenil propanona.....	28
3.2.5. 2-Metil-1-fenil-1-butanona	29
3.2.6. 1,2-Difenil-etanona	30
3.3. Reações de alquinilação de cetonas	32
3.4. Obtenção de furanos na reação de alquinilação	42
4. Conclusões.....	47
5. Parte Experimental	49
5.1. Considerações Gerais	49
5.2. Preparações.....	50
5.2.1. 1-Hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona	50
5.2.2. 1-[(Trimetilsilil)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona (TMS-EBX).....	50

5.2.3.	Triisopropil(trimetilsilil)etnilsilano	51
5.2.4.	1-[(Triisopropilsilil)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (TIPS-EBX)	52
5.2.5.	Trimetil(feniletinil)silano	53
5.2.6.	1-[(fenil)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (Ph-EBX)	54
5.2.7.	1-Fenil-2-propanona.....	55
5.2.8.	3-Fenil-2-butanona.....	55
5.2.9.	3-Fenil-2-pentanona.....	56
5.2.10.	2-Metil-1-fenil propanona.....	57
5.2.11.	2-Metil-1-fenil-1-butanona	58
5.2.12.	1,2-Difenil etanona.....	59
5.2.13.	3-Etinil-3-fenilpent-4-in-2-ona	60
5.2.14.	2-Etinil-2-fenilcicloexan-1-ona	61
5.2.15.	2-Etinil-2-metil-1-fenilbut-3-in-1-ona.....	62
5.2.16.	2,2-Dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ona.....	63
5.2.17.	2-Ethyl-2-methyl-1-phenylbut-3-yn-1-ona	63
5.2.18.	3-Phenylpent-4-in-2-ona	64
5.2.19.	2-Etinil-1,2-fenilbut-3-en-1-ona	65
5.2.20.	2,4-Difenilfurano	66
5.2.21.	3-Metil-2,4-difenilfurano.....	67
5.2.22.	2,3,4-Trifenilfurano	68
6.	Referências.....	69
	Súmula Curricular.....	71
	Anexos.....	73

1. Introdução

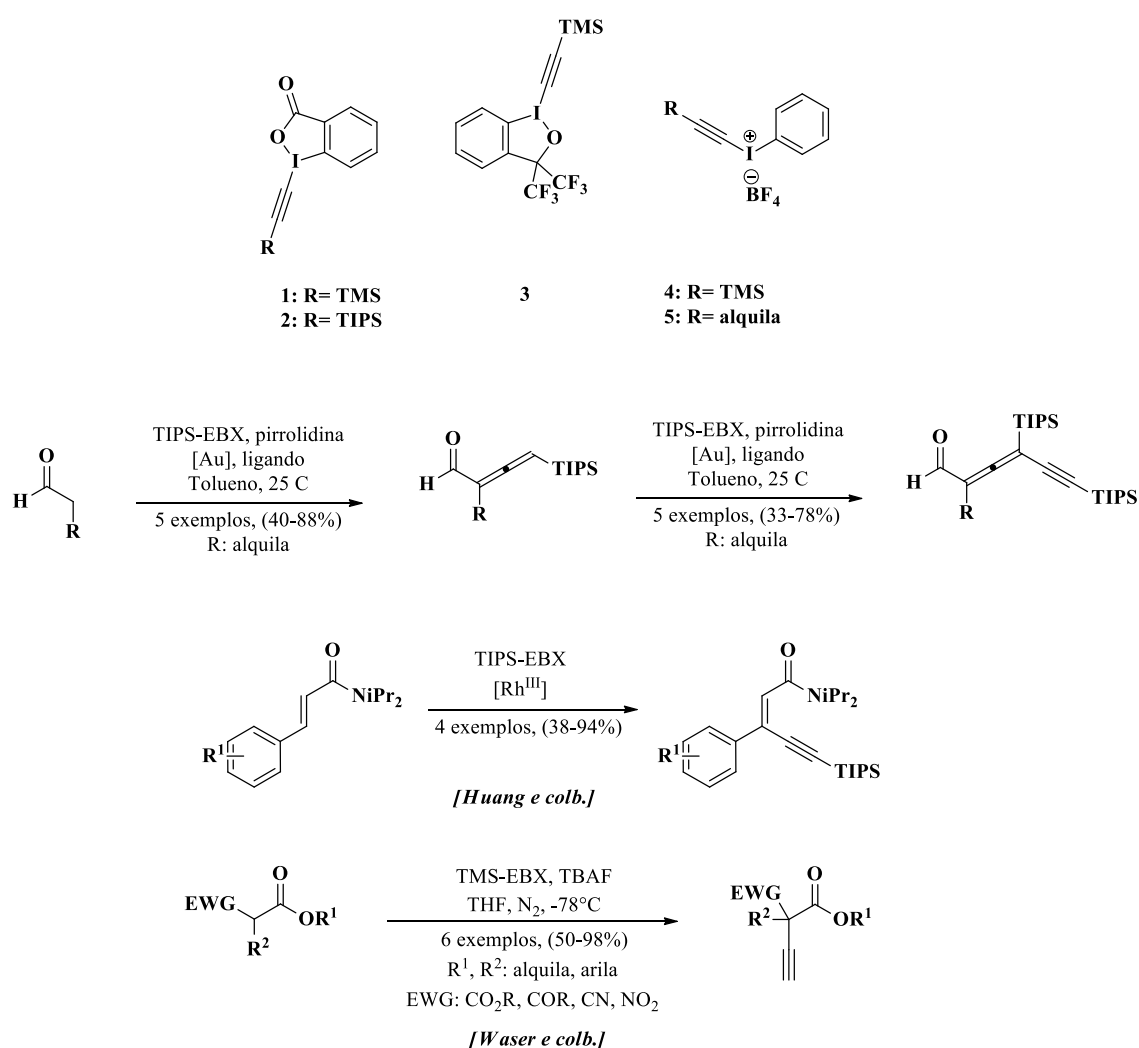
Reações de alquinilação têm sido amplamente estudadas pela versatilidade deste grupo funcional frente às mais diversas transformações químicas, característica que levou à sua ampla utilização na funcionalização de diferentes compostos orgânicos.¹⁻⁴ Estas reações foram tradicionalmente desenvolvidas usando fontes de acetilenos nucleofílicas reagindo com compostos com diferentes funcionalidades e, em geral, dependem de catálise com metais de transição para se tornarem eficientes.⁵⁻⁸ Exemplos de reações de alquinilação empregando compostos carbonílicos, carboxílicos e silil enol éteres são apresentadas no Esquema 1.¹⁻³



Esquema 1. Exemplos de alquinilação nucleofílica catalisadas por metais de transição.¹⁻³

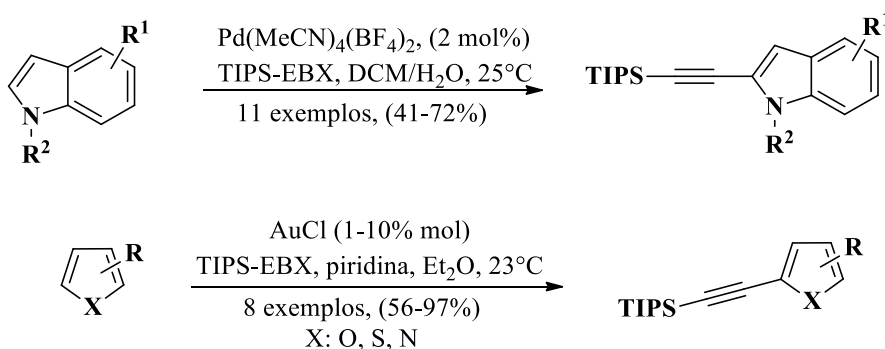
Reações catalisadas por metais de transição são menos vantajosas do que reações catalisadas por espécies que oferecem menos impacto à vida humana e ao meio ambiente.⁹⁻¹⁶ Desta forma, o uso de reagentes de iodo hipervalente tem se mostrado muito importante para realizar transformações que anteriormente só poderiam ser realizadas na presença de catalisadores metálicos.¹⁷ Em sua forma hipervalente, o iodo

pode ter número de oxidação III, V e VII.¹¹ A ligação de um acetileno a iodo(III) resulta em um reagente de iodo hipervalente com um carbono com polaridade invertida (*umpolung*).^{9,18} Estes reagentes alquinilantes eletrofílicos têm sido usados para a funcionalização de diversas classes de compostos, em especial compostos carbonílicos, visto que muitos deles apresentam elevada estabilidade e baixa toxicidade (Esquema 2).^{9,12,17} Especialmente os reagentes derivados da EtinilBenziodoXolona (EBX) têm sido os mais utilizados nos últimos anos pois eles permitem reações de alquinilação eletrofílicas não comuns, mas altamente úteis.¹⁹



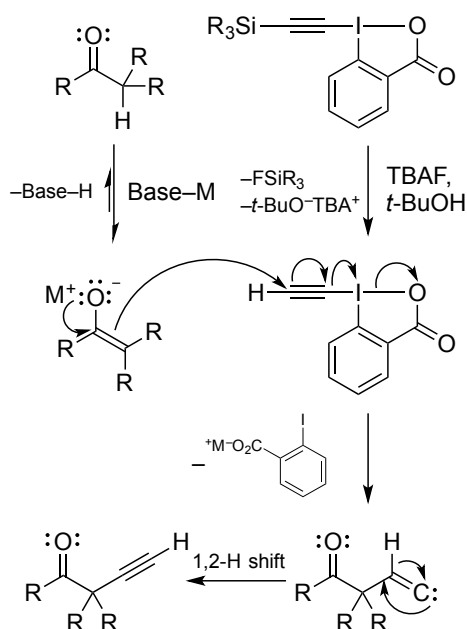
Esquema 2. Exemplos de alquinilantes eletrofílicos baseados em iodo hipervalente. Reações de alquinilação eletrofílica com reagentes de iodo hipervalente.^{15,20,21}

O grupo de pesquisa liderado por Jérôme Waser na Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, na Suíça, foi o primeiro a reconhecer o grande potencial de reagentes derivados de EBX em síntese e propôs a primeira alquinição de pirróis e indóis com estes reagentes (Esquema 3).^{15,20} Apesar disso, foi necessário utilizar catalizadores metálicos (Au(III) e Pd(II)) para aumentar a eletrofilidade do grupo alquino a ser inserido.¹⁸



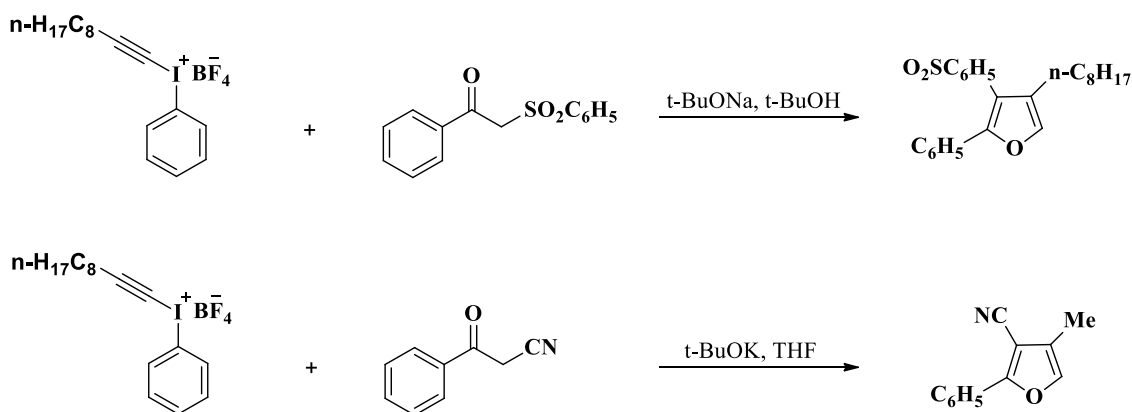
Esquema 3. Alquinição eletrofilica de aromáticos cíclicos desenvolvida por Waser e colaboradores.¹⁸

Trimetilsilil-EtinilBenziodolona (TMS-EBX) e Triisopropilsilil-EtinilBenziodolona (TIPS-EBX) são reagentes a base de iodo hipervalente que revolucionaram as reações de alquinição. Estes reagentes foram preparados por primeira vez em 1996,²² mas somente em 2013 Waser e coautores descreveram a reatividade destes compostos como eletrófilos em reações de α -alquinição.¹⁸ Existem diferentes vias de síntese para estes reagentes, que atualmente podem ser obtidos comercialmente.^{23,24} Ochiai e colaboradores investigaram o mecanismo de alquinição com reagentes de iodo hipervalente em geral²⁵ mas a reação de reagentes de iodo hipervalente do tipo EBX com enolatos e a formação de um carbeno que sofre um deslocamento 1,2 de hidreto para dar origem ao grupo acetileno no produto foi estudada pelo grupo de Peter Stang nos anos 1990 (Esquema 4).²⁶



Esquema 4. Proposta de mecanismo de alquilação de enolatos.²⁵ Numa primeira etapa, a cetona é enolizada pela abstração de um próton pela base; em seguida, o reagente de iodo hipervalente é desprotegido por fluoreto e a porção acetilênica é protonada. Finalmente, o enolato ataca o carbono eletrofílico do reagente EBX, formando o carbeno correspondente que sofre deslocamento 1,2 de hidreto para finalmente formar o produto de alquilação desejado.

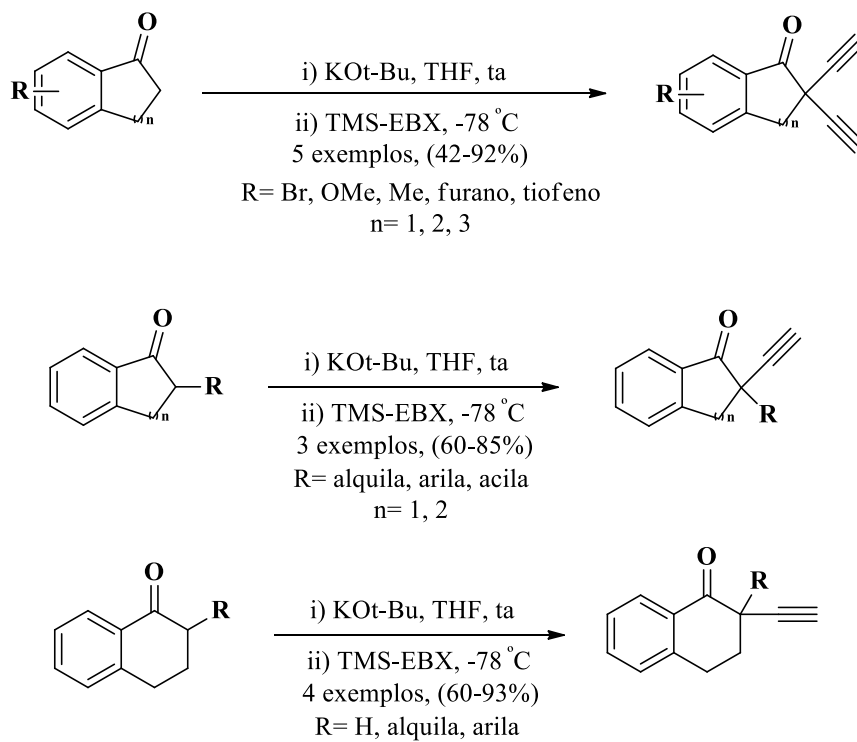
No percurso do estudo do mecanismo da reação de alquilação com reagentes de iodo hipervalente derivados de alquil acetilenos, Ochiai e colaboradores obtiveram furanos trissubstituídos derivados de enolatos estabilizados (Esquema 5).²⁵



Esquema 5. Obtenção de furanos a partir da reação de cetonas enolisáveis e reagentes de iodo hipervalente na presença de KOBu-t como base.

Embora sejam descritos na literatura outros métodos para a obtenção de furanos di- e trissubstituídos, os tempos de reação são muito mais longos que os descritos na metodologia de Ochiai e requerem condições experimentais mais complexas.²⁷ Depois do relato de Ochiai e coautores não houve nenhum desenvolvimento ou otimização desta metodologia. Assim, com o uso de reagentes de iodo hipervalente seria possível sintetizar furanos substituídos nas posições 2, 3 e 4.

Em 2014, nosso grupo publicou o primeiro trabalho sobre a α -alquilinação de enolatos não estabilizados.²⁸ Esta metodologia consiste na enolização de cetonas cíclicas com *t*-butóxido de potássio como base, seguido da adição do agente alquilante TMS-EBX (Esquema 6).²⁸ Testes anteriores para realizar esta transformação feitos por outros grupos de pesquisa empregando diferentes metodologias não resultaram nos produtos desejados.^{18,28,29} Em nosso grupo, percebeu-se que a ordem de adição dos reagentes é fundamental para que a reação ocorra com enolatos não estabilizados. Ainda neste trabalho,²⁸ descobriu-se que a força da base utilizada é essencial na reação, *i.e.*, a reação só ocorre na presença de bases fortes e a maior eficiência foi obtida com *t*-butóxido de potássio (KOtBu). A reação foi testada também com um exemplo de cetona acíclica e com um aldeído, obtendo-se em ambos casos o produto de alquilinação. Esta metodologia permitiu a obtenção de produtos monoalquilados e dialquilados a partir de cetonas cíclicas com diferentes substituintes no anel aromático, eliminando o uso de metais de como catalizadores. Assim, explorar a aplicação desta metodologia em cetonas acíclicas é desejável.



Esquema 6. Alquilação eletrofílica de enolatos não estabilizados.²⁹

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

Desenvolver uma metodologia otimizada para o alquilinação de cetonas acíclicas com a utilização de reagentes de iodo hipervalente e verificar a ocorrência de furanos trissubstituídos a partir da reação de acetofenona e cetonas análogas com fenil-EBX.

2.2. Objetivos específicos

- a. Otimizar condições experimentais para a obtenção de cetonas monoalquiladas e dialquiladas.
- b. Analisar o efeito de diferentes reagentes de iodo hipervalente sobre os rendimentos de reação.
- c. Estudar o efeito estérico dos substituintes nestas reações.

3. Resultados e discussão

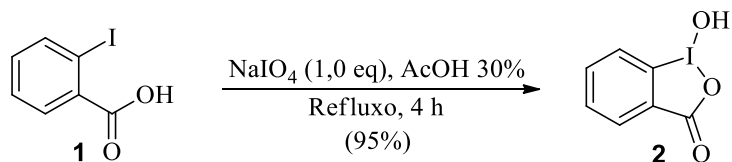
Este trabalho tem dois enfoques principais: expandir o escopo e otimizar a reação de alquilação de cetonas desenvolvida no grupo²⁸ para incluir cetonas acíclicas e verificar se a abordagem pode ser usada na síntese de furanos dissubstituídos. Os resultados serão apresentados e discutidos em três blocos: *i*) preparação dos reagentes de iodo hipervalente e dos substratos carbonílicos não-comerciais, *ii*) otimização e escopo das reações de alquilação de cetonas acíclicas e *iii*) apresentação de uma potencial nova metodologia de obtenção de furanos. O texto é estruturado com a descrição da reação, detalhes sobre a caracterização dos produtos obtidos e mecanismos propostos para a transformação.

3.1. Preparação de reagentes de iodo hipervalente

Foram preparados três reagentes de iodo hipervalente, o trimetilsilil-EBX (TMS-EBX), o triisopropilsilil-EBX (TIPS-EBX) e o fenil-EBX (Ph-EBX). Em cada caso, serão apresentadas as preparações, seguidas de alguns detalhes sobre os mecanismos das transformações apresentadas.

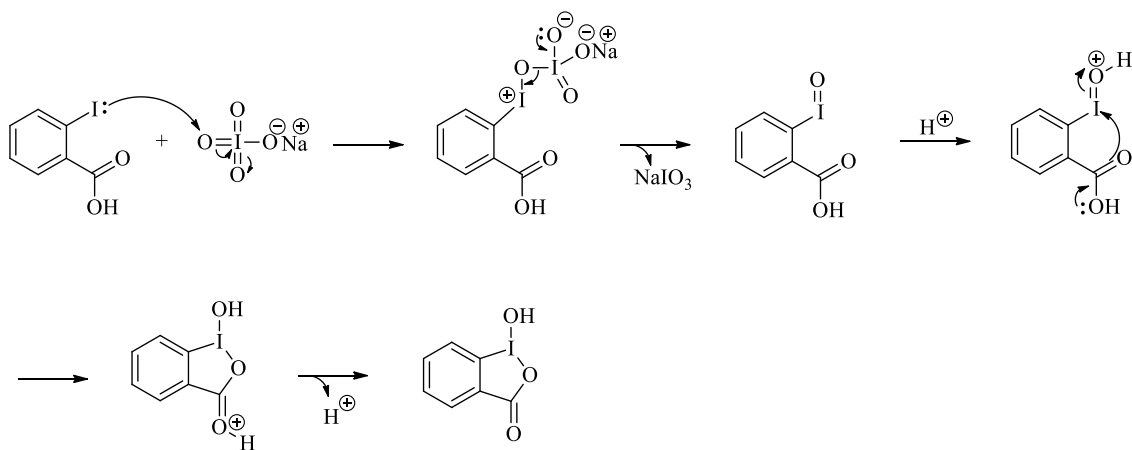
3.1.1. TMS-EBX

Trimetilsilil-EBX foi preparado através do método descrito na literatura por Wasser e colaboradores,¹⁹ partindo-se do ácido 2-iodobenzóico **1** que é oxidado com periodato de sódio para produzir o ácido 2-iodosobenzóico (IBA) **2** com um rendimento de 95% (Esquema 7).



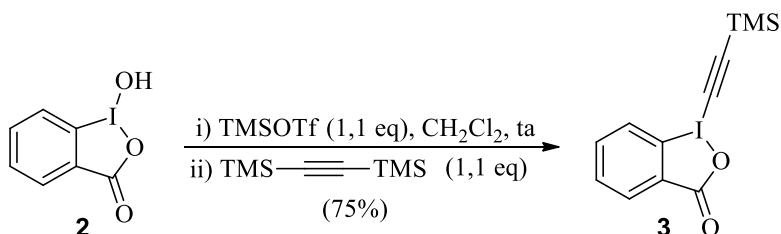
Esquema 7. Preparação de IBA (2).

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no Esquema 8. Inicialmente iodo ataca o oxigênio do periodato e a oxidação do iodo(I) a iodo(III) ocorre concomitantemente com a redução de NaIO_4 a NaIO_3 . A protonação do oxigênio ligado ao iodo seguido de ciclização e a perda de um próton leva ao produto final, o ácido 2-iodosobenzóico(2). A estrutura deste composto foi confirmada por comparação do espectro de ^1H - e ^{13}C -RMN reportados na literatura.²⁹ No espectro de ^1H -RMN (Anexo 1) observaram-se apenas sinais na região entre 7,69-8,04 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos, sendo que o sinal referente ao grupo OH aparece em 2,51 ppm. O espectro de ^{13}C -RMN (Anexo 2) revelou apenas o sinal da carboxila em 168,3 ppm e os sinais referente aos seis carbonos aromáticos na região entre 121-135 ppm.



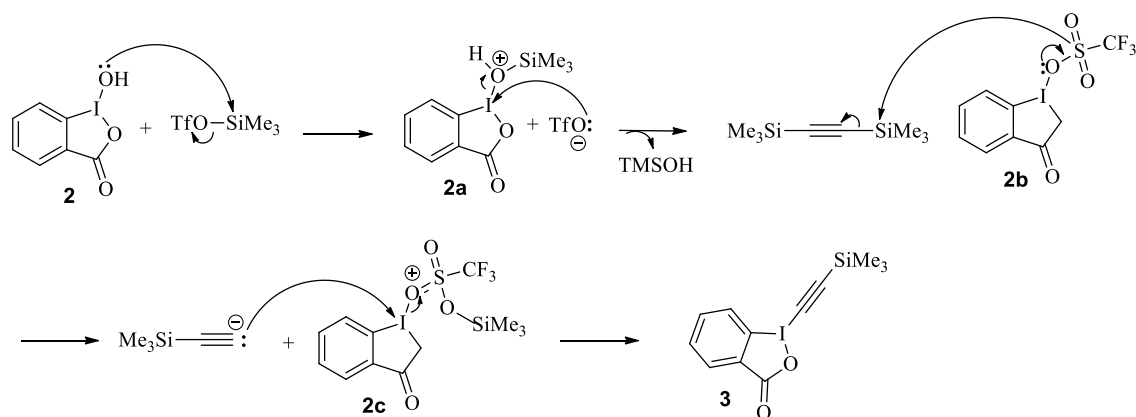
Esquema 8. Proposta de mecanismo para a formação de IBA.

O próximo passo na formação de TMS-EBX, foi a reação de **(2)** com triflato de TMS (TMSOTf) e bis(trimetilsilil)-acetileno produzindo o produto TMS-EBX **(3)** com rendimento de 75% (Esquema 9).



Esquema 9. Preparação de TMS-EBX.

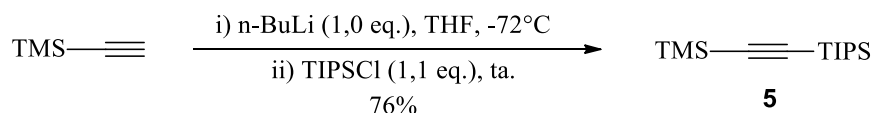
Para a formação deste produto, procedeu-se uma reação do tipo S_N2 em que o oxigênio hidroxilado de **2** ataca o silício do TMSOTf com a saída do triflato (Esquema 10). O silanol protonado resultante é removido com um ataque tipo S_N2 do triflato ao iodo. Em seguida, o oxigênio de intermediário **2b** ataca o reagente de silício de bis(trimetilsilil)-acetileno para formar o intermediário **2c** e finalmente o acetileno. Um ataque de iodo a espécie acetileno gerada dá o produto esperado (Esquema 10). A estrutura deste composto foi confirmada por comparação com os espectros de ¹H- e ¹³C-RMN relatados na literatura.²² No espectro de ¹H-RMN (Anexo 3) observaram-se sinais na região entre 7,76-8,43 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos, sendo que o sinal referente aos grupos CH₃ da porção (CH₃)₃Si do reagente de iodo hipervalente aparecem em 0,33 ppm. O espectro de ¹³C-RMN revelou sinais em 64,1 ppm correspondente aos carbonos acetilênicos, sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 115-135 ppm e a sinal do carbono da carboxila em 166,4 ppm (Anexo 4).



Esquema 10. Proposta de mecanismo para a formação de TMS-EBX.

3.1.2. TIPS-EBX

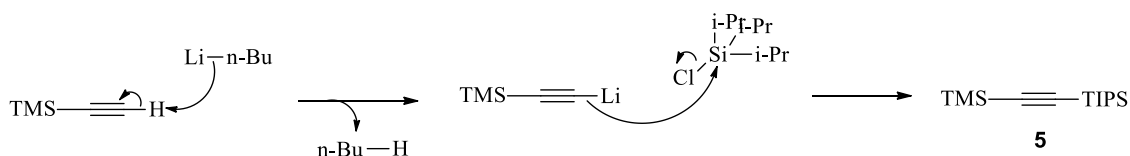
O reagente de iodo hipervalente TIPS-EBX (**4**), foi preparado a partir do ácido 2-iodosobenzóico de maneira análoga a descrita na preparação do TMS-EBX, conforme descrito na literatura (Esquema 11).³⁰ Primeiramente realizou-se uma adição de *n*-BuLi ao reagente trimetilsilil(acetileno), seguido da adição de TIPSCl, fornecendo como produto o Triisopropil(trimetilsilil)etinsilano (**5**) em 76% de rendimento.



Esquema 11. Reação de formação do triisopropil(trimetilsilil)etinsilano.

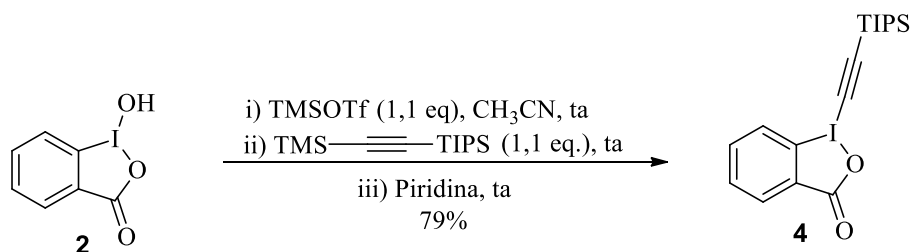
A estrutura deste produto foi confirmada através da comparação dos dados de ¹H- e ¹³C-RMN com os dados da literatura.³⁰ No espectro de ¹H-RMN a principal mudança em relação ao material de partida foi o aparecimento de um multiplete em 1,06 ppm, que foi atribuído aos 21 hidrogênios do grupo TIPS (Anexo 5). No espectro de ¹³C-RMN foi observado o aparecimento de 2 sinais em 11,3 e 18,8 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo TIPS (Anexo 6). O mecanismo proposto para a formação de **5** está ilustrado no Esquema 12. Inicialmente o *n*-BuLi abstrai o próton ácido do trimetilsililacetileno gerando o intermediário litiado. Posteriormente um ataque

do tipo S_N2 do carbono ao átomo de silício do TIPSCl fornece o produto desejado.



Esquema 12. Proposta de mecanismo para a formação do TMS-TIPS.

Na etapa posterior, o TIPS-EBX foi obtido através da reação **2** com TMSOTf e bis(trimetilsilil)acetileno.²⁷ O produto foi obtido em 79% de rendimento (Esquema 13).

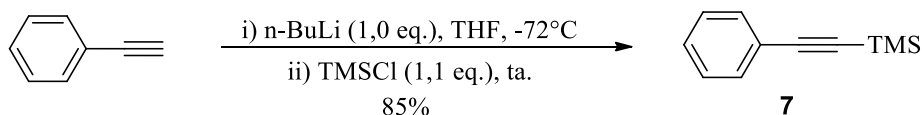


Esquema 13. Preparação de TIPS-EBX.

O mecanismo que explica a formação do TIPS-EBX já foi discutido anteriormente e está ilustrado no Esquema 10. A estrutura do composto foi confirmada através da comparação dos dados de ¹H- e ¹³C-RMN com os dados da literatura.²⁷ No espectro de ¹H-RMN a principal mudança em relação ao material de partida foi o aparecimento de um multiplete em 1,15-1,16 ppm que foi atribuído aos hidrogênios do grupo TIPS (Anexo 7). No espectro de ¹³C-RMN foram observados o aparecimento de sinais em 11,3 e 18,6 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo TIPS, além dos sinais em 64,9 e 114,2 ppm que foram atribuídos aos carbonos da ligação tripla (Anexo 8).

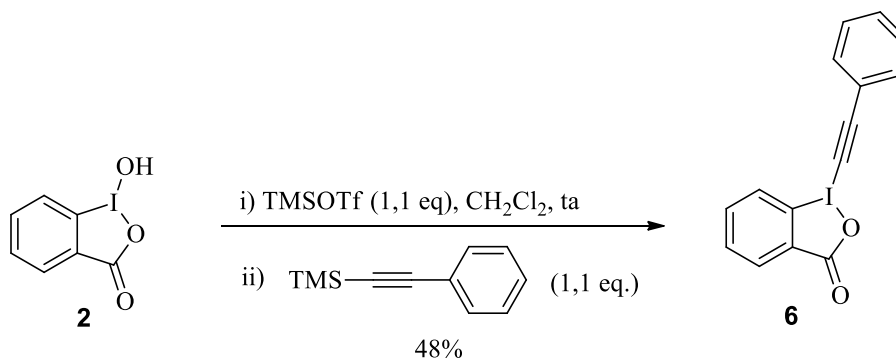
3.1.3. Ph-EBX

O reagente de iodo hipervalente trimetil(feniletinil)silano (Ph-TMS) (**7**) foi preparado a partir do ácido 2-iodosobenzóico de maneira análoga àquela descrita para a preparação do TMS-EBX.³¹ Primeiramente realizou-se uma adição de *n*-BuLi ao fenil(acetileno) seguido da adição de TMSCl, fornecendo como produto o reagente Ph-TMS em 85% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14. Preparação do Ph-TMS.

O mecanismo que explica a formação do Ph-TMS já foi discutido anteriormente e está ilustrado no Esquema 14. Na etapa posterior, o Ph-EBX foi obtido através da reação de **7** com IBA, TMSOTf e bis(trimetilsilil)acetileno.²² O produto foi obtido em 48% de rendimento (Esquema 15).



Esquema 15. Preparação de Ph-EBX.

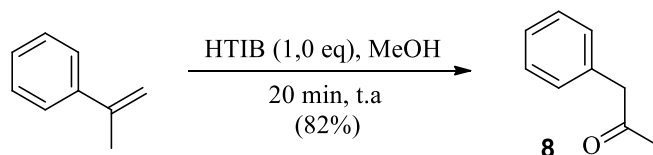
O mecanismo que explica a formação do Ph-EBX já foi discutido anteriormente e está ilustrado no Esquema 12. A estrutura do composto foi confirmada através da comparação dos dados de ¹H- e ¹³C-RMN com os dados da literatura.²² No espectro de ¹H-RMN a principal mudança em relação ao material de partida foi o aparecimento de

sinais entre 7,41-8,44 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos (Anexo 11). No espectro de ^{13}C -RMN foram observados apenas o aparecimento de sinais na região entre 116,4-166,9 ppm que foram atribuídos aos carbonos aromáticos, além dos sinais em 50,3 e 106,7 ppm que foram atribuídos aos carbonos da ligação tripla (Anexo 12).

3.2. Preparação de substratos para alquinilação

3.2.1. 1-Fenil-2-propanona

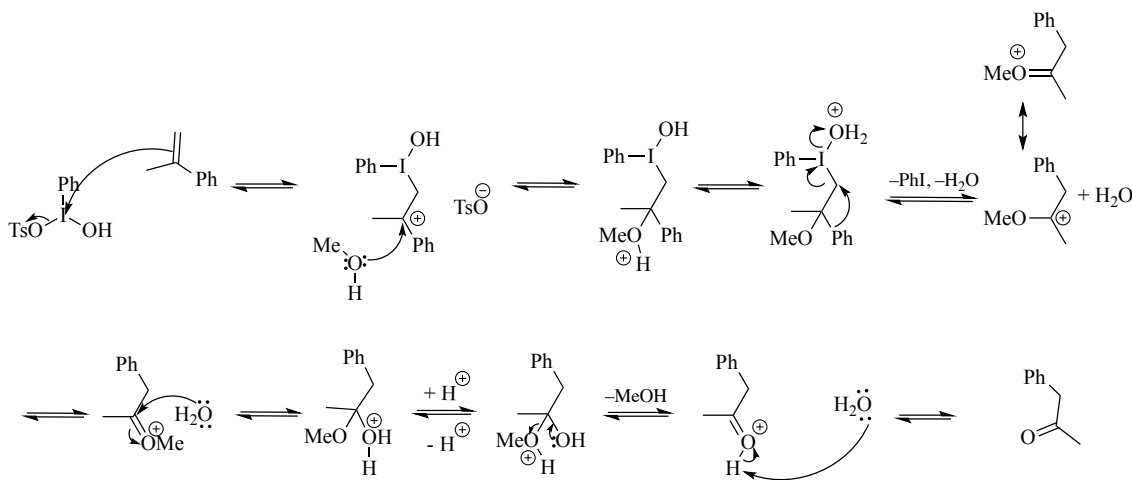
O 1-fenil-2-propanona (**8**) foi preparado a partir de 2-fenil-1-propeno, de acordo com o método descrito na literatura.³² Esta metodologia consiste em uma reação de oxidação com rearranjo do grupo fenilo utilizando hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (HTIB) em 95% de metanol, o produto foi obtido com um rendimento de 82% (Esquema 16).



Esquema 16. Preparação de 1-fenil-2-propanona (**8**).

O mecanismo desta reação é apresentado no Esquema 17. A reação começa com o ataque da ligação dupla do alqueno ao iodo do HTIB formando um carbocátion e o íon tosilato (TsO^-). Em seguida o metanol (MeOH) ataca o carbocátion formando o intermediário com o iodeto carregado. O grupo fenila migra para o átomo de carbono que está deficiente em elétrons devido à saída do iodobenzeno formando-se um carbocátion que está em ressonância com o íon oxônio. O MeOH ataca ao carbocátion formando um acetal que sofre hidrólises acida pela presença do ácido toluenossulfônico, produto ácido formado no meio (TsOH) e, o hemiacetal formado sofre prototropismo

que logo da saída de MeOH e captura do próton pela água em seguida, foi obtida a cetona desejada **8**.



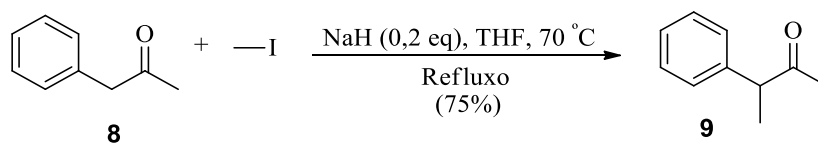
Esquema 17. Mecanismo proposto para a formação de 1-fenil-2-propanona (**8**).

A estrutura final do produto foi confirmada por ^1H - e ^{13}C -RMN e espectros comparados com a literatura.³² No espectro de ^1H -RMN observaram-se sinais na região 2,13 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios do grupo CH_3 , em 3,68 ppm que se atribuiu aos hidrogênios do grupo CH_2 , e na região dos aromáticos entre 7,20 e 7,40 ppm (Anexo 13). O espectro de ^{13}C -RMN revelou sinais em 29,1 ppm, 50,9 ppm correspondente aos carbonos dos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. Os demais sinais referentes aos carbonos aromáticos foram encontrados na região entre 126,9-134,1 ppm e a sinal do carbono da carbonila em 206,2 ppm (Anexo 14).

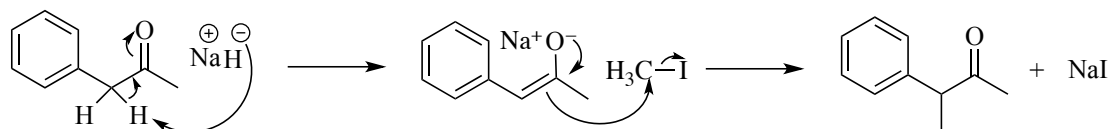
3.2.2. 3-Fenil-2-butanona

O 3-fenil-2-butanona (**9**) foi preparado a partir do substrato preparado anteriormente (**8**) e de acordo com o descrito na literatura.³³ Foi utilizada uma reação de alquilação simples, tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, onde uma base forte (NaH) abstrai um próton a partir da cetona para formar o enolato, que, em seguida, ataca o carbono do halogenoalcano, para finalmente, formar o produto desejado **9** com um rendimento de 75% (Esquemas 18 e

19).



Esquema 18. Preparação de 3-fenil-2-butanona.

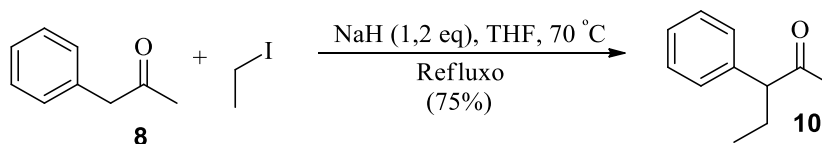


Esquema 19. Proposta do mecanismo para formação do 3-fenil-2-butanona.

A estrutura deste composto foi confirmada comparando-se os espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN com os dados da literatura.³³ Observou-se no espectro RMN de ^1H sinais na região 1,38-1,4 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios da metila (C4), em 2,0 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios do grupo CH_3 (C1), na região entre 3,7-3,8 ppm correspondente ao hidrogênio na cadeia linear e na região dos aromáticos entre 7,2 e 7,4 ppm (Anexo 15). O espectro de ^{13}C -RMN revelou sinais em 17,2 ppm, 28,3 ppm, 53,7 ppm correspondente aos carbonos do grupo CH e os dois CH_3 . O restante dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 127,1-140,5 ppm e um último sinal, do carbono da carbonila em 208,8 ppm (Anexo 16).

3.2.3. 3-Fenil-2-pentanona

O 3-fenil-2-pentanona (**10**) foi obtida através da mesma metodologia apresentada no item anterior (3.2.2)³³, a única diferença no halogenoalcano usado no primeiro caso era iodeto de metila e para este composto utilizou-se iodeto de etila (Esquema 20). O mecanismo proposto para esta reação é análogo ao apresentado no Esquema 19, substituindo-se apenas o iodeto de metila por iodeto de etila.

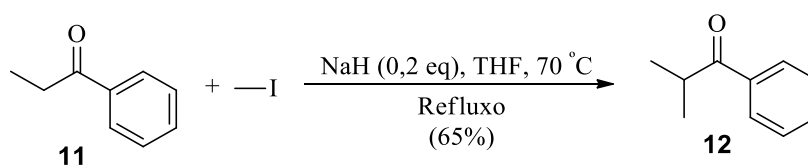


Esquema 20. Preparação de 3-fenil-2-pentanona.

O composto revelou sinais no espectro de ^1H -RMN na região 0,81-0,85 ppm que foi atribuída aos hidrogênios do grupo CH_3 da cadeia ramificada, em 1,7-1,8 ppm que se atribuiu aos hidrogênios do grupo CH_2 , na região entre 2,0-2,1 ppm correspondente aos hidrogênios do CH_3 terminal, na região 3,5-3,54 ppm que corresponde ao hidrogênio da cadeia principal e na região dos aromáticos entre 7,2 e 7,3 ppm (Anexo 17). O espectro de ^{13}C -RMN revelou sinais em 12,0 ppm, 24,9 ppm, 29,0 ppm e 61,5 ppm correspondente aos carbonos dos grupos CH_3 , CH_2 , CH e CH_3 da cadeia linear respectivamente. O restante dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 127,1-139,9 ppm e o sinal do carbono da carbonila em 208,6 ppm (Anexo 18).

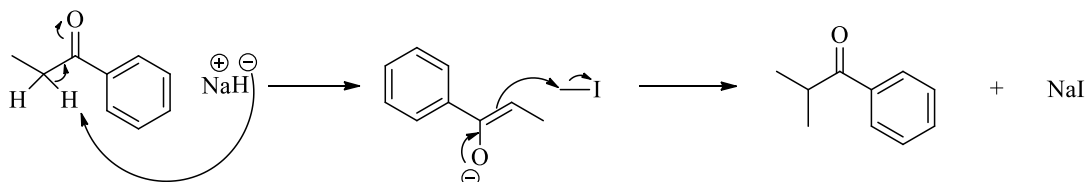
3.2.4. 2-Metil-1-fenil propanona

A preparação do 2-metil-1-fenil propanona (**12**) iniciou-se com a propiofenona (**11**) conforme descrito na literatura.³³ Em analogia à reação apresentada no Esquema 19, uma base forte (NaH) abstrai um próton da cetona gerando um enolato que, em seguida, ataca ao carbono do halogênioalcano e, após a saída do iodeto, leva ao produto desejado. A reação teve um rendimento de 65% (Esquema 21).



Esquema 21. Preparação de 2-metil-1-fenilo propanona.

Para descrever o mecanismo de formação deste substrato seguiu-se o descrito na literatura.³³ Uma reação similar ao de substratos anteriores, com a diferença de que o grupo carbonila da cetona é em outra posição. É uma reação do tipo S_N2 conforme representada no Esquema 22.

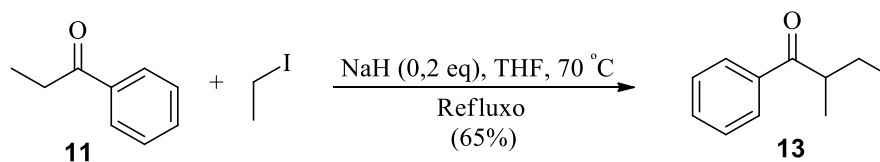


Esquema 22. O mecanismo proposto para a formação de 1-fenil-2-metilpropanona.

Observou-se sinais no espectro ¹H-RMN na região 1,20-1,22 ppm que foi atribuída aos hidrogênios dos grupos CH₃ equivalentes da cadeia, em 3,53-3,58 ppm que se atribuiu ao hidrogênio do grupo CH, e na região dos aromáticos entre 7,3 e 7,9 ppm (Anexo 19). O espectro de ¹³C-RMN revelou sinais em 19,0 ppm, 35,3 ppm, correspondentes aos carbonos dos grupos CH₃ e CH da cadeia linear respectivamente. O restante dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 128,2-136,1 ppm e a sinal do carbono da carbonila em 204,4 ppm (Anexo 20).

3.2.5. 2-Metil-1-fenil-1-butanona

A 2-metil-1-fenil-1-butanona (**13**) foi obtida seguindo a mesma metodologia anterior,³³ com uma única diferença no halogênioalcano utilizado, *i.e.*, iodeto de etila no lugar de iodeto de metila (Esquema 23). O mecanismo proposto para a reação análoga é apresentado no Esquema 22.

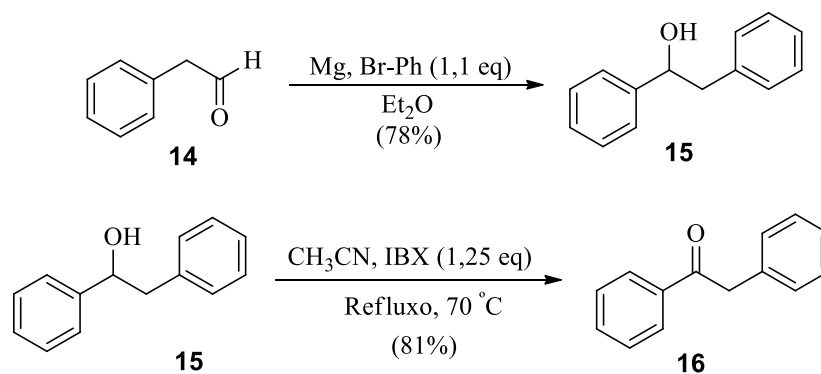


Esquema 23. Preparação de 2-metil-1-fenil-1-butanona.

Encontraram-se sinais no espectro $^1\text{H-RMN}$ na região 0,89-0,94 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios do grupo CH_3 da ramificação, em 1,18-1,25 ppm que se atribuiu aos hidrogênios do grupo CH_3 da cadeia, na região 1,44-1,54 ppm dos dois hidrogênios da ramificação, e em 3,37-3,42 ppm do grupo CH . Na região dos aromáticos entre 7,4 e 7,9 ppm (Anexo 21). O espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ observou-se sinais em 11,7 ppm, 16,7 ppm, 26,5 ppm, 42,0 ppm correspondente aos carbonos dos grupos CH_3 , CH_2 e CH da cadeia linear respectivamente. O restante dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 128,1-136,7 ppm e o sinal do carbono da carbonila em 204,3 ppm (Anexo 22).

