



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de benzo[*b*]furanos funcionalizados potenciais
precursores de fármacos e de produtos naturais
por meio de reações de acoplamento cruzado seletivo e
de iodociclização**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CARLISE FROTA

**Dourados, MS, Brasil
2013**

**SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS FUNCIONALIZADOS POTENCIAIS
PRECURSORES DE FÁRMACOS E DE PRODUTOS NATURAIS POR
MEIO DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO SELETIVO E DE
IODOCICLIZAÇÃO**

Por

CARLISE FROTA

Orientador

PROF. DR. CRISTIANO RAMINELLI

Dissestação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal da Grande Dourados (MS), como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química

**Dourados, MS, Brasil
Fevereiro, 2013**

**UNIVERSIDADE DE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA APROVA A DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS FUNCIONALIZADOS POTENCIAIS
PRECURSORES DE FÁRMACOS E DE PRODUTOS NATURAIS POR
MEIO DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO SELETIVO E DE
IODOCICLIZAÇÃO**

ELABORADA POR

CARLISE FROTA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Cristiano Raminelli – Orientador – UNIFESP

Prof. Dr. Lucas Pizzuti – UFGD

Prof. Dr. Jonas da Silva Mota – UEMS

Dourados, 22 de fevereiro de 2013

*Aos meus pais Fátima e Aparecido,
que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando
e primando pelo meu desenvolvimento
educacional, conduzindo-me sempre com sabedoria,
amor e ética.*

*Ao meu querido orientador, Cristiano Raminelli,
sempre atencioso, não mediu esforços para execução deste trabalho,
conduzindo sempre com muita responsabilidade.
Fica aqui minha eterna gratidão por todos ensinamentos e
pela amizade que me foi concedida.*

*A Willian Rorato, meu namorado,
amigo, companheiro. Pelo apoio em todas as situações,
obrigada por todo amor, carinho, paciência e compreensão.*

ÍNDICE

Agradecimentos.....	ix
Resumo.....	x
Lista de esquemas.....	xi
Lista de figuras.....	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
1. Introdução.....	01
2. Objetivos do trabalho.....	06
2.1. <i>Objetivos gerais</i>	06
2.2. <i>Objetivos específicos</i>	06
3. Revisão da literatura.....	07
3.1. <i>Benzo[b]furanos</i>	07
3.1.1. <i>Nomenclatura de benzo[b]furanos</i>	07
3.1.2. <i>Estrutura e atividade biológica</i>	09
3.1.3. <i>Sínteses de benzo[b]furanos</i>	11
3.2. <i>Ciclização eletrofílica</i>	17
3.3. <i>Compostos iodados</i>	20
4. Apresentação e discussão dos resultados.....	23
4.1. <i>Preparação dos compostos iodados</i>	23
4.2. <i>Preparação dos compostos alquilados</i>	25
4.3. <i>Preparação dos alquilnilanisoles</i>	26
4.4. <i>Preparação dos benzo[b]furanos</i>	29
4.5. <i>Determinação da estrutura do composto 56a</i>	40
4.5. <i>Considerações finais</i>	44
5. Parte experimental.....	45
5.1. <i>Solventes e reagentes utilizados</i>	45
5.2. <i>Equipamentos e software utilizados</i>	45
5.2.1. <i>Espectrômetro de ressonância magnética nuclear</i>	45

5.2.2. Cromatógrafo a gás/espectrômetro de massas.....	45
5.2.3. Massas de alta resolução.....	46
5.2.4. Espectrômetro de infravermelho-transformada de Fourier.....	46
5.2.5. Ponto de fusão.....	46
5.2.6 Software.....	46
5.3. Procedimentos experimentais.....	47
5.3.1. Procedimento geral de preparação de 2,6-diiodofenóis.....	47
5.3.2. Procedimento geral de preparação de 2,6-diiodoanisóis.....	48
5.3.3. Procedimento geral de preparação de 1-iodo-2-metoxi-3-(alquil)benzenos..	50
5.3.4. Procedimento geral para síntese dos benzo[b]furanos diiodados.....	55
6. Referências.....	60
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos benzo[b]furanos sintetizados.....	64

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, criador de todas as coisas, que me permitiu a vida e me permite diariamente conquistar novos objetivos.

Agradeço a Capes pela bolsa concedida.

Agradeço em especial ao Professor Dr. Lucas Pizzuti por toda paciência, ajuda, apoio e disponibilidade de transmitir seu conhecimento sempre que precisei. Obrigada pela dedicação ao longo do meu trabalho.