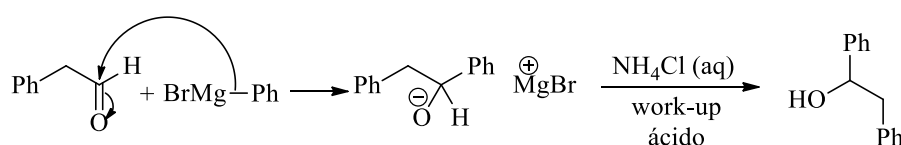
3.2.6. 1,2-Difenil-etanona

Este substrato foi preparado em duas etapas; a primeira etapa colocou-se em contato 2-fenilacetaldeído (**14**) com reagente de Grignard apropriado para se obter o correspondente álcool (etanol 1,2-difenila) (**15**).³⁴ Após **15** colocou-se em presença de um reagente de iodo hipervalente (1-hidróxi-1-oxo-1 λ^5 -benzo[*d*][1,2]iodaoxol-3(1*H*)-ona), conhecido pela sigla IBX na literatura,³⁵ para finalmente obter a cetona **16** com um rendimento de 81% (Esquema 24).

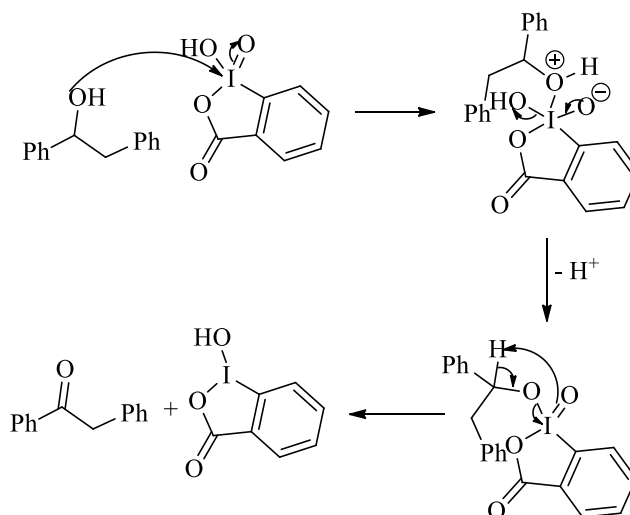


Esquema 24. Preparação do 1,2-difenil-etanona.

O mecanismo proposto para estas reações é, como descrito na literatura^{36,37} e apresentado nos Esquemas 25 e 26.



Esquema 25. Mecanismo proposto de formação do 1,2 difenil etanol.



Esquema 26. Mecanismo proposto de formação da 1,2-difenil etanona.

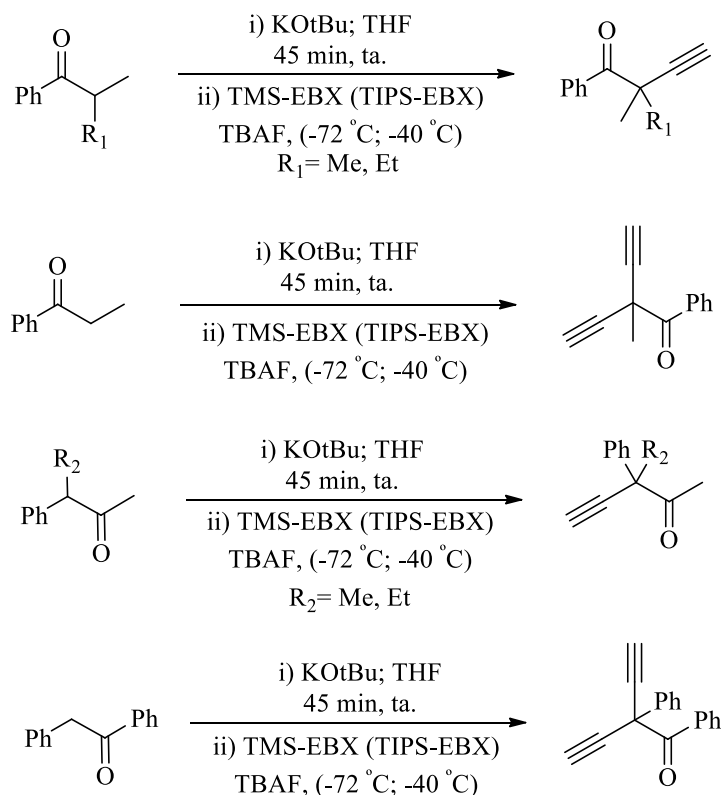
As estruturas destes compostos foram confirmadas comparando os resultados da literatura³⁷ com seus respectivos espectros de ^1H e ^{13}C e, especificamente, neste caso, sendo os dois compostos sólidos, também da comparação dos seus respectivos pontos

de fusão. No espectro de ^1H -RMN observou-se, para o composto **15**, sinais na região 2,95-3,08 ppm que foi atribuída aos hidrogênios do grupo CH_2 da cadeia, em 4,87-4,92 ppm que se atribuiu aos hidrogênios do grupo CH da cadeia e na região dos aromáticos entre 7,18 e 7,36 ppm (Anexo 23). O espectro de ^{13}C -RMN revelou sinais em 46,1 ppm, 75,3 ppm, correspondente aos carbonos dos grupos CH_2 e HC-OH da cadeia linear respectivamente. O restante dos sinais se refere aos carbonos aromáticos entre 125,9 e 143,8 ppm (Anexo 24).

Para a cetona **16** no espectro de ^1H -RMN observou-se sinais na região 4,23 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo CH_2 , o resto dos sinais na região entre 7,27 ppm e 8,02 ppm correspondentes aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos (Anexo 25). No espectro ^{13}C -RMN observou-se sinais na região 45,4 ppm correspondente ao carbono do grupo CH_2 , entre 126,8 ppm e 136,5 ppm correspondentes aos carbonos dos anéis aromáticos e a sinal do carbono da carbonila em 197,9 ppm (Anexo 26).

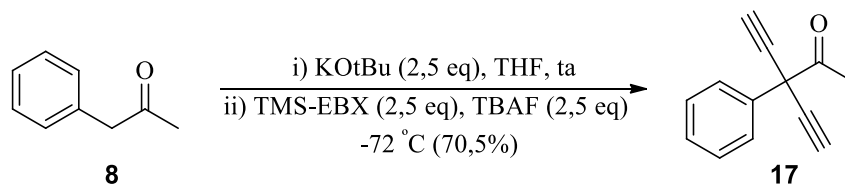
3.3. Reações de alquilação de cetonas

A proposta inicial para este projeto foi baseada na análise das reações de alquilação já realizadas pelo nosso grupo e, a realização das mesmas em diferentes condições reacionais (Esquema 27). Pretendia-se analisar o efeito dos substituintes sobre este tipo de reação assim como em alguns casos, o tipo de reagente de iodo hipervalente. A primeira reação analisada foi desenvolvida por Utaka,²⁸ da qual tomou-se padrões de base pela cromatografia em camada delgada (CCD) e o tempo de reação no início do desenvolvimento do projeto.



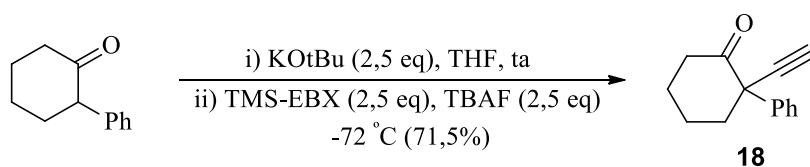
Esquema 27. Reações de alquinição de cetonas não cíclicas feitas neste trabalho.

Para a reação que segue foi possível obter um rendimento de 70% e o produto obtido (**17**) foi identificado por comparação do espectro de ¹H e ¹³C relatado na literatura (Esquema 28)²⁸. Observou-se um sinal no espectro de ¹H-RMN em 2,26 ppm que foi atribuída aos hidrogênios do grupo CH₃ da cadeia, em 2,73 ppm que se atribuiu aos hidrogênios dos grupos CH do grupo acetileno e na região dos aromáticos entre 7,26 e 7,69 ppm (Anexo 27). O espectro de ¹³C-RMN revelou sinais em 24,4 ppm, 53,5 ppm, correspondentes aos carbonos do grupo metila e o carbono quaternário da cadeia, em 75,1 ppm e 79,9 ppm; correspondentes aos carbonos do grupo acetileno, em 126,9 ppm; 128,6 ppm; 128,9 ppm; 135,5 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos e finalmente em 197,5 ppm correspondente ao carbono carbonílico (Anexo 28).



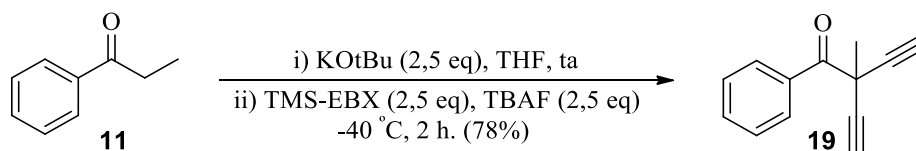
Esquema 28. Preparação de 3-etinil-3-fenilpent-4-in-2-ona.

Seguindo o procedimento estudado pelo nosso grupo para esta reação, se estudou também o comportamento da reação com 2-fenilciclohexanona, que levou ao produto **18** (Esquema 29). A estrutura do produto foi confirmada por comparação dos espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN com os espectros da literatura.³⁵ No espectro de ^1H -RMN a principal mudança foi o desaparecimento do hidrogênio α à carbonila na região de 3,60 ppm e o aparecimento de um singlete em 2,68 ppm referente ao hidrogênio ligado ao grupo acetileno (Anexo 29). No espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento dos sinais em 75,3 e 84,2 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo acetileno, e o deslocamento do sinal referente ao carbono α à carbonila para 55,04 ppm. Isto é coerente, pois após a reação de alquinição torna este carbono quaternário (Anexo 30). O mecanismo proposto para a reação de alquinição foi discutido no Esquema 3.



Esquema 29. Preparação de 2-etil-2-fenil ciclo-hexano-1-ona (**18**).

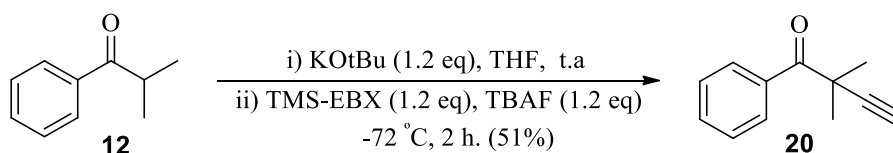
Empregando-se a mesma metodologia, o comportamento das reações foi analisado com diferentes cetonas, *e.g.*, com 1-fenilpropanona (**11**) levando ao produto dialquinilado **19** na presença de 2,5 equiv. de base (Esquema 30).



Esquema 30. Preparação de 2-etinil-2-metil-1-fenilbut-3-in-1-ona (**19**).

Em seguida, o reagente de iodo hipervalente foi substituído pelo TIPS-EBX e observou-se que a reação não ocorre. Este resultado pode ser atribuído ao impedimento estérico do reagente de iodo hipervalente. Como alternativa a temperatura foi alterada de forma a favorecer a formação do produto. Neste caso, correspondendo ao produto de alquinição esperado a partir desta reação, o produto resultante é apresentado no Esquema 30, obteve-se um rendimento de 78%. Reações semelhantes em que é obtido o produto desta reação se pesquisam na literatura, encontrando que o produto não havia sido sintetizado antes. Procedeu-se então fazer a caracterização sendo mostrados os espectros correspondentes na parte experimental (Anexos 31-34). O produto **19** é inédito e foi caracterizado pelas técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e EMAR. No espectro de ^1H -RMN a principal mudança foi o desaparecimento do hidrogênio α da carbonila observando-se um sinal em 1,84 ppm correspondente aos hidrogênios da metila e outra na região 2,52 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo acetileno, o resto dos sinais a partir de 7,26 ppm e até 8,40 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos (Anexo 31). No espectro de ^{13}C -RMN observou-se sinais do carbono quaternário na região de 38,7 ppm e o aparecimento dos sinais em 73,8 e 82,5 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo acetileno. O sinal em 26,5 ppm foi atribuído ao carbono do grupo metila e os sinais em 127,9; 130,6 e 133,4 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos, e finalmente o sinal em 190,6 ppm correspondente ao carbono da carbonila (Anexo 32). No espectro de IV as principais bandas foram encontradas na região $3294\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$ (estiramento Csp-H), $2942\text{-}3033\text{ cm}^{-1}$ (estiramento Csp-Csp) e

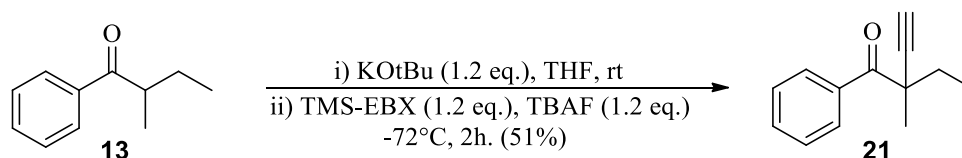
em 1699 cm^{-1} (carbonila de cetona) (Anexo 33). O íon molecular do composto tem o valor calculado no espectro de massas para $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O} + \text{Na}]^+$ de 205,0624 e o valor encontrado foi de 205,0619; o que representa uma variação de 0,0005 m/z (2 ppm) (Anexo 34). Testou-se também com o substrato **12**, conforme reação descrita no Esquema 31. Esta reação foi repetida a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e o produto **20** foi obtido com menor de rendimento quando comparado com a reação nas condições mostradas no Esquema 31.



Esquema 31. Preparação de 2,2-dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ona.

Tentou-se realizar a reação também com TIPS-EBX e nessas condições não se observa formação de produto. Existem dois trabalhos na literatura onde estes produtos foram obtidos em rendimentos de 39% e 72%, respectivamente.^{1,2} A estrutura do produto desta reação foi confirmada pelos espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN comparando com os relatados na literatura.² No espectro de ^1H -RMN a principal mudança foi o desaparecimento do hidrogênio α à carbonila na região de 3,56 ppm que no espectro de **12** aparece como um tripleto de dubleto e o aparecimento de um singleto em 2,52 ppm referente ao hidrogênio ligado ao grupo acetileno, aparecendo na região 1,56 ppm, como um singleto, os hidrogênios dos grupos metila (Anexo 35). No espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento dos sinais em 73,3 e 83,0 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo acetileno. O deslocamento do sinal referente ao carbono α à carbonila para 42,6 ppm, o que é coerente pois após a reação de alquinição este carbono se torna quaternário (Anexo 36).

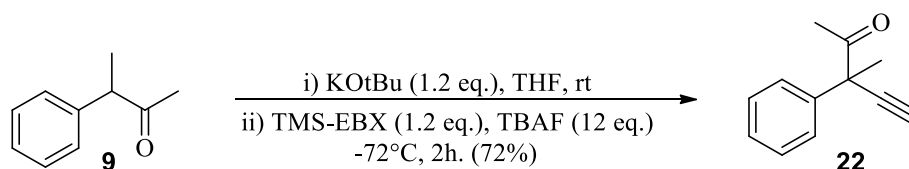
Testou-se a reação com **13**, agora esta cetona com um grupo etila em lugar do grupo metila como na reação do esquema anterior, nas mesmas condições de quantidade de reagentes e de temperatura, observando-se que forma o produto **21** (Esquema 32).



Esquema 32. Preparação de 2-etil-2-metil-1-fenilbut-3-in-1-ona.

Testou-se então a reação variando-se a temperatura (-40°C) e o reagente de iodo hipervalente (TIPS-EBX). O produto **21** foi formado com rendimentos variáveis, fato que pode ser justificado tanto pela estrutura impedida da cetona **13** como, no caso da reação com TIPS-EBX, da estrutura do reagente de iodo hipervalente. O produto **21** não foi descrito na literatura e se procedeu a caracterizar o mesmo pelas técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e EMAR. No espectro de ^1H -RMN encontrou-se que desaparece o sinal de 3,16 ppm corresponde ao próton do carbono quaternário de **13**, agora no espectro do produto aparecendo um sinal na região dos 2,55 ppm correspondente ao próton do carbono terminal da tripla ligação (Anexo 37). No espectro do ^{13}C se corrobora a estrutura com o aparecimento dos sinais dos carbonos da tripla ligação em 74,24 e 86,68 ppm respectivamente (Anexo 38), sendo que no espectro de IV observou-se bandas na região dos $3026\text{-}3429\text{ cm}^{-1}$ (estiramento $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$), $2943\text{-}3003\text{ cm}^{-1}$ (estiramento $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$) e em 1733 cm^{-1} (carbonila de cetona) (Anexo 39). O íon molecular do composto tem o valor calculado no espectro de massas para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O} + \text{Na}]^+$ de 209,2497 e o valor encontrado foi de 205,2531; o que representa uma variação de 0,0034 m/z (Anexo 40).

Com a cetona **9**, agora com a carbonila em posição β respeito ao grupo fenila, e um grupo metila no carbono α ao grupo fenila, testou-se as mesmas condições de reação, obtendo-se também o produto **22** (Esquema 33). Também neste caso variaram-se as condições da mesma forma que na reação anterior, sendo que nas mostradas no esquema obtivesse o melhor rendimento.

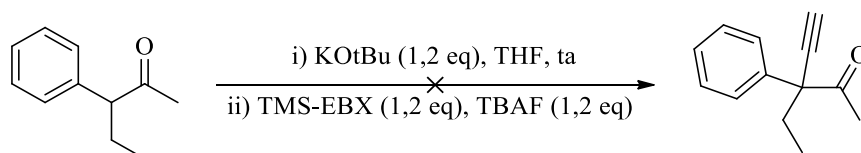


Esquema 33. Preparação de 3-Phenylpent-4-in-2-ona.

O produto **22** também foi caracterizado pelas técnicas RMN de ^1H , ^{13}C , IV e EMAR. A principal mudança no espectro de ^1H -RMN é a desapareição do sinal do próton alifático do carbono quaternário em 3,81ppm e o aparecimento do sinal em 2,66ppm correspondente ao próton do carbono terminal da tripla ligação (Anexo 41), no espectro de ^{13}C -RMN podem se identificar os sinais dos carbonos da tripla ligação na região dos 71,49 e 88,46 ppm (Anexo 42). As bandas no IV em 3066-3290 cm^{-1} características do estiramento $\text{C}_{sp}\text{-H}$, 2922-2961 cm^{-1} do estiramento $\text{C}_{sp}\text{-C}_{sp}$ e em 1733 cm^{-1} corresponde a carbonila de cetona (Anexo 43). O íon molecular do composto tem o valor calculado no espectro de massas para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O} + \text{Na}]^+$ de 195,2218 e o valor encontrado foi de 195,2212; o que representa uma variação de 0,0006 m/z (Anexo 44).

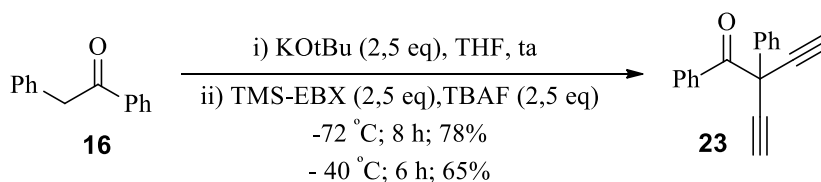
Seguindo os ensaios com estes substratos a reação foi verificada agora substituindo-se o grupo metila por um grupo etila (Esquema 34), sob as mesmas condições de ensaio acima para os outros substratos. A reação não ocorreu em nenhuma das condições empregadas, *i.e.*, -40°C ou -78°C ; TMS-EBX ou TIPS-EBX.

Para TIPS-EBX, a reação foi mantida por mais tempo, e os R_s dos produtos obtidos não correspondem ao produto esperado (Esquema 34). Neste caso, existe um maior impedimento estérico pelo substrato para o ataque da base, o produto cinético é também favorecido. Talvez, movendo-se a base, a reação possa ocorrer, mas como estamos testando para obter uma metodologia onde já o efeito da base foi estudado pelo nosso grupo.²⁸



Esquema 34. Tentativa de preparação de 3-etil-3-fenilpent-4-in-2-ona.

A reação foi testada com o substrato **16** e o produto **23** foi obtido (Esquema 35). Este resultado pode estar relacionado à formação de um enolato mais estabilizado pela ação da conjugação tanto da fenila como da carbonila.

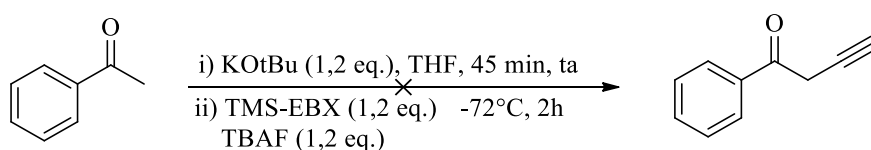


Esquema 35. Preparação de 2-etinil-1,2-fenilbut-3-en-1-ona (**23**).

O produto **23**, mostrado no Esquema 35, é inédito e foi caracterizado pelas técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e EMAR. No espectro de ^1H -RMN a principal mudança foi o desaparecimento dos hidrogênios α da carbonila observando-se um sinal na região 2,80 ppm correspondente aos hidrogênios das triplas (Anexo 45). O restante dos sinais a partir de 7,25 ppm e até 8,06 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos. No espectro de ^{13}C -RMN observou-se sinais do carbono quaternário na região de 51,3 ppm e o aparecimento dos sinais em 76,6 e 80,7 ppm que foram

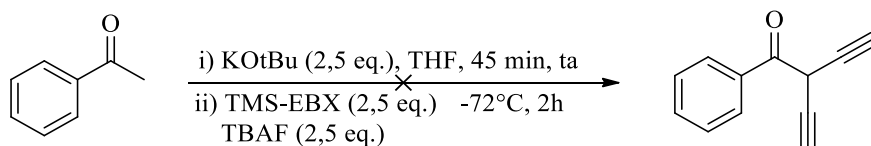
atribuídos aos carbonos do grupo alquino, e as sinais em 126,9; 127,9; 128,4; 129,0; 130,7; 132,9; 133,1 e 136,9 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos, e finalmente o sinal em 190,1 ppm correspondente ao carbono da carbonila (Anexo 46). No espectro de IV as principais bandas foram encontradas na região 3290 cm^{-1} (estiramento $C_{sp}\text{-H}$), $2925\text{-}3029\text{ cm}^{-1}$ (estiramento $C_{sp}\text{-C}_{sp}$) e em 1697 cm^{-1} (carbonila de cetona) (Anexo 47). O íon molecular do composto **23** tem o valor calculado no espectro de massas para $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O} + \text{Na}]^+$ de 267,0780 e o valor encontrado foi de 267,0779; o que representa uma variação de 0,0001 m/z (Anexo 48).

Tendo obtido, usando a metodologia de alquinilação com reagentes de iodo hipervalente, produtos de alquinilação de cetonas diferentes, derivados de acetofenonas, com diferentes substituintes, procedeu-se a analisar nas condições já otimizadas, a sua aplicação, usando agora acetofenona como material de partida, esperando-se chegar a molécula trialquinilada. Em primeiro lugar, a reação foi testada colocando as quantidades necessárias para se obter a acetofenona monoalquinilada, Esquema 36.



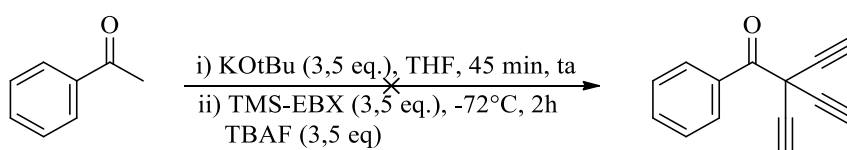
Esquema 36. Teste para monoalquinilação de acetofenona.

A reação foi seguida por CCD, sendo observado nos cromatogramas uma mistura complexa de compostos que não se conseguiu separar no sistema de solventes testados. A mesma reação foi repetida agora, a fim de obter o produto dialquinilado, aumentando as quantidades de reagentes. Esquema 37.



Esquema 37. Teste para dialquinilação de acetofenona.

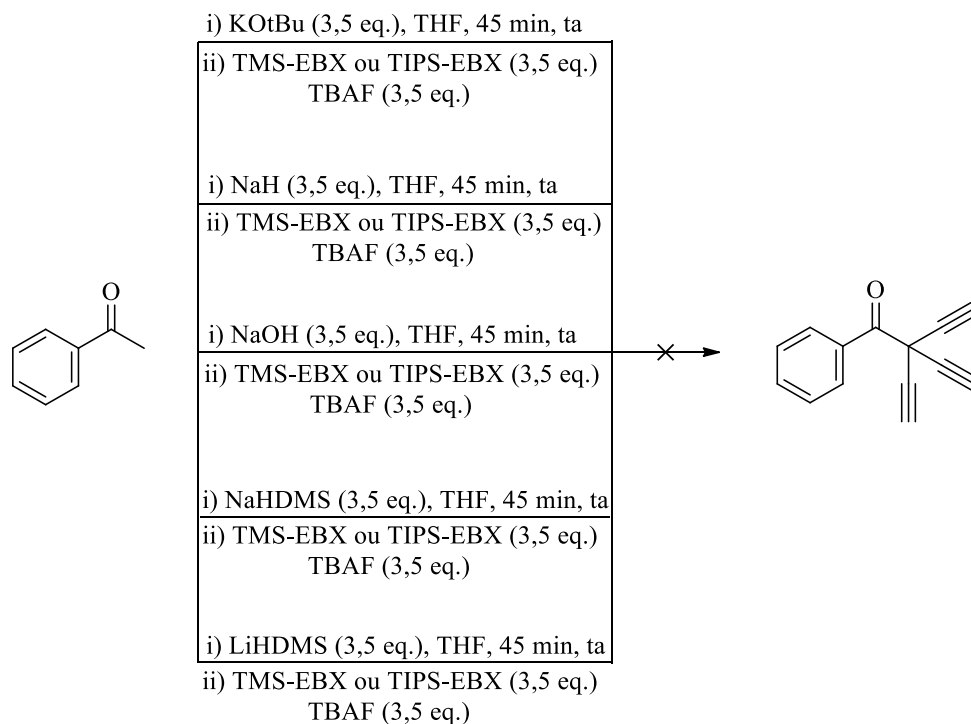
Também neste caso a reação foi seguida por CCD sendo observada uma mistura de compostos que não foi possível isolar. Além disso, agora, a fim de obter a molécula com três ligações triplas, a reação foi repetida com as quantidades de reagentes necessárias para se obter o produto desejado. (Esquema 38).



Esquema 38. Teste para trialquinilação de acetofenona.

Tal como nos casos anteriores, não foi possível isolar composto nenhum da mistura obtida como produto de reação. Visando obter produtos de alquinilação da acetofenona seguindo esta metodologia, procedeu-se variar diferentes parâmetros da reação: base, temperatura, tempo e reagente de iodo hipervalente. Como se pode ver no Esquema 39, com nenhuma das variações feitas foi possível obter produto algum, em todos os casos, se obteve uma mistura complexa na que não foi possível separar nenhum composto.

No esquema acima, são mostradas as mudanças de bases, sob estas condições a reação foi testada em diferentes tempos, a partir de 1 hora de reação até 6 horas, e para as diferentes bases a reação foi realizada também com TIPS-EBX, sendo que em nenhum dos casos foi possível isolar produto algum, pois foi obtida uma mistura complexa de produtos.

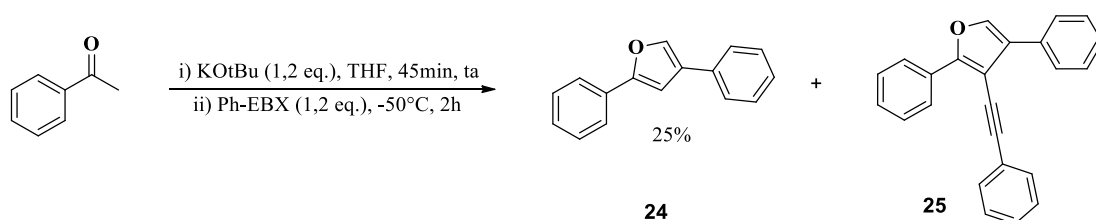


Esquema 39. Diferentes condições na que foi testada a reação de alquinilação com acetofenona.

3.4. Obtenção de furanos na reação de alquinilação

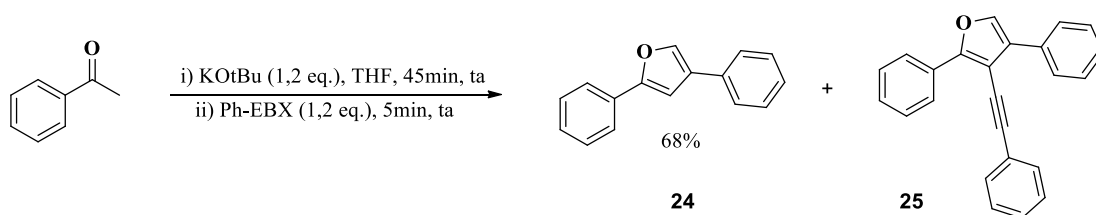
Durante os estudos, o reagente de iodo hipervalente foi substituído por fenil-EBX, uma vez que este reagente permite que a reação de alquinilação seja feita em temperaturas mais altas. A reação então foi testada com acetofenona; a reação foi realizada em duas etapas como nos casos anteriores, manteve-se a primeira etapa com adição da base KOtBu (56,1mg; 0,5 mmol; 1,2 eq), acetofenona (50,2 mg; 0,42 mmol; 1,00 eq) e 3,0 ml de THF, sendo que na segunda etapa elevou-se a temperatura até $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se Ph-EBX (173,2 mg; 0,5 mmol; 1,2 equiv.). A reação foi seguida por CCD e por CG-MS observando-se duas manchas na CCD com boa separação depois de 2 h de reação (Anexo 51). Identificou-se aos 14,7 min um pico com a massa do produto desejado (m/z 220) e aos 16,9 min encontrou-se um pico com relação massa/carga esperada para o produto da dialquinilação (m/z 320). Isto pode ser verificado pelo CG-EM do Anexo 52, sendo que por coluna cromatográfica conseguiu-

se isolar só o pico dos 14,7 min e após as análises de RMN de ^1H e ^{13}C do produto isolado identificou-se o 2,4-difenilfurano, pois os sinais se correspondem com este composto,³⁷ ainda assim pode-se identificar a formação do furano alquinilado na posição 3, que é corroborada pelas fragmentações em massas de baixa resolução (Anexo 51), mas não foi possível realizar o seu isolamento.



Esquema 40. Teste de alquilação da acetofenona com Ph-EBX.

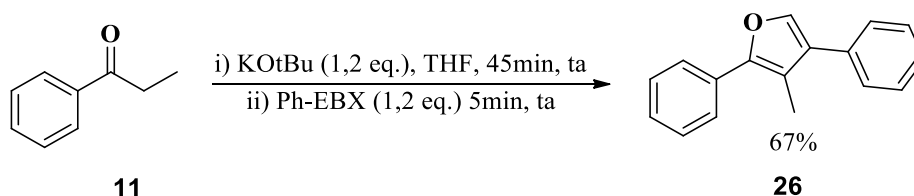
A mesma reação foi repetida sob as mesmas condições, agora variando-se o tempo, encontrando que após 5 min de reação, não ocorre uma variação na formação de produtos e insignificativas variações nos rendimentos, de modo que decidiu-se fazer à temperatura ambiente em busca de melhores rendimentos (Esquema 41).



Esquema 41. Teste de alquilação da acetofenona com Ph-EBX em temperatura ambiente.

Conseguiu-se obter 2,4-difenilfurano (produto **24**) identificando-se por ^1H -RMN os sinais na região dos aromáticos 7,71-7,42 ppm, sendo só distinguível o sinal do hidrogênio ligado ao carbono 1 do furano, mais blindado na região de 6,97 ppm (Anexo 49). No espectro de ^{13}C -RMN se distingue o sinal do carbono ligado ao oxigênio em 154,9 ppm e o resto dos sinais na região dos aromáticos de 103,9-137,9 ppm (Anexo 50). Os espectros foram comparados com os da literatura.³⁷

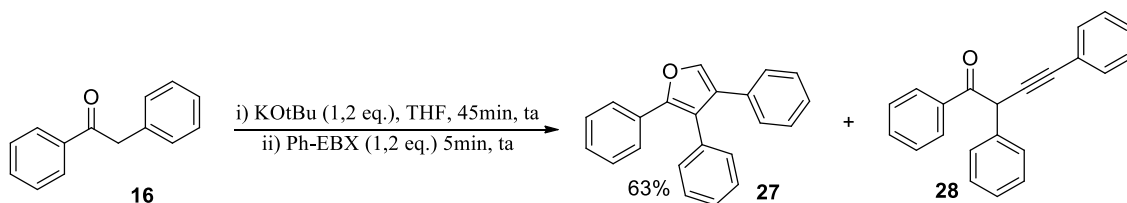
A fim de demonstrar se nas condições desta reação, usando Ph-EBX como reagente de iodo hipervalente, é possível também obter o furano correspondente de acordo com a cetona utilizada, decidiu-se repetir a reação utilizando agora outras cetonas (Esquema 42).



Esquema 42. Teste de alquilação da propiofenona (**11**) com Ph-EBX.

No caso desta reação não foi possível identificar os produtos formados por partir do CG-EM (Anexo 58). O produto **26** foi identificado pelas técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , comparando com a literatura.³⁶ No espectro de ^1H -RMN a principal mudança foi o desaparecimento dos hidrogênios α da carbonila da propiofenona e observou-se o aparecimento de um sinal em 1,90 ppm que foi atribuído aos hidrogênios do grupo metila ligado ao furano, porém agora mais desblindados (Anexo 56). O restante dos sinais a partir de 7,16 ppm e até 7,84 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos. No espectro de ^{13}C -RMN observou-se o sinal do carbono α ao oxigênio do furano na região de 155,7 ppm e o aparecimento de um sinal na região dos alifáticos em 7,55 ppm correspondente ao carbono do grupo metila ligado ao furano, e os sinais em 120,1 até 139,2 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos (Anexo 57).

Agora realizou-se a reação, nas mesmas condições, com o composto **16** que é uma cetona com um maior impedimento estérico (Esquema 43). Esta reação foi seguida por CCD e CG-EM, observando-se também formação de outro produto (que por CG-EM pode que seja um produto de alquilação (**28**)) e do furano correspondente (**27**). (Anexo 62 e 63).



Esquema 43. Teste de alquilação de 1,2 difenil etanona com Ph-EBX.

No caso desta reação também só conseguiu-se isolar o 2,3,4 trifenil furano (**27**), produto que se analisou por ^1H e ^{13}C -RMN comparando com os dados da literatura.³⁸ No espectro de ^1H -RMN encontrou-se dois sinais mais desblindados correspondentes aos hidrogênios mais perto do oxigênio do furano, um singlete em 7,67 ppm correspondente ao carbono α ao oxigênio e um multiplete correspondente aos dois prótons do grupo fenila ligado ao outro carbono α ao oxigênio do furano de 7,96-8,03 ppm (Anexo 60). No espectro do ^{13}C encontrou-se dois sinais mais desblindados correspondentes aos carbonos α ao oxigênio do furano, uma em 153,5 ppm e outra em 137,9 ppm, o resto dos sinais encontram-se na região dos aromáticos de 126,8-136,6 ppm (Anexo 61). Esta metodologia de obtenção de furanos continua sendo desenvolvida pelo nosso grupo com objetivo de otimizar a mesma e conseguir isolar os produtos formados na reação.

4. Conclusões

Tal como descrito anteriormente, foram preparados de maneira eficiente seis substratos: 1-fenil-2-propanona, 3-fenil-2-butanona, 3-fenil-2-pentanona, 3-metil-1-fenilpropanona, 2-metil-1-fenil-1-butanona e 1,2-difeniletanona, e foram testadas reações já conhecidas pelo nosso grupo (Esquemas 27 e 28) com o objetivo de otimizar as condições da reação. Conseguiu-se obter diferentes produtos de alquilação, tanto já descritos na literatura como inéditos, com os substratos preparados e com o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX e Ph-EBX que também foram preparados. Encontrou-se uma nova metodologia de obtenção de furanos substituídos (Esquemas 41, 42 e 43) baseada em resultados preliminares de Ochiai e coautores foi aplicada em três dos substratos testados neste trabalho, obtendo-se tanto produto de alquilação como o furano correspondente em acordo com o material de partida. Pode-se então concluir que a metodologia de alquilação com reagentes de iodo hipervalente é efetiva com cetonas aromáticas não cíclicas e que ainda tem uma ampla gama de aplicações por desenvolver.

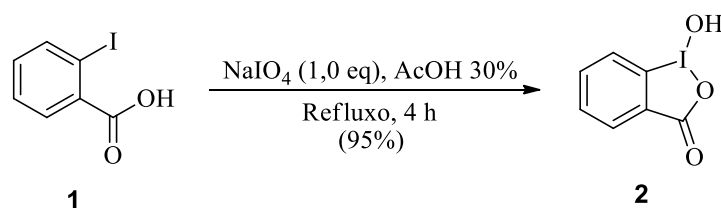
5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

Os solventes utilizados foram previamente tratados antes de ser usados. O tetraidrofurano (THF) foi destilado sob sódio/benzofenona. O diclorometano (CH_2Cl_2), foi destilado sob hidreto de cálcio. Todos os compostos conhecidos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e ponto de fusão para os sólidos. Todos os dados foram comparados com a literatura. Foram realizadas análises adicionais de IV (Infravermelho) e EMAR (Espectro de massas de alta resolução) para todos os compostos inéditos. Os espectros de infravermelho foram realizados em um espectrômetro Perkin-Elmer 1750-FT utilizando pastilhas de KBr (amostras sólidas) ou filme (amostras líquidas). Os espectros de massas de alta resolução foram realizados em um espectrômetro Bruker Daltonics Microtof Eletrospray. 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 ($30\text{ m} \times 0,25\text{ mm} \times 0,25\text{ m}$). 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 *p*-anisaldeido. 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 RMN foram realizadas em um espectrômetro Varian 300 MHz utilizando $\text{DMSO-}d_6$ ou CDCl_3 .

5.2. Preparações

5.2.1. 1-Hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona



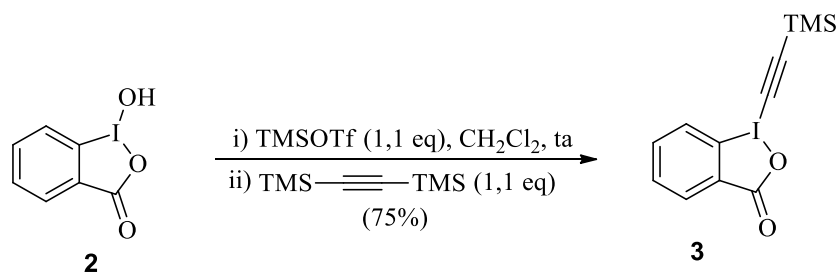
A uma mistura de **1** (19,2 g; 77,2 mmol; 1,00 eq) e NaIO₄ (17,4 g; 81,2 mmol; 1,05 eq) adicionou-se uma solução aquosa 30% (v/v) de AcOH (120 ml). A suspensão resultante foi mantida sob refluxo e agitação vigorosa durante 4 h. A mistura reacional foi então diluída em H₂O destilada fria (400 ml) e mantida sob repouso, protegida da luz, até a mistura atingir a temperatura ambiente. Em seguida realizou-se uma filtração a vácuo e o sólido foi lavado com H₂O fria (3 x 40 ml). O produto **2** (19,3 g; 73,2 mmol; 95%) foi obtido como um sólido branco.

P.F. = 230-234,5 °C (Decomposição); Lit. = 234 °C (Decomposição)²⁹

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,51 (s; 1H); 7,69 (dd; J = 0,7 Hz; 8,3 Hz; 1H); 7,35-7,94 (m; 1H); 7,97-8,0 (m, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 120,9; 126,8; 130,9; 131,6; 131,9; 134,9; 168,3.

5.2.2. 1-[(Trimetilsilil)etininil]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (TMS-EBX).



A uma solução de **2** (3,62 g; 12,9 mmol; 1,00 eq) em CH₂Cl₂ anidro (45 ml)

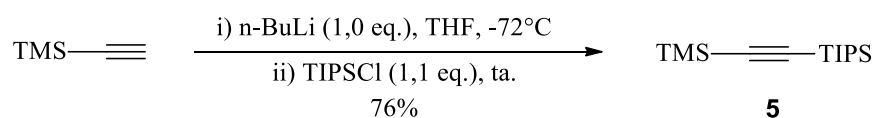
adicionou-se, sob atmosfera de N₂, TfOTMS (2,70 ml; 15,0 mmol; 1,40 eq). A mistura foi mantida sob agitação durante 1 h a ta e, após esse período, adicionou-se bis(trimetilsilil)acetileno (3,60 ml; 15,8 mmol; 1,60 eq) gota a gota. A suspensão resultante foi mantida sob agitação overnight. Ao final da reação foi observado a formação de um precipitado branco e então uma solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada (45 mL) lentamente e a mistura foi mantida sob agitação até a completa solubilização do sólido. O produto foi extraído com CH₂Cl₂ (3x45 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, lavada com solução saturada de NaHCO₃ (100 ml), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização com MeCN, obtendo-se TMS-EBX (3,54 g; 10,3 mmol; 75%) como um sólido branco cristalino.

P.F. = 143-146 °C Lit. = 143-145 °C.¹⁷

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,33 (s; 9H); 7,75-7,80 (m; 2H); 8,19-8,21 (m; 1H); 8,40-8,43 (m, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 64,1; 115,3; 117,1; 126,1; 131,3; 131,5; 132,4; 134,8; 166,4.

5.2.3. Triisopropil((trimetilsilil)etnil)silano



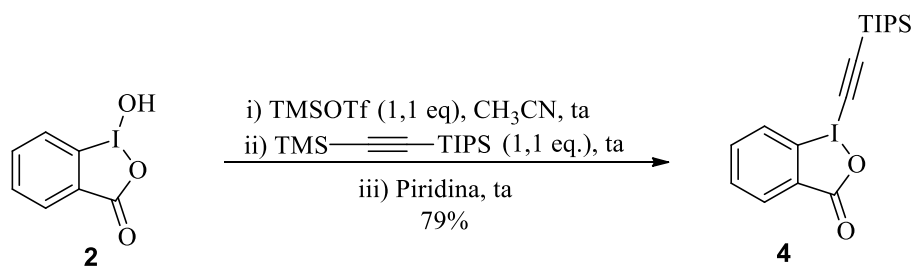
Um balão schlenk foi evacuado e preenchido com N₂ por 3 vezes, em seguida, adicionou-se (trimetilsilil)acetileno (4,60 mL; 32,6 mmol; 1,00 eq.) e THF anidro (50 mL). Resfriou-se a reação à -72 °C e adicionou-se lentamente uma solução de n-BuLi (15,6 mL 2,09 M; 32,6 mmol; 1,00 eq.). A solução foi mantida sob agitação por 30

minutos e, em seguida, adicionou-se lentamente TIPSCl (7,00 mL; 32,6 mmol; 1,00 eq.). Ao término da adição, a solução foi aquecida à temperatura ambiente e foi mantida sob agitação por 18 h. Em seguida foi adicionado uma solução saturada NH₄Cl (50 mL) e o produto foi extraído com Et₂O (3 x 50 mL). As frações foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaCl (100 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por destilação fracionada sob pressão reduzida (137°C a 3,5 mmHg), obtendo-se o produto triisopropil((trimetilsilil)etinizil) silano (**5**)¹⁷ (6,30 g; 24,7 mmol; 76%) como um líquido incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,17 (s; 9H); 1,06 (m; 21H)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 0,27; 11,3; 18,8; 110,4; 116,4.

5.2.4. 1-[(Triisopropilsilil)etinizil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (TIPS-EBX)



A uma solução de **2** (3,49 g; 13,2 mmol; 1,00 eq.) em MeCN anidro (80 mL) adicionou-se, sob atmosfera de N₂ à 0°C, TfOTMS (2,60 mL; 14,2 mmol; 1,10 eq.). A solução foi mantida sob agitação durante 30 minutos a 0°C e, após este período, adicionou-se lentamente tri-isopropilo ((trimetilsilil) etinizil) silano **5** (3,69 g; 14,5mmol; 1,10 eq.). A suspensão resultante foi mantida sob agitação durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se piridina e a solução foi mantida sob agitação por mais 15 min. Ao final da reação a solução foi concentrada, dissolvida em CH₂Cl₂ (60 mL) e lavada com

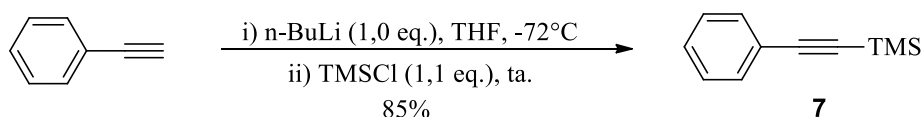
uma solução de HCl 1M (60 ml). Em seguida a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (60 mL) e então as fases orgânicas foram combinadas, lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (100 mL), seca sob MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização (MeCN), obtendo-se o produto **4** (TIPS-EBX) ⁷(4,50 g; 10,5 mmol; 79%) como um sólido branco cristalino.

P.F. = 171-177 °C; Lit. = 162-165 °C.²²

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,15-1,16 (s, 21H); 7,74-7,79 (m, 2H); 8,28-8,31 (m, 1H); 8,41-8,44 (m, 1H)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 11,3; 18,6; 64,9; 114,2; 115,8; 126,3; 131,6; 131,6; 132,5; 134,8; 166,7.

5.2.5. Trimetil(feniletinil)silano



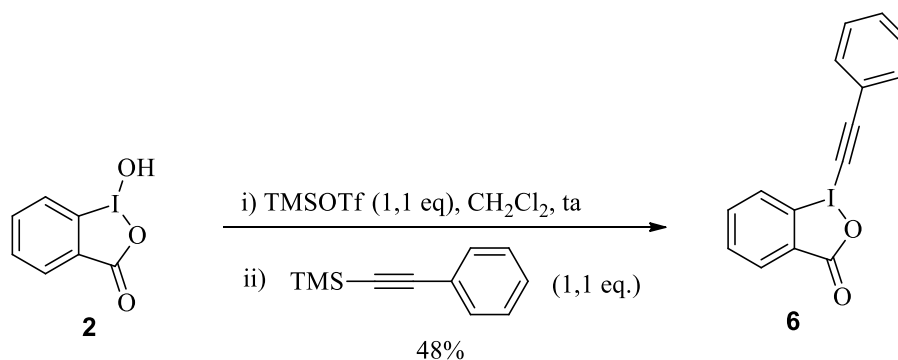
Um balão schlenk foi evacuado e preenchido com N₂ por 3 vez e, em seguida, adicionou-se fenil(acetileno) (2,20 mL; 17,9 mmol; 1,0 eq.) e THF anidro (25 mL). Resfriou-se a reação à -72 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução de n-BuLi (9,50 mL 2,08 M, 19,8 mmol; 1,10 eq.). A solução foi mantida sob agitação por 30 min e, em seguida, adicionou-se lentamente TMSCl (2,50 mL; 20,0 mmol; 1,1 eq.). Em seguida a solução foi aquecida a temperatura ambiente e a solução foi mantida sob agitação por 18 horas. Em seguida foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl (25 mL) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 30 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por destilação fracionada sob pressão reduzida (95 °C a 0,9

mmHg), obtendo-se o produto trimetil (feniletinil) silano (**7**)³¹ (2,73 g; 15,7 mmol; 88%) como um líquido incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,25 (s, 9H); 7,25-7,32 (m, 3H); 7,45-7,48 (m, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 0; 94,1; 105,1; 123,1; 128,2; 128,5; 131,9.