A Rogério Gariani (Tico), sempre muito atencioso e que me ajudou muito na execução das análises.

Agradeço aos meus amigos de laboratório Allan, Danilo, Marcinha, Vanessina, Eric, Fran, entre outros, pela amizade, parceria, colaboração e conversas ao longo desse período. Vocês com certeza fizeram meus dias mais felizes.

A UEMS que sempre que precisei de algum material, não hesitou em me ajudar.

Aos funcionários da UFGD que por algum momento prestaram seus serviços em prol do meu trabalho.

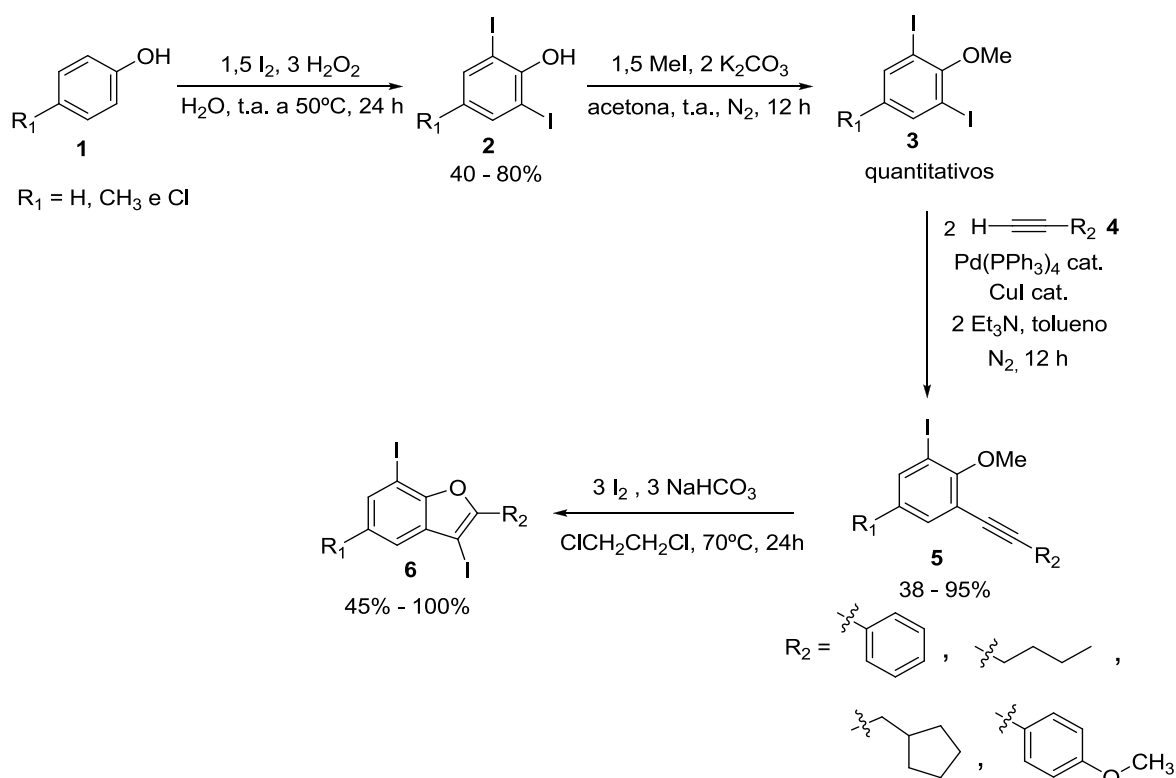
Ao meu querido professor Alex Jeller o qual sempre me incentivou a seguir adiante nas pesquisas e na vida acadêmica, a jornada na química orgânica sintética certamente tem grande participação sua. Obrigada pelo carinho sempre.

Aos meus irmãos, Corali e Fagner, pelo carinho e por acreditar em meu potencial.

A todos meus amigos que não foram citados mas sempre se fizeram presentes na minha vida tornando-a mais gostosa.