5.2.6. 1-[(fenil)etinil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (Ph-EBX)



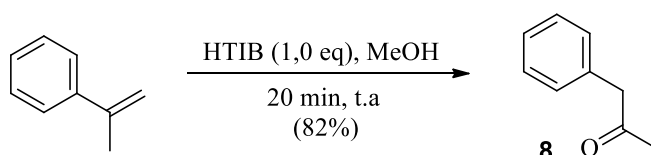
A uma solução de **2** (2,51 g; 9,51 mmol; 1,0 eq.) em CH₂Cl₂ anidro (25 mL) adicionou-se, sob atmosfera de N₂, TfOTMS (1,90 mL; 10,4 mmol; 1,1 eq.). A solução foi mantida sob agitação durante 1 h a temperatura ambiente e, após esse período, adicionou-se lentamente **7** (2,00 mL; 10,4 mmol; 1,10 eq.). A suspensão resultante foi mantida sob agitação durante 6 h. Ao final da reação adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e o precipitado formado foi filtrado. A solução obtida foi lavada com CH₂Cl₂ (30 mL) e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca sob MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi combinado com o sólido filtrado e adicionou-se MeCN (30 mL). A suspensão formada foi mantida sob refluxo por 30 minutos. Em seguida a solução foi filtrada, e o sólido foi lavado com MeCN gelado (10 mL). O produto Ph-EBX (1,59 g; 4,57 mmol; 48%) foi obtido na forma de um sólido branco.

P.F. = 153-156°C (Decomposição); Lit. = 149-153°C (Decomposição)²³

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,51 (m; 3H); 7,59-7,62 (m; 2H); 7,74-7,82 (m; 2H); 8,24-8,28 (m; 1H); 8,41-8,44 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 50,3; 106,7; 116,4; 120,7; 126,5; 128,9; 130,9; 131,6; 131,7; 132,6; 133,0; 135,1; 166,9.

5.2.7. 1-Fenil-2-propanona

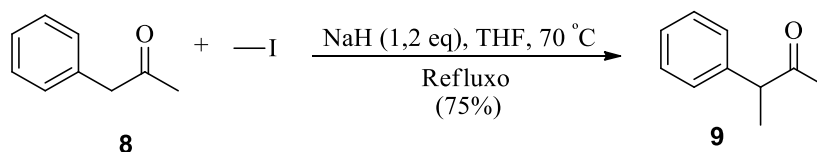


A uma solução de 2-fenil-1-propeno (1,64 g; 10,9 mmol; 1,00 eq) em 45 ml de MeOH, adicionou-se HTIB (3,90 g; 10,0 mmol; 1,00 eq). A mistura foi mantida sob agitação durante 20 min a ta. Ao final da reação a mistura foi concentrada a vácuo observando-se um óleo amarelo com restos de sólido branco. Após adicionou-se CH_2Cl_2 (40 ml) e de H_2O (40 ml). O produto foi extraído com CH_2Cl_2 (3x30 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H_2O (3x30 ml), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão. O produto **8** foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um óleo amarelo ao final da purificação (1,27 g; 9,50 mmol; 82%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,13 (s; 3H); δ 3,68 (s; 2H); 7,2-7,4 (m; 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 29,1; 50,9; 126,9; 128,6; 129,3; 134,1; 206,2.

5.2.8. 3-Fenil-2-butanona



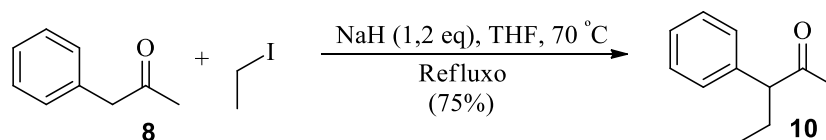
A uma solução de **8** (1,10 g; 8,29 mmol; 1,00 eq.) em THF anidro (15,0 ml)

adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,45 g; 18,7 mmol; 1,2 eq) e CH₃I (1,16 ml). A mistura foi mantida em refluxo 70 °C sob agitação overnight, após esse período a solução se deixou alcançar ta e adicionou-se 10 ml de HCl 1M até a completa dissolução do sólido branco remanente, após adiciono se também NaHCO₃ 10 ml de solução saturada. O produto foi extraído com AcOEt (3x10 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (10 ml), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão. O produto foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um óleo amarelo ao final da purificação (0,92 g; 6,20 mmol; 75%).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (d; J = 7,2 Hz; 3H); δ 2,04 (s; 3H); 3,70-3,78 (q; J = 6,9 Hz; 1H); 7,20-7,40 (m; 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 17,2; 28,3; 53,7; 127,1; 127,8 128,8; 140,5; 208,8.

5.2.9. 3-Fenil-2-pentanona

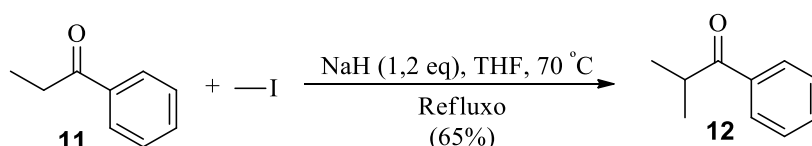


A uma solução de **8** (0,32 g; 2,23 mmol; 1,00 eq.) em THF anidro (5 ml) adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,13 g; 5,80 mmol; 1,20 eq.) e CH₃CH₂I (0,30 ml). A mistura foi mantida em refluxo 70 °C sob agitação overnight, após esse período a solução se deixou alcançar ta e adicionou-se 10 ml de HCl 1M até a completa dissolução do sólido branco. Após adicionou-se também NaHCO₃ (10 ml de solução saturada). O produto foi extraído com AcOEt (3x10 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (10 ml), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão. O produto foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um óleo amarelo ao final da purificação (0,29 g; 1,80 mmol; 75%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (t; $J = 14,7$ Hz; 3H); 1,69-1,76 (m; 2H); 2,0-2,1 (m; 3H); 3,5 (t; $J = 7,42$ Hz; 1H); 7,2-7,3 (m; 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,0; 24,9; 29,0; 61,5; 127,2; 128,2; 128,8; 138,9; 208,6.

5.2.10. 2-Metil-1-fenil propanona

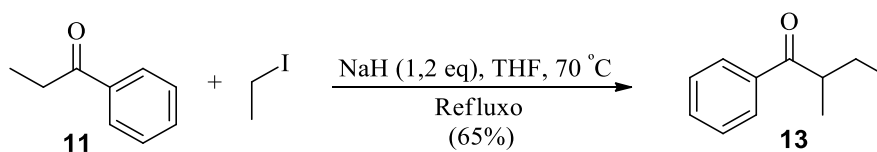


A uma solução de propiofenona (**11**) (4,00 g; 30,0 mmol; 1,00 eq.) em THF anidro (60 ml) adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (1,80 g; 45,0 mmol; 1,20 eq.) e CH_3I (3,8 ml). A mistura foi mantida em refluxo 70°C sob agitação overnight, após esse período a solução se deixou alcançar ta e adicionou-se HCl 1M (20 ml) até a completa dissolução do sólido branco, após adicionou-se também NaHCO_3 (20 ml de solução saturada). O produto foi extraído com AcOEt (3x20 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (20 ml), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão. O produto foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um óleo amarelo ao final da purificação (3,00 g; 20,0 mmol; 65%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,21-1,23 (d; $J = 6,8$ Hz; 6H); 3,51-3,60 (td; $J = 6,8\text{Hz}$; $J = 13,7$ Hz; 1H); 7,27-7,54 (m; 3H); 7,94-7,97 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,4; 35,3; 128,2; 128,5; 132,7; 136,1; 204,4.

5.2.11. 2-Metil-1-fenil-1-butanona

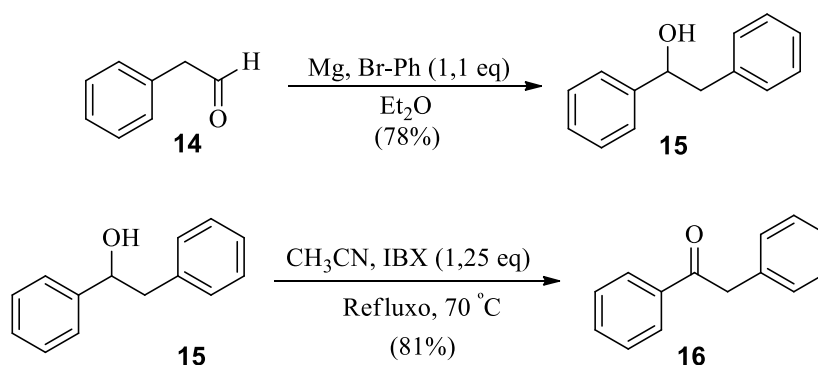


A uma solução de propiofenona (1,37 g; 10,3 mmol; 1,00 eq.) em THF anidro(40 ml) adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,55 g; 22,7 mmol; 1,2 eq.) e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (2,3 ml). A mistura foi mantida em refluxo 70 °C sob agitação overnight, após esse período a solução se deixou alcançar t.a e adicionou-se 20 ml de HCl 1M até a completa dissolução do sólido branco remanente, após adiciono se também NaHCO_3 20 ml de solução saturada. O produto foi extraído com AcOEt (3x20 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavada com solução saturada de NaCl (20 ml), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão. O produto foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um óleo amarelo ao final da purificação (1,1 g; 6,6 mmol; 65%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,94 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 1,18-1,25 (dd; $J = 7,04$ Hz; $J = 13,7$ Hz; 3H); 1,44-1,54 (td; $J = 7,1$ Hz; $J = 10,4$ Hz 2H); 3,37-3,43 (dd; $J = 6,7$ Hz; $J = 13,5$ Hz; 1H); 7,42-7,54 (m; 3H); 7,94-7,97 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 11,7; 16,7; 26,6; 42,0; 128,1; 128,5; 132,7; 136,7; 204,3.

5.2.12. 1,2-Difenil etanona



O substrato é preparado em dois etapas, foi colocado primeiramente em um bolão de reação de duas bocas Mg sólido (0,22 g; 9,13 mmol; 1,10 eq) e (50,0 ml) de Et₂O deixou-se em refluxo até alcançar 40 °C em atmosfera de nitrogênio [N₂(g)], quando a mistura de reação alcançou 40 °C adicionou-se bromobenzeno (1,00 ml; 9,10 mmol, 1,10 eq) e deixou-se em agitação até o consumo total de Mg sólido (≈ 2 h). Depois disso, a mistura deixou-se esfriar a ta e logo se colocou banho de gelo até alcançar 0 °C e adicionou-se **14** (1,00 ml; 8,30 mmol, 1,00 eq). A mistura foi deixada em agitação até o consumo total de **14** (≈ 1,5 h), seguindo a reação por CCD no sistema de solventes Hex/AcOEt 10%, em seguida, adicionou-se 30 ml de NH₄Cl (ácido work-up). O produto foi extraído com AcOEt (3x20 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (30 ml), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão produto **15** foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se de este jeito o álcool como um sólido branco ao final da purificação (1,30 g; 6,60 mmol; 78%).

P.F. = 65-66 °C; Lit. = 66-67 °C.³⁵

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,95 (m; 2H); 2,95-2,08 (dd; J = 5,08 Hz; J = 8,25 Hz; 1H); 7,18-7,36 (m; 10H).

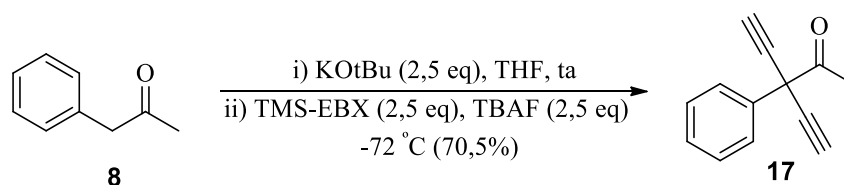
Na segunda etapa, o composto **15** (1,2-difenil etanol) (0,52 g; 2,61 mmol, 1,00 eq) foi feito reagir com e IBX (0,88 g; 3,13 mmol; 1,20 eq) em AcCN como solvente, foi deixada em agitação a 70 °C sob Refluxo seguindo a reação por CCD no sistema de solventes Hex/AcOEt 10%, mostrando que o material de partida é consumido em 3 h de reação. A mistura foi deixada atingir a ta e logo se filtrou, lavou-se depois com AcOEt, em seguida, a fase líquida foi evaporada a pressão reduzida para se obter um sólido branco amarelado que foi redissolvido em DCM e foi então adicionada sílica ao mistura de reação para adicionar à coluna após a remoção de solvente, para não perder produto. Este pó foi adicionado à coluna de purificação no mesmo sistema de solvente que CCD, o produto **16** foi obtido como um sólido branco (0,42 g, 2,10 mmol; 81%).

P.F. = 56-58 °C; Lit. = 60 °C. ³⁵

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,28 (s; 2H); 7,27-7,32 (ddt; J = 10,1 Hz; J = 8,59 Hz; J = 4,48 Hz; 5H); 7,42-7,54 (m; 3H); 7,99-8,02 (dd; J = 8,59 Hz; J = 1,25 Hz; 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 45,4; 126,8; 128,55; 128,59; 128,61; 129,4; 133,1; 134,5; 136,5; 197,9.

5.2.13. 3-Etínil-3-fenilpent-4-in-2-ona



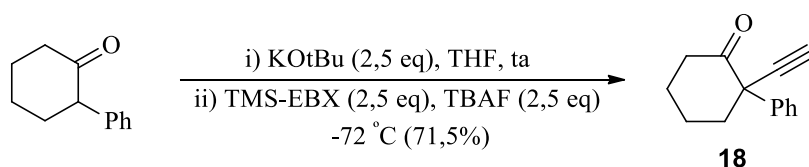
Em um balão de reação de duas bocas, seco, foram colocados sob atmosfera de nitrogênio (N₂); o composto **8** (73,7 mg, 0,50 mmol; 1,00 eq) e THF com 5,0 ml de KOtBu (0,15 g; 0,65 mmol, 2,50 eq) durante 45 minutos deixando-se em agitação à ta. Depois disso colocou-se um banho de gelo e álcool para alcançar temperatura -72 °C e depois adicionou-se TMS-EBX (0,43 g; 1,25 mmol; 2,50 eq) e TBAF (1,25 ml 1M em

THF; 1,25 mmol; 2,50 eq.). A mistura foi deixada em agitação durante 2 h. Após deixou-se alcançar temperatura ambiente e em seguida adicionou-se a mistura sílica gel e, em seguida, rotoevaporar solvente para obter um pó para adicionar na coluna de purificação e perder o mínimo de produto possível. Após purificação por meio de coluna no sistema de solventes Hex/AcOEt 10% obtivesse o produto **17** como um óleo amarelo (69,8 mg; 0,38 mmol; 70,5%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,26 (s; 3H); 2,74 (s; 2H); 7,35-7,41 (m; 3H); 7,67-7,69 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 24,4; 53,5; 75,1; 79,9; 126,9; 128,6; 128,9; 136,5; 197,6.

5.2.14. 2-Etínil-2-fenilcicloexan-1-ona



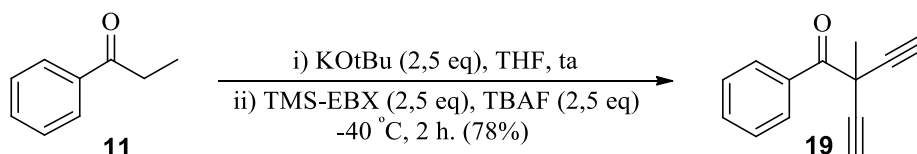
A uma solução de 2-fenil-1-cicloexanona (53,8 mg; 0,31 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) foi adicionado KOtBu (41,3 mg; 0,37 mmol; 1,20 eq) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Resfriou-se a reação a -72 °C e adicionou-se o TMS-EBX (128 mg; 0,37 mmol; 1,20 eq), seguido da adição de TBAF (0,36 ml 1M em THF; 0,36 mmol; 1,20 eq.). A reação foi mantida sob agitação por 2 h. Ao término da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reacional e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica no sistema de solventes Hex/AcOEt 10%, obtendo-se o produto **18** (43,8 mg; 0,22 mmol; 71,5%) como um óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,80-1,91 (m; 2H); 2,15-2,34 (m; 5H); 2,68 (s; 1H);

3,00-3,10 (ddd; J = 6,0 Hz; 11,7 Hz; 13,8 Hz; 1H); 7,26-7,44 (m; 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 22,2; 27,6; 38,9; 40,8; 55,7; 75,3; 84,2; 127,5; 127,6; 128,3; 139,7 e 206,3.

5.2.15. 2-Etínil-2-metil-1-fenilbut-3-in-1-ona



A uma solução de **11** (50,5 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) foi adicionado KOtBu (0,11 g; 0,94 mmol; 2,50 eq) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Resfriou-se a reação a $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se o TMS-EBX (0,32 g; 0,93 mmol; 2,50 eq), seguido da adição de TBAF (0,93 ml 1M em THF; 0,93 mmol; 2,50 eq). A reação foi mantida sob agitação por 2 h. Ao término da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reacional e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica no sistema de solventes Hex/AcOEt 10%, obtendo-se o produto **19** (54,1 mg; 0,22 mmol; 78%) como um óleo amarelo.

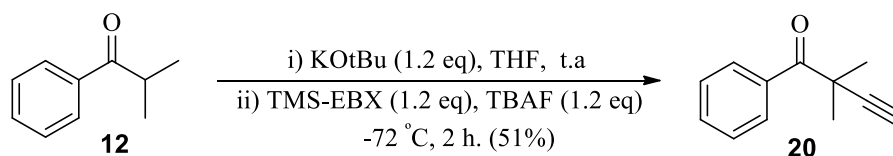
IV (filme, cm^{-1}): 3294, 3002, 2933, 1699, 1597, 1583, 1449, 1229, 1176.

EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O} + \text{Na}]^+$: 205,0624. Encontrado: 205,0619.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,84 (s; 3H); 2,52 (s, 2H); 7,26-7,46 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 7,55-7,61 (tt; J = 6,7 Hz; 1H); 8,37-8,40 (dd; J = 8,44 Hz; J = 1,25 Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 26,6; 38,7; 73,8; 82,5; 127,9; 130,6; 133,4; 190,6.

5.2.16. 2,2-Dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ona

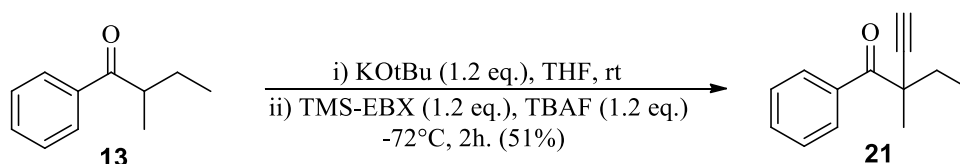


A uma solução de **12** (53,8 mg; 0,36 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) foi adicionado KOtBu (51,3 mg; 0,46 mmol; 1,26 eq.) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Resfriou-se a reação a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se o TMS-EBX (151 mg; 0,44 mmol; 1,21 eq.), seguido da adição de TBAF (0,13 ml 1M em THF; 0,13 mmol; 1,20 eq.). A reação foi mantida sob agitação por 2 h. Ao término da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reacional e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica no sistema de solventes Hex/AcOEt 10%, obtendo-se o produto **20** (32,0 mg; 0,18 mmol; 51%) como um óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,56 (s; 6H); 2,52 (s, 1H); 7,44-7,49 (t; $J = 7,6\text{ Hz}$; 2H); 7,56-7,61 (t; $J = 7,3\text{ Hz}$; 1H); 8,38-8,40 (d; $J = 7,5\text{ Hz}$; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 28,2; 42,6; 73,3; 83,0; 127,8; 130,0; 130,7; 133,2; 199,3.

5.2.17. 2-Ethyl-2-methyl-1-phenylbut-3-yn-1-ona



A uma solução de **13** (50,3 mg, 0,31 mmol, 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) adicionou-se KOtBu (44,8 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq.) sob atmosfera inerte. A solução formada foi agitada durante 45 min. A reação foi resfriada a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se

TMS-EBX (137 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq.), seguido da adição de TBAF (0,4 ml 1 M em THF, 0,4 mmol, 1,2 eq.). A reação foi mantida sob agitação durante 2 h. No final da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reaccional e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna no sistema solvente Hex / AcOEt 5% para dar o produto **21** (29,45 mg, 0,16 mmol, 51%) como um óleo amarelo.

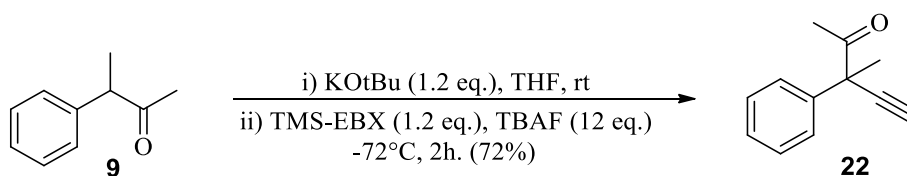
IV (filme, cm^{-1}): 3429, 3026, 2943, 2866, 2167, 1733, 1493, 1181.

HRMS calc. Para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O} + \text{Na}]^+$: 209.2497. Encontrado: 209.2531

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,18-1,33 (m, 3H); 1,55-1,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 5H); 2,52 (s, 1H); 7,45-7,56 (m, 2H); 7,95-7,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,23-8,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 9,1; 22,6; 26,7; 46,4; 74,2; 86,9; 128,22; 128,6; 132,5; 135,6; 199,3.

5.2.18. 3-Phenylpent-4-in-2-ona



A uma solução de **9** (51,4 mg, 0,35 mmol, 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) adicionou-se KOtBu (47,1 mg, 0,42 mmol, 1,2 eq.) sob atmosfera inerte. A solução formada foi agitada durante 45 min. A reação foi resfriada a -72°C e adicionou-se TMS-EBX (145 mg, 0,42 mmol, 1,21 eq.), seguido da adição de TBAF (0,42 ml 1M em THF, 0,42 mmol, 1,20 eq.). A reação foi mantida sob agitação durante 2 h. No final da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reaccional e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna no sistema

solvente Hex / AcOEt 10% para dar o produto **22** (43,0 mg, 0,25 mmol, 72%) como um óleo amarelo.

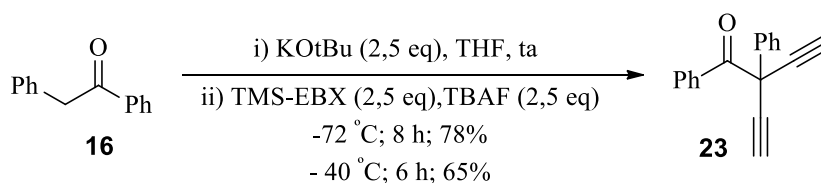
IV (filme, cm^{-1}): 3290, 3066, 2922, 1733, 1601, 1492, 1428, 1266, 1127.

HRMS calc. Para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O} + \text{Na}]^+$: 195.2218. Encontrado: 195.2212.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,66 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,66 (s, 1H); 7,32-7,39 (m, 3H); 7,48-7,51 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 18,6; 25,9; 54,8; 71,5; 88,5; 126,4; 127,5; 128,8; 140,1; 204,3.

5.2.19. 2-Etínil-1,2-fenilbut-3-en-1-ona



Em um balão de reação de duas bocas, seco, foram colocados sob atmosfera de nitrogênio (N_2); o composto **16** (50,4 mg, 0,25 mmol; 1,00 eq) com 3,00 ml THF e KOtBu (71,5 mg; 0,64 mmol, 2,50 eq) durante 45 minutos deixando-se em agitação à ta. Depois disso colocou-se um banho de gelo e álcool para alcançar temperatura $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e depois adicionou-se TMS-EBX (0,22 g; 0,63 mmol; 2,50 eq) e TBAF (0,64 ml 1M em THF; 0,64 mmol; 2,50 eq.). A mistura foi deixada em agitação durante 2 h. Após deixou-se alcançar temperatura ambiente e em seguida adicionou-se a mistura sílica gel e, em seguida, rotoevaporar solvente para obter um pó para adicionar na coluna de purificação e perder o mínimo de produto possível. Após purificação por meio de coluna no sistema de solventes Hex/AcOEt 10% obtivesse o produto **23** como um sólido amarelo (49,9 mg; 0,20 mmol; 78%).

Ponto de fusão: $50\text{-}52\text{ }^\circ\text{C}$.

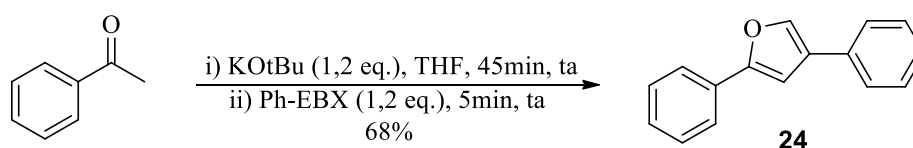
IV (filme, cm^{-1}): 3290, 3029, 2925, 1697, 1490, 1183.

EMAR calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O} + \text{Na}]^+$: 267,0780. Encontrado: 267,0779.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,80 (s; 2H); 7,31-7,48 (m, 5H); 7,68-7,71 (dd; $J = 8,28$ Hz; $J = 1,3$; 2H); 8,03-8,06 (dd; $J = 8,3$ Hz; $J = 1,05$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 51,3; 76,6; 80,7; 126,9; 127,9; 128,4; 129,0; 130,7; 132,9; 133,1; 136,9; 190,1.

5.2.20. 2,4-Difenilfurano



A uma solução de acetofenona (50,2 mg; 0,42 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) foi adicionado KOtBu (56,1mg; 0,5 mmol; 1,2 eq) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Depois desse tempo adicionou-se o Ph-EBX (173,2mg; 0,5 mmol; 1,2 eq). A reação foi mantida sob agitação por 5 min. Ao término da reação, adicionou-se na mistura de reação 10 ml de água destilada e foi realizada extração com acetato de etila (3x5 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secou-se sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e o solvente foi eliminado à pressão reduzida até obter um óleo amarelo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica em Hexano como fase móvel, obtendo-se o produto **24** (62,9 mg; 0,29 mmol; 68%) como um sólido amarelo.

IV (filme, cm^{-1}): 3081, 3026, 1605, 1555, 1481, 1452, 1074, 1449, 852, 747.

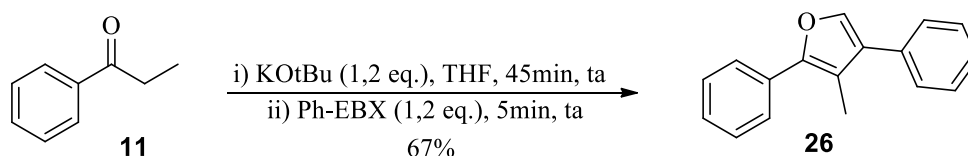
EMAR calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}]^+$: 221,0954. Encontrado: 221,0966.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,71-7,76 (m; 3H); 7,53-7,56 (m, 2H); 7,26-

7,42(m; 6H); 6,97 (s; 1H)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,9; 137,9; 132,4; 130,7; 128,8; 128,7; 128,4; 127,6; 127,1; 125,8; 123,9; 103,9.

5.2.21. 3-Metil-2,4-difenilfurano

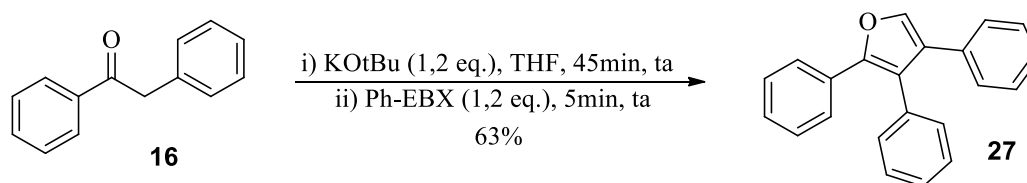


A uma solução de **11** (50,1 mg; 0,37 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (3,00 ml) foi adicionado KOtBu (49,6 mg; 0,44 mmol; 1,2 eq) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Depois desse tempo adicionou-se o Ph-EBX (154,1 mg; 0,44 mmol; 1,2 eq). A reação foi mantida sob agitação por 5 min. Ao término da reação, adicionou-se na mistura de reação 10 ml de água destilada e foi realizada extração com acetato de etila (3x5 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secou-se sobre MgSO_4 anidro, se filtrou e eliminou solvente em rotavapor em vácuo até obter um óleo amarelo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica em Hexano como fase móvel, obtendo-se o produto **26** (58,6 mg; 0,25 mmol; 67%) como um óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,78-7,83 (m; 2H); 7,15-7,53 (m, 9H); 1,91 (s; 3H)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155,7; 139,2; 138,8; 131,5; 129,7; 129,6; 129,2; 129,0; 127,5; 127,1; 126,5; 126,3; 120,0; 7,6.

5.2.22. 2,3,4-Trifenilfurano



A uma solução de **16** (10,3 mg; 0,05 mmol; 1,00 eq) em THF anidro (1,5 ml) foi adicionado KOtBu (7,1 mg; 0,06 mmol; 1,2 eq) sob atmosfera inerte. A solução formada foi mantida sob agitação durante 45 min. Depois desse tempo adicionou-se o Ph-EBX (21,8 mg; 0,06 mmol; 1,2 eq). A reação foi mantida sob agitação por 5 min. Ao término da reação, adicionou-se na mistura de reação 3 ml de água destilada e foi realizada extração com acetato de etila (3x2 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secou-se sobre MgSO₄ anidro, se filtrou e eliminou solvente em rotavapor em vácuo até obter um óleo amarelo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica em Hexano como fase móvel, obtendo-se o produto **27** (9,5 mg; 0,03 mmol; 63%) como um óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,96-8,03 (m; 2H); 7,53 (s, 1H); 7,26-7,53 (m; 13H)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153,7; 137,9; 136,6; 134,5; 133,1; 132,8; 131,9; 129,9; 129,4; 128,9; 128,7; 128,3; 127,9; 127,4; 126,9.

6. Referências

- (1) Amemiya, R.; Fujii, A.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686* (1–2), 94–100.
- (2) Arisawa, M.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2209–2211.
- (3) Shi, W.; Liu, C.; Yu, Z.; Lei, A. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**, No. 23, 2342–2344.
- (4) Molander, G. A.; Traister, K. M. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5052–5055.
- (5) Suárez, A.; Fu, G. C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (27), 3580–3582.
- (6) Sun, C. L.; Shi, Z. *J. Chem. Rev.* **2014**, *114* (18), 9219–9280.
- (7) Nicolal, S.; Erard, S.; González, D. F.; Waser, J. *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 384–387.
- (8) Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12* (1), 88–91.
- (9) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 3328–3435.
- (10) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, No. 16, 2086.
- (11) Zhdankin, V. V. *Arkivoc.* 2009, pp 1–62.
- (12) Quideau, S.; Wirth, T. *Tetrahedron* **2010**, *66* (31), 5737–5738.
- (13) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 11849–11851.
- (14) Wirth, T. *Angewandte Chemie - International Edition.* 2005, pp 3656–3665.
- (15) Waser, J. In *Topics in Current Chemistry*; 2015; Vol. 373, pp 187–222.
- (16) Moteki, S. A.; Usui, A.; Selvakumar, S.; Zhang, T.; Maruoka, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (41), 11060–11064.
- (17) Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (31), 8876–8878.
- (18) Fernández González, D.; Brand, J. P.; Mondière, R.; Waser, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (8), 1631–1639.
- (19) Gonzalez, D. F.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (31), 9457–9461.
- (20) Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (11), 4165.
- (21) Wang, Z.; Li, X.; Huang, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (52), 14219–14223.

- (22) Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (19), 6547–6551.
- (23) Bouma, M. J.; Olofsson, B. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (45), 14242–14245.
- (24) Beringer, F. M.; Galton, S. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (6), 1930–1934.
- (25) Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fuji, K.; Shiro, M.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (26), 8281–8283.
- (26) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Crittall, C. M.; Stang, P. J.; Williamson, B. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (12), 3912–3915.
- (27) Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (40), 7304–7307.
- (28) Utaka, A.; Cavalcanti, L. N.; Silva, L. F. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (29), 3810.
- (29) Kraszkievicz, L.; Skulski, L. *Arkivoc* **2003**, *2003* (6), 120–125.
- (30) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *2* (c), 10938–10939.
- (31) Freeburger, M. E.; Spialter, L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (3), 652–657.
- (32) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (32), 6159–6163.
- (33) Koppes, M. J. C. M.; Beentjes, P. C. J.; Cerfontain, H. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **2010**, *107* (4), 313–324.
- (34) Blakemore, P. R.; Marsden, S. P.; Vater, H. D. *Org. Lett.* **2006**, *8* (4), 773–776.
- (35) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (7), 1524–1552.
- (36) Harris, C. M.; Cleary, J. J.; Harris, T. M. **1974**, *39* (1), 72–77.
- (37) Spina, R.; Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (12), 3817–3821.
- (38) Padwa, A.; Akiba, M.; Chou, C. S.; Cohen, L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (2), 183–191.

Súmula Curricular

I. DADOS PESSOAIS

Nome: Héctor Acosta Pérez

Local e data de nascimento: San Antonio de los Baños, La Habana, Cuba.

II. EDUCAÇÃO

- 09/2015-atual Mestrado em Química
Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP)
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.
Projeto: Reações de alquilação eletrofílica de cetonas promovidas por reagentes de iodo hipervalente.
Bolsista CNPq
- 09/2008-07/2013 Licenciatura em Radioquímica
Instituto Superior de Ciências e Tecnologías Nucleares (InSTEC)
Universidade da Habana, Cuba.
- 09/2011-05/2013 Estágio de Iniciação Científica
Centro de Isótopos (CENTIS)
Instituto Superior de Ciências e Tecnologías Nucleares (InSTEC)

III. FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Nada a declarar.

IV. ATIVIDADES ACADÊMICAS

IV.I Estágios de monitoria acadêmica realizados no Instituto de Química – USP

a) Disciplina: Química Orgânica Experimental, Curso de graduação: Química

Período: Segundo semestre de 2016

Supervisor: Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito e o Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos

b) Disciplina: Reatividade dos Compostos Orgânicos, Curso de graduação: Engenharia Química-PQI

Período: Primeiro semestre de 2017

Supervisor: Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos

V. PUBLICAÇÕES

V. I. Artigos completos publicados em periódicos

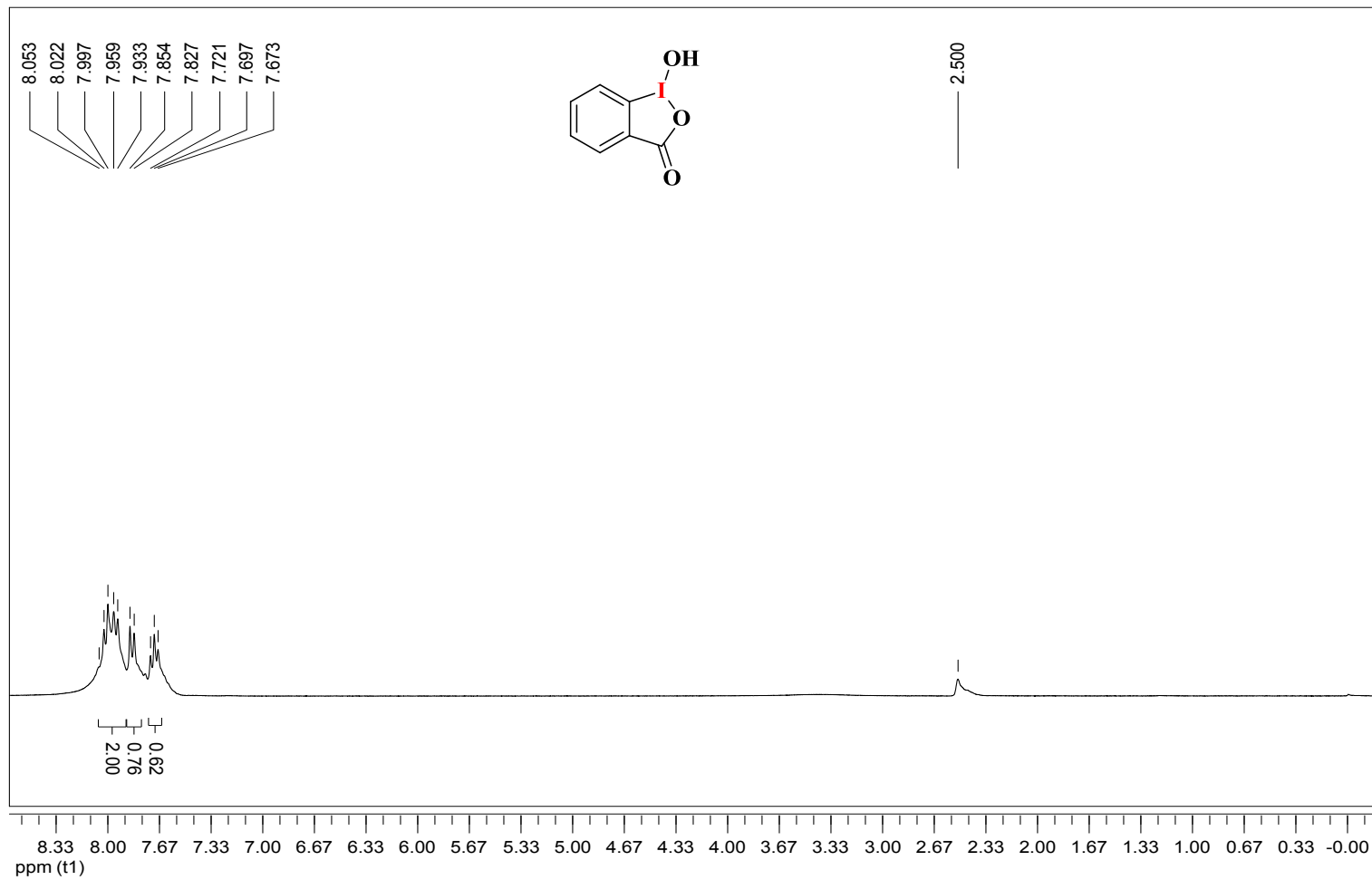
Nada a declarar

V. II. Trabalhos publicados em anais de congressos (resumos)

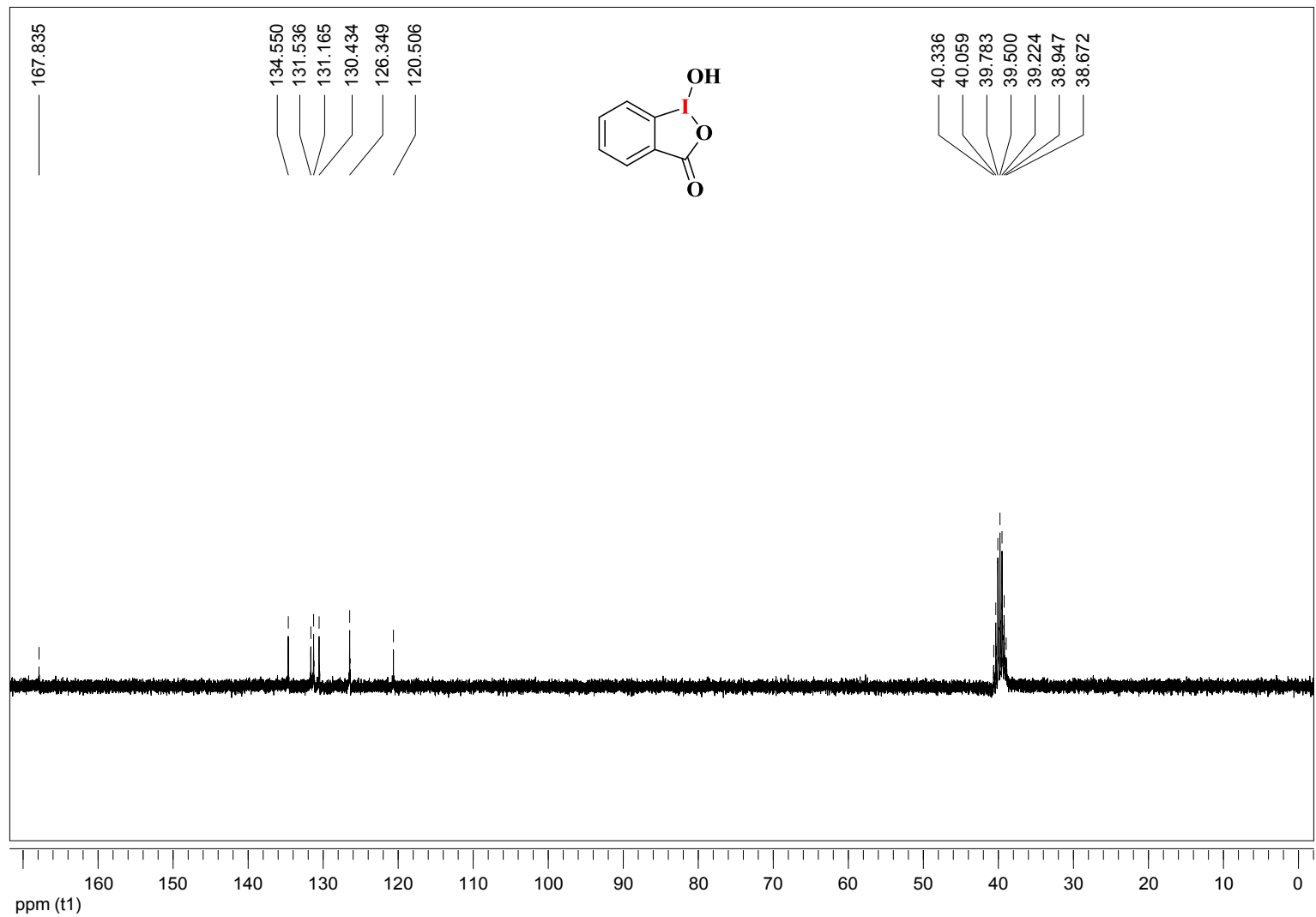
Nada a declarar

VI. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

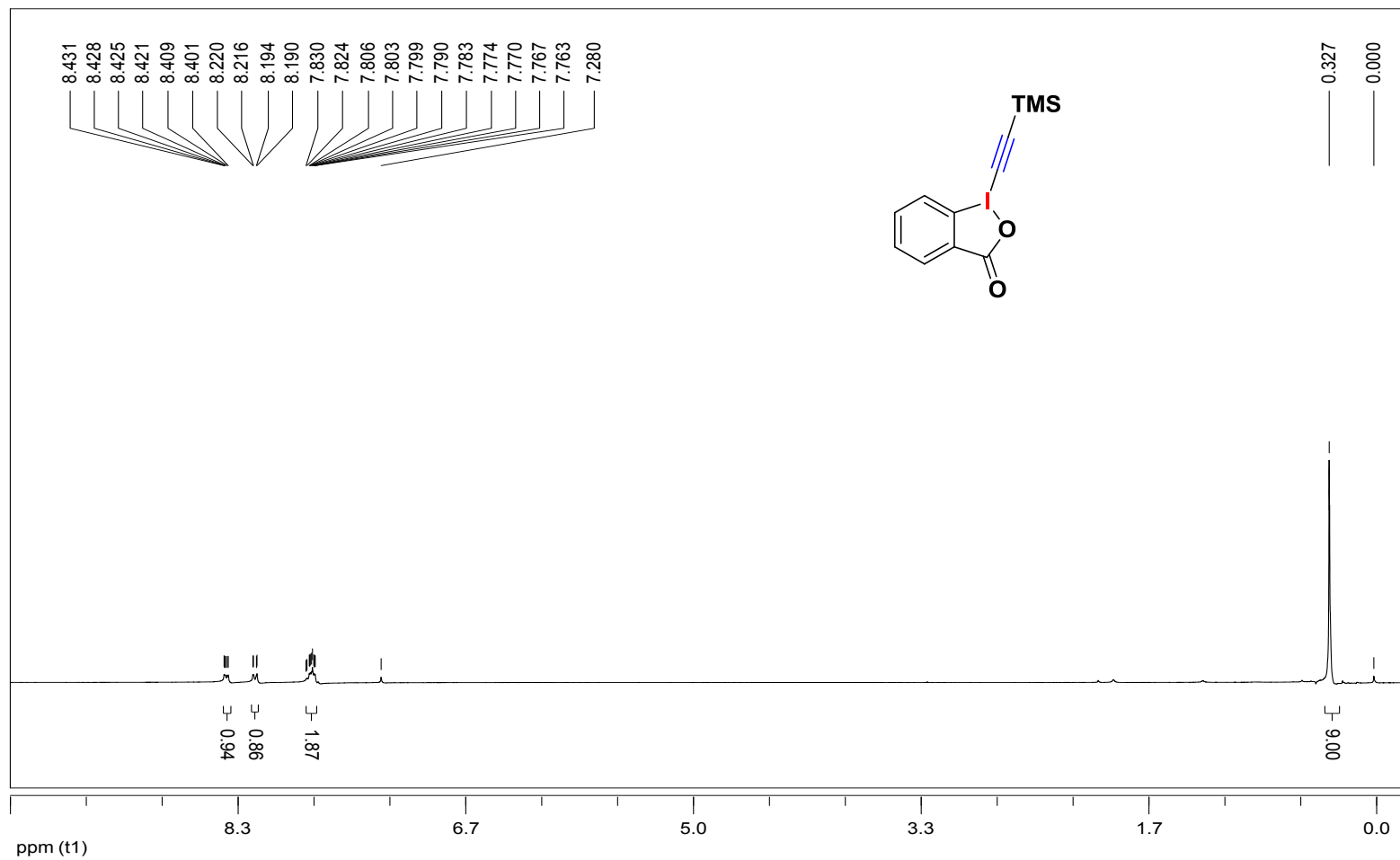
Nada a declarar



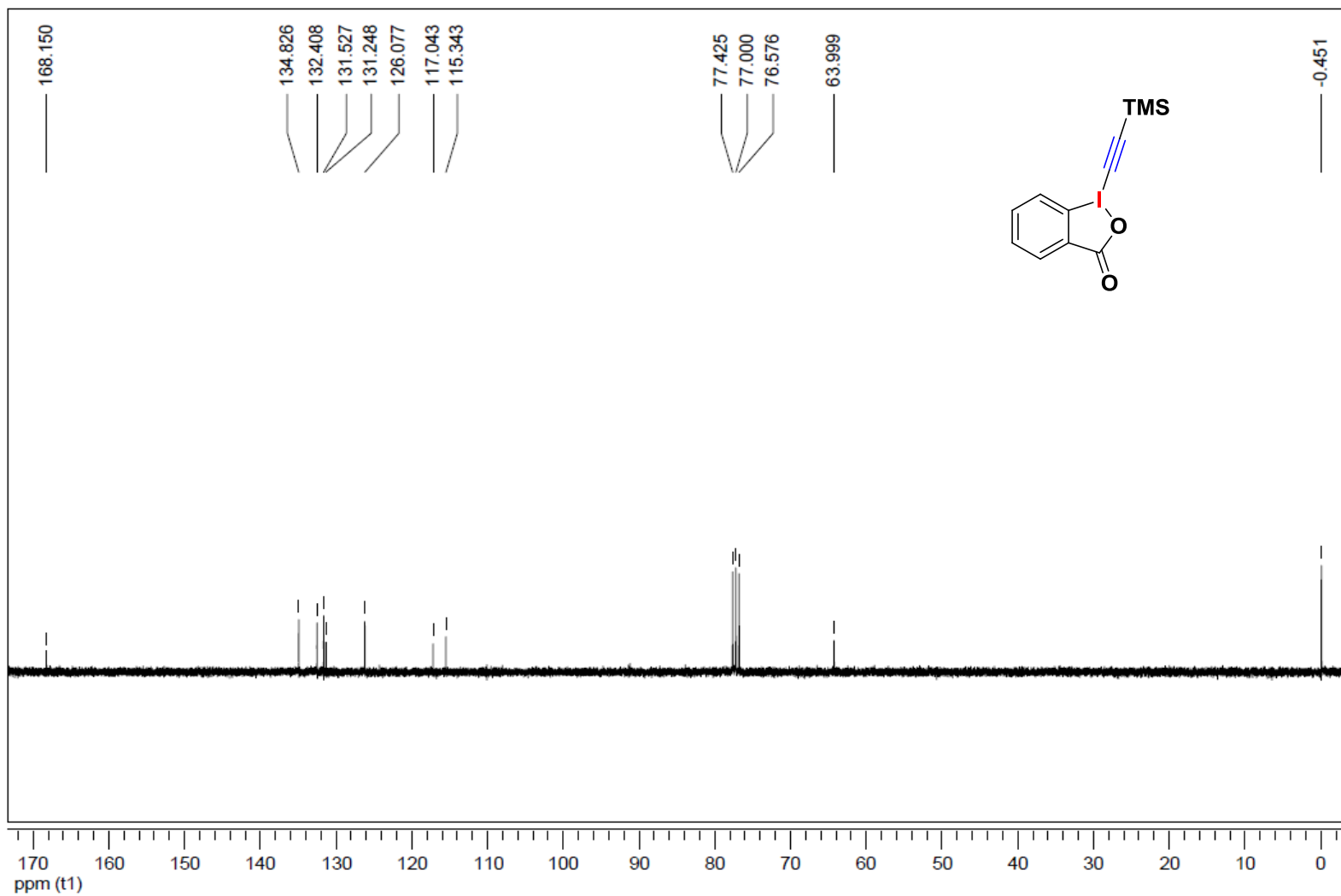
Anexo 1. Espectro de ¹H-RMN de do IBA (2) (DMSO-d₆, 300 MHz)