RESUMO

Os sistemas benzo[*b*]furânicos estão amplamente distribuídos na natureza, sendo reconhecidos por terem atividades biológicas interessantes. Os benzo[*b*]furanos, além de suas propriedades biológicas, constituem intermediários-chave na obtenção de sistemas policíclicos naturais. Devido ao grande interesse nestes sistemas, no presente trabalho foi desenvolvida uma rota sintética para a preparação de uma série de benzo[*b*]furanos (**6**) altamente funcionalizados. Através de estratégias simples e eficientes, obteve-se uma série de compostos com potencial para a síntese de benzo[*b*]furanos de interesse. A síntese é feita em quatro etapas: inicialmente fenol e derivados (**1**) foram iodados com iodo molecular, peróxido de hidrogênio e água, formando os compostos **2**; os compostos iodados **2** foram alquilados empregando iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona, resultando nos compostos **3**; os anisóis iodados **3** foram transformados em alquinilanisóis (**5**) por meio da reação de acoplamento de Sonogashira utilizando alcinos terminais (**4**), trietilamina e complexo de paládio e sal de cobre como catalisadores; os compostos **5** foram submetidos a ciclização do tipo 5-*endo-dig* empregando iodo molecular, bicarbonato de sódio em dicloroetano, resultando em benzo[*b*]furanos funcionalizados (**6**) em rendimentos de medianos a ótimos.



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Ciclização eletrofílica para formação de benzo[<i>b</i>]furanos.....	3
Esquema 2 - Reações de acoplamento cruzado e reação de troca halogênio-metal.....	4
Esquema 3 - Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos partindo de fenóis monoiodados.....	11
Esquema 4 - Ciclização de alquinilânísóis para a síntese de benzo[<i>b</i>]furanos.....	12
Esquema 5 - Síntese de benzo[<i>b</i>]furano partindo de bromoalquinilânísóis.....	12
Esquema 6 – Síntese de nitrobenzo[<i>b</i>]furanos partindo de aminofenóis.....	13
Esquema 7 - Síntese de 3-iodobenzo[<i>b</i>]furanos utilizando $I(coll)_2PF_6 \cdot BF_3 \cdot OEt_2$ como agente ciclizante.....	14
Esquema 8 - Mecanismo da ciclização proposto Okitsu.....	14
Esquema 9 - Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos utilizando complexo de cobre como agente ciclizante.....	15
Esquema 10 - Síntese benzo[<i>b</i>]furanos utilizando paládio e cobre como agentes ciclizantes.....	15
Esquema 11 - Mecanismo proposto da ciclização catalisada por paládio e cobre.....	16
Esquema 12 - Mecanismo de ciclização eletrofílica proposto por Larock e colaboradores.....	18
Esquema 13 - Ciclização do tipo <i>endo-dig</i>	19
Esquema 14 - Reação geral de acoplamento cruzado.....	20
Esquema 15 - Mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado.....	21
Esquema 16 - Reação de troca halogênio-metal.....	22
Esquema 17 - Rota sintética proposta para a síntese de 2,3-diiodobenzo[<i>b</i>]furanos...	23
Esquema 18 - Reação de iodação de fenóis.....	24
Esquema 19 - Síntese de 2,6-diiodoanísóis.....	25

Esquema 20 - Síntese de alcinos dissustituídos	26
Esquema 21 - Reação geral para a síntese de benzo[<i>b</i>]furanos diiodados.....	29
Esquema 22 - Reação para síntese do composto 56g.....	38
Esquema 23- Fragmentações sugeridas no espectro de massas do composto 56a.	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do AZT 13	1
Figura 2 - Benzo[<i>b</i>]furanos biologicamente ativos.....	3
Figura 3 - Heterociclos e seus nomes triviais	8
Figura 4 - Estrutura da piridina com seus lados rotulados.....	8
Figura 5 - Exemplos da nomenclatura de heterociclos com anéis fundidos.....	9
Figura 6 - Derivados do ácido acetilsalicílico inibidores da YopH	10
Figura 7 - Benzo[<i>b</i>]furanos neolignanans com várias ações biológicas	10
Figura 8 - Exemplos de reações de ciclização descritas pelo sistema de Baldwin	18
Figura 9 - Orbitais do alcino e nucleófilo.....	19
Figura 10 - Efeito do substituinte na ligação C-I do anel benzênico	28
Figura 11 - Cromatograma e espectros de massas obtidos após a primeira reação de otimização, referente ao Exp. 1 da Tabela 4, para síntese do composto 56a.	31
Figura 12 - Cromatograma obtido após a reação de otimização, referente ao Exp. 2 da Tabela 6, para síntese do composto 56a.....	33
Figura 13 - Cromatograma obtido após a reação de otimização, referente ao Exp. 2 da Tabela 7, para síntese do composto 56a.....	34
Figura 14 - Cromatograma e espectros de massas obtidos após a reação para síntese do composto 56g.....	39
Figura 15 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do composto 56a em CDCl_3	40
Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C a 50 MHz do composto 56a em CDCl_3	42
Figura 17 - Espectro de massas de baixa resolução do composto 56a.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese de iodofenóis (52) por meio da reação de fenóis (51) com iodo na presença de peróxido de hidrogênio em água.....	24
Tabela 2 - Síntese de diiodoanisóis (53) por meio da reação de fenóis diiodados (52) com iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona.	25
Tabela 3 - Síntese de alcinos dissubstituídos contendo anel aromático funcionalizado (55) por meio de reação de acoplamento de Sonogashira.	27
Tabela 4 - Otimização para a síntese do composto 56a variando tempo e temperatura.	29
Tabela 5 - Otimização para a síntese do composto 56a variando a base.	32
Tabela 6 - Otimização para síntese do composto 56a variando solvente, quantidade de base e tempo.	33
Tabela 7- Otimização para a síntese do composto 56a variando a quantidade de iodo e o tempo.	34
Tabela 8 - Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos funcionalizados (56).	35
Tabela 9 - Otimização para síntese dos compostos 56c e 56d dobrando o tempo de reação.	37