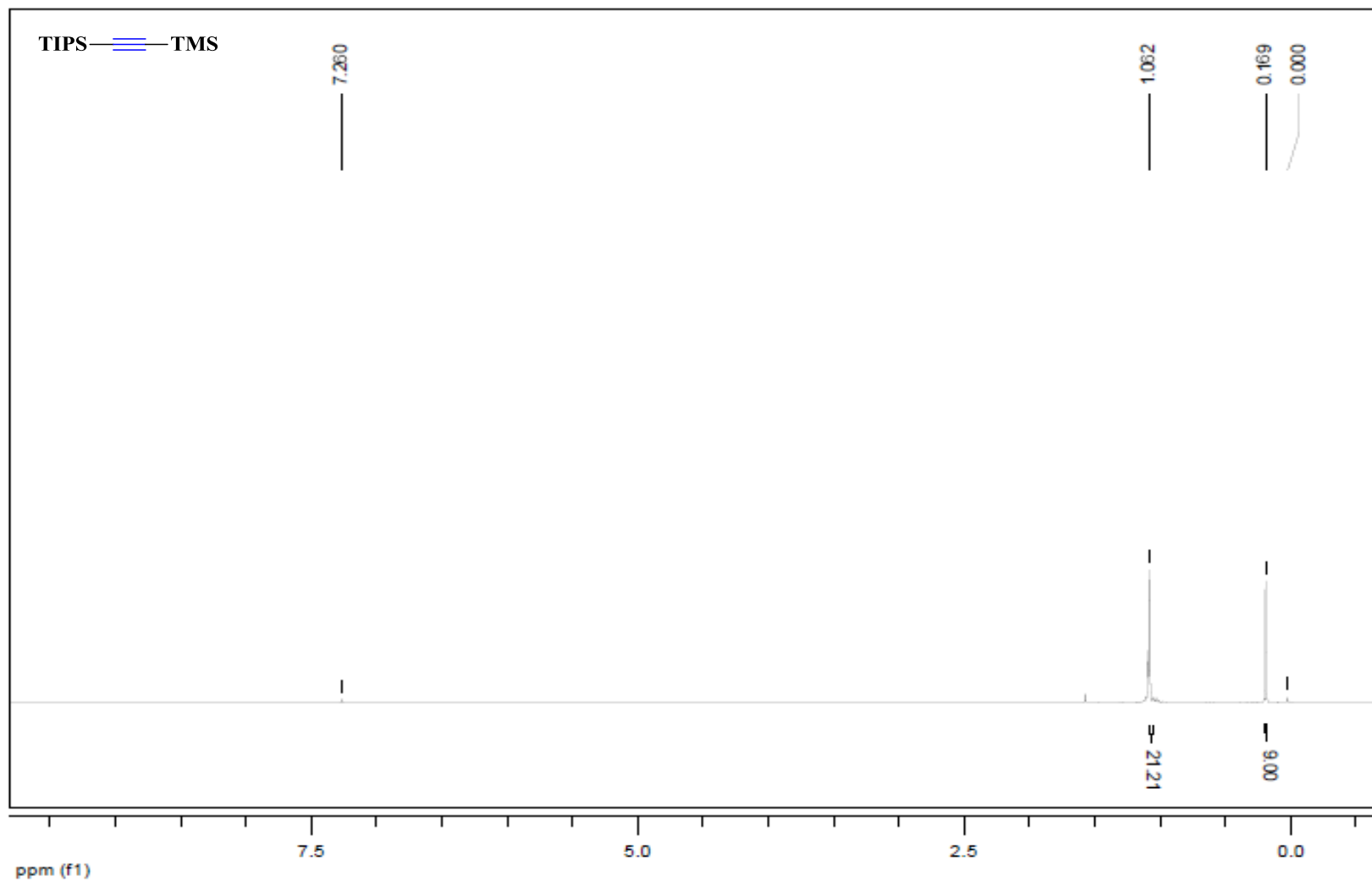
Anexo 2. Espectro de ^{13}C -RMN do IBA (2) (DMSO-d_6 , 75 MHz)



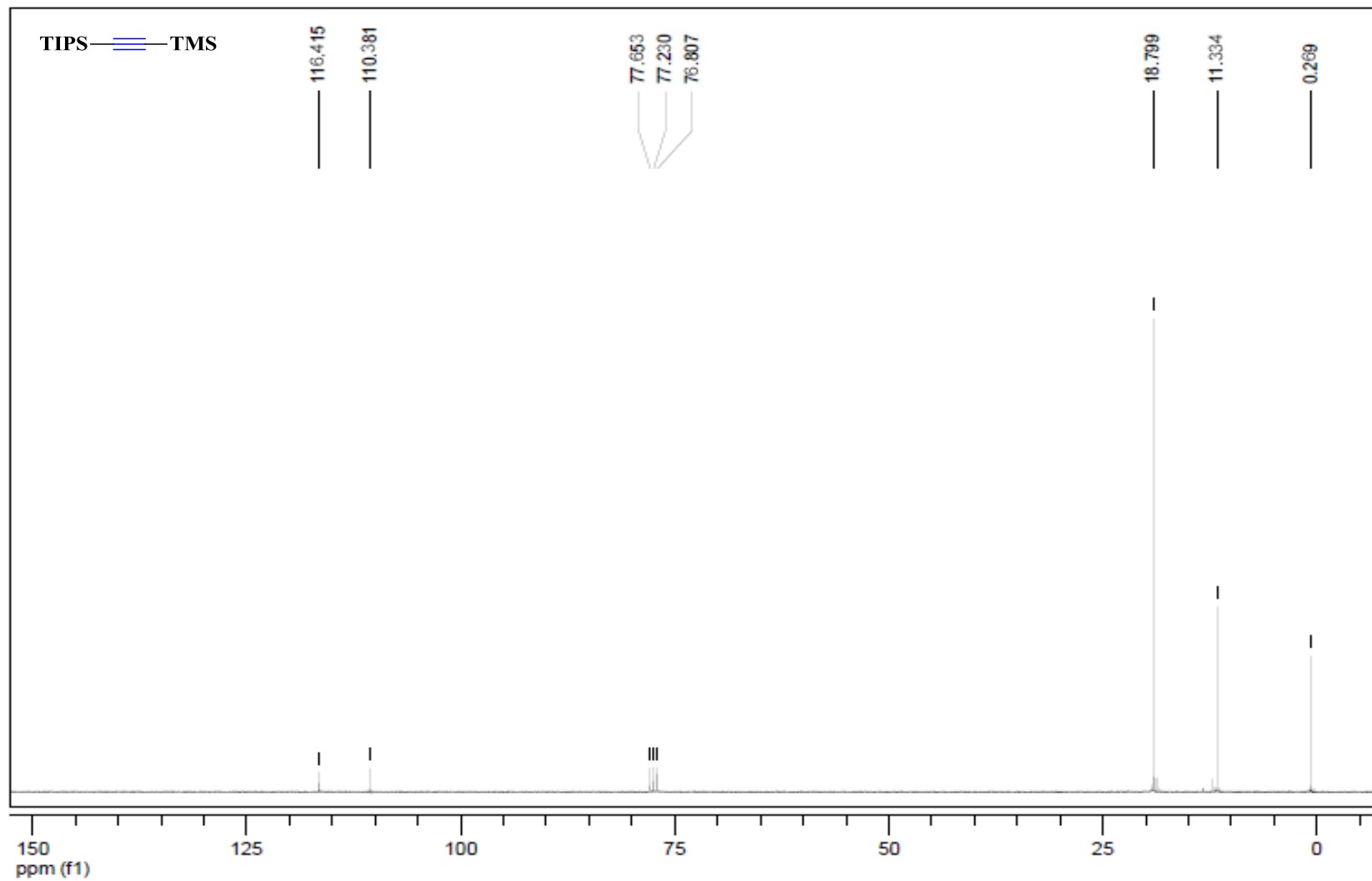
Anexo 3. Espectro de ¹H-RMN do TMS-EBX (3) (CDCl₃, 300 MHz)



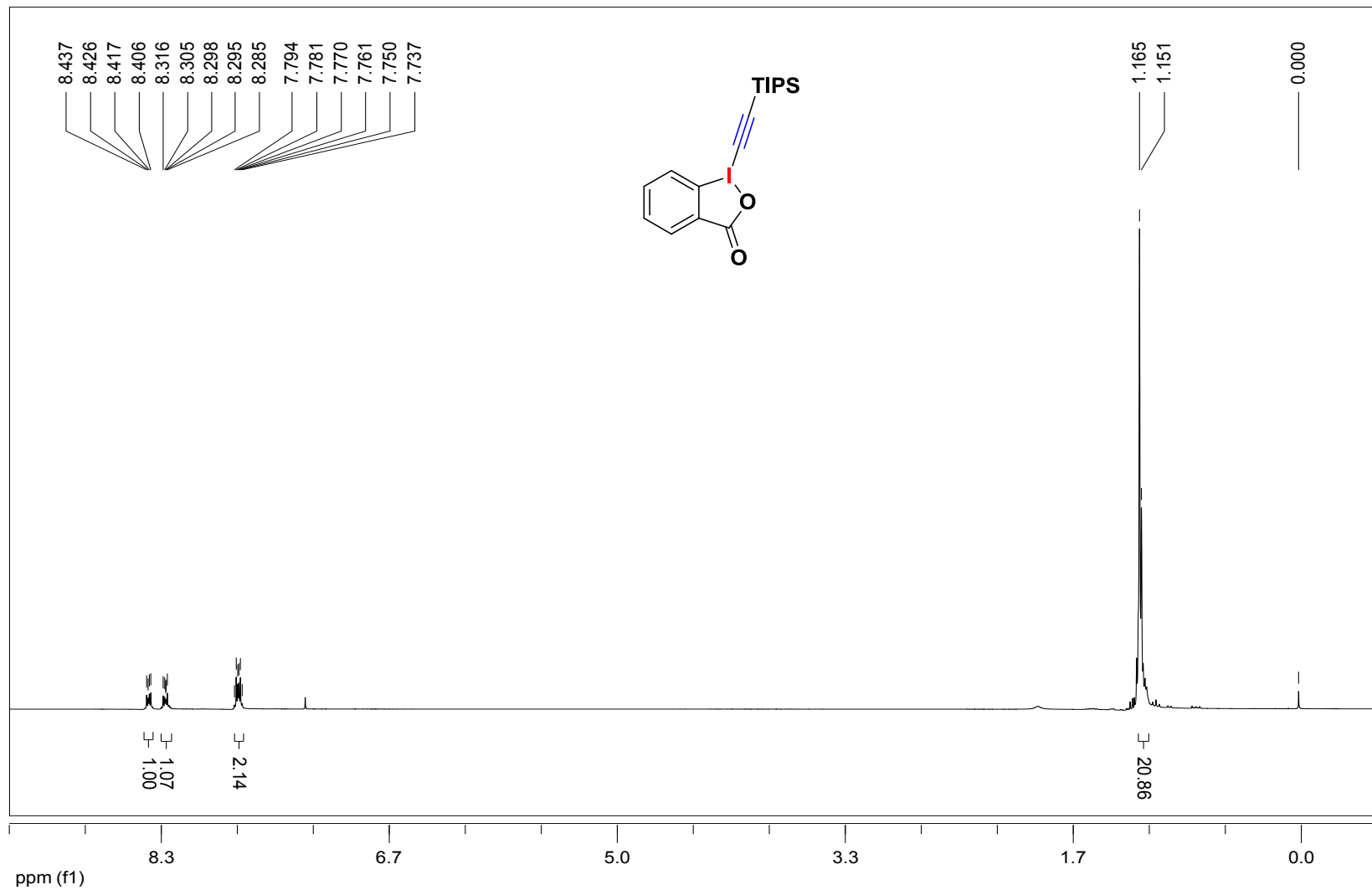
Anexo 4. Espectro de ^{13}C -RMN do TMS-EBX (3) (CDCl_3 , 75 MHz)



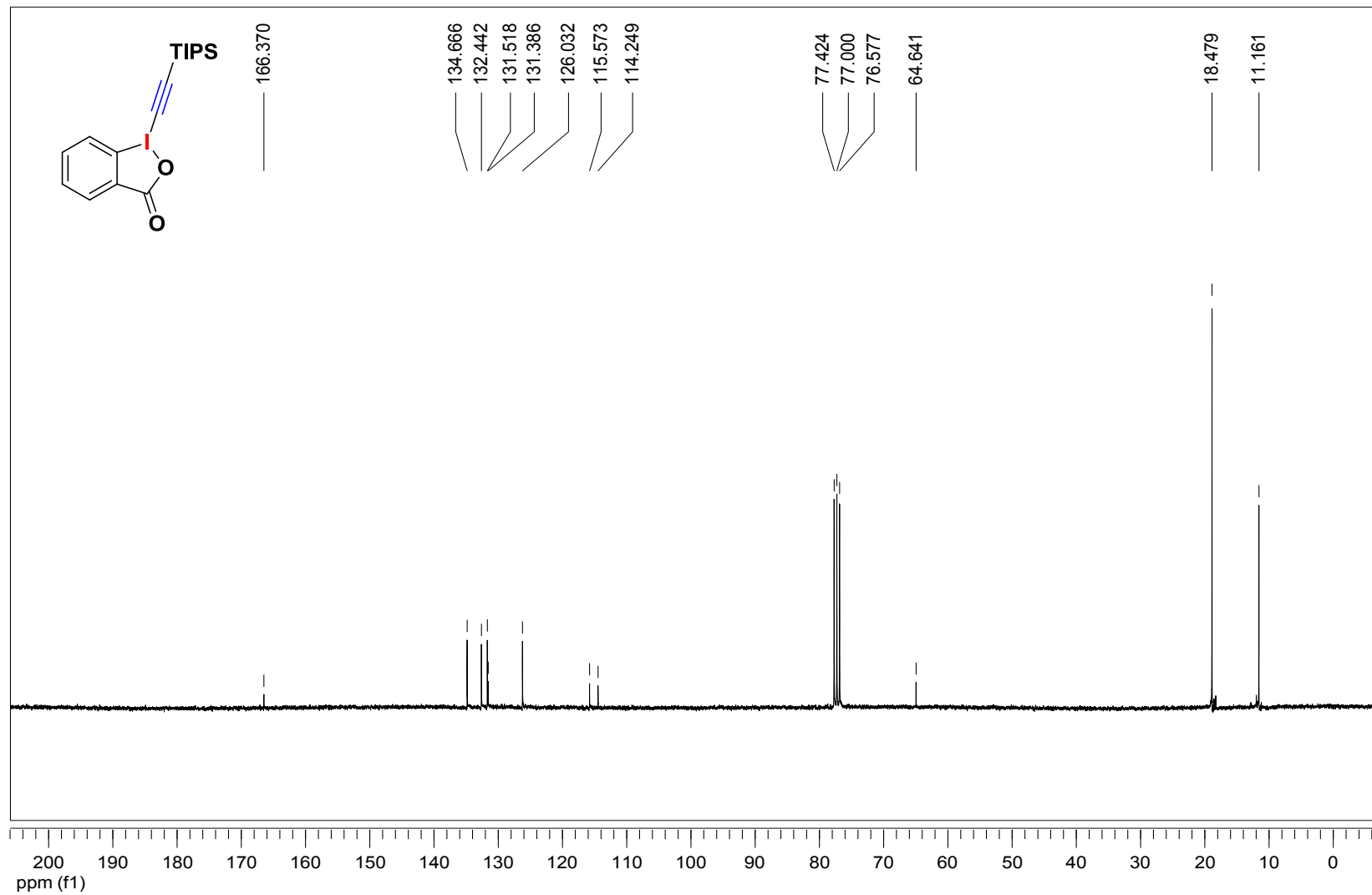
Anexo 5. Espectro de ¹H-RMN do TIPS-TMS (5) (CDCl₃, 300 MHz)



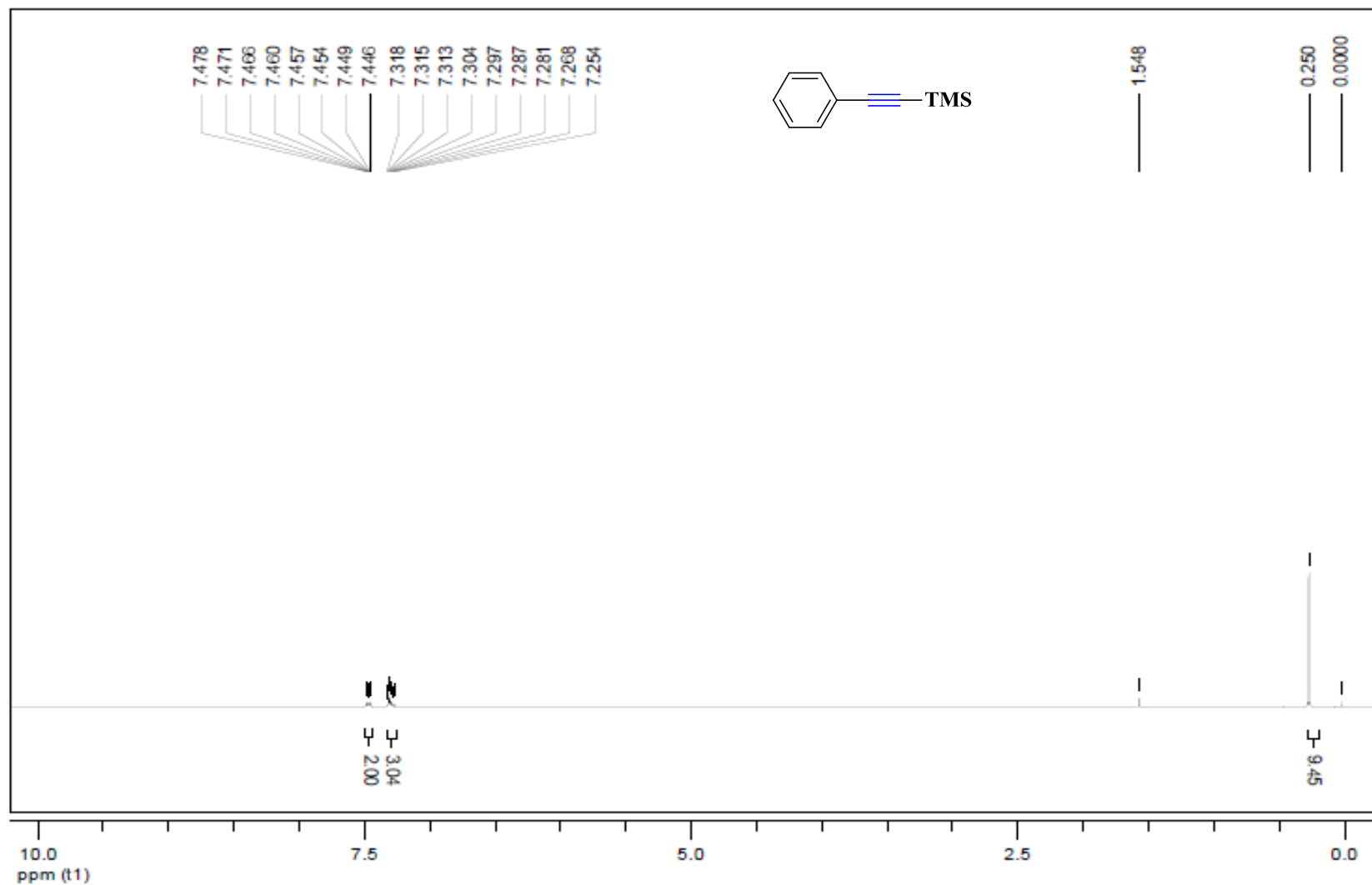
Anexo 6. Espectro de ^{13}C -RMN do TIPS-TMS (5) (CDCl_3 , 75 MHz)



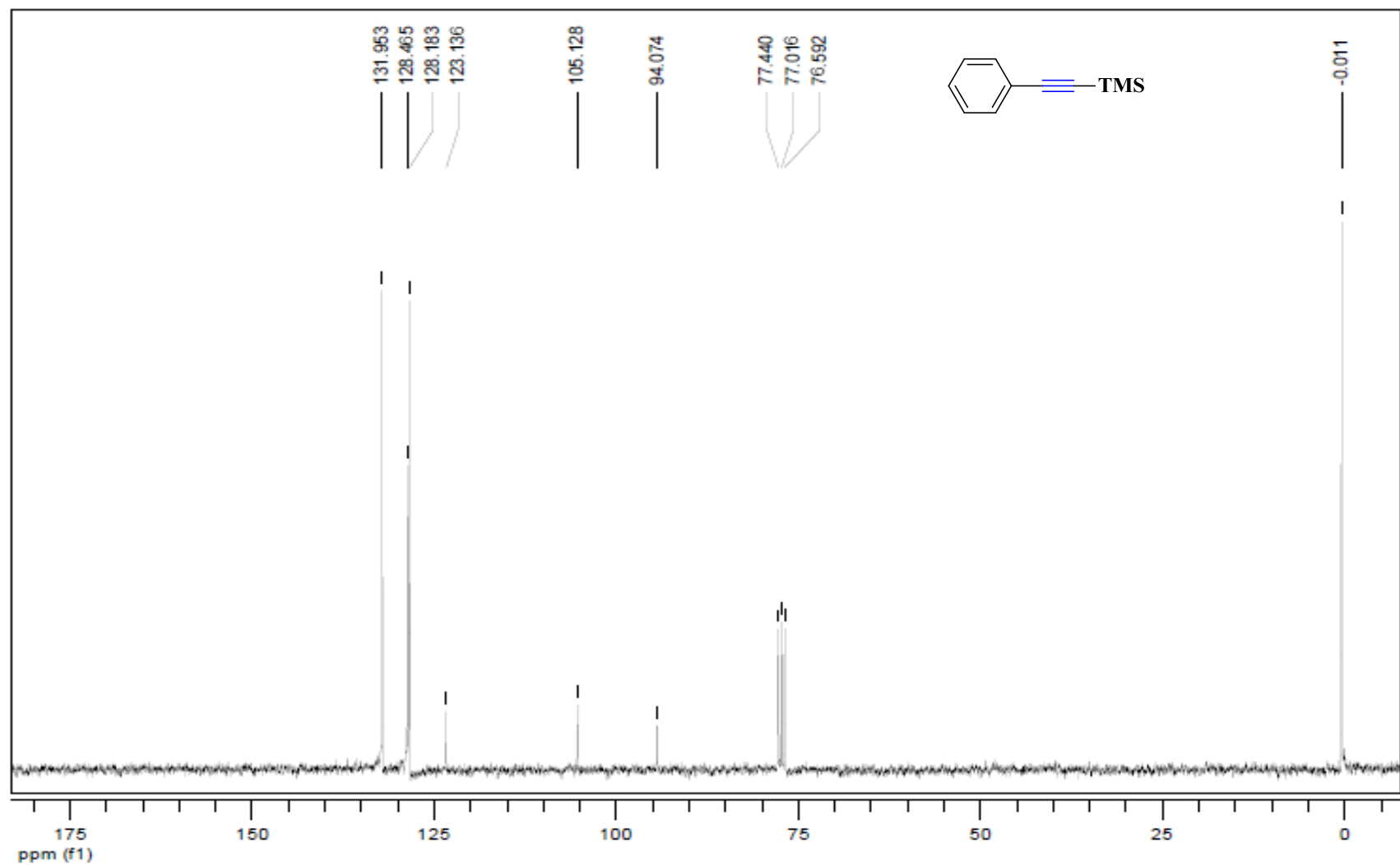
Anexo 7. Espectro de ¹H-RMN do TIPS-EBX (4) (CDCl₃, 300 MHz)



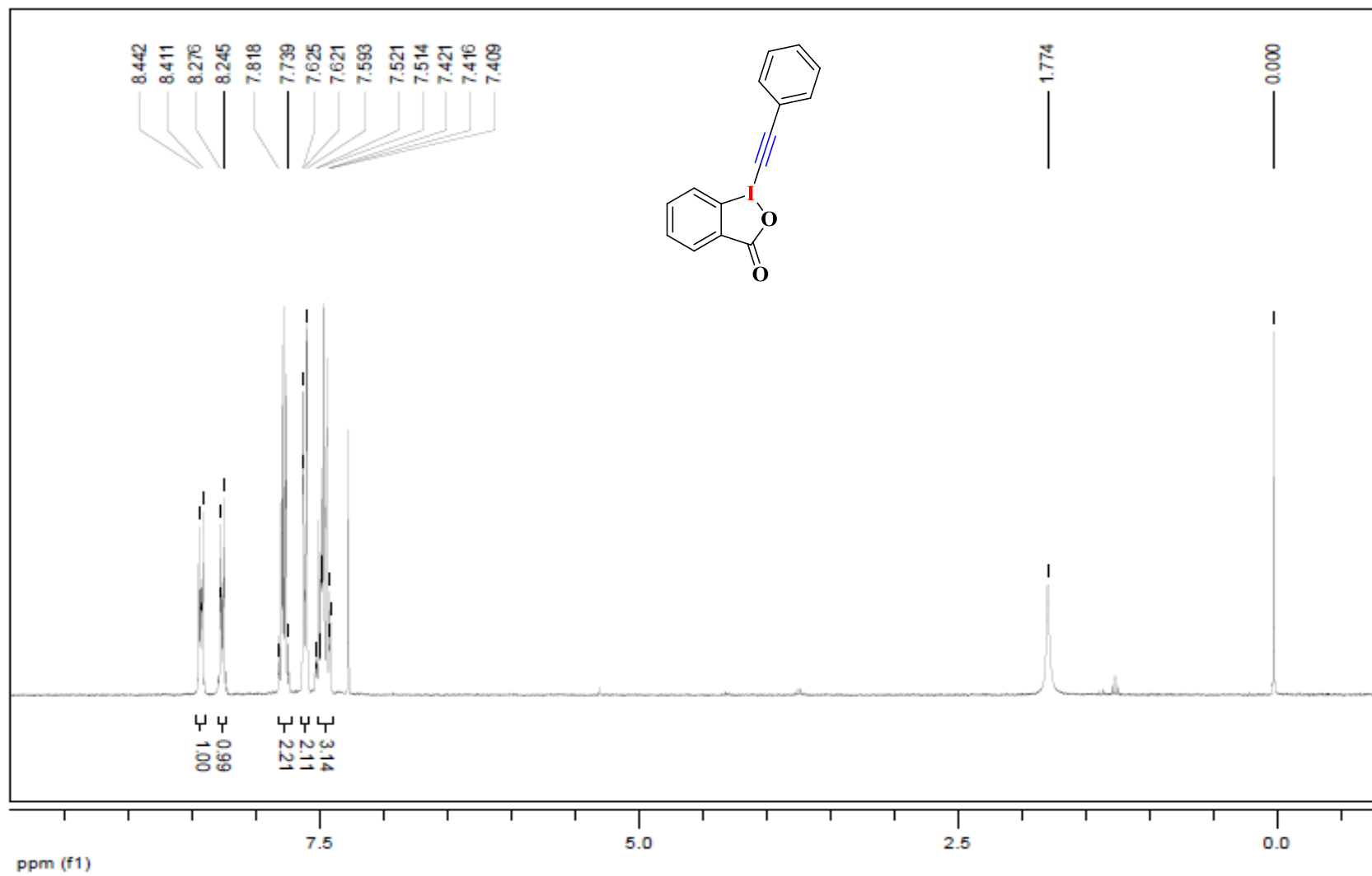
Anexo 8. Espectro de ^{13}C -RMN do TIPS-EBX (4) (CDCl_3 , 75 MHz)



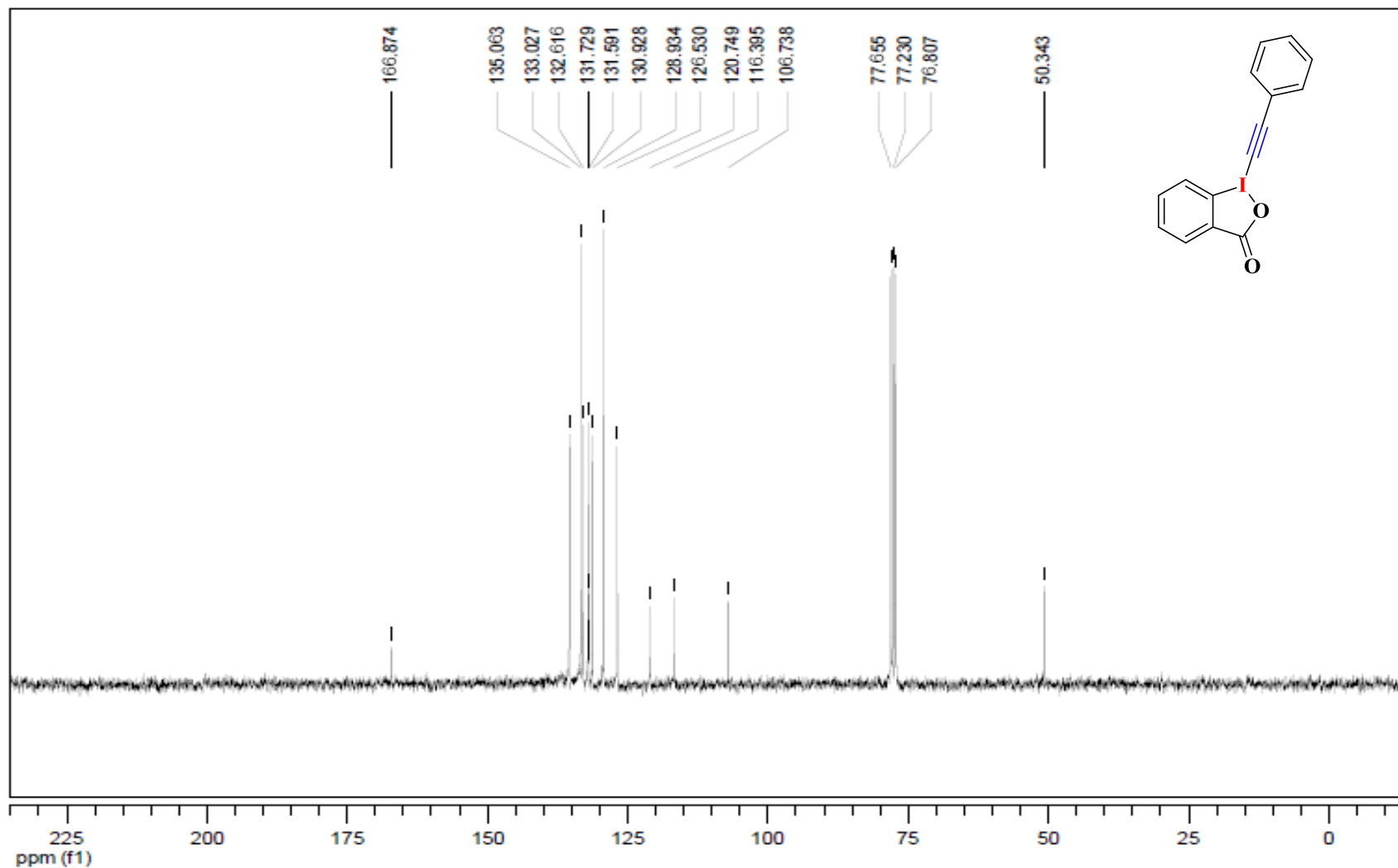
Anexo 9. Espectro de ¹H-RMN do Ph-TMS (7) (CDCl₃, 300 MHz)



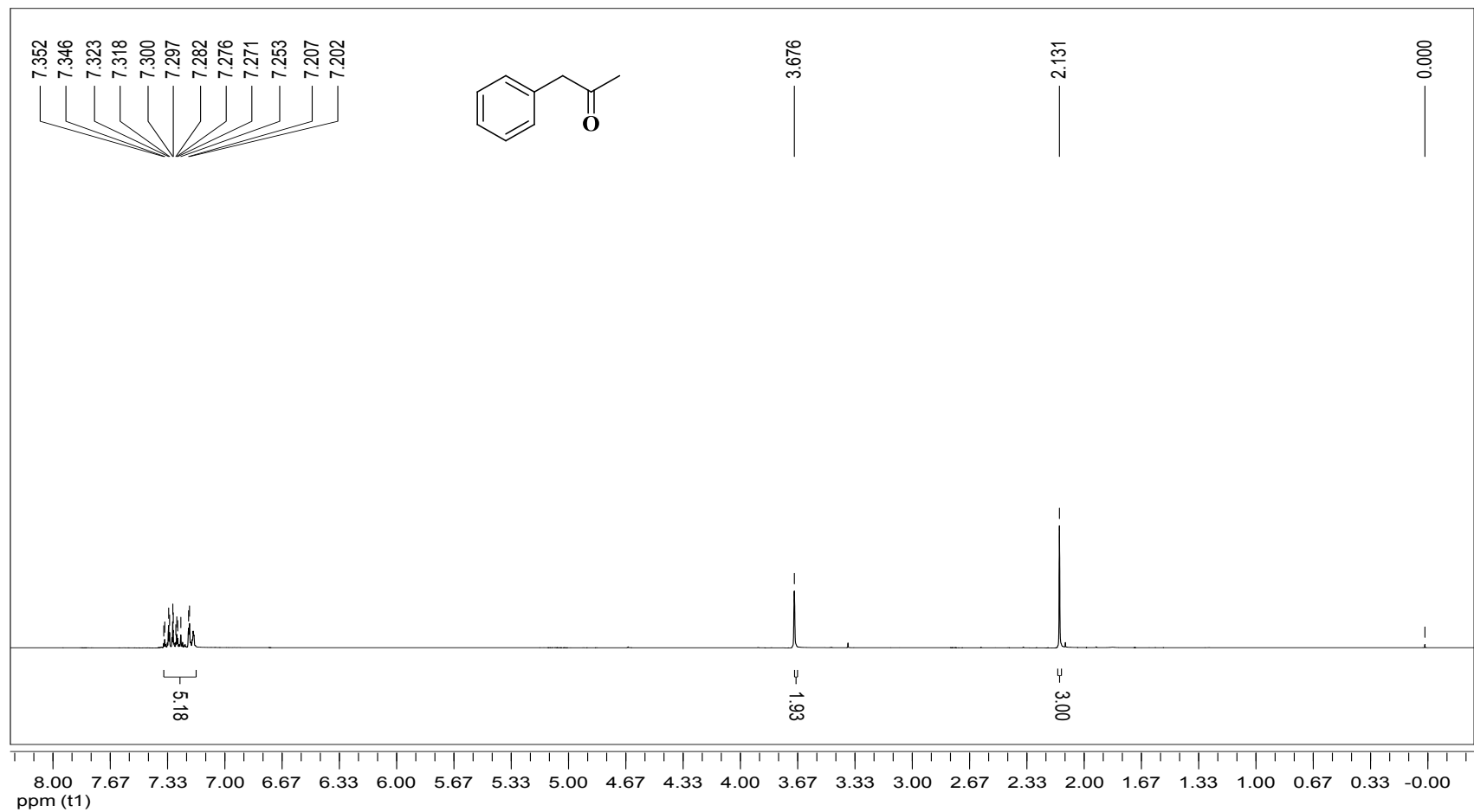
Anexo 10. Espectro de ^{13}C -RMN do Ph-TMS (7) (CDCl_3 , 75 MHz)



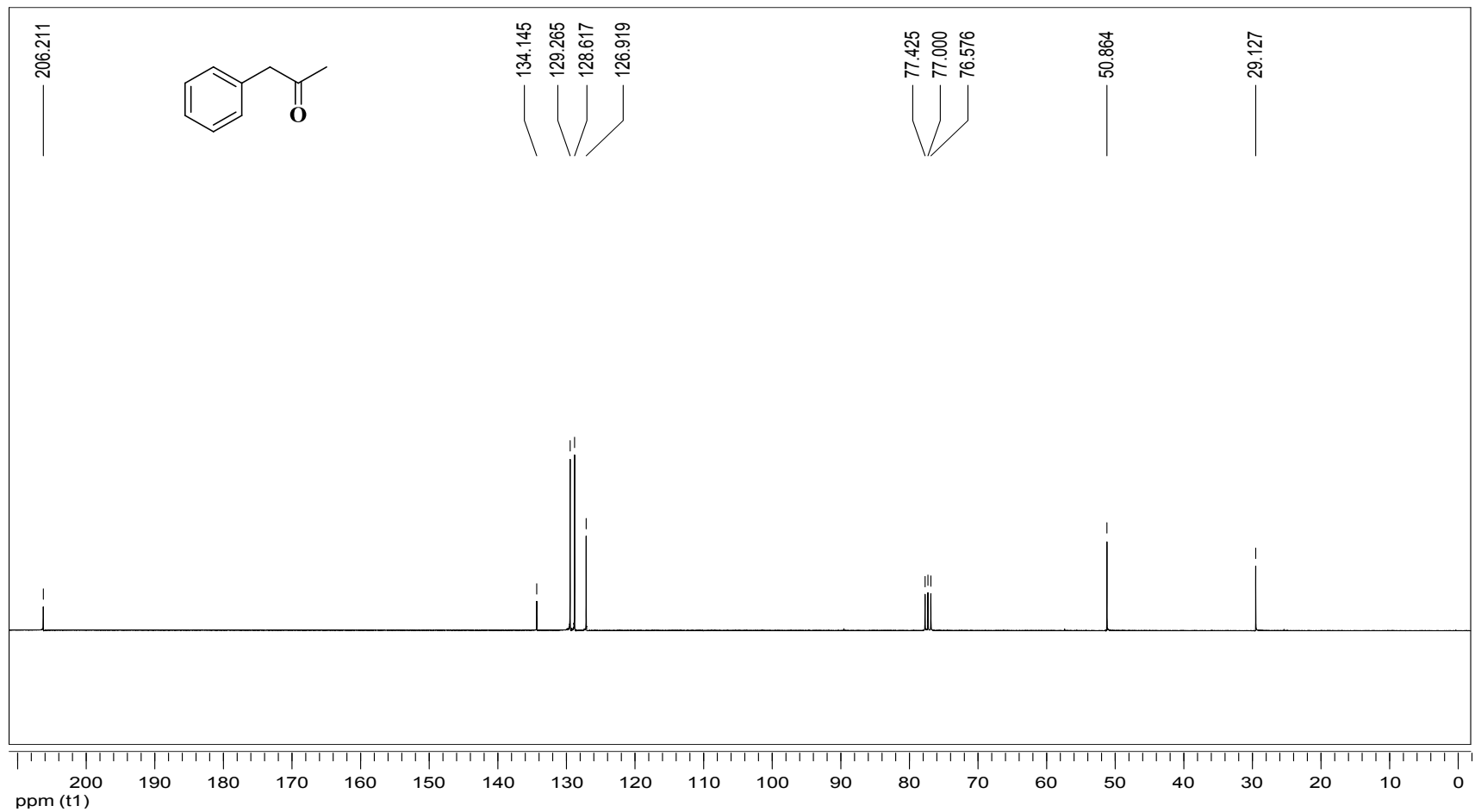
Anexo 11. Espectro de ¹H-RMN do Ph-EBX (6) (CDCl₃, 300 MHz)



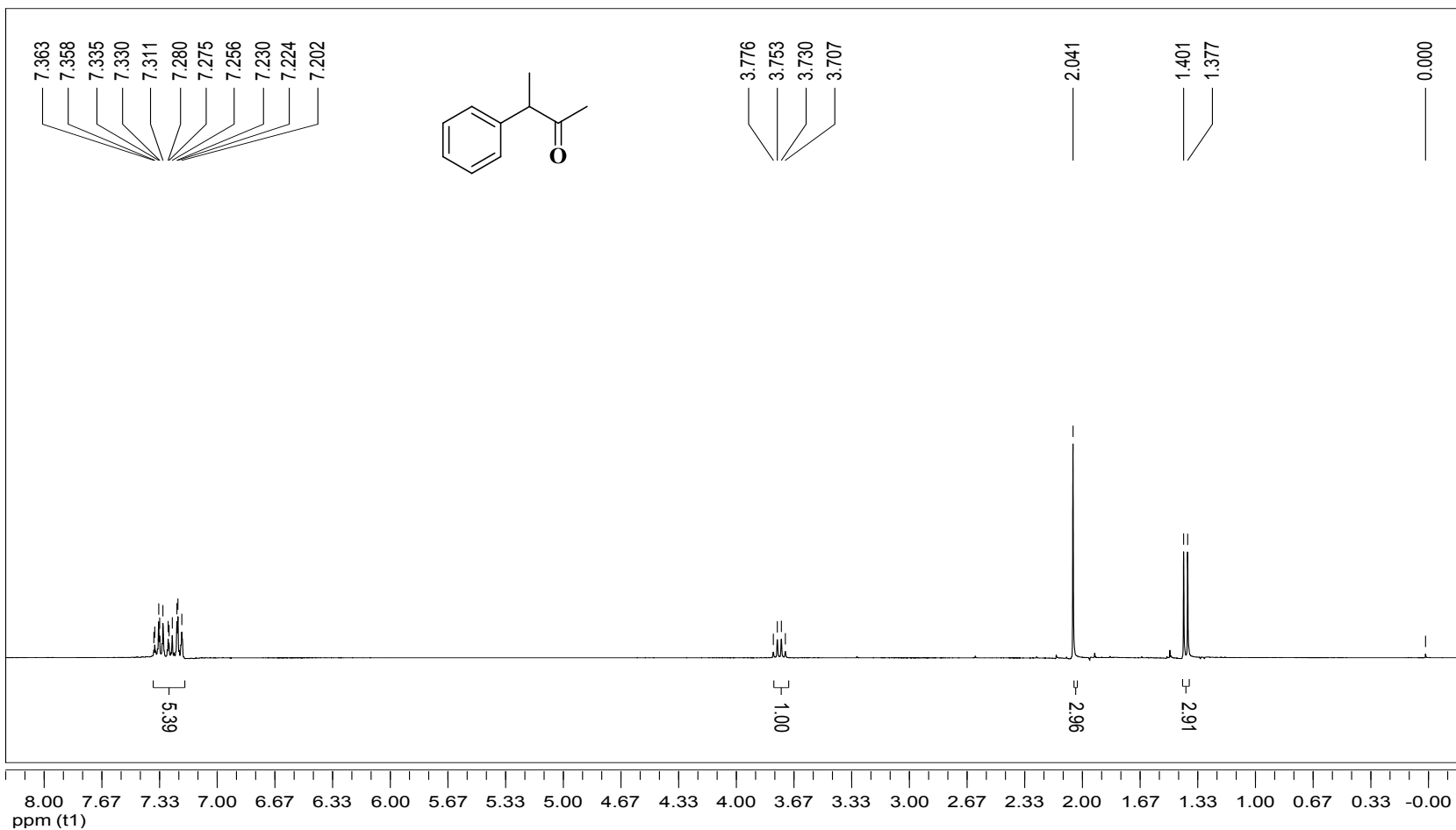
Anexo 12. Espectro de ^{13}C -RMN do Ph-EBX (6) (CDCl_3 , 75 MHz)



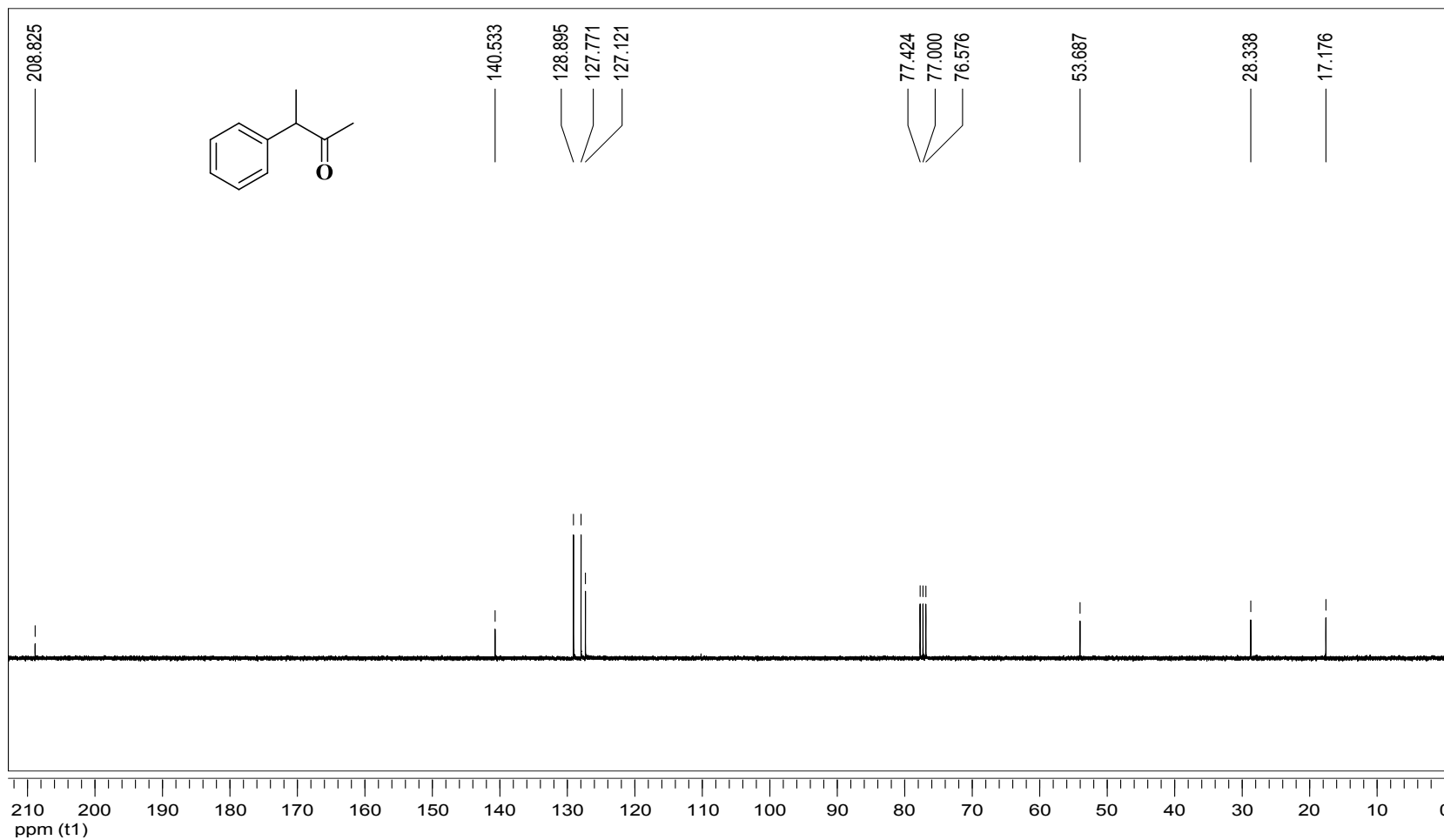
Anexo 13. Espectro de ¹H-RMN do composto **8** (CDCl₃, 300 MHz)



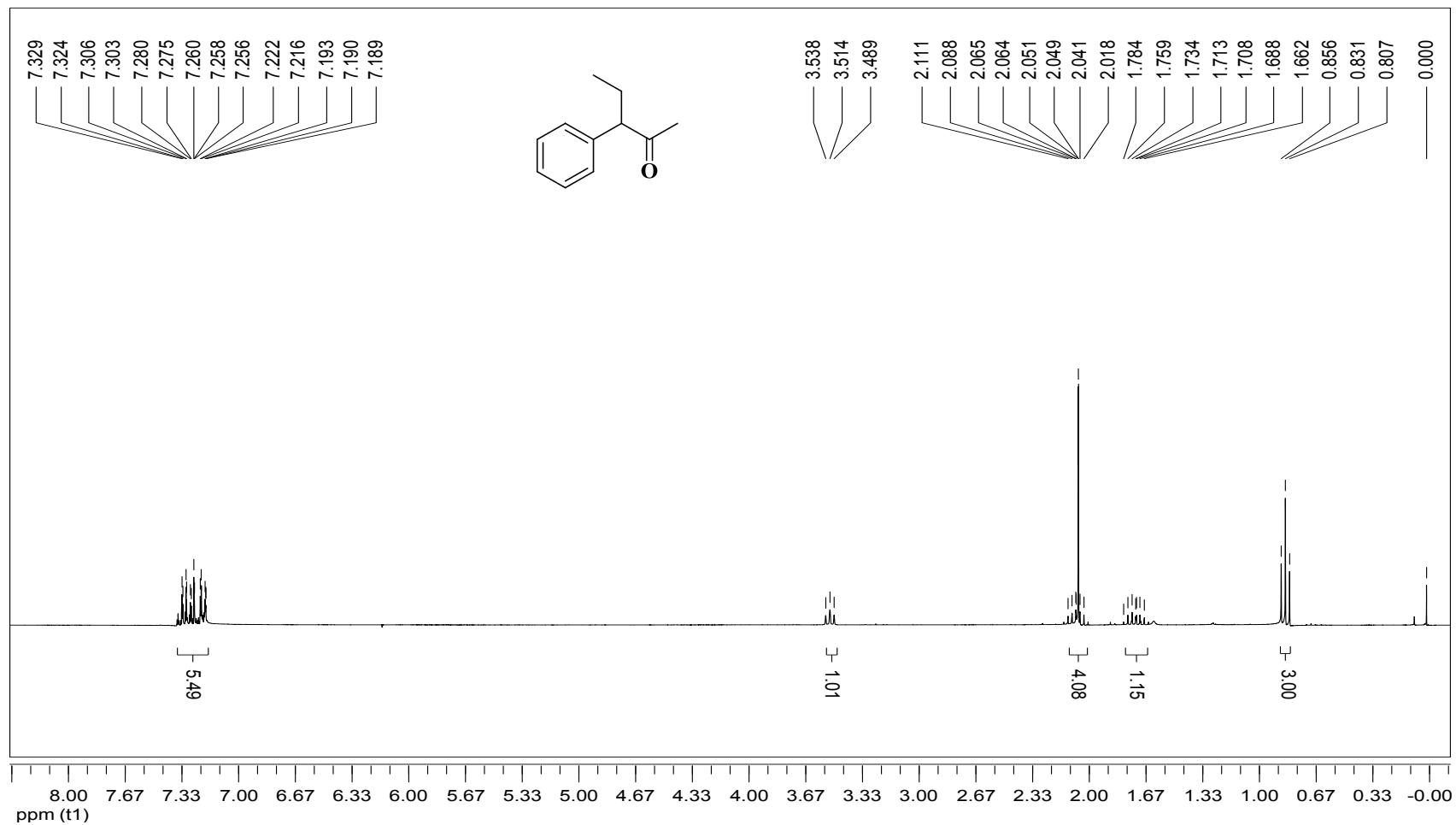
Anexo 14. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **8** (CDCl_3 , 75 MHz)



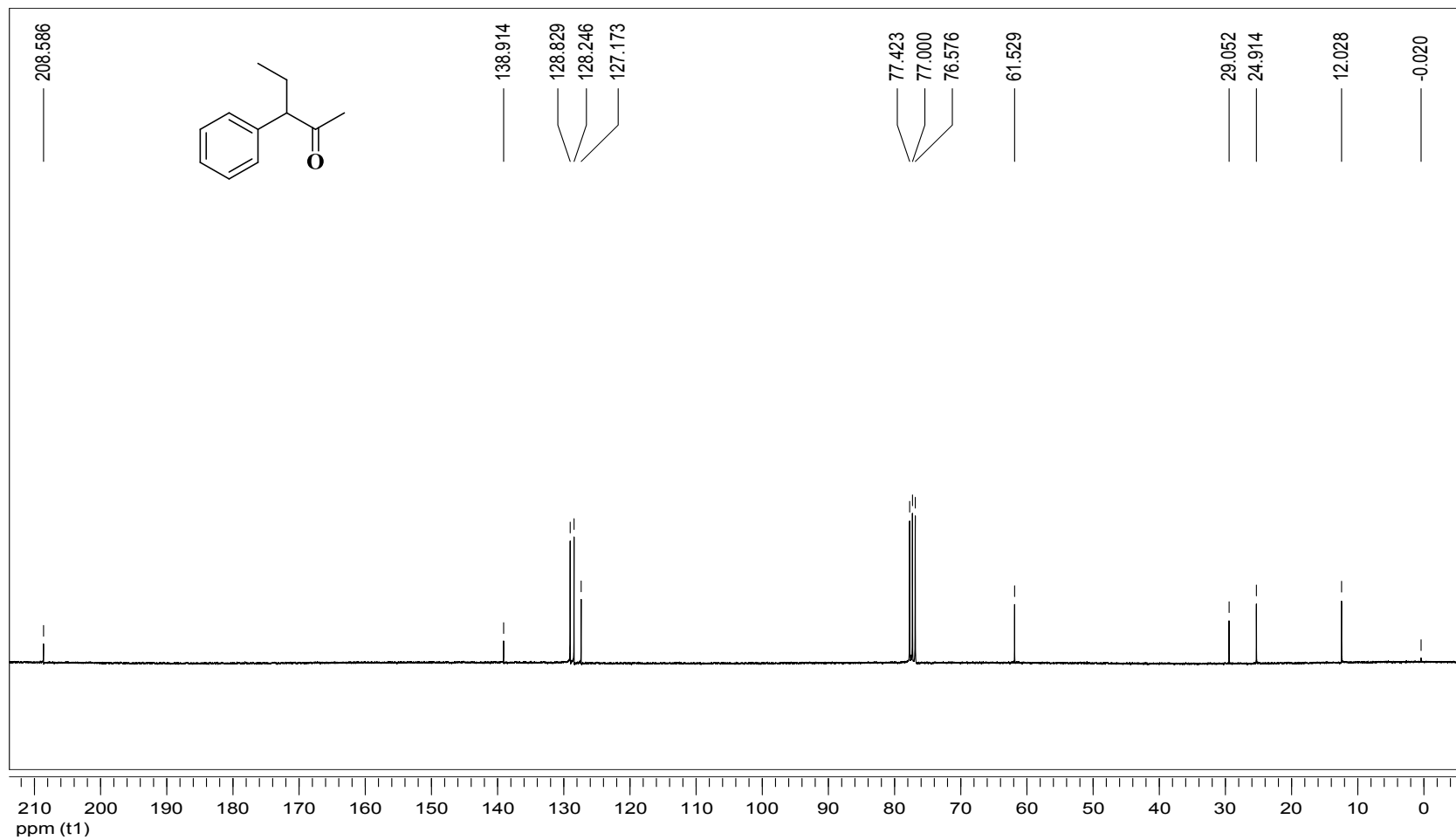
Anexo 15. Espectro de ^1H -RMN do composto **9** (CDCl_3 , 300 MHz)



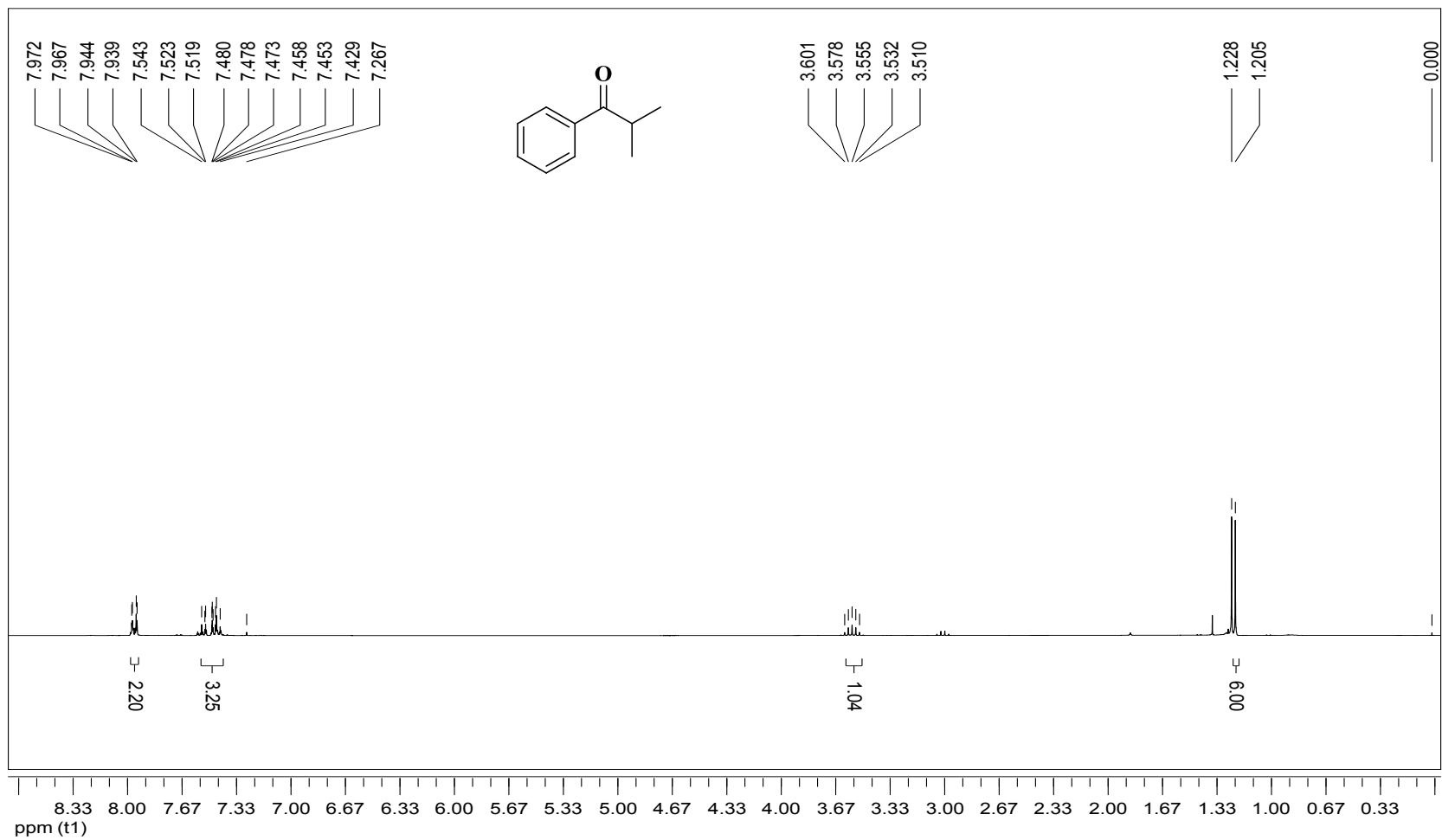
Anexo 16. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **9** (CDCl_3 , 75 MHz)



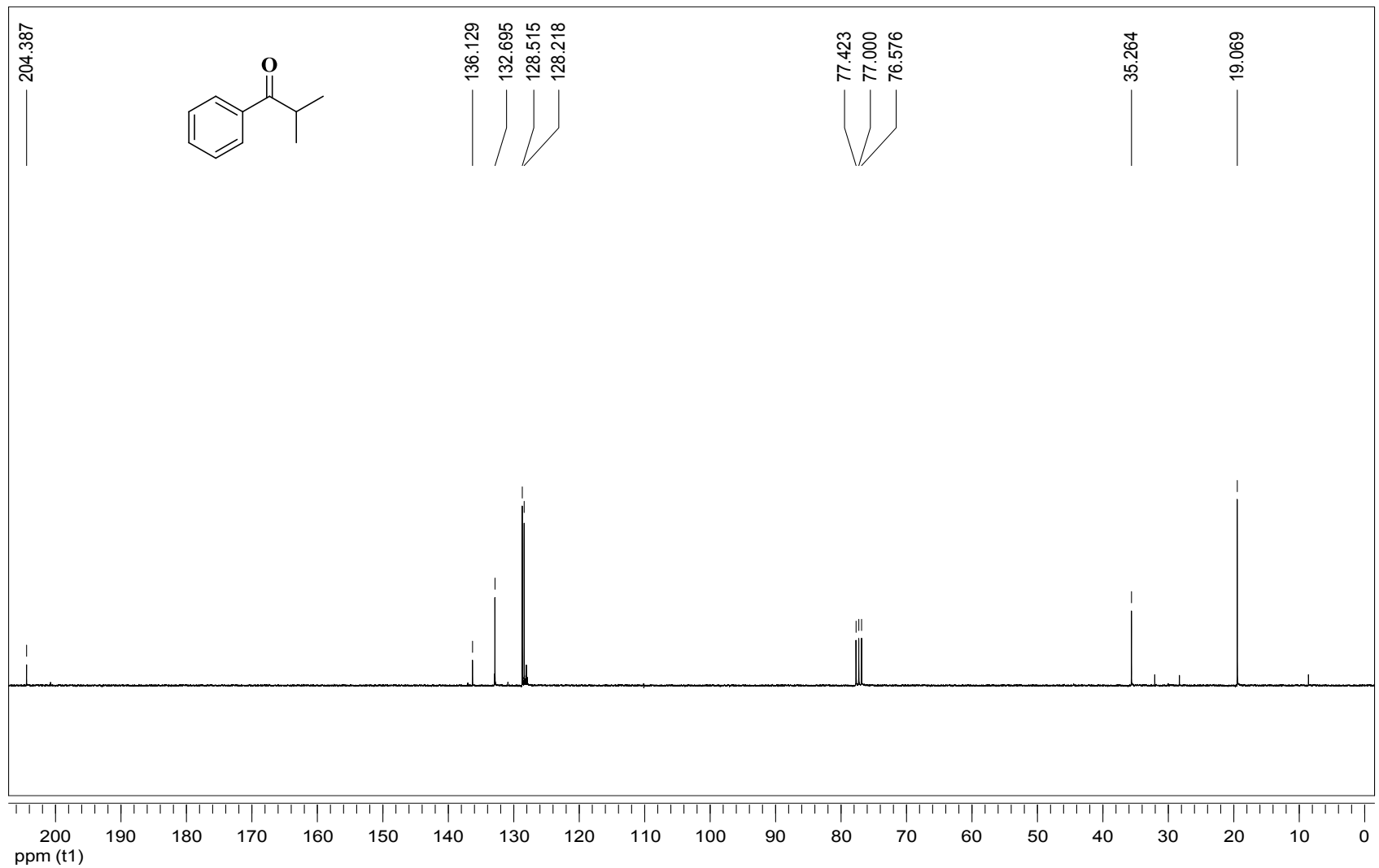
Anexo 17. Espectro de ^1H -RMN do composto **10** (CDCl_3 , 300 MHz)



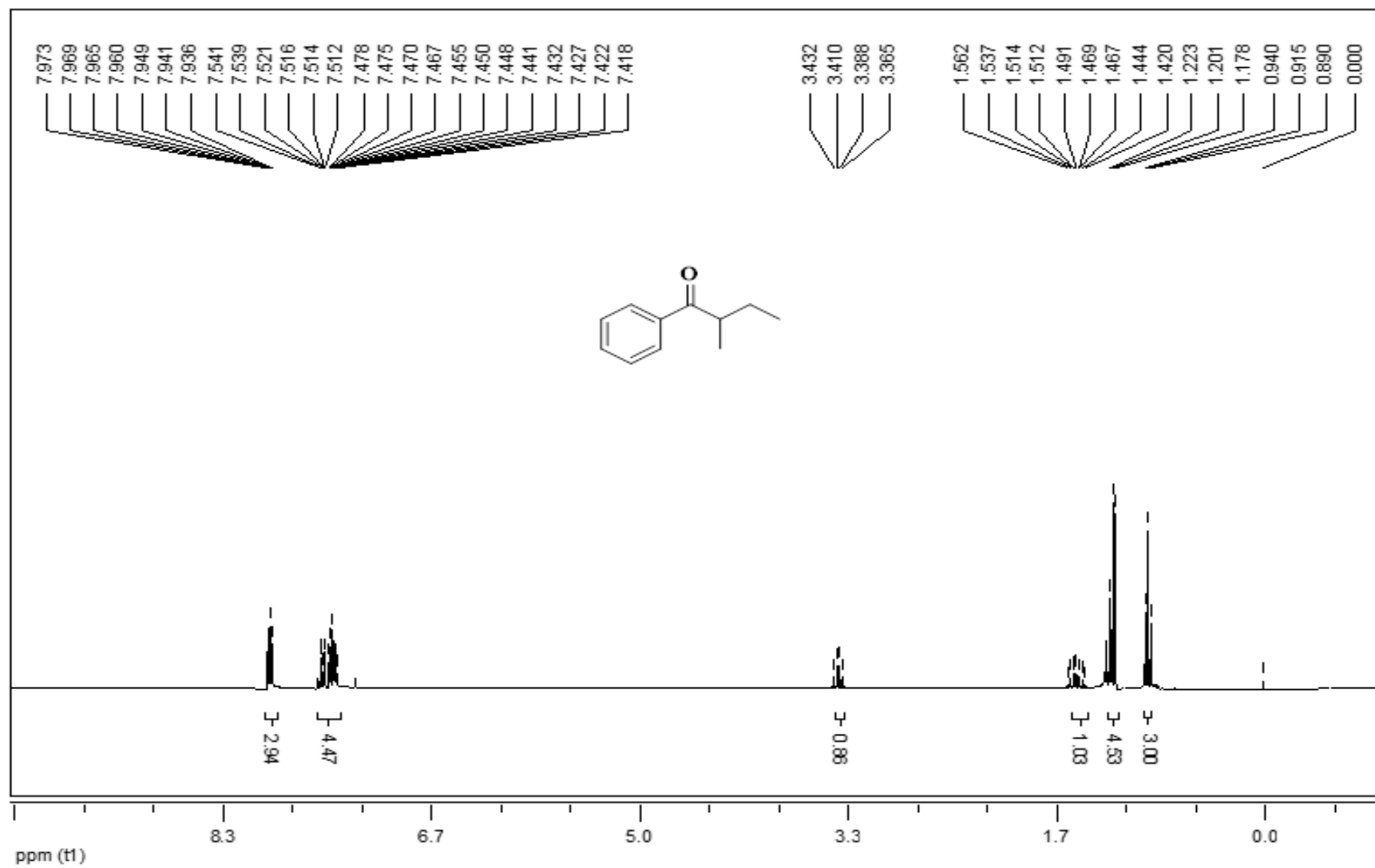
Anexo 18. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **10** (CDCl_3 , 75 MHz)



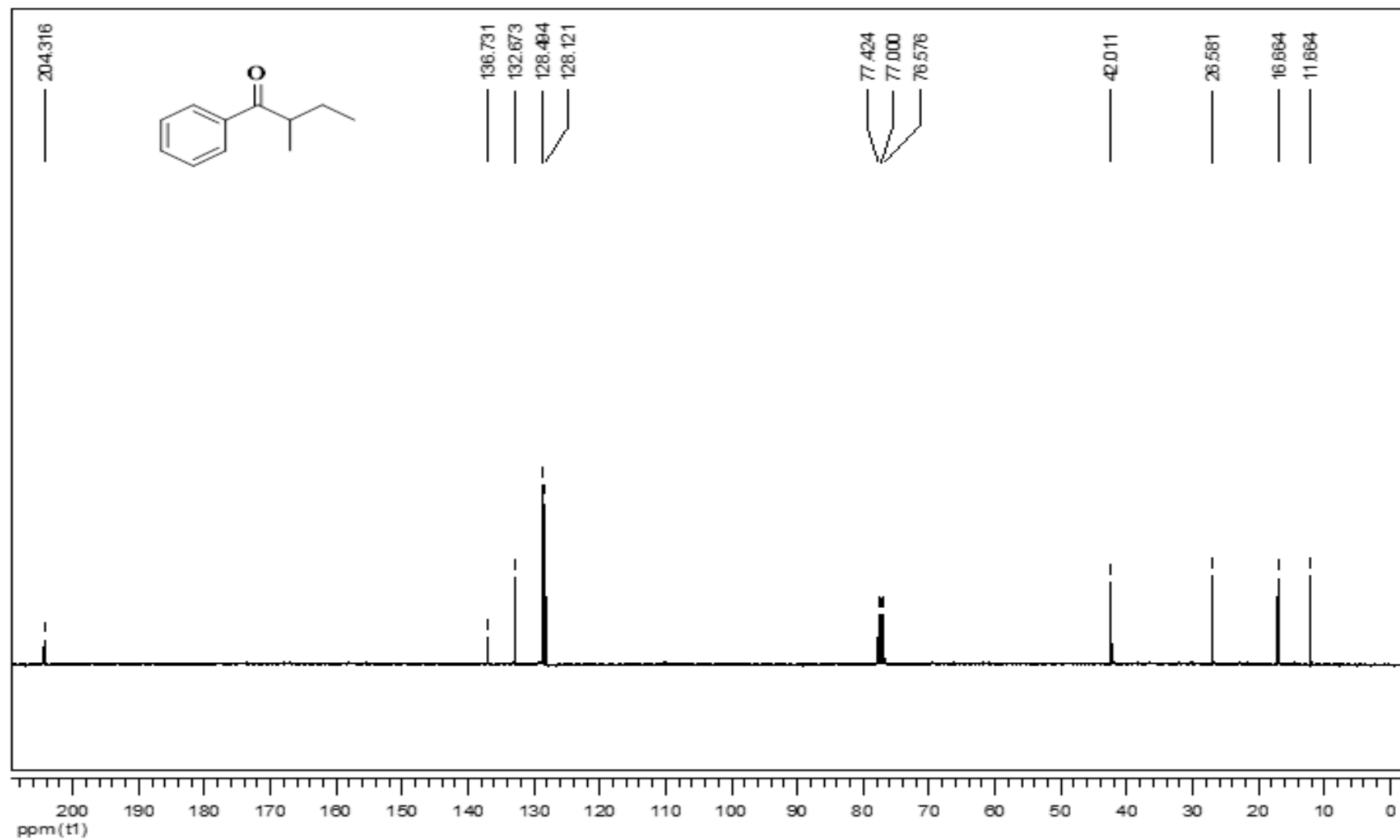
Anexo 19. Espectro de ^1H -RMN do composto **12** (CDCl_3 , 300 MHz)



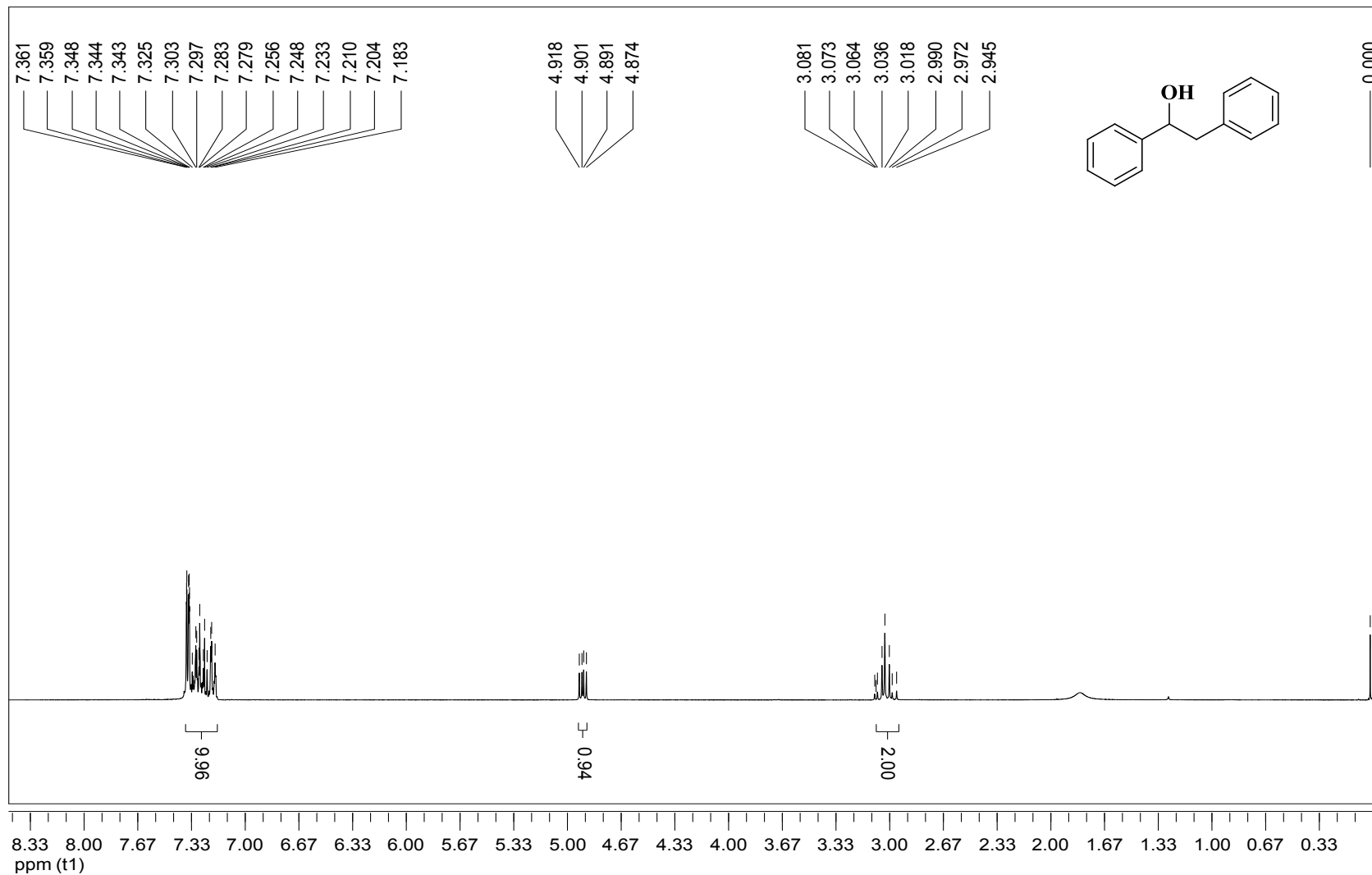
Anexo 20. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **12** (CDCl_3 , 75 MHz)



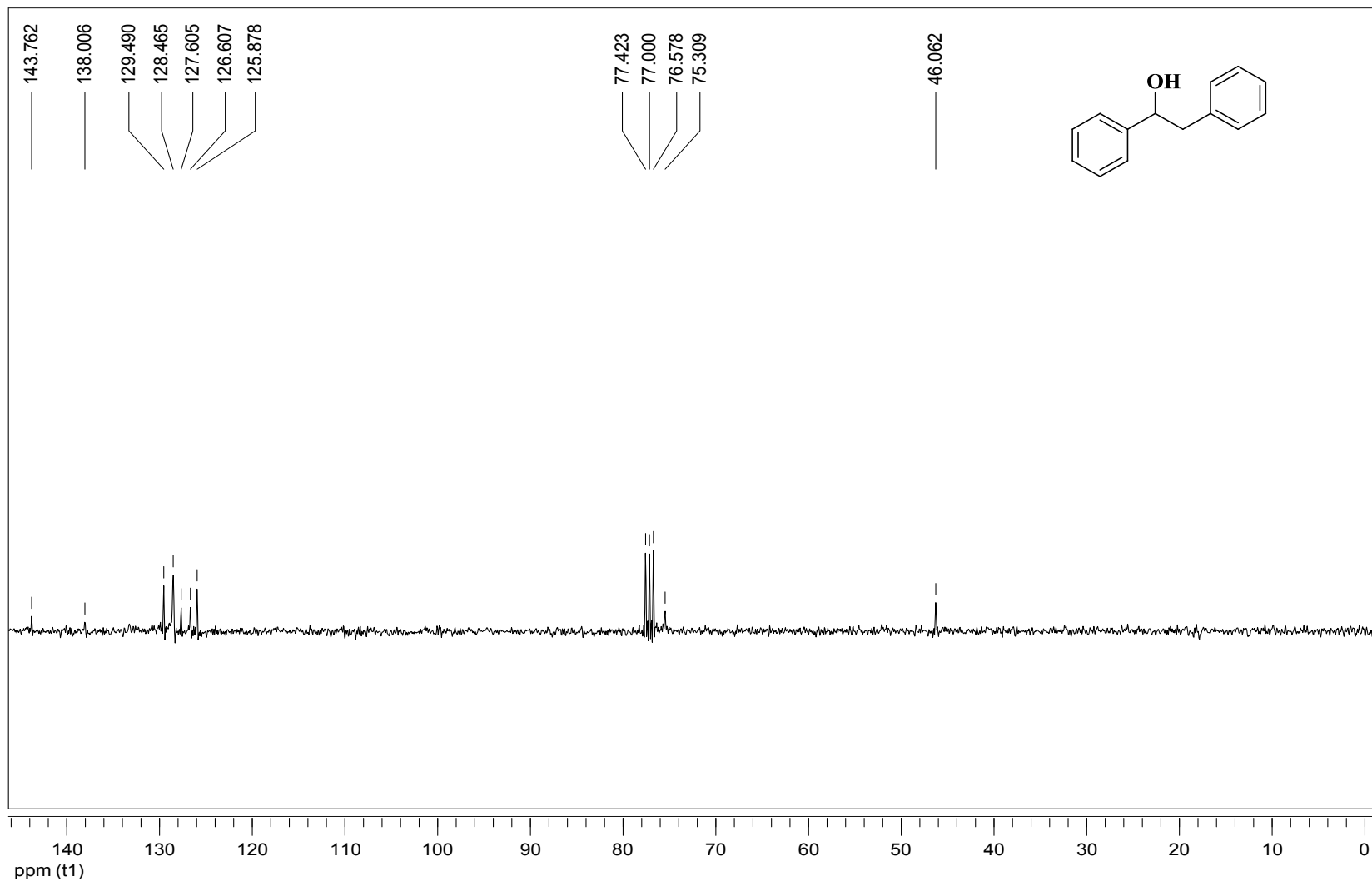
Anexo 21. Espectro de ¹H-RMN do composto **13** (CDCl₃, 300 MHz)



Anexo 22. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **13** (CDCl_3 , 75 MHz)



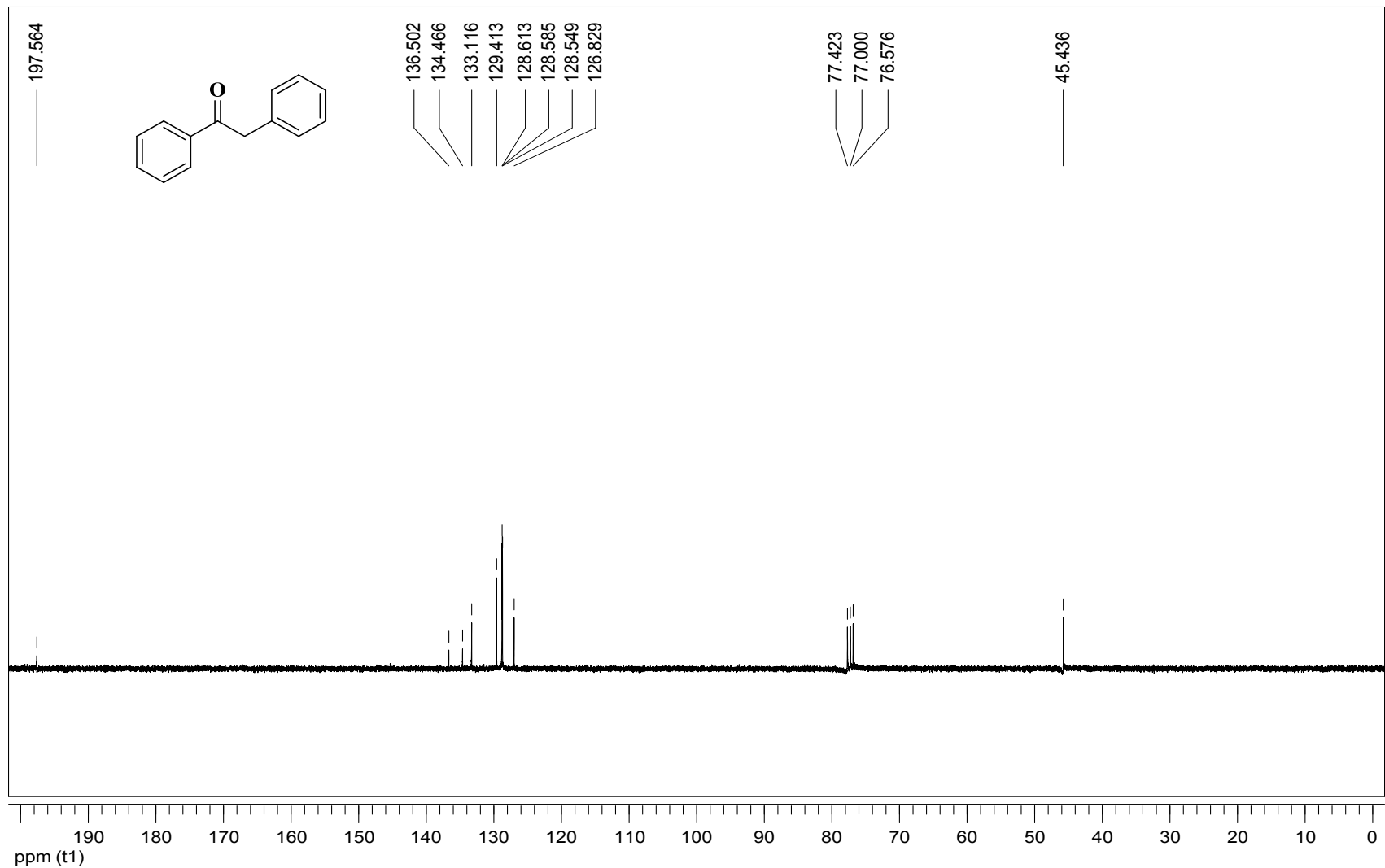
Anexo 23. Espectro de ^1H -RMN do composto **15** (CDCl_3 , 300 MHz)



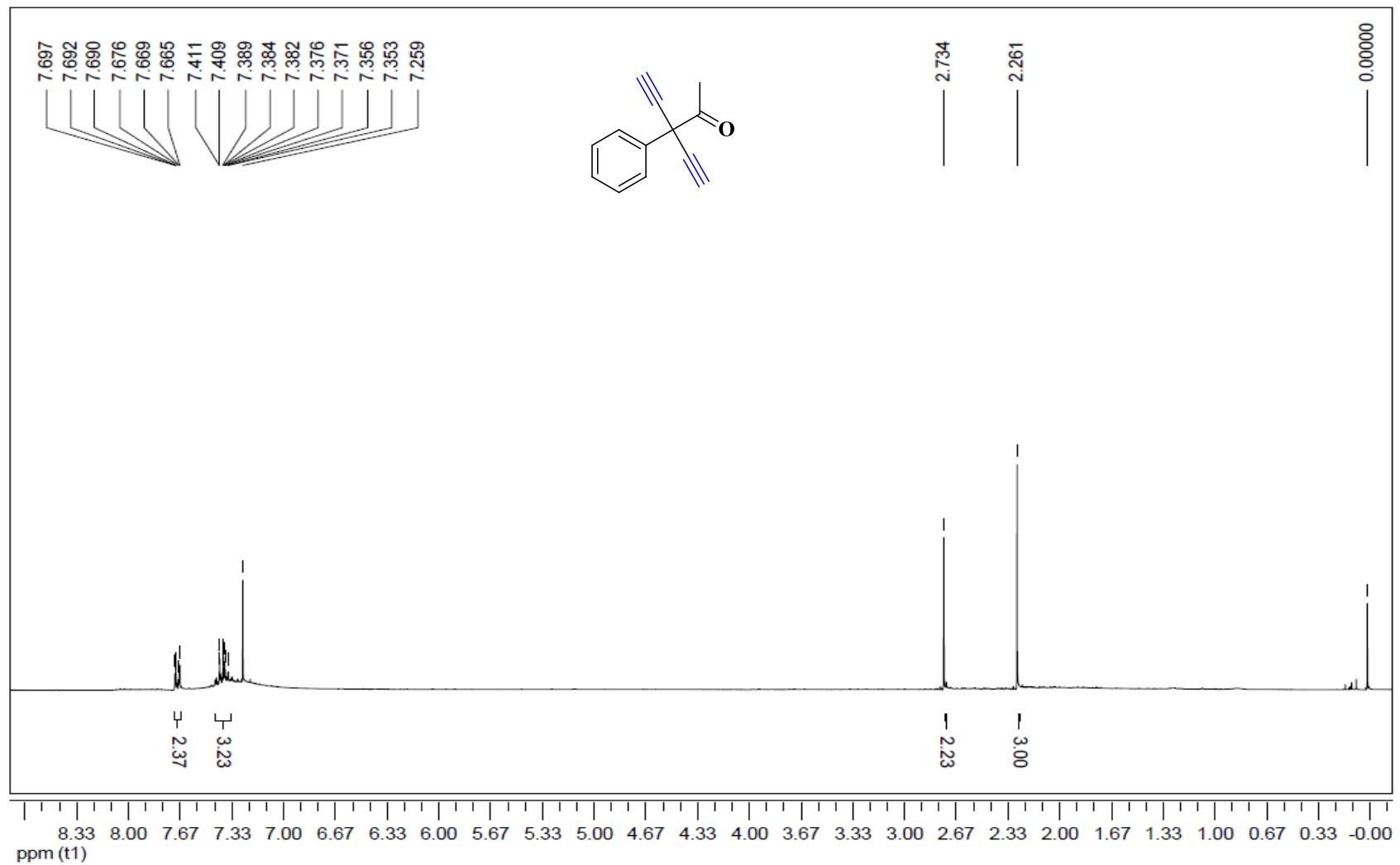
Anexo 24. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **15** (CDCl_3 , 75 MHz)



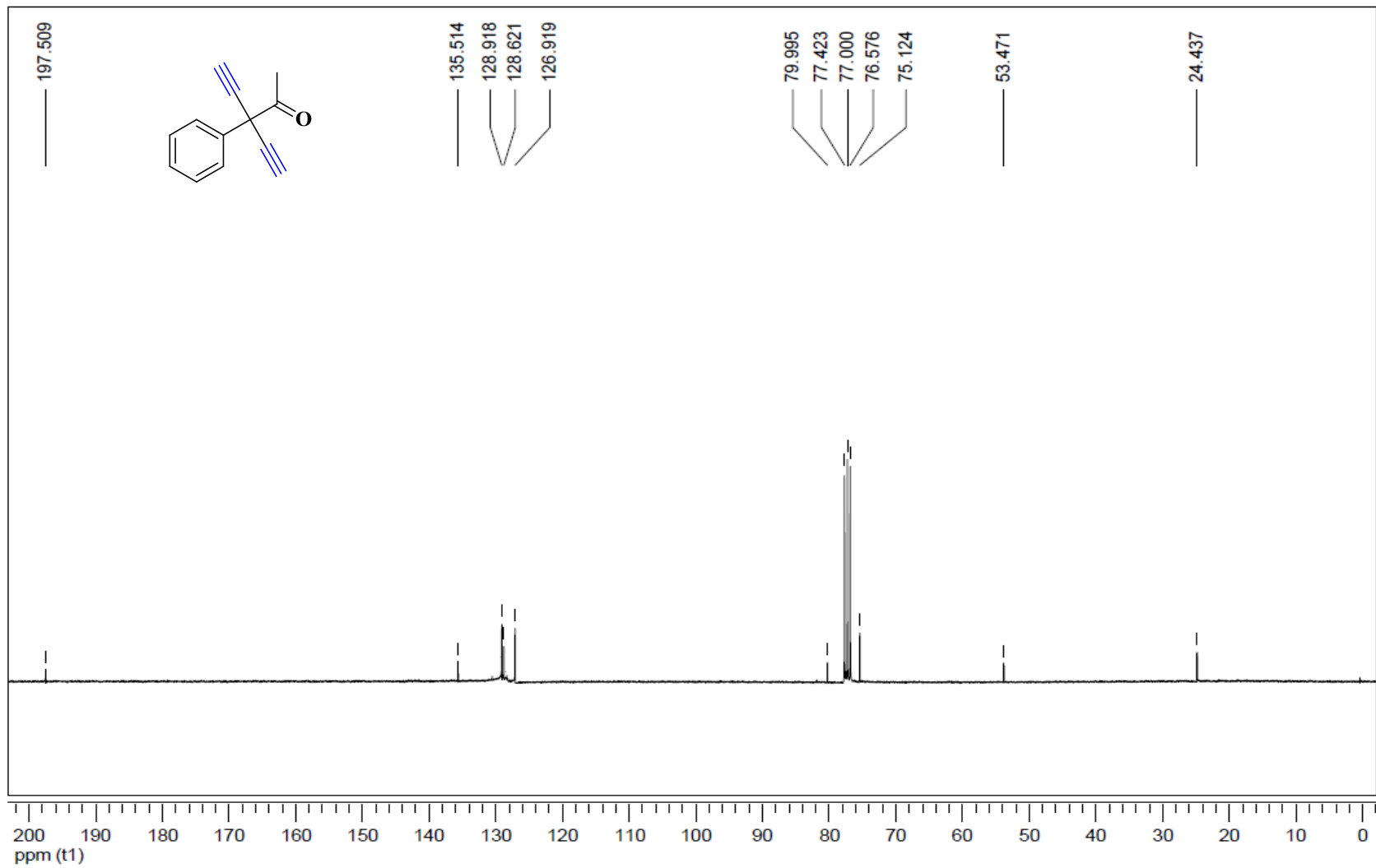
Anexo 25. Espectro de ^1H -RMN do composto **16** (CDCl_3 , 300 MHz)