1. INTRODUÇÃO

Vários processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterocíclicos, os quais estão difundidos em grande número na natureza.

De maneira geral, a importância dos compostos heterocíclicos de origem sintética vêm crescendo exponencialmente, apresentando grandes aplicações farmacêuticas, agroquímicas, entre outras. Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterocíclicos.¹

Um fato que vem reforçar a importância crescente dos compostos heterocíclicos é o sucesso da aplicação de alguns representantes no combate a doenças.²

A Zidovudina (**Figura 1**), mais conhecida como AZT 13, sem dúvida nenhuma é um dos mais conhecidos anti-HIV, o qual ilustra exemplarmente as afirmações anteriores.²

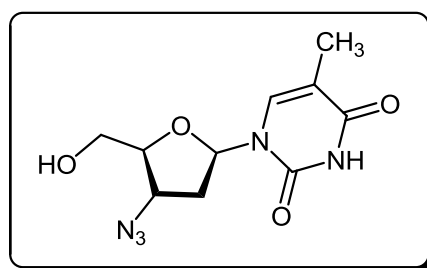


Figura 1 - Estrutura do AZT 13

Paralelamente à pesquisa de caráter industrial, os institutos de pesquisa e as universidades, têm desenvolvido estudos na busca por alternativas biotecnológicas ou químicas para suprir a demanda de fármacos que desempenham com eficácia o combate a sintomas e agentes transmissores das doenças da era moderna.³

Com base na importância crescente da área de síntese de compostos heterocíclicos, um grande número de reações vem sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.³ Dentre estas inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vem sendo preparadas destacamos neste trabalho os benzo[*b*]furanos, os quais são elementos estruturais chave presentes em um número elevado de produtos naturais e não naturais biologicamente ativos, possuindo propriedades farmacológicas de grande interesse.⁴ Compostos sintéticos possuindo essa unidade heterocíclica estão associados a diversas atividades biológicas, tais como: anti-inflamatória,⁵ antiosteoporose,⁶ anticâncer,⁷ antiviral,⁸ antichagas,⁹ entre outras. Além disso, os benzo[*b*]furanos possuem atividade moduladora na biossíntese de andrógenos¹⁰ (hormônios masculinos), que inibem a enzima 5-lipoxigenase,¹¹ a qual é responsável por causar inflamações e reações alérgicas, e a enzima angiotensina,¹² responsável por desenvolver a hipertensão arterial.

Uma pequena seleção de benzo[*b*]furanos biologicamente ativos é mostrada na **Figura 2**. O XH-14 (**1**) é um potente composto isolado a partir da raiz da *Salvia miltiorrhiza* (nome chinês “Danshen”). O extrato aquoso tem sido utilizado para o tratamento de doenças cardiovasculares que levam ao ataque cardíaco.¹³ A amiodarona (**2**) é um fármaco que previne e trata arritmias cardíacas e taquiarritmias associadas à síndrome de Wolf-Parkinson-White, ajudando no controle dos hormônios da tireóide.¹⁴ Além disso é usada para o tratamento da doença de Chagas.¹⁵ O obovaten (**3**) é conhecido por ser um potente agente anti-tumoral.^{16,17}