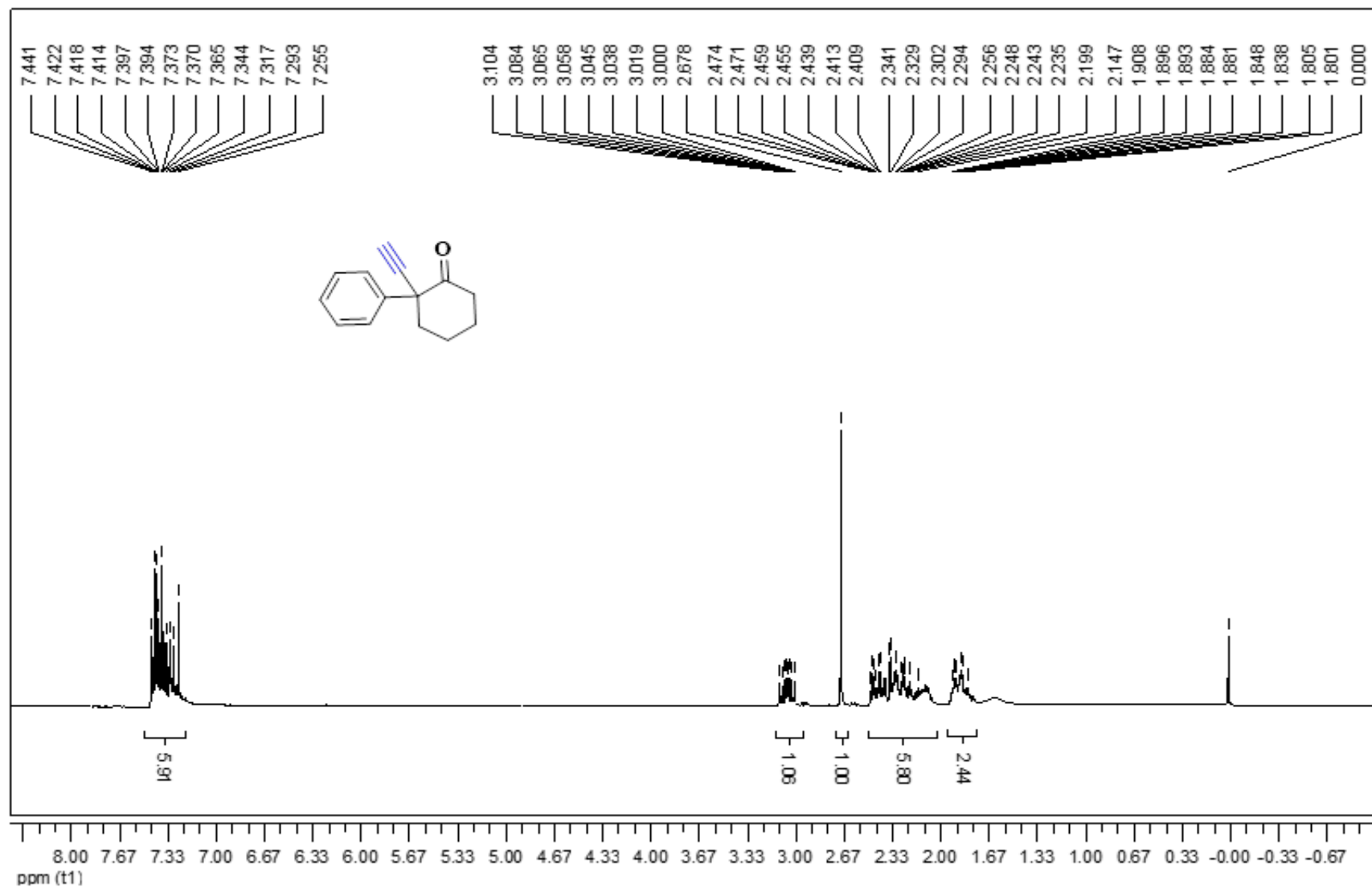
Anexo 26. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **16** (CDCl_3 , 75 MHz)



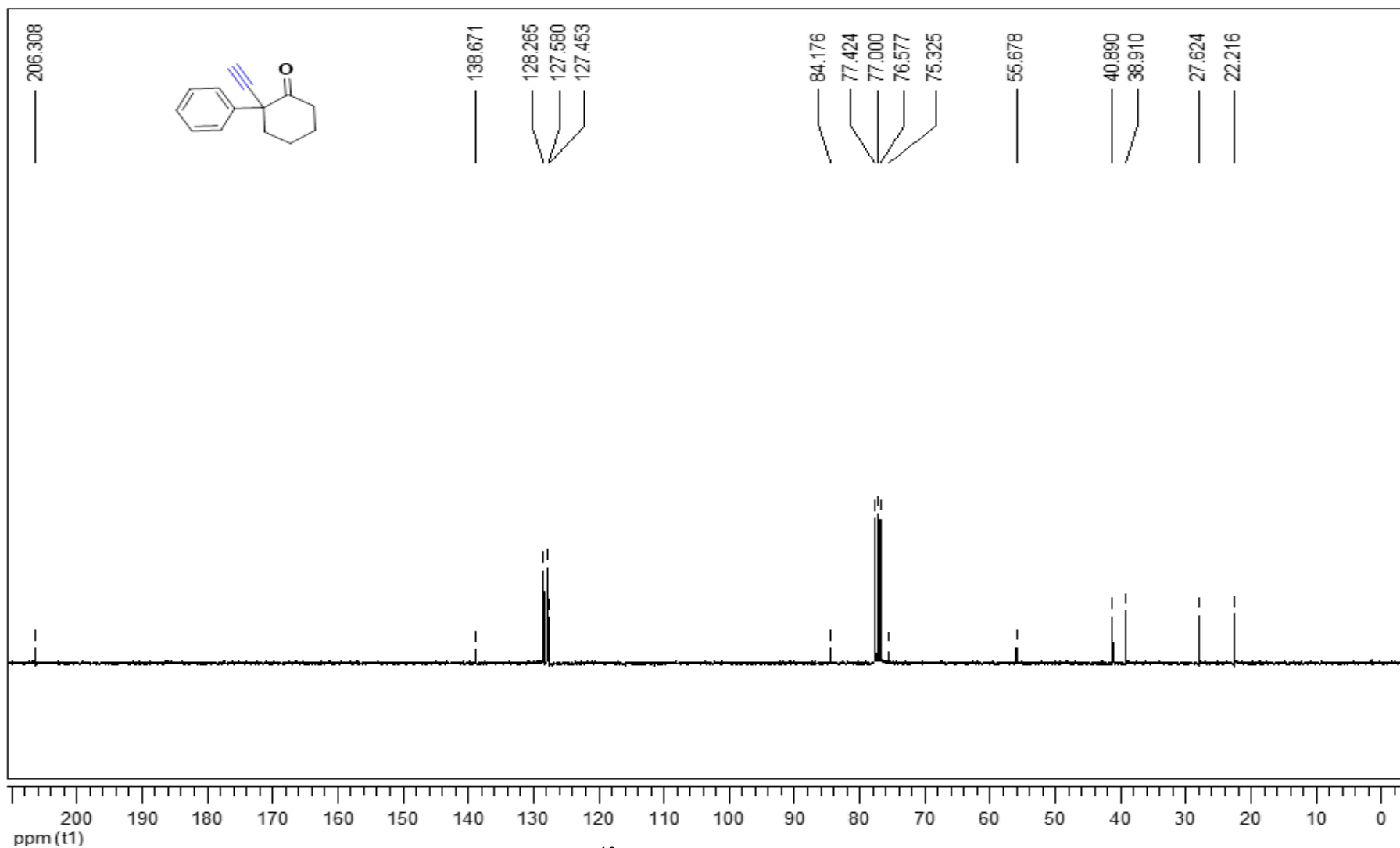
Anexo 27. Espectro de ^1H -RMN do composto **22** (CDCl_3 , 300 MHz)



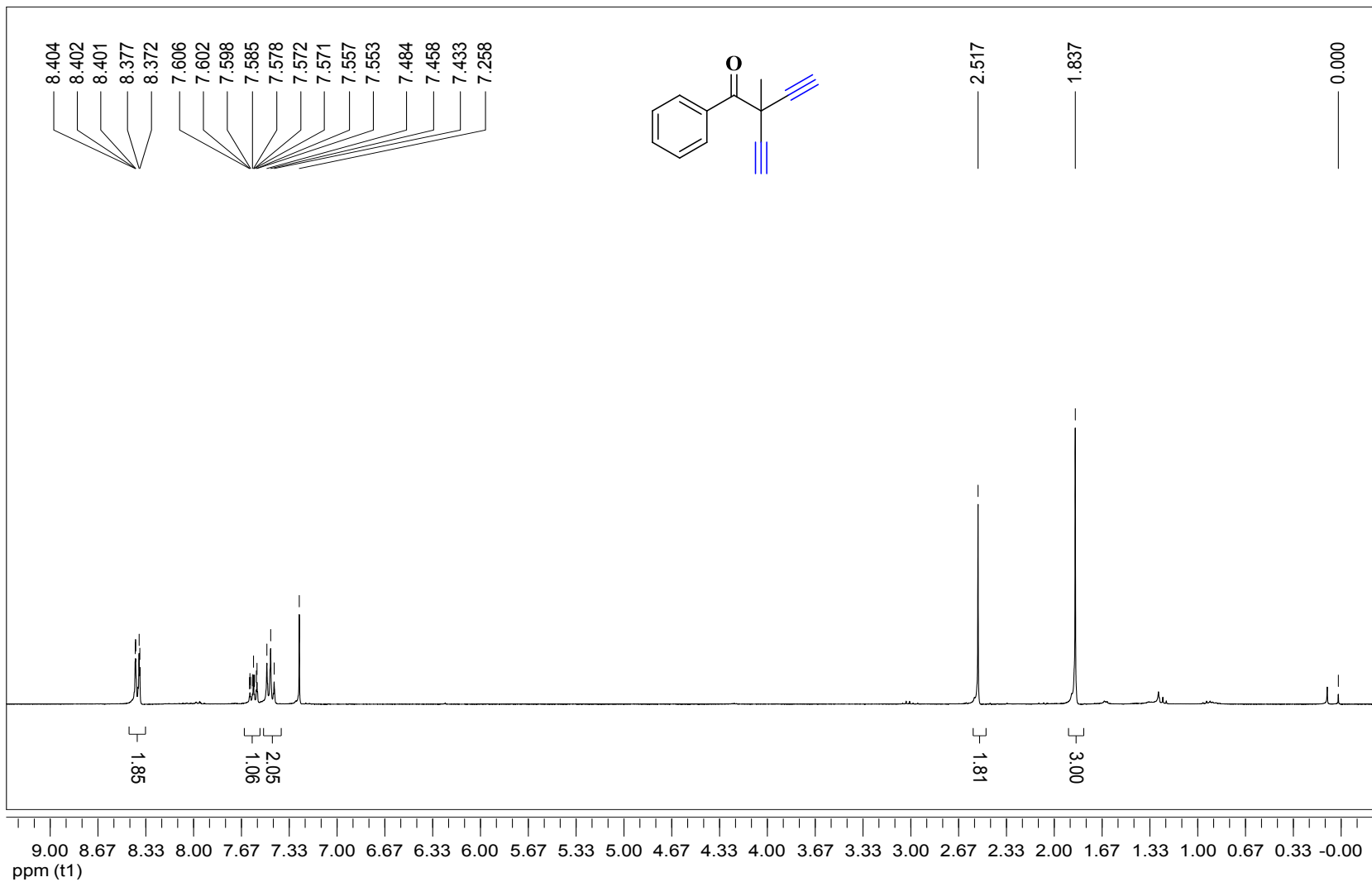
Anexo 28. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **22** (CDCl₃, 75 MHz)



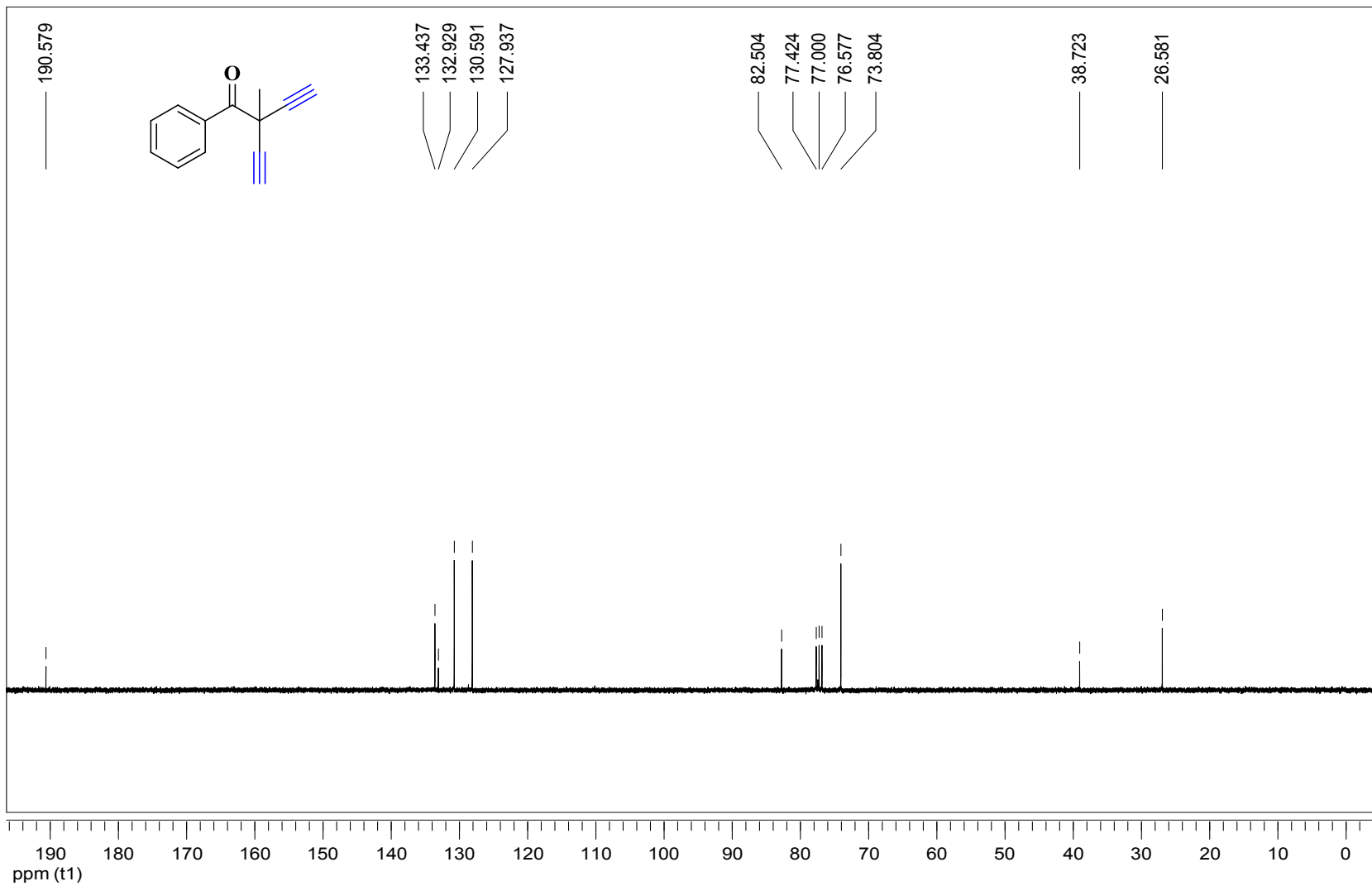
Anexo 29. Espectro de ¹H-RMN do composto 18 (CDCl₃, 300 MHz)



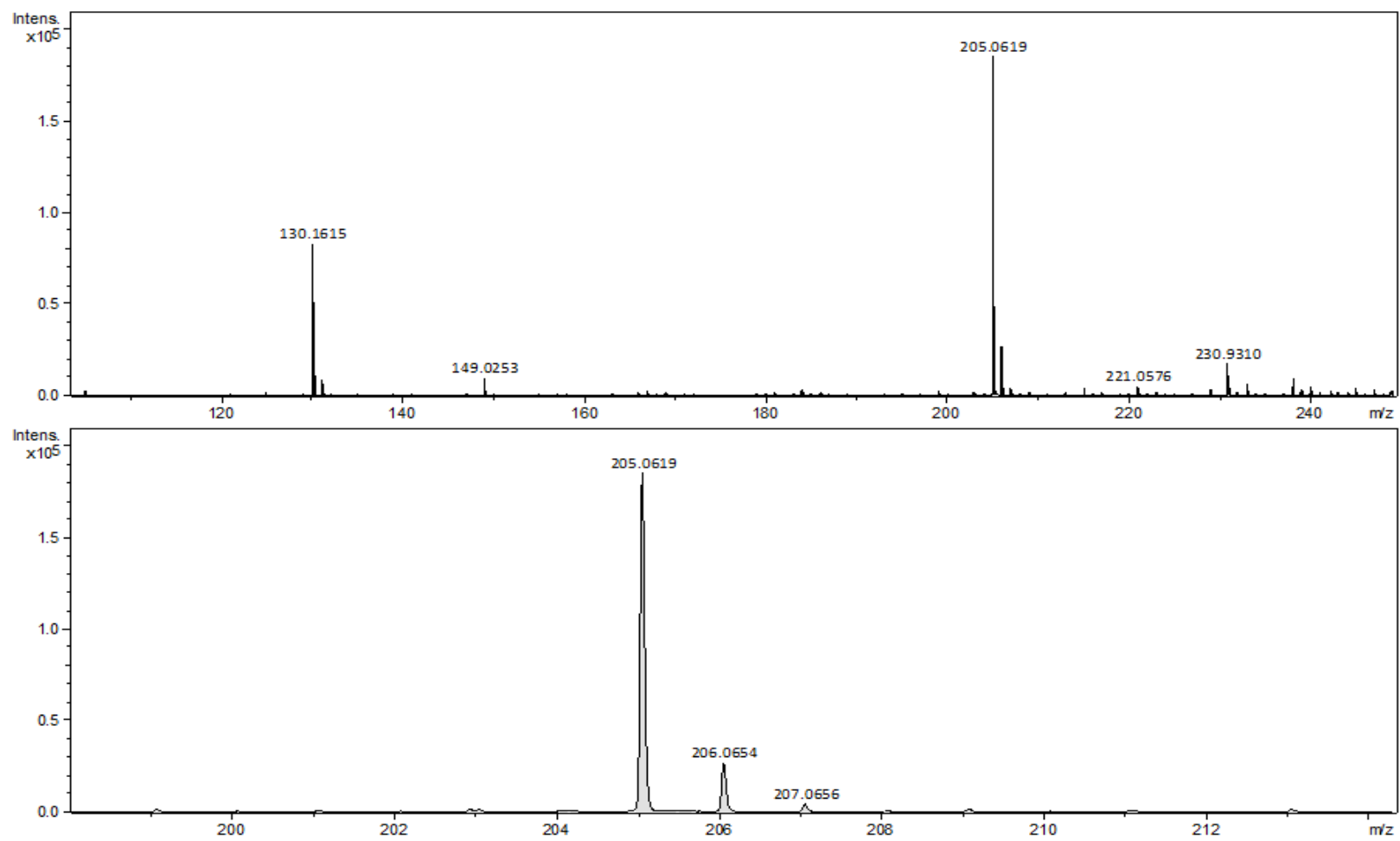
Anexo 30. Espectro de ¹³C-RMN do composto **18** (CDCl₃, 75 MHz)



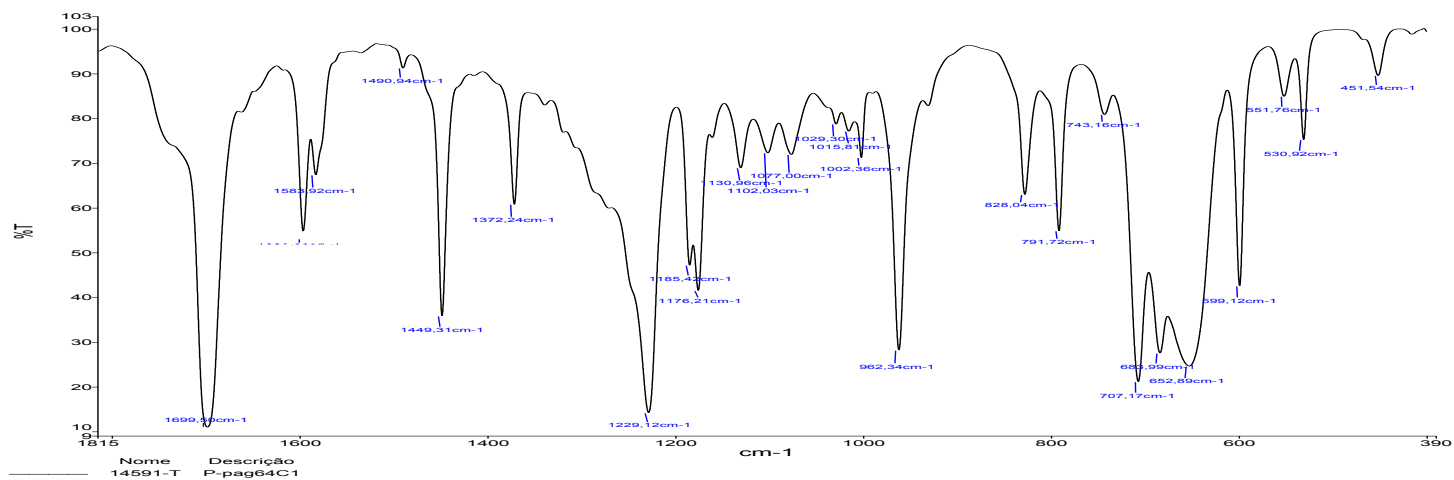
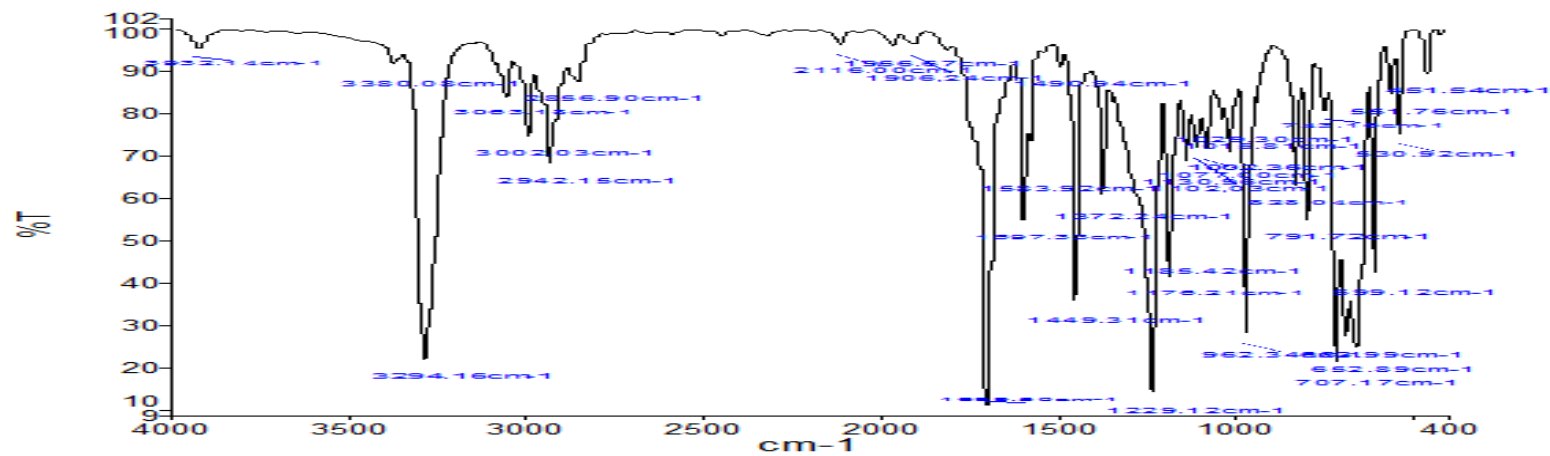
Anexo 31. Espectro de ^1H -RMN do composto **19** (CDCl_3 , 300 MHz)



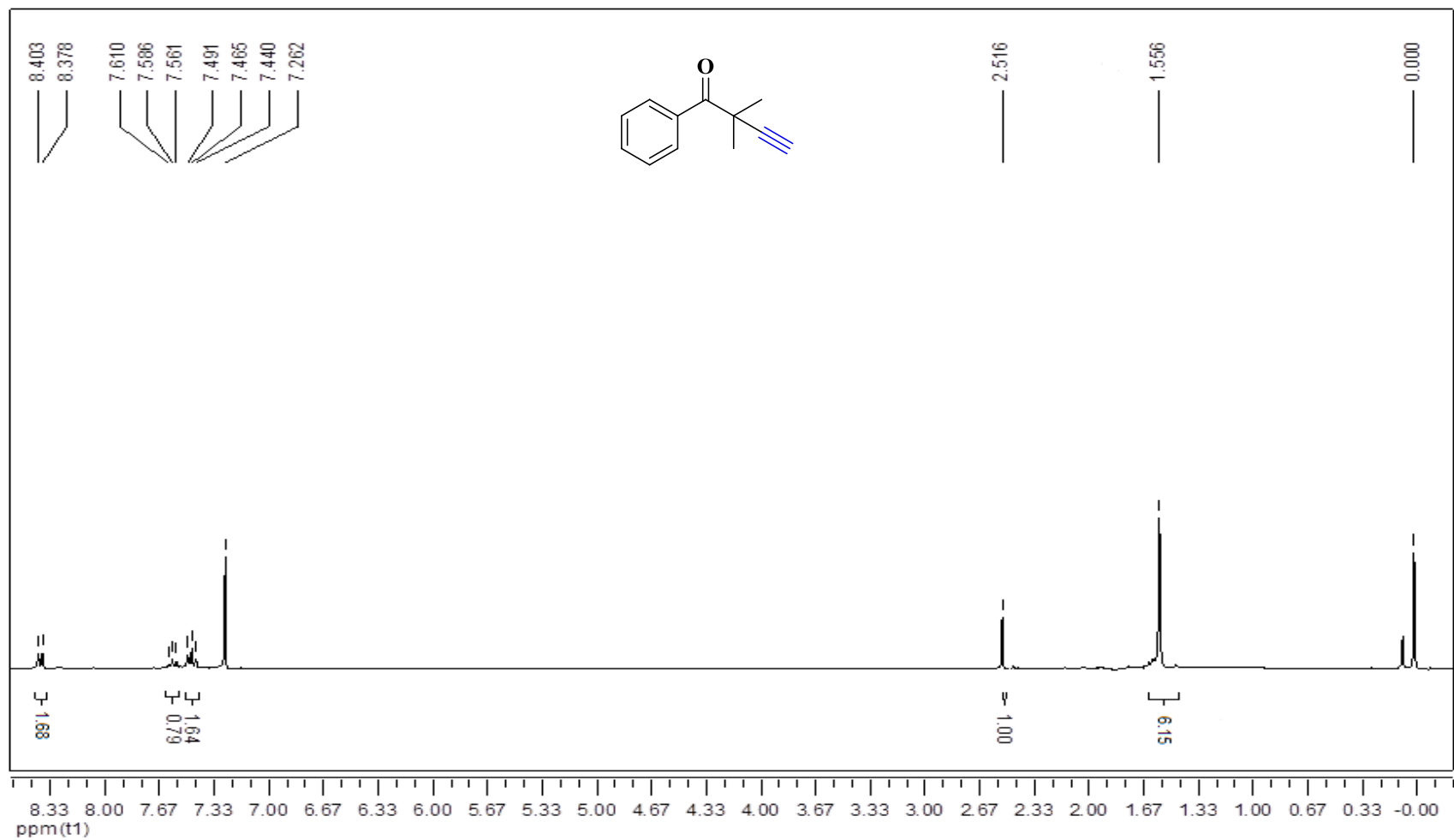
Anexo 32. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **19** (CDCl_3 , 75 MHz)



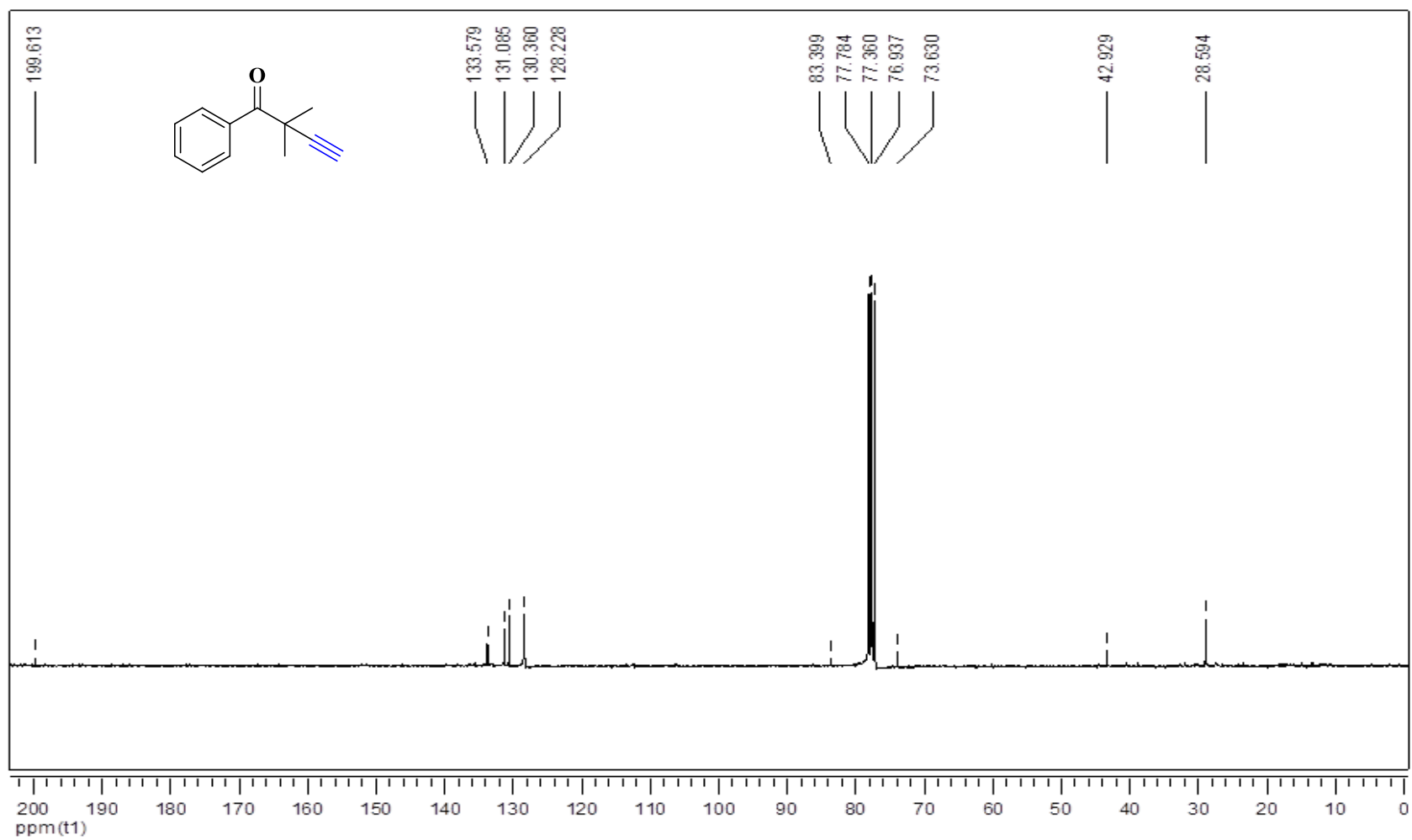
Anexo 33. Espectro de Massas de Alta Resolução do do composto **19**.



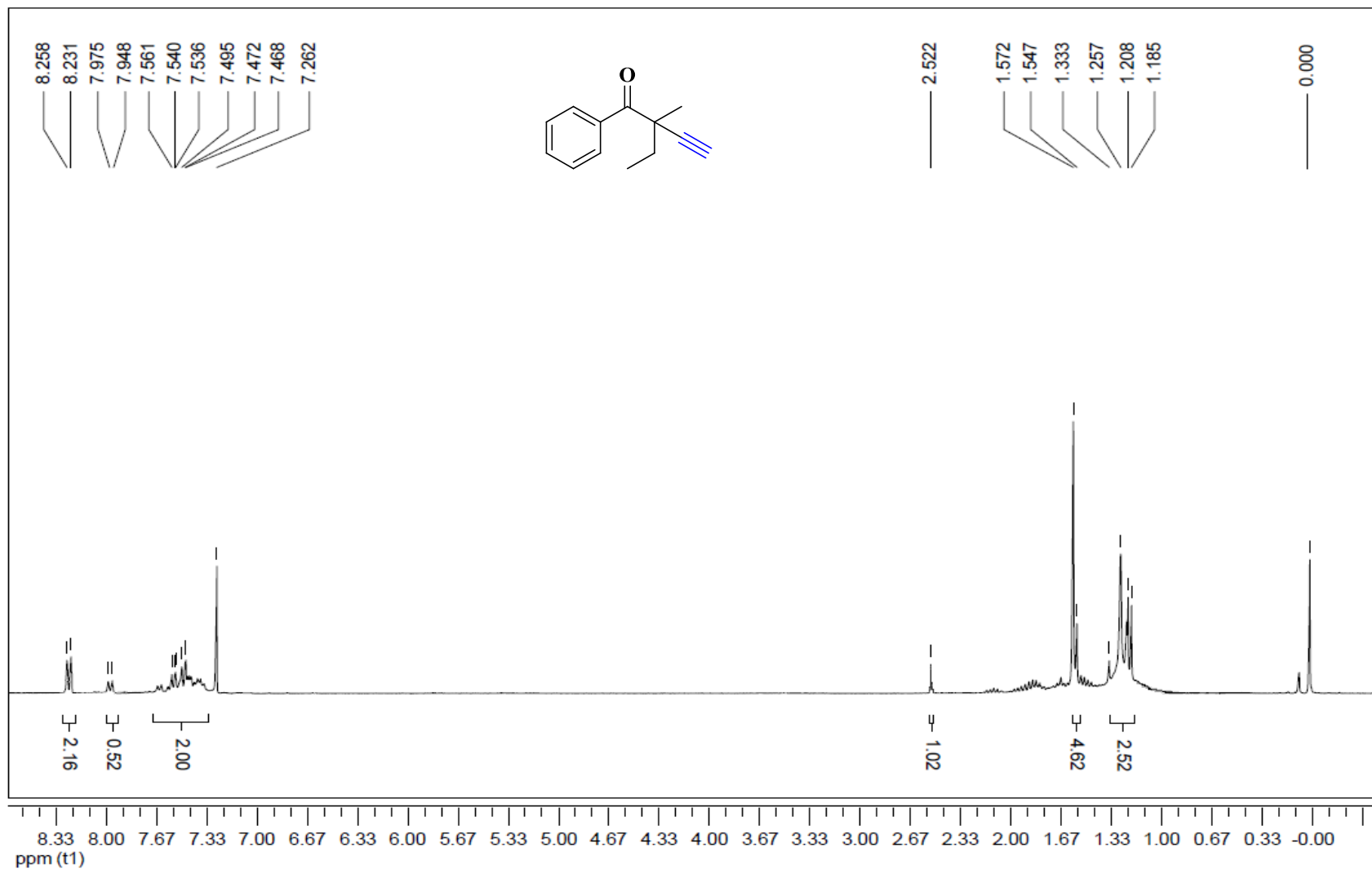
Anexo 34. Espectro Infravermelho do do composto 19.



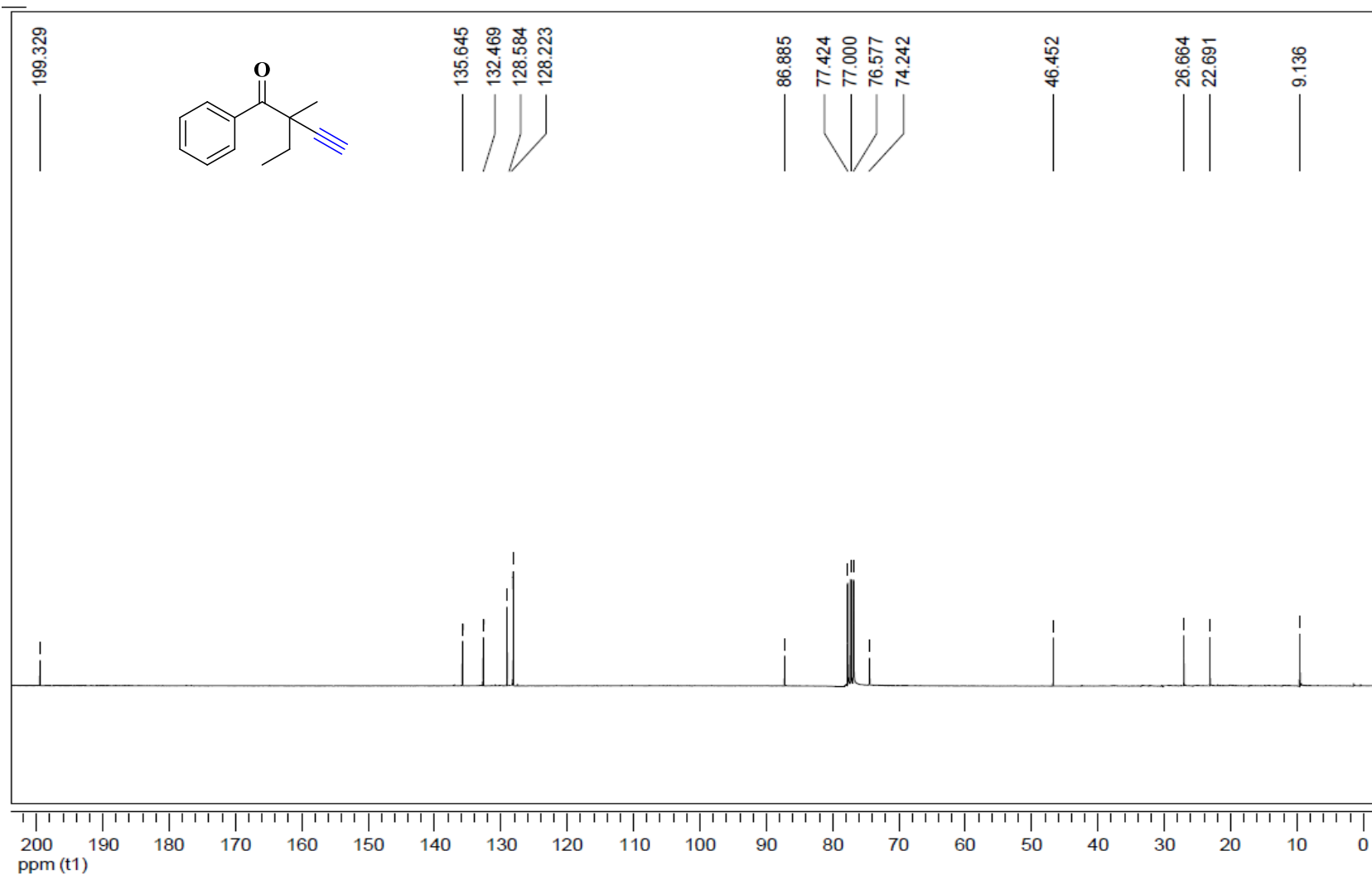
Anexo 35. Espectro de ^1H -RMN do composto **20** (CDCl_3 , 300 MHz).



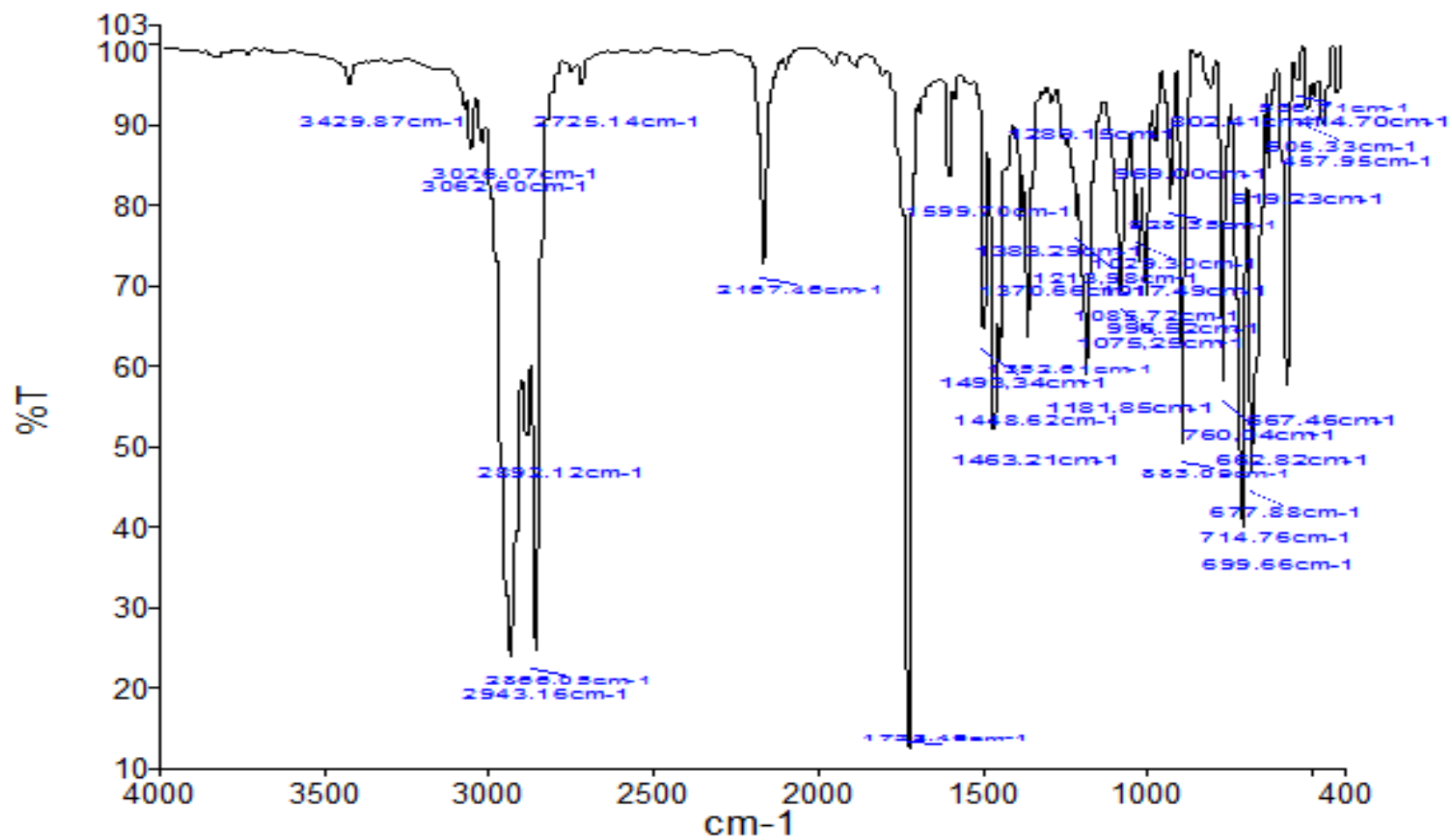
Anexo 36. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **20** (CDCl_3 , 75 MHz).



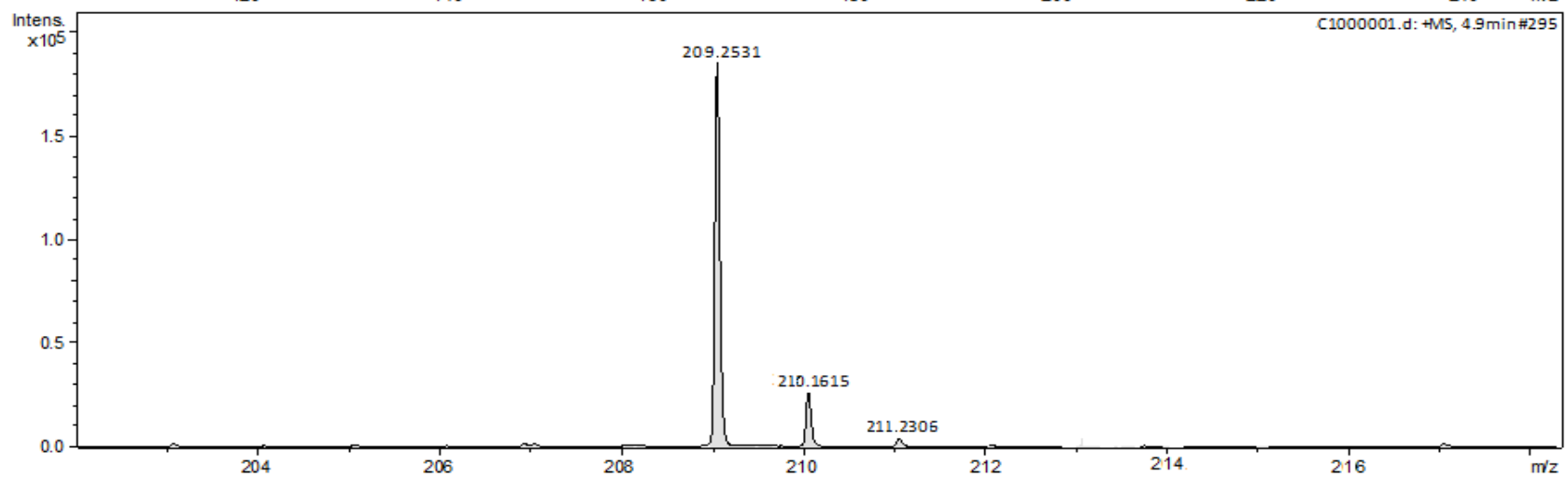
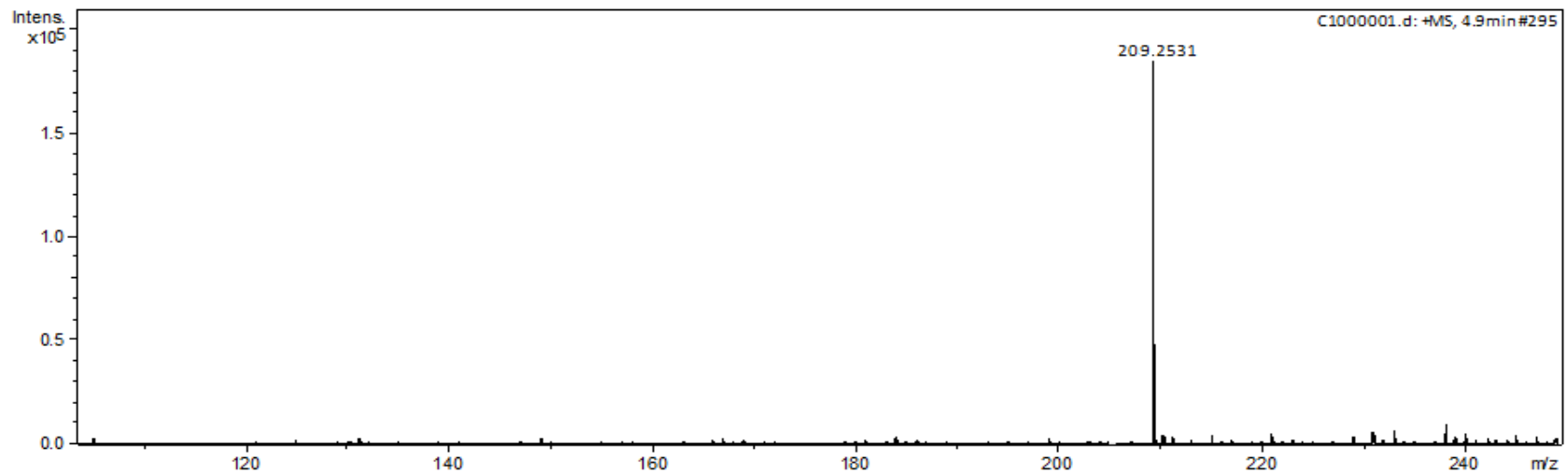
Anexo 37. Espectro de ¹H-RMN do composto 21.