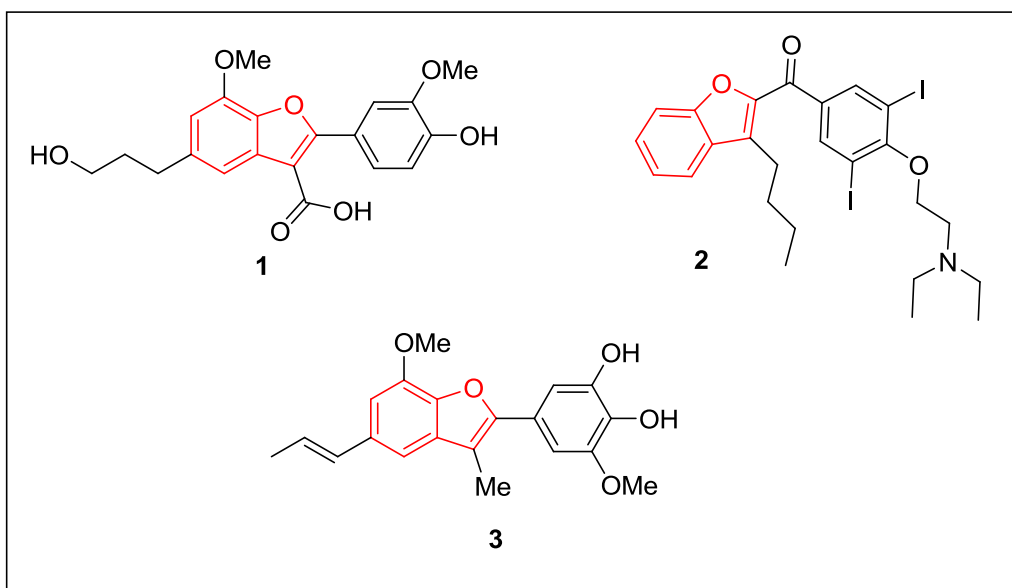
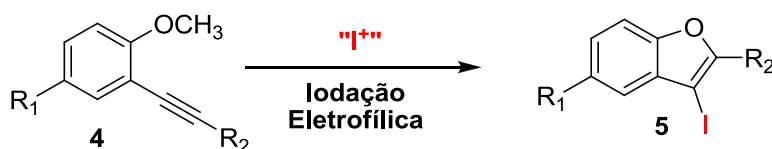


Figura 2 - Benzo[b]furanos biologicamente ativos

Analisando as estruturas (**Figura 2**) nota-se que o núcleo benzo[b]furânico aparece altamente substituído, tanto nas posições 2 e 3 como nas posições 5 e 7. Portanto, acreditamos que a síntese de benzo[b]furanos que possam ser facilmente funcionalizados torna-se essencial.

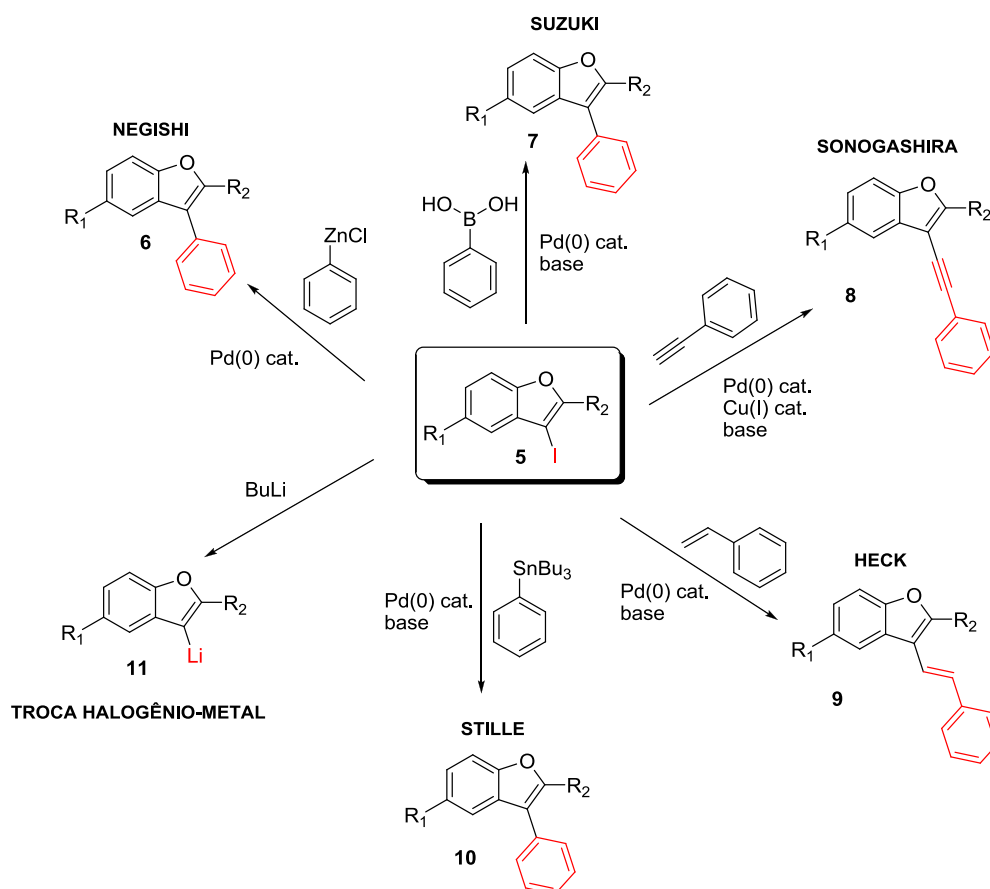
O interesse nestes heterociclos, principalmente ao nível farmacológico, tem levado químicos orgânicos e farmacêuticos ao desenvolvimento de vias sintéticas cada vez mais eficientes para a obtenção destes compostos.¹⁸