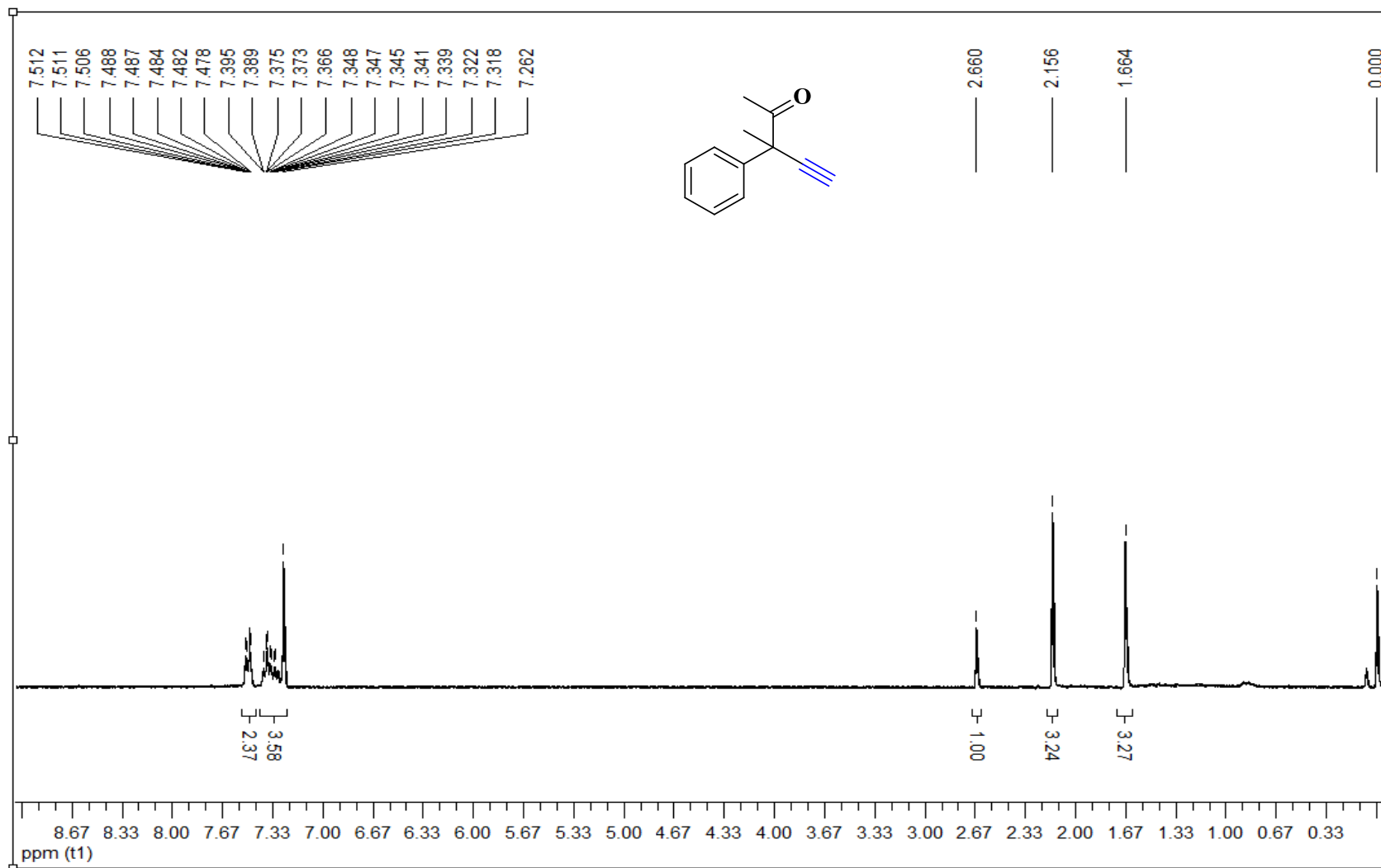
Anexo 38. Espectro de ¹³C-RMN do composto 21.



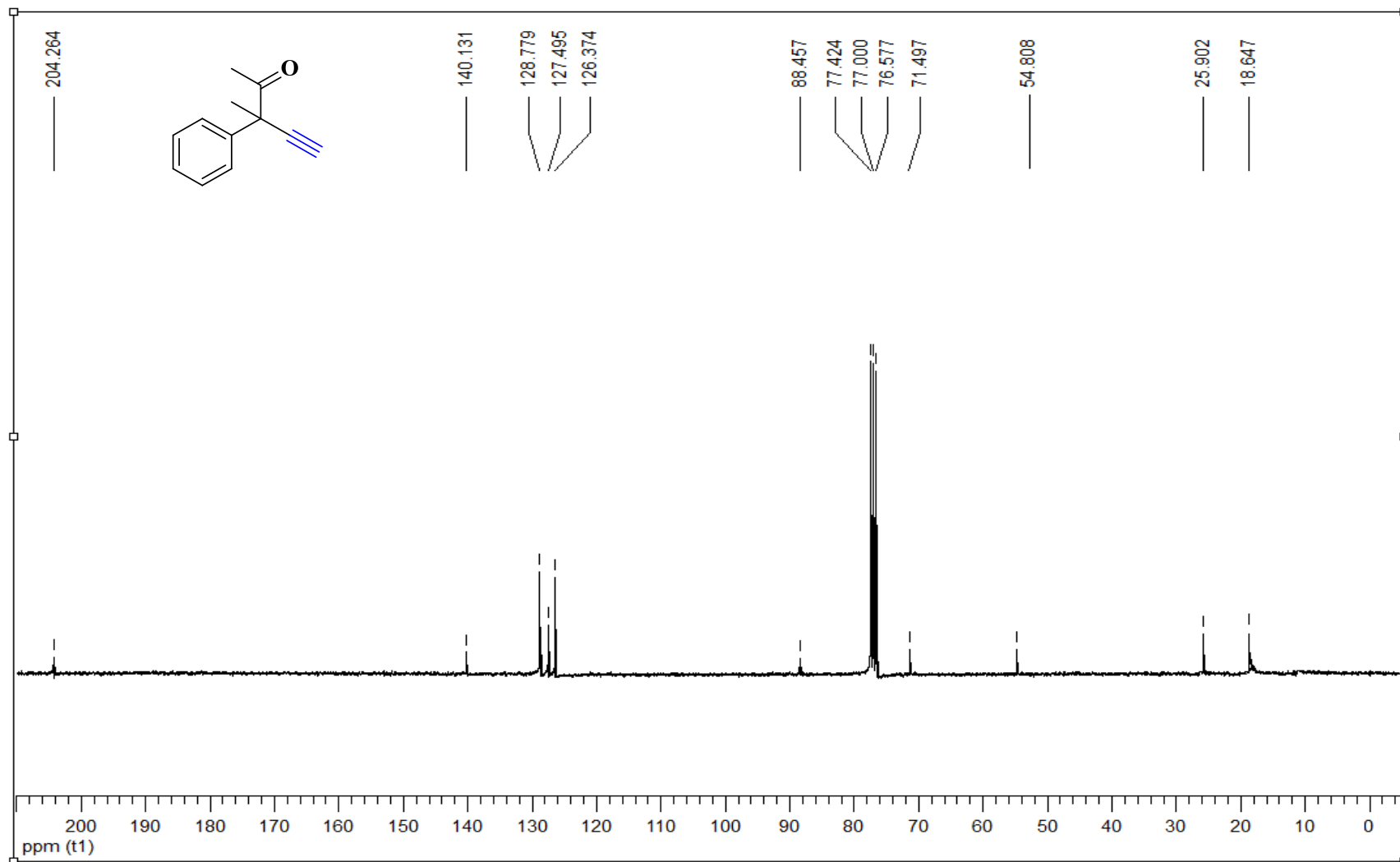
Anexo 39. Espectro Infravermelho do composto 21.



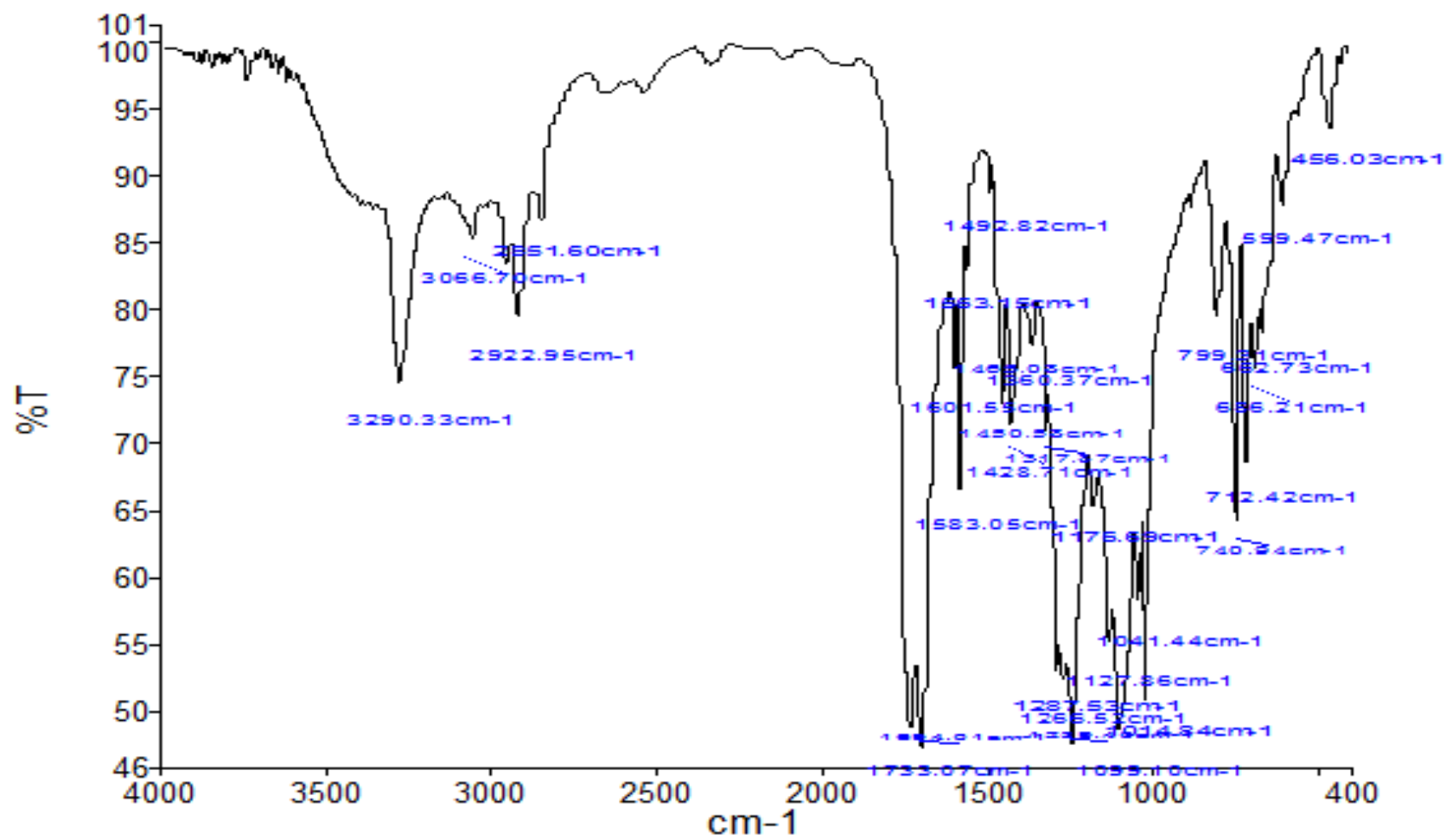
Anexo 40. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto **21**.



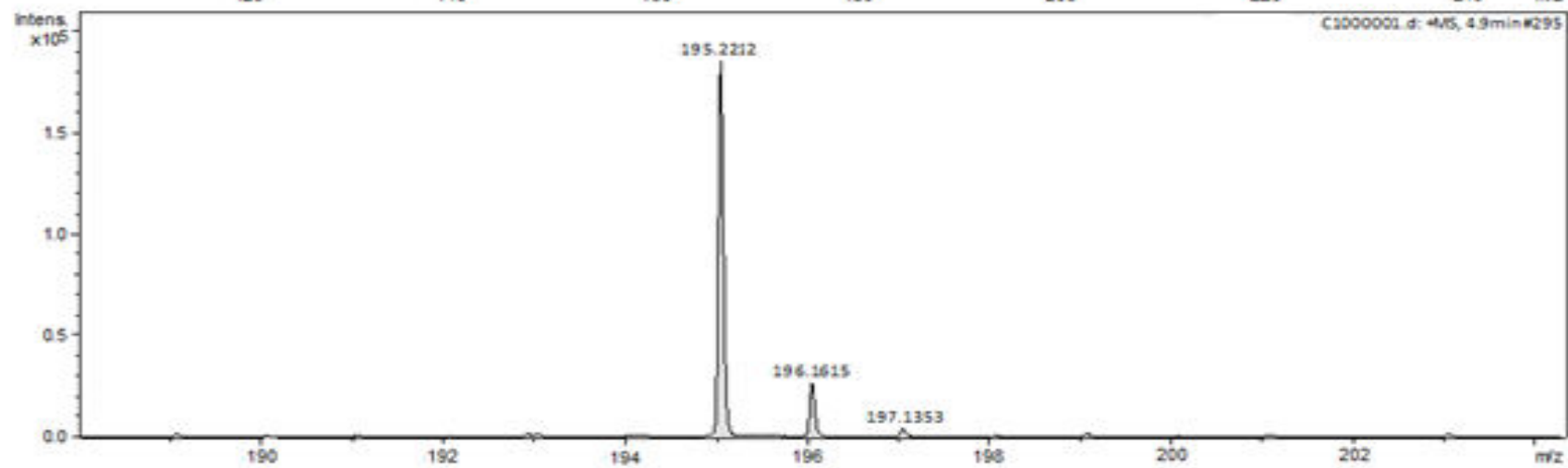
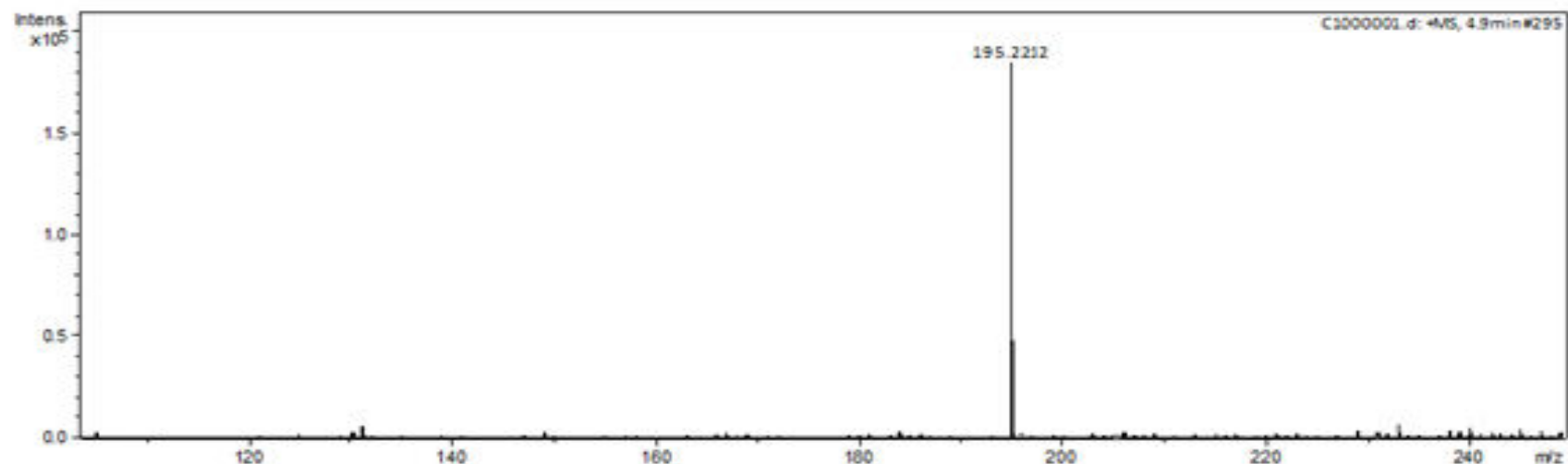
Anexo 41. Espectro de ¹H-RMN do composto **22** (CDCl₃, 300 MHz).



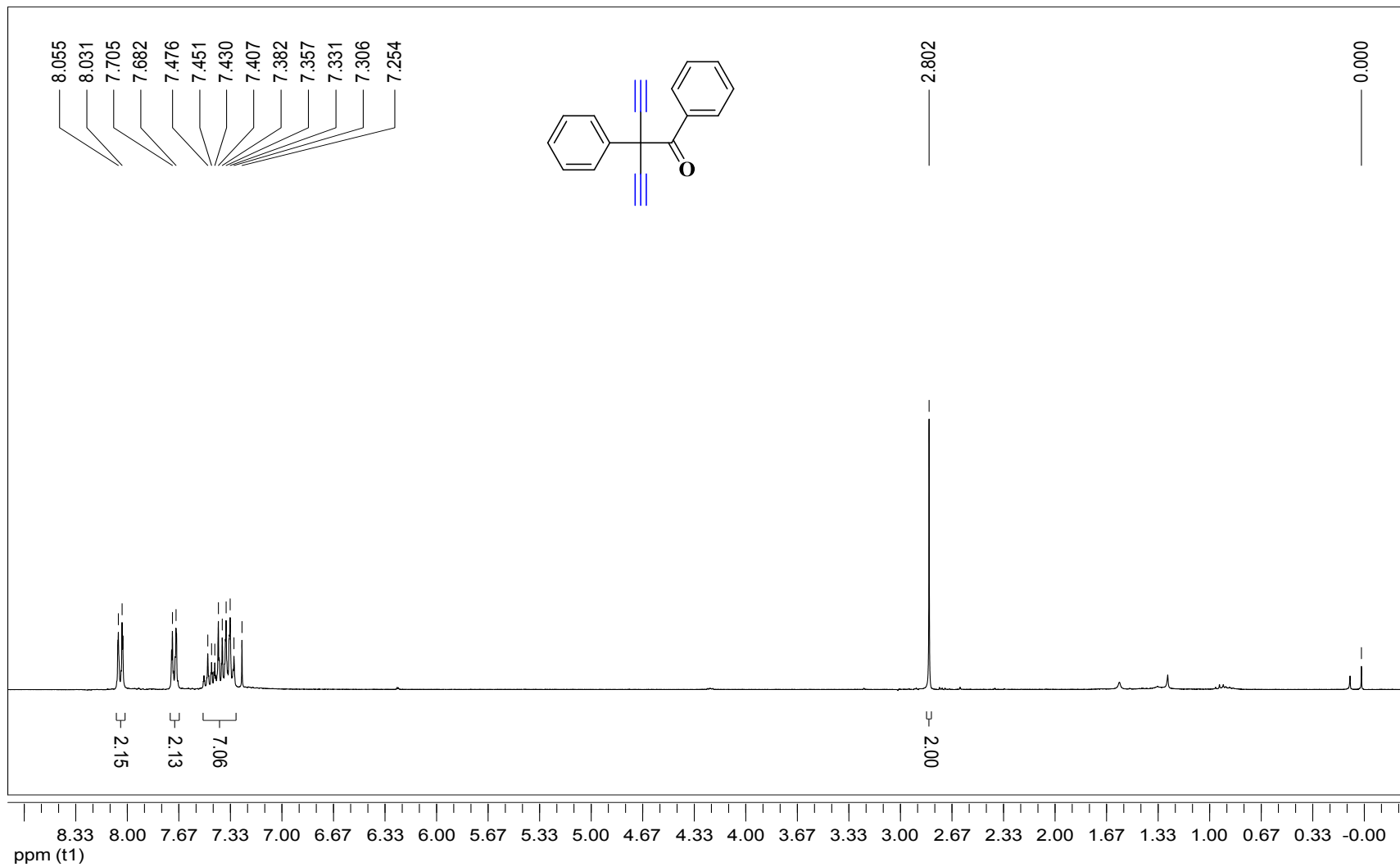
Anexo 42. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **22** (CDCl_3 , 75 MHz).



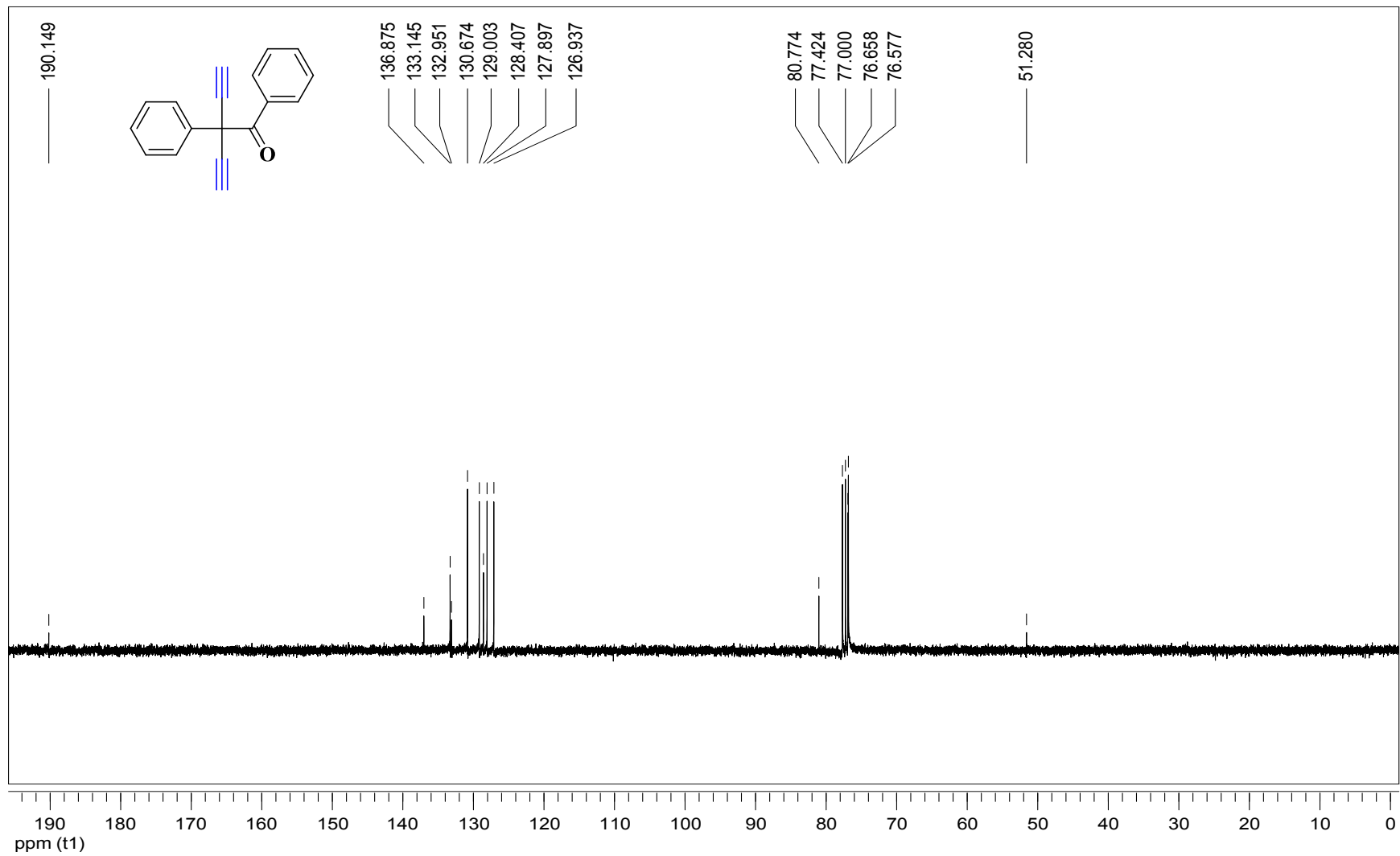
Anexo 43. Espectro Infravermelho do composto 22.



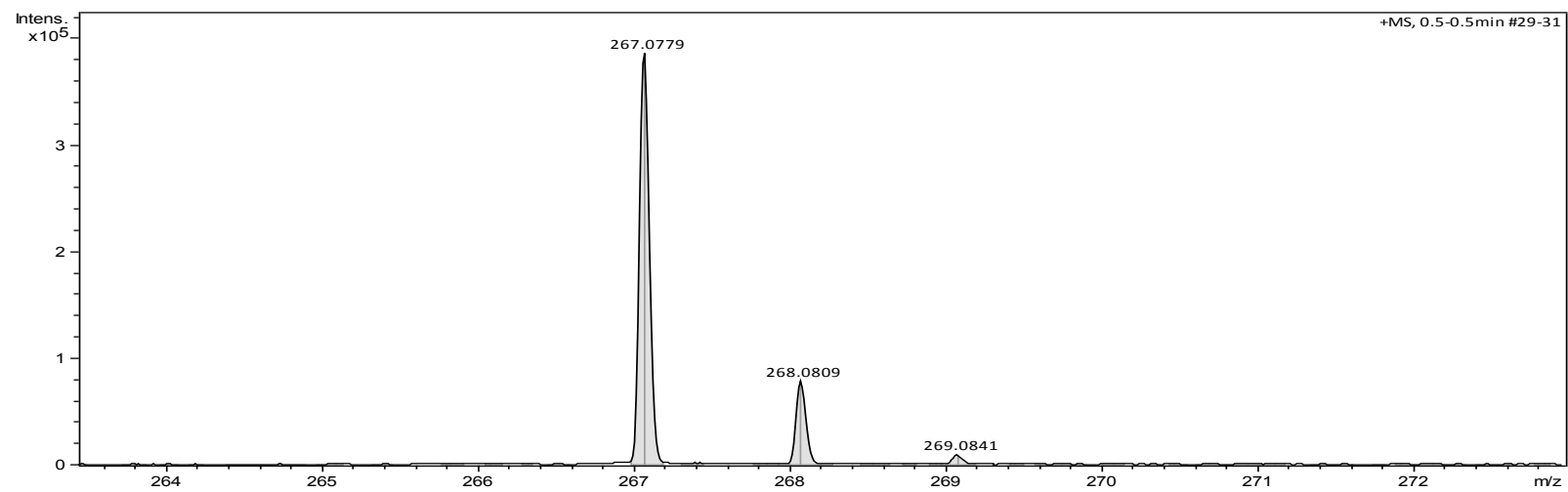
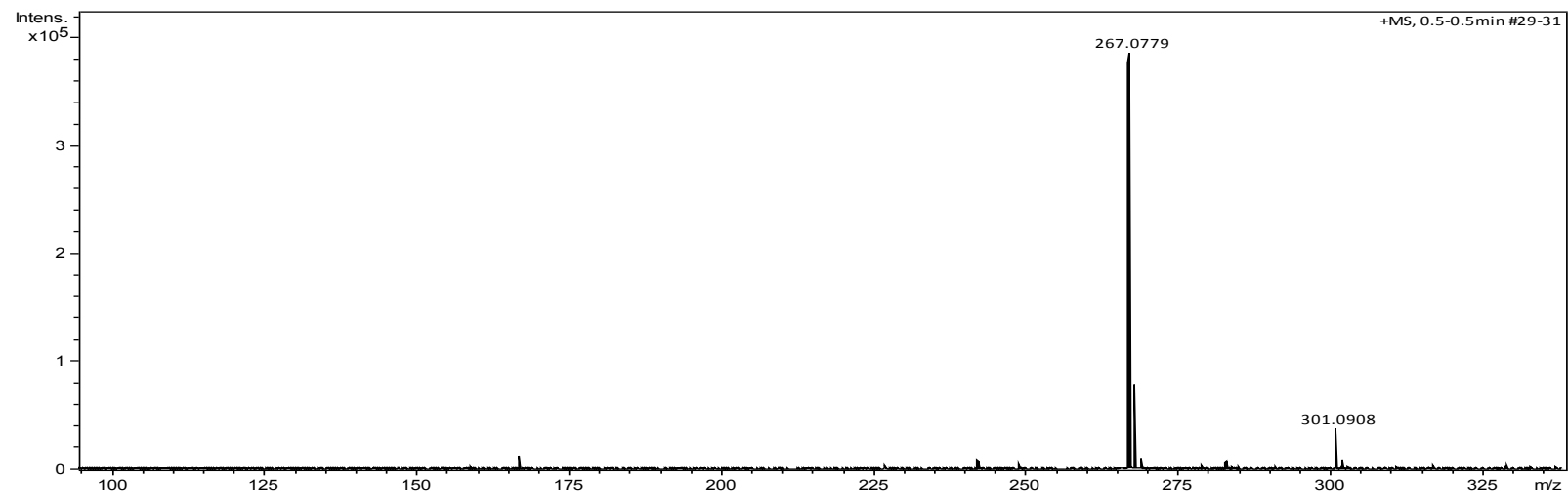
Anexo 44. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto **22**.



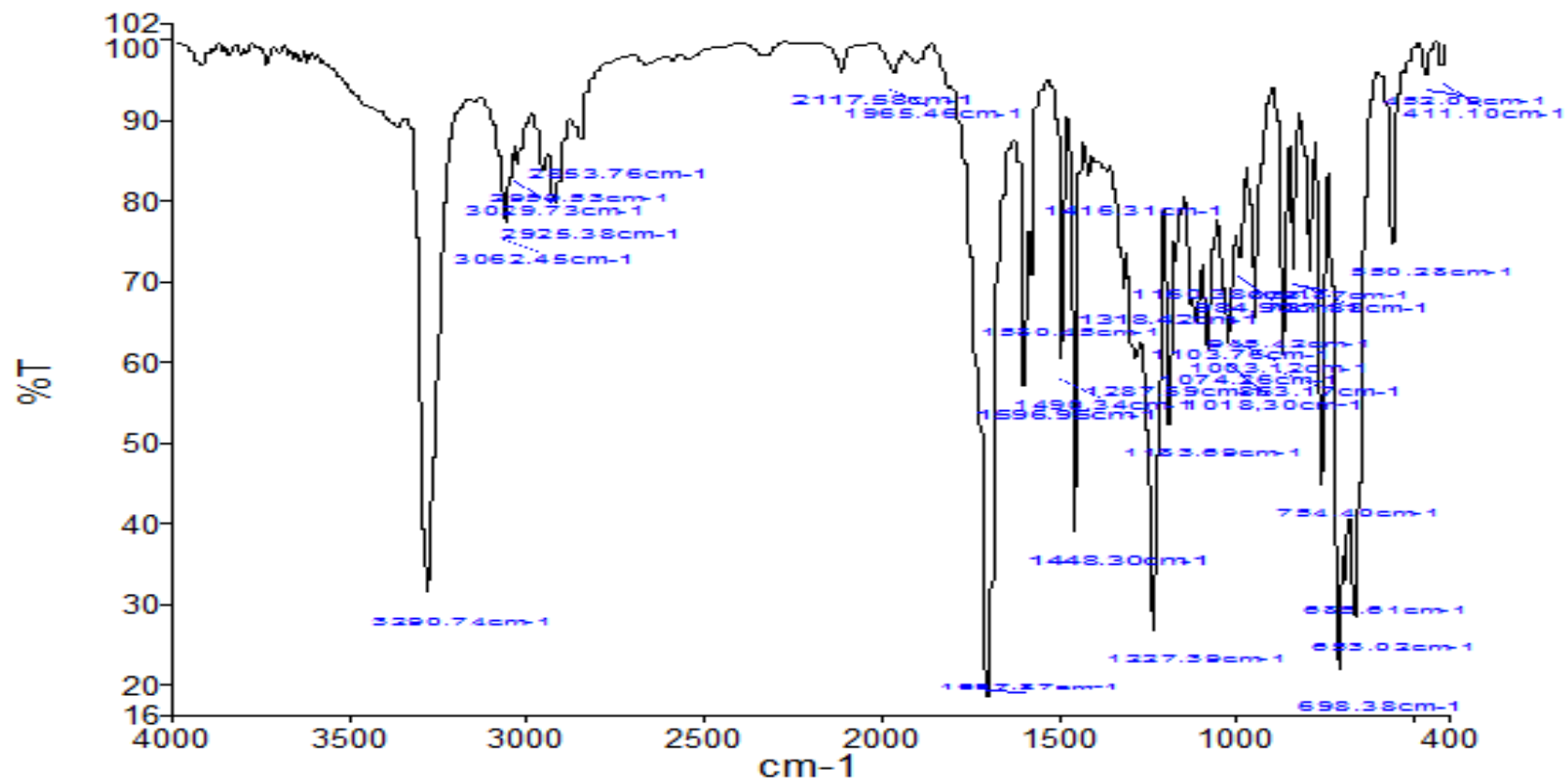
Anexo 45. Espectro de ^1H -RMN do composto **23** (CDCl_3 , 300 MHz).



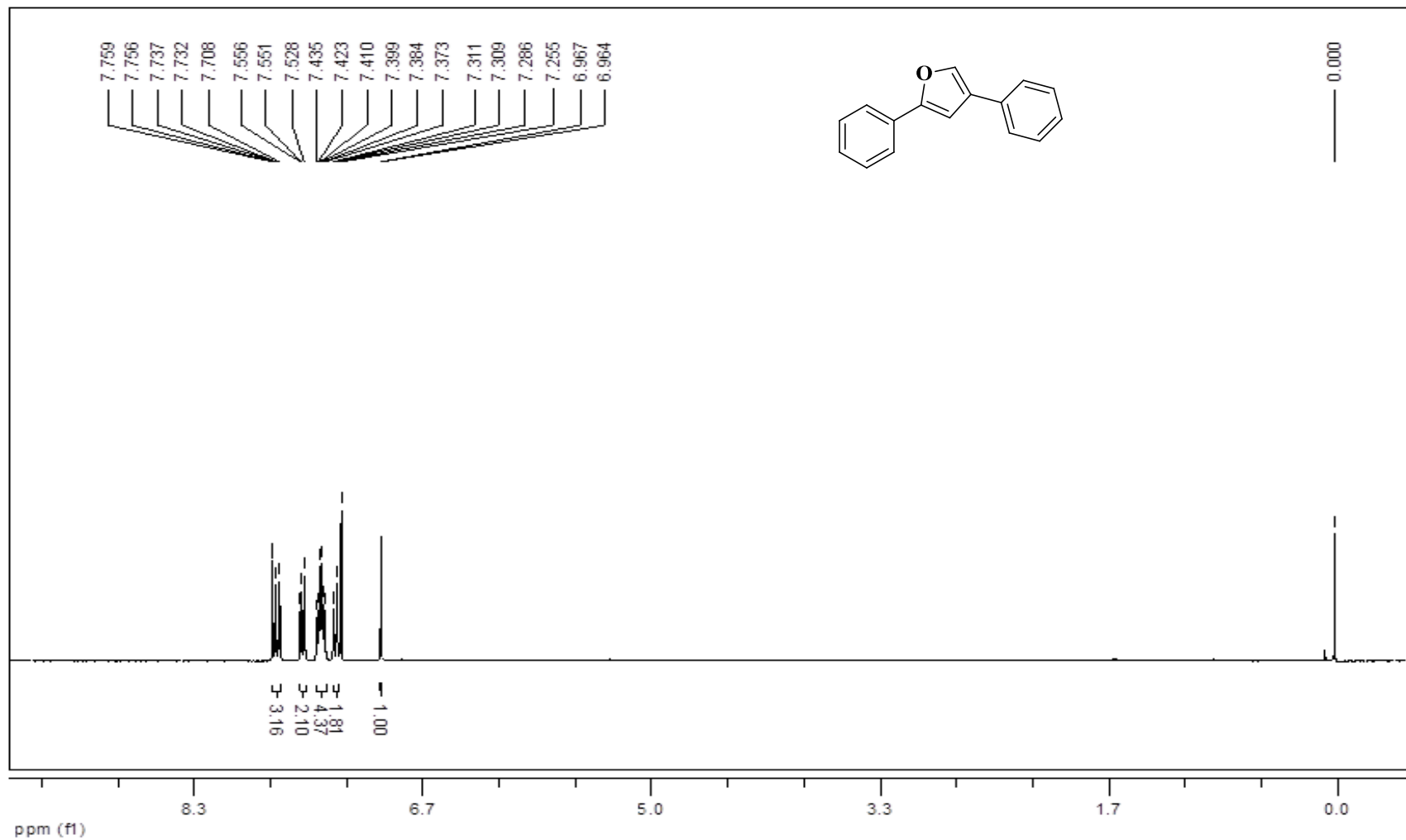
Anexo 46. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **23** (CDCl_3 , 75 MHz).



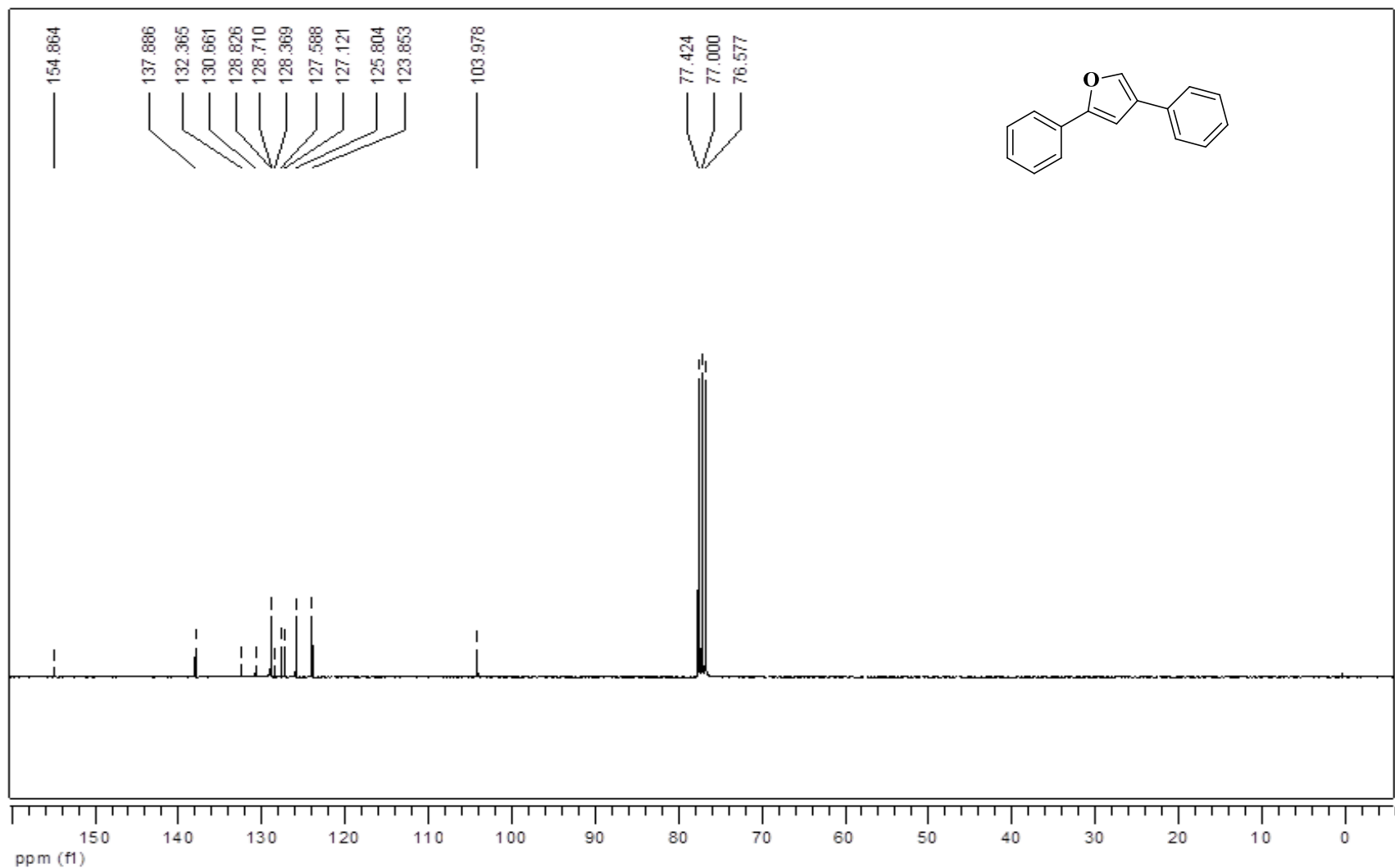
Anexo 47. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto **23**.



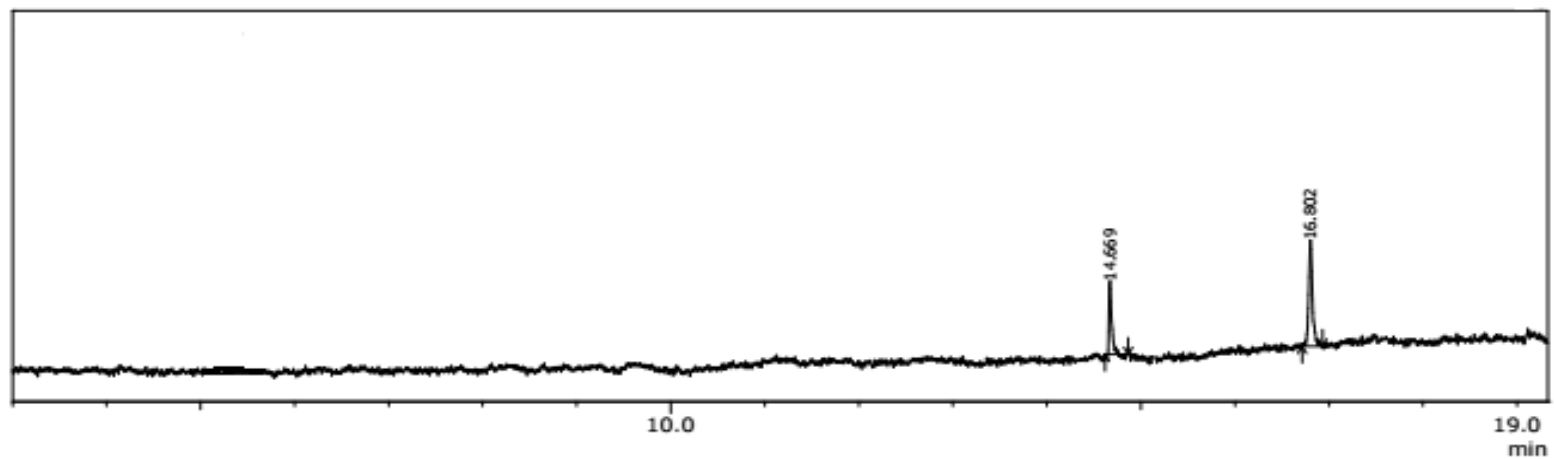
Anexo 48. Espectro Infravermelho do composto 23.



Anexo 49. Espectro de ¹H-RMN do composto **24** (CDCl₃, 300 MHz).

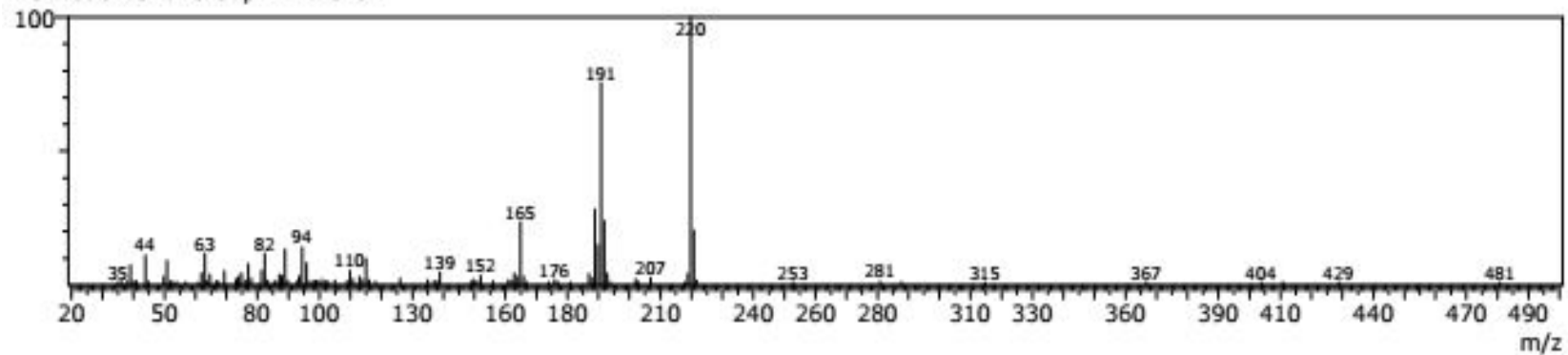


Anexo 50. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **24** (CDCl_3 , 75 MHz).

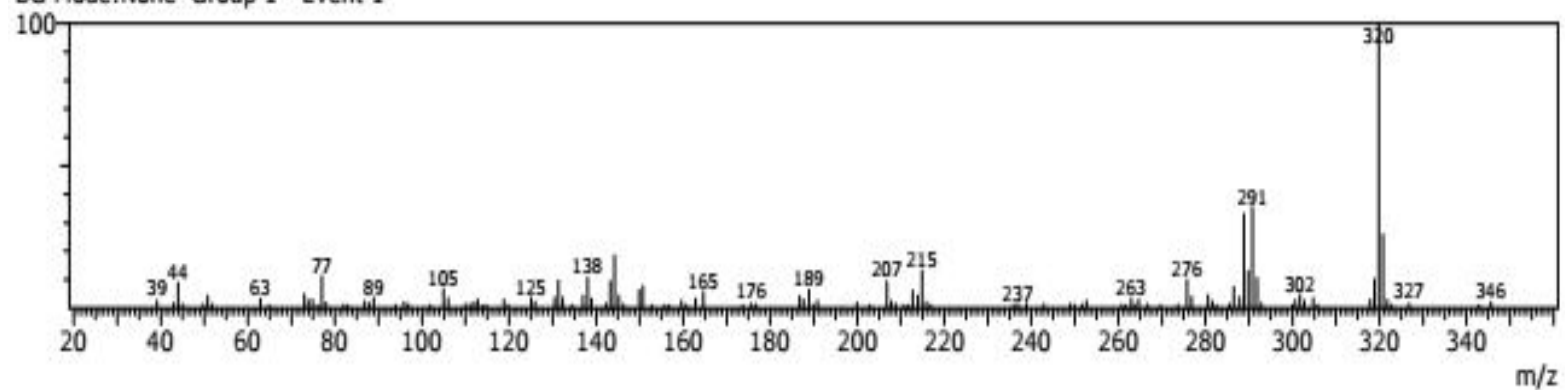


Anexo 51. Espectro de CG-MS do bruto de reação (Esquema 41).

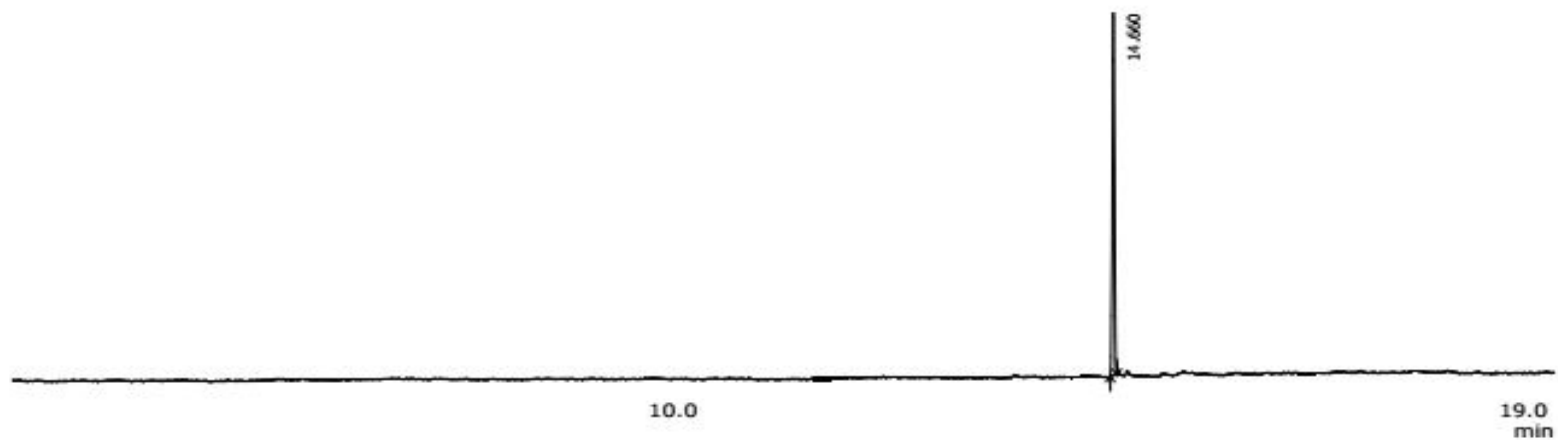
Line#:2 R.Time:14.6700(Scan#:2335)
MassPeaks:103
RawMode:Single 14.6700(2335) BasePeak:220(10014)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



Line#:3 R.Time:16.8000(Scan#:2761)
MassPeaks:121
RawMode:Single 16.8000(2761) BasePeak:320(13558)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

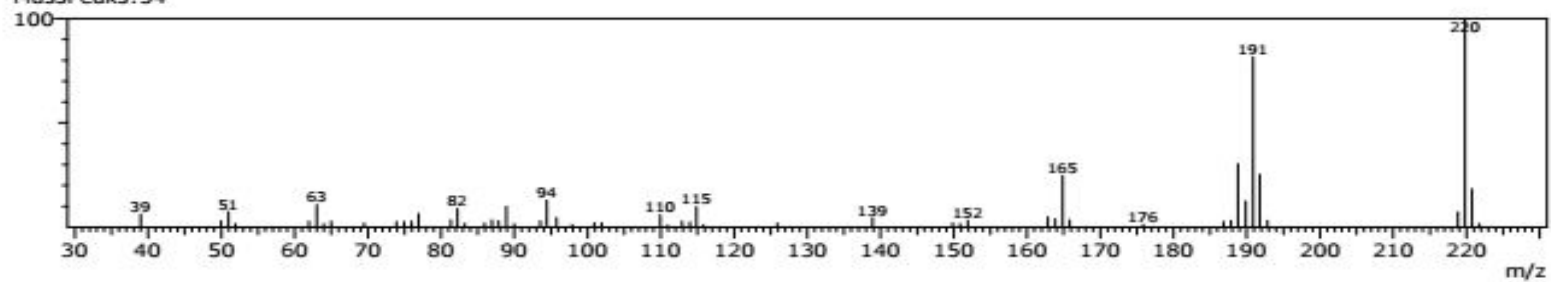


Anexo 52. Espectros de massa de baixa resolução dos picos do bruto da reação do Esquema 41.

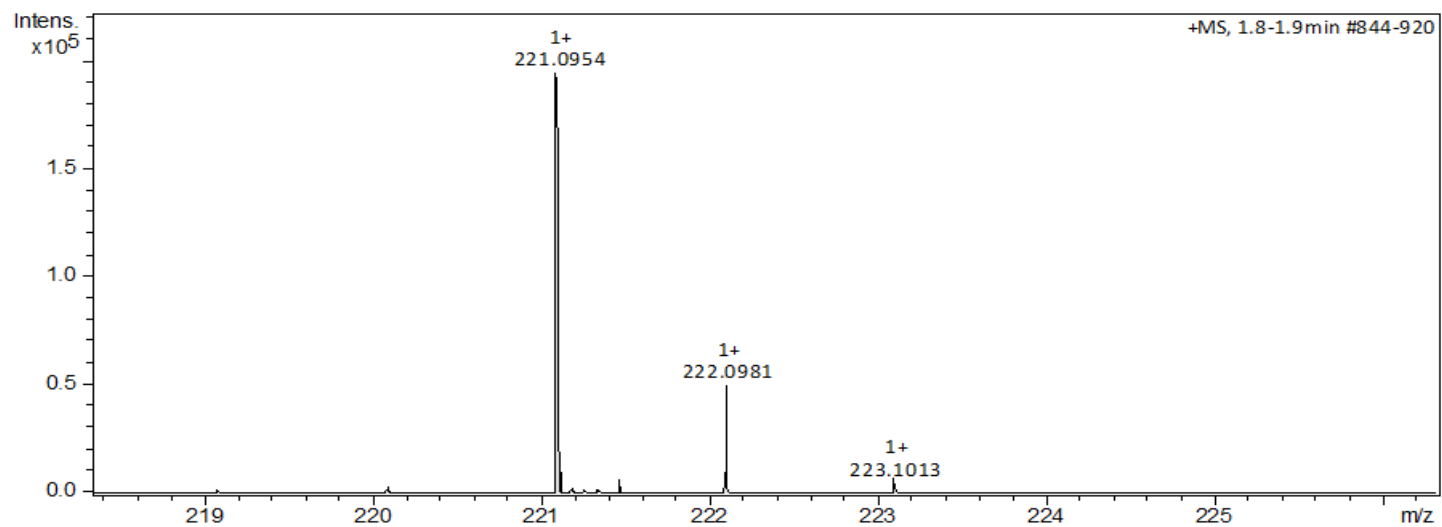
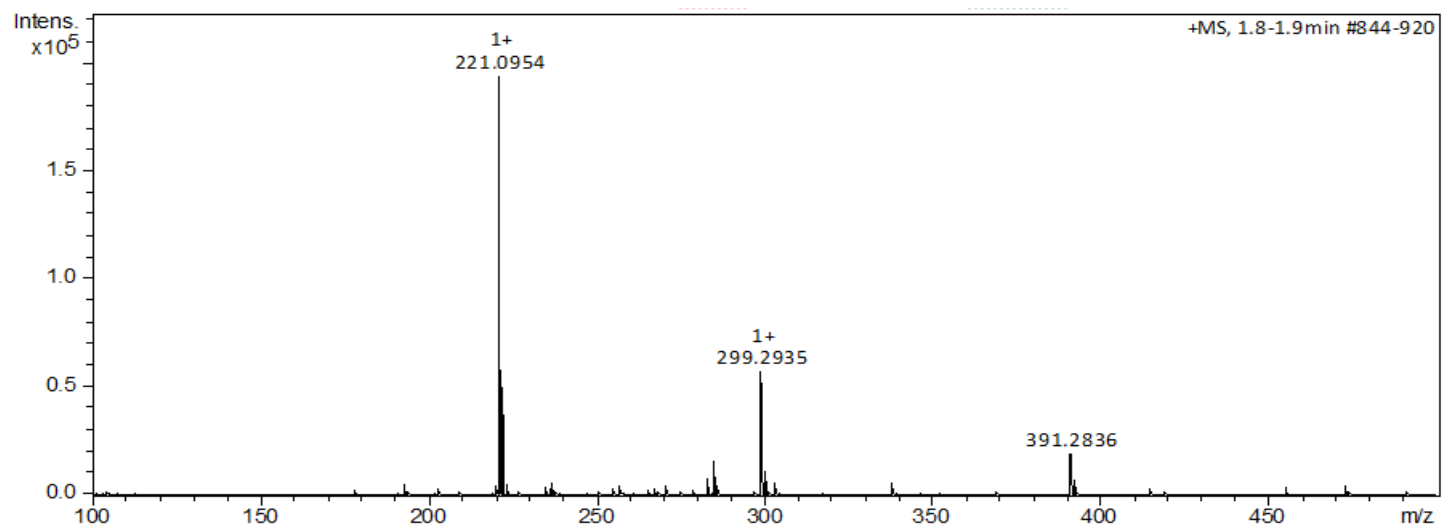


Peak Report TIC									
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark
1	14.660	14.625	14.695	1667359	100.00	1114325	100.00	1.50	MI
				1667359	100.00	1114325	100.00		

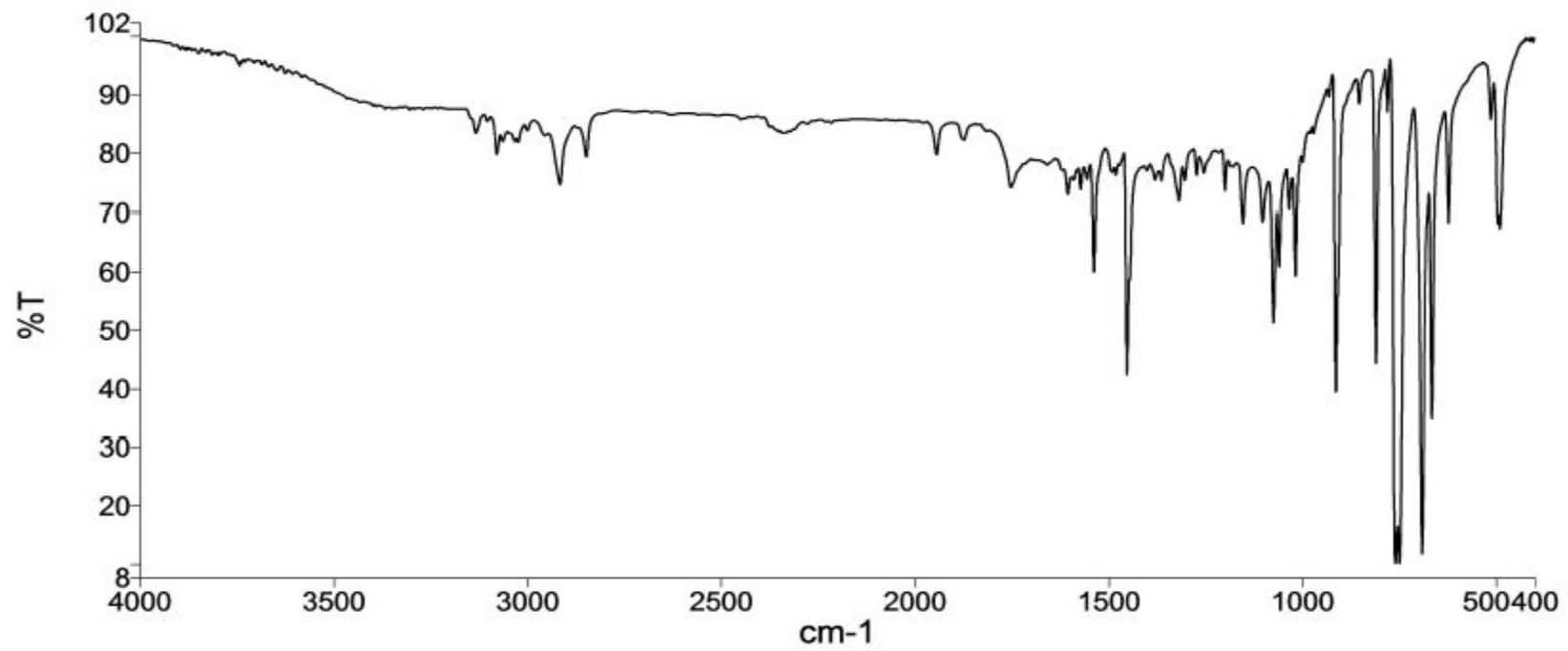
Line#:1 R.Time:14.660(Scan#:2333)
MassPeaks:54



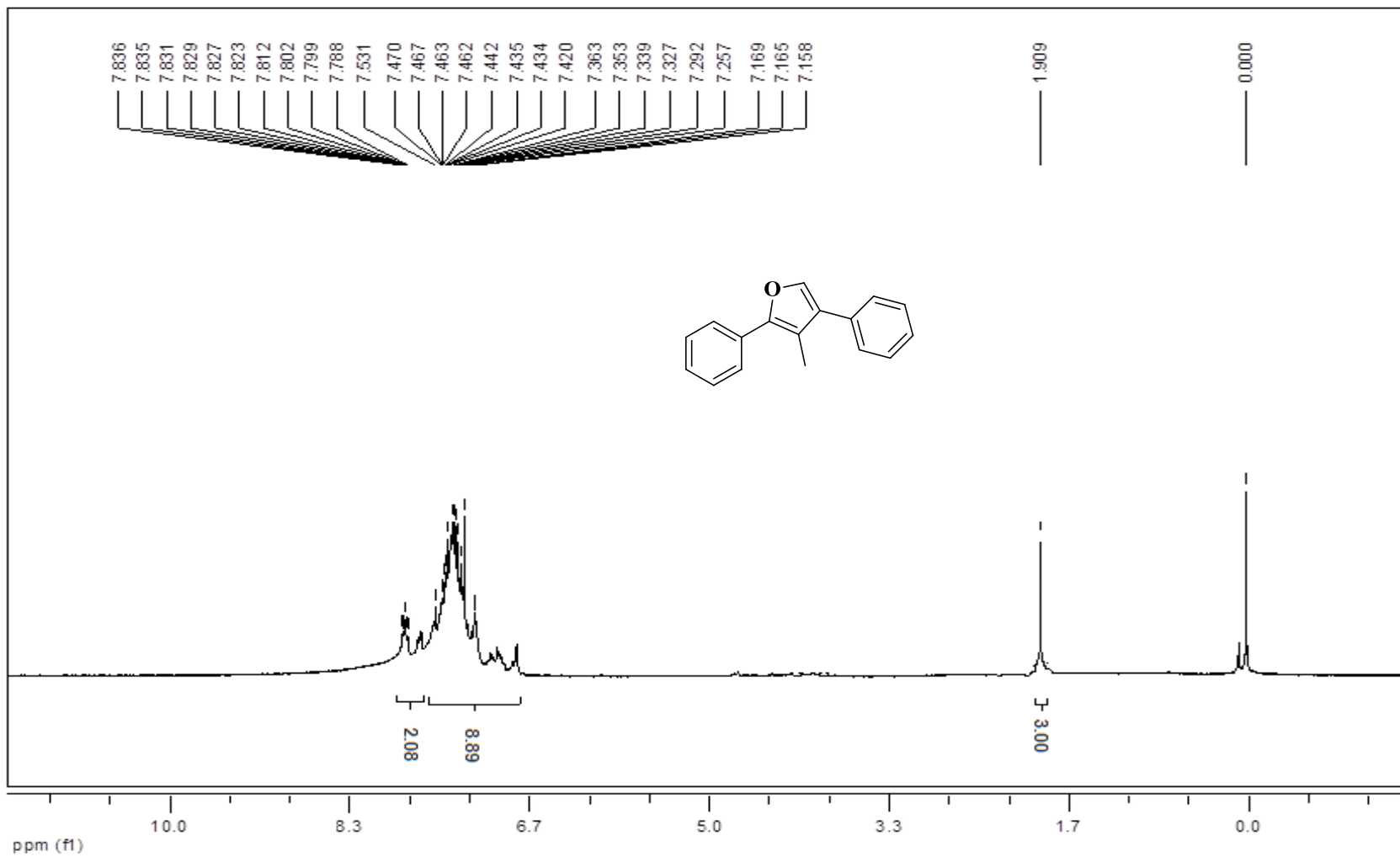
Anexo 53. Espectro de massas de baixa resolução do composto **24** purificado.



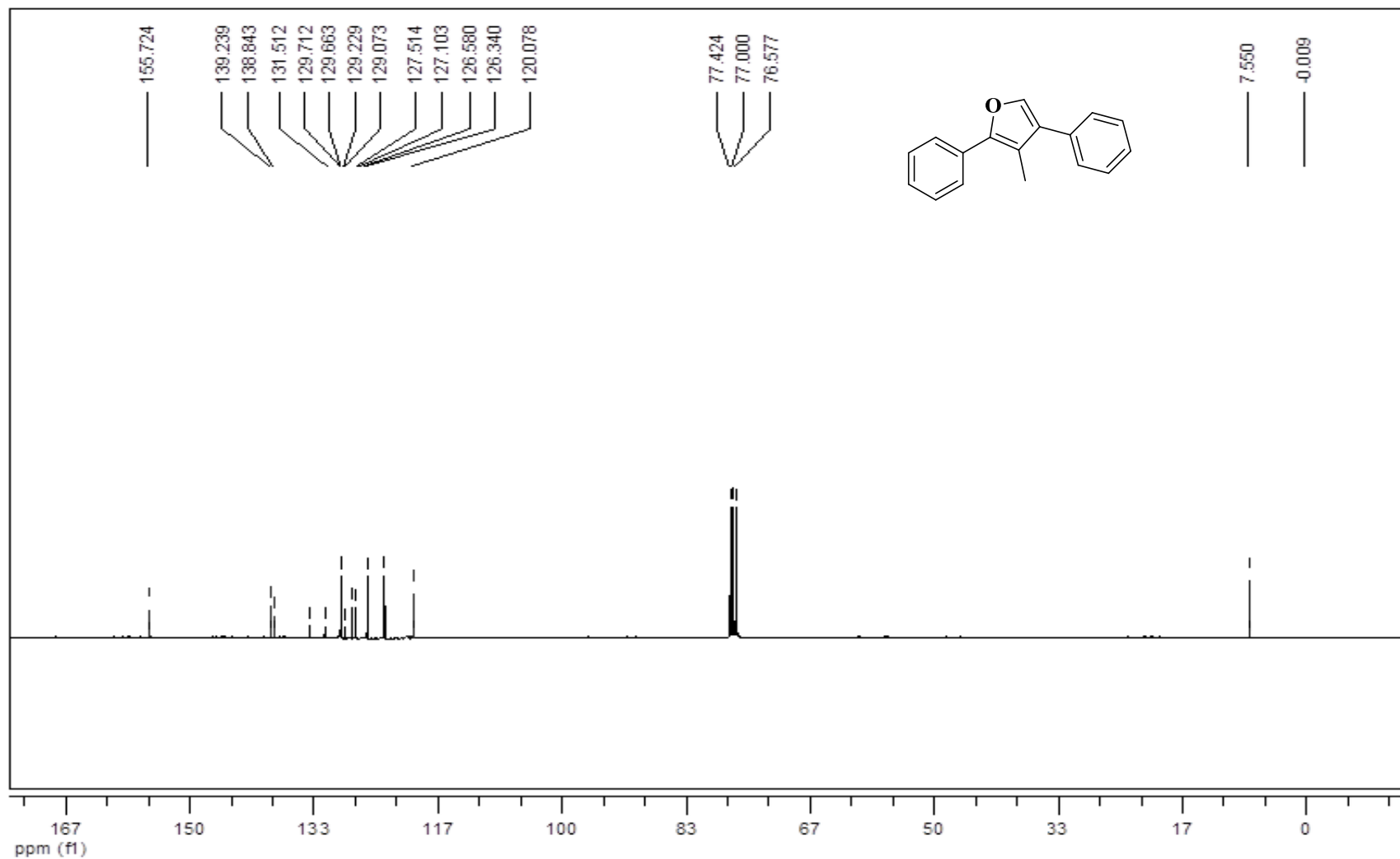
Anexo 54. Espectro de Massas de Alta Resolução do do composto **24**.



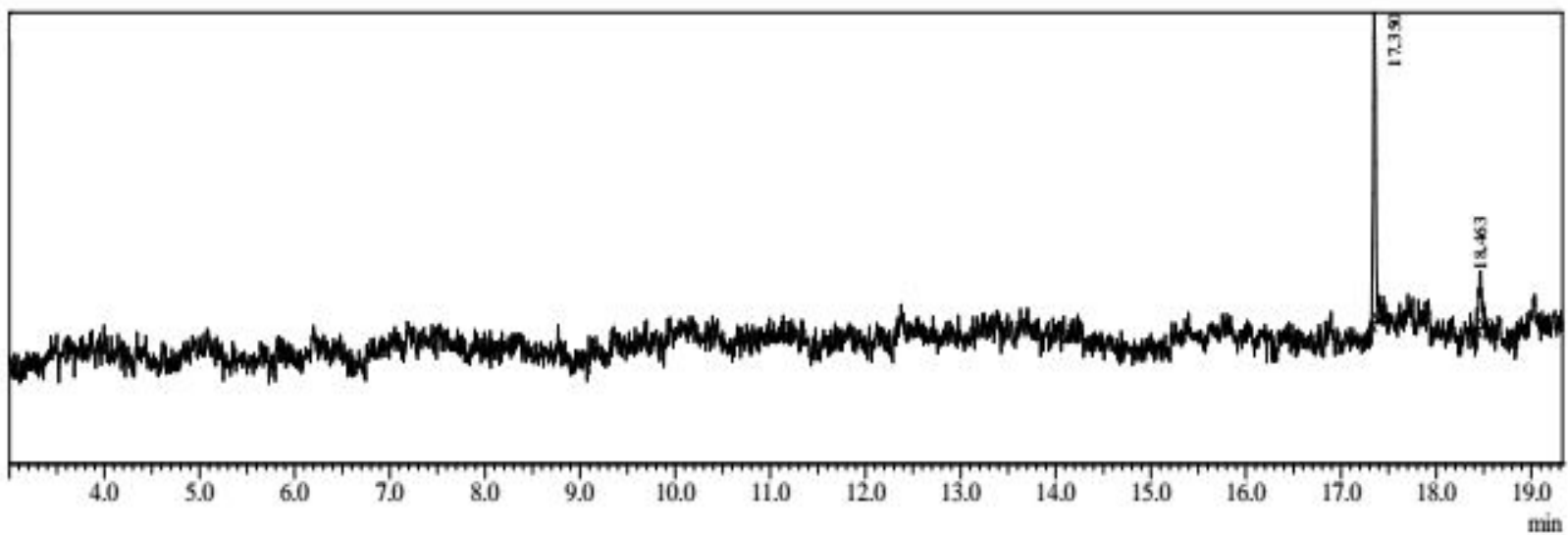
Anexo 55. Espectro Infravermelho do composto **24**.



Anexo 56. Espectro de ^1H -RMN do composto **26** (CDCl_3 , 300 MHz).



Anexo 57. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **26** (CDCl_3 , 75 MHz).



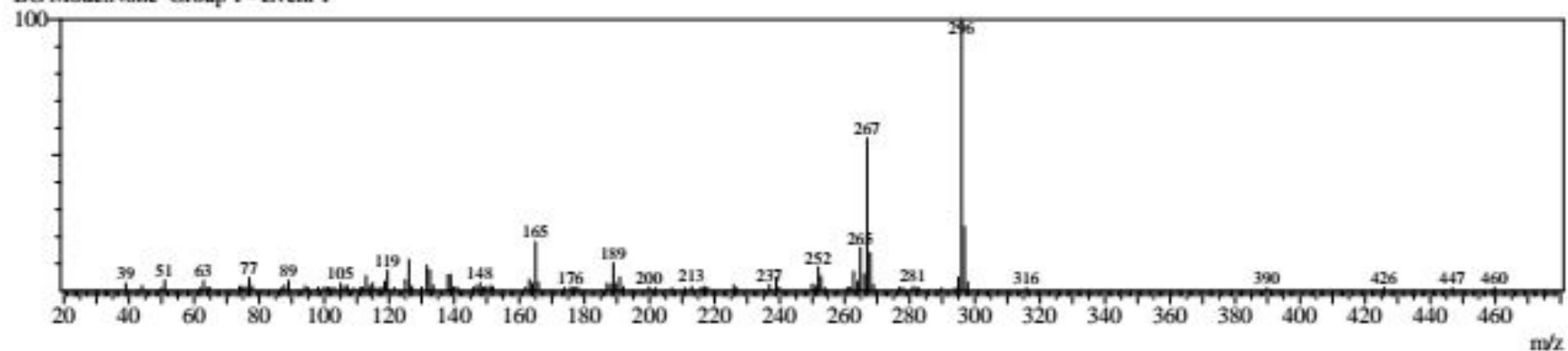
Anexo 58. Cromatograma de CG-MS do bruto da reação do Esquema 42.

Line#:1 R.Time:17.355(Scan#:2872)

MassPeaks:113

RawMode:Single 17.355(2872) BasePeak:296(8970)

BG Mode:None Group 1 - Event 1

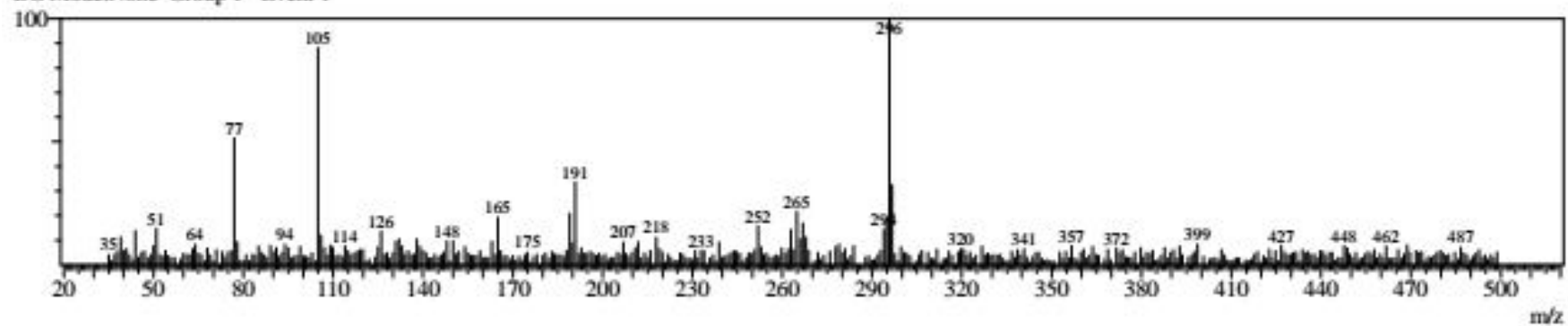


Line#:2 R.Time:18.465(Scan#:3094)

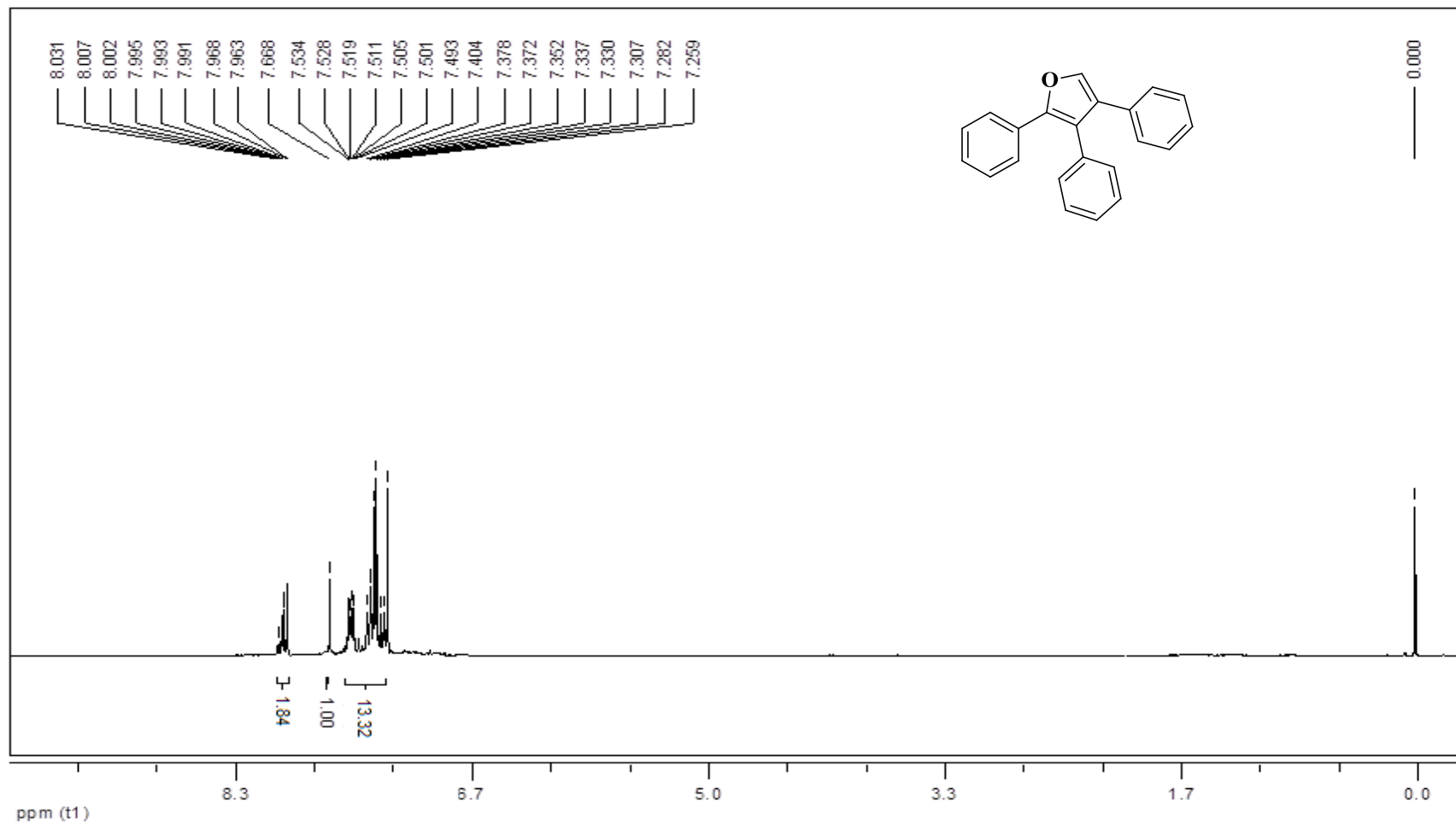
MassPeaks:438

RawMode:Single 18.465(3094) BasePeak:296(1161)

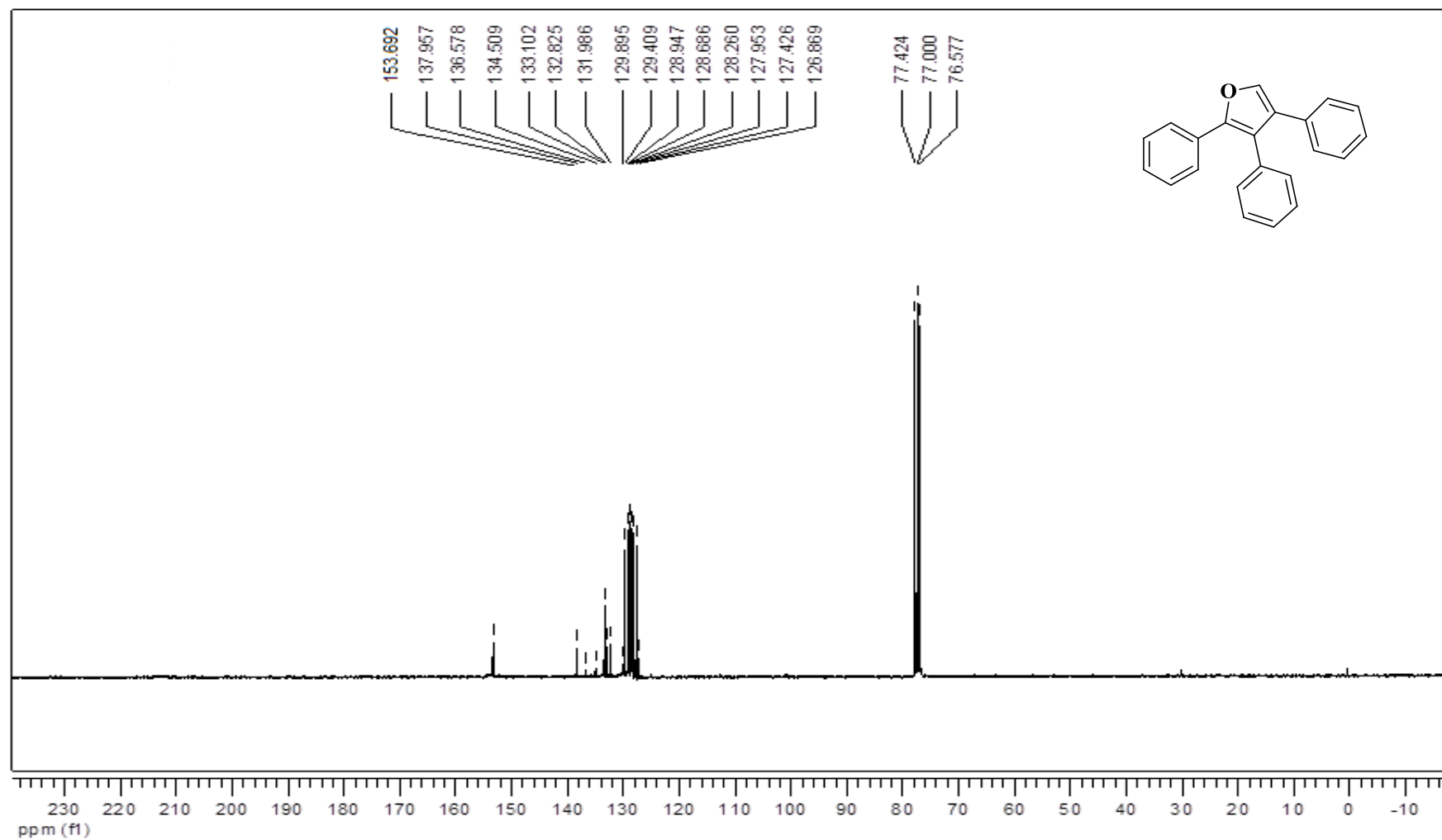
BG Mode:None Group 1 - Event 1



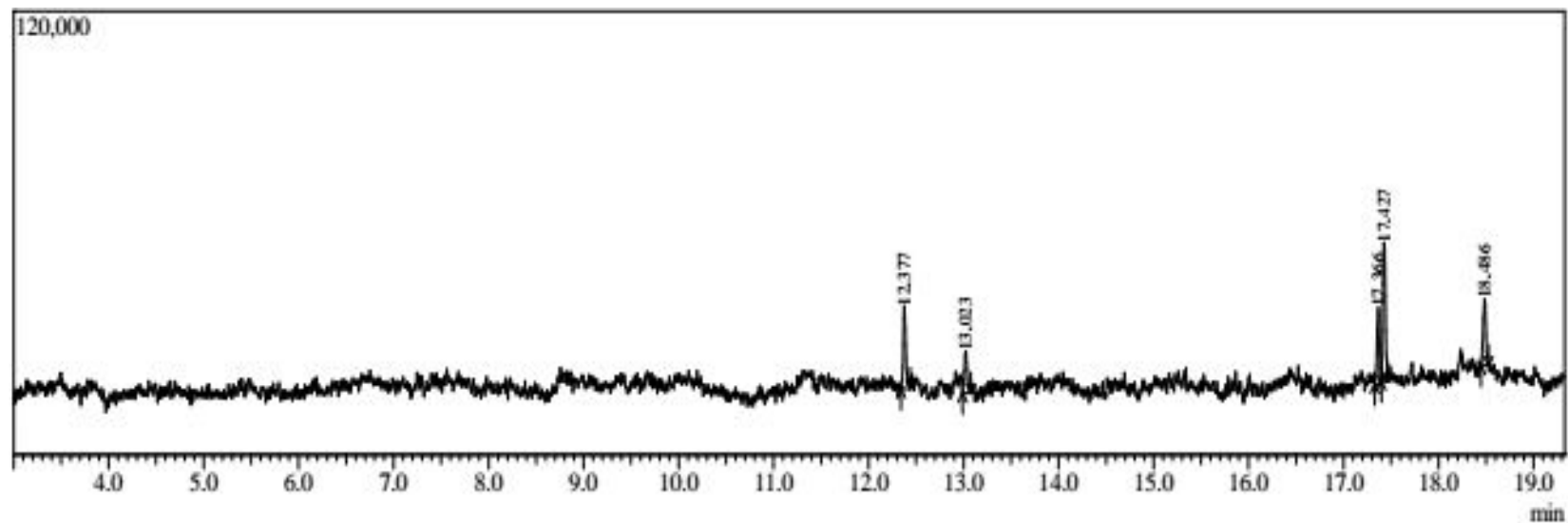
Anexo 59. Espectros de massa de baixa resolução dos picos do bruto da reação do Esquema 42.



Anexo 60. Espectro de ¹H-RMN do composto **27** (CDCl₃, 300 MHz).



Anexo 61. Espectro de ^{13}C -RMN do composto **27** (CDCl_3 , 75 MHz).

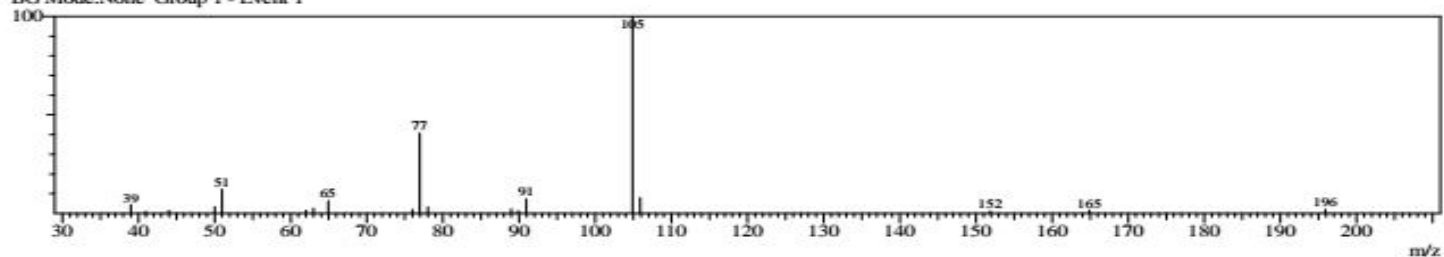


Peak Report TIC

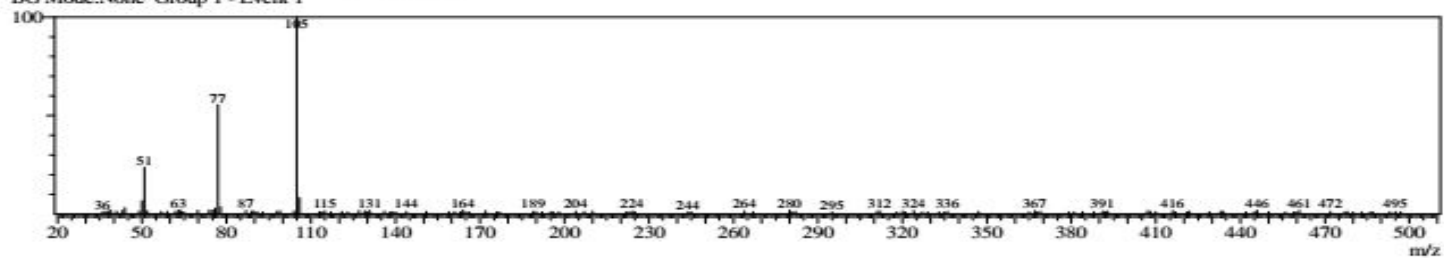
Peak#	R.Time	LTime	FTime	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	12.377	12.340	12.440	44392	21.10	22422	20.42	1.98	MI	
2	13.023	12.990	13.075	24162	11.48	11204	10.21	2.16	MI	
3	17.366	17.330	17.400	36357	17.28	20725	18.88	1.75	MI	
4	17.427	17.400	17.460	68480	32.55	37488	34.15	1.83	MI	
5	18.486	18.445	18.525	36991	17.58	17945	16.35	2.06	MI	
				210382	100.00	109784	100.00			

Anexo 62. Cromatograma de CG-MS do bruto da reação do Esquema 43.

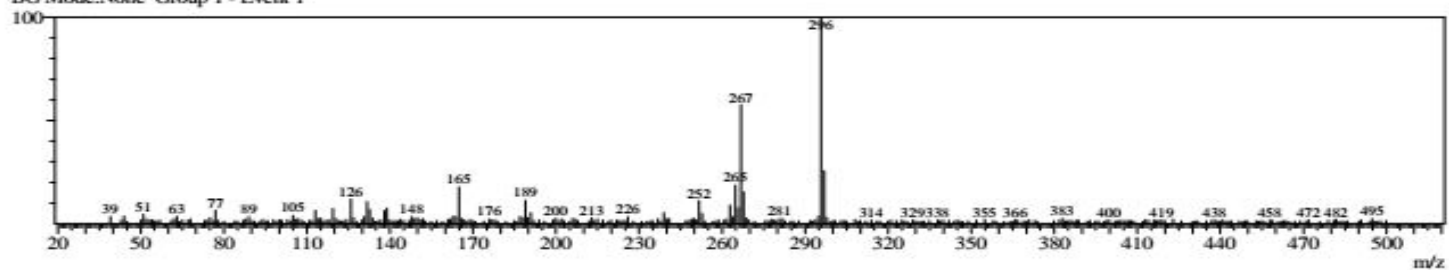
Line#:1 R.Time:12.375(Scan#:1876)
MassPeaks:19
RawMode:Single 12.375(1876) BasePeak:105(10663)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



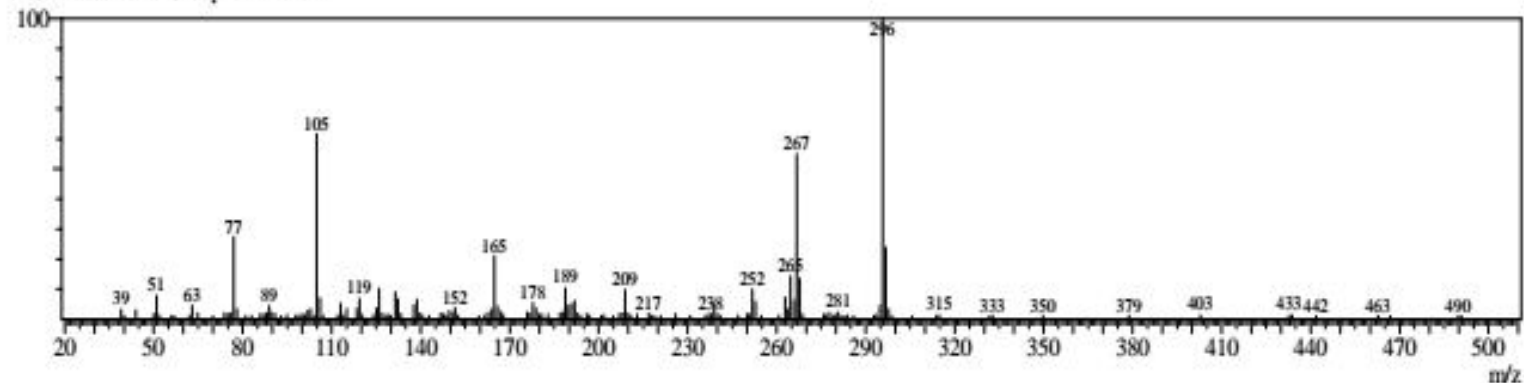
Line#:2 R.Time:13.025(Scan#:2006)
MassPeaks:130
RawMode:Single 13.025(2006) BasePeak:105(5055)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



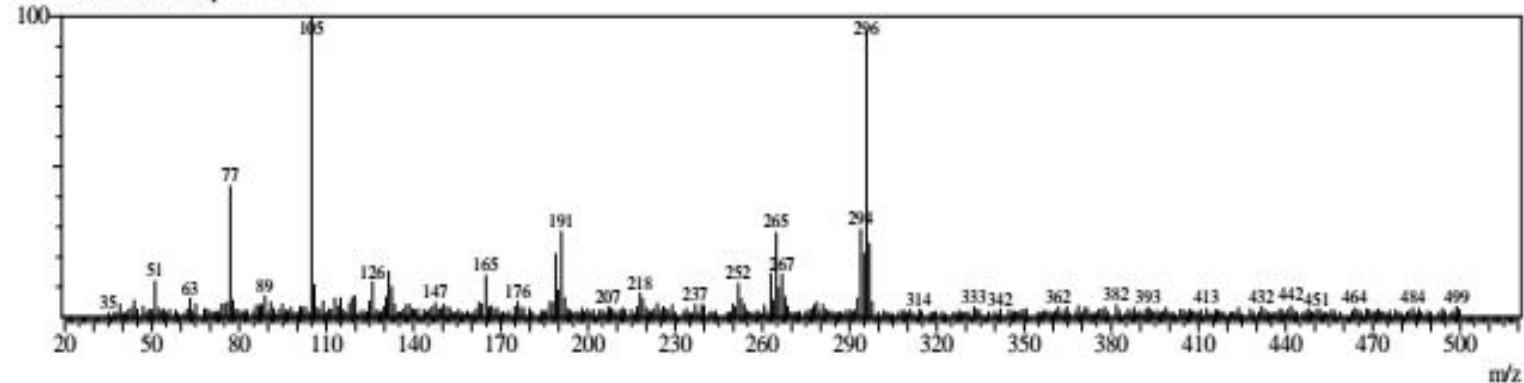
Line#:3 R.Time:17.365(Scan#:2874)
MassPeaks:318
RawMode:Single 17.365(2874) BasePeak:296(4233)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



Line#:4 R.Time:17.425(Scan#:2886)
MassPeaks:158
RawMode:Single 17.425(2886) BasePeak:296(6679)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



Line#:5 R.Time:18.485(Scan#:3098)
MassPeaks:405
RawMode:Single 18.485(3098) BasePeak:105(2847)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



Anexo 63. Espectros de massa de baixa resolução dos picos do bruto da reação do Esquema 43.