Uma das estratégias sintéticas usadas na preparação de benzo[b]furanos é a ciclização eletrofílica de um alquinilanisol (**4**) (**Esquema 1**). Este tipo de ciclização tem vantagem, na maior parte dos casos, pois inclui na estrutura (**5**) um átomo de halogênio que é adequado para sofrer transformações posteriores (**Esquema 2**).^{19,20}



Esquema 1 - Ciclização eletrofílica para formação de benzo[b]furanos

A formação de derivados de benzo[*b*]furanos substituídos, do ponto de vista sintético, leva a compostos potenciais para a síntese de benzo[*b*]furanos funcionalizados. A importância de 3-iodobenzo[*b*]furanos (**5**) estende-se à utilização dos mesmos como materiais de partida em reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição e em reações de troca halogênio-metal (composto organometálico **11**), para formação de ligações carbono-carbono, tendo em vista o fato de compostos aromáticos ou heteroaromáticos iodados (**5**) serem mais reativos que seus correspondentes brometos e cloretos frente às reações mencionadas.²¹ Várias reações de acoplamento cruzado, como mostra o **Esquema 2**, são conhecidas, tais como: acoplamento de Negishi (**6**), acoplamento de Suzuki (**7**), acoplamento de Sonogashira (**8**), acoplamento de Heck (**9**) e acoplamento de Stille (**10**).²²



Esquema 2 - Reações de acoplamento cruzado e reação de troca halogênio-metal

Dentro deste contexto, pretendemos preparar benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados, por rota sintética versátil que envolve a reação seletiva de acoplamento cruzado entre 2,6-diidodofenóis protegidos e alcinos terminais, na presença de quantidades catalíticas de paládio e de cobre, seguida de reação de iodociclização, que emprega iodo molecular. Tais compostos heterocíclicos, além de serem obtidos por metodologias sintéticas que representam avanços significativos para a área de química orgânica preparativa, podem ser considerados intermediários versáteis em síntese orgânica, com aplicação na produção de fármacos e produtos naturais biologicamente ativos.

2. OBJETIVOS DO TRABALHO

2.1. Objetivos gerais

Sintetizar benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados, empregando reações de acoplamento cruzado seletivo e iodociclicização em condições relativamente brandas.

2.2. Objetivos específicos

- Desenvolver reação seletiva de acoplamento cruzado entre 2,6-diiodofenóis protegidos e alcinos terminais, na presença de quantidades catalíticas de paládio e de cobre, para a obtenção de alcinos dissubstituídos contendo anel aromático funcionalizado.
- Desenvolver reação de iodociclicização utilizando os alcinos dissubstituídos sintetizados previamente, fazendo uso de condições reacionais brandas, visando à produção de benzo[*b*]furanos funcionalizados.
- Identificar e caracterizar as substâncias sintetizadas por meio de suas propriedades físicas (ponto de fusão, ponto de ebulição e etc), bem como pelos seus espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN ^1H e ^{13}C), pelos seus espectros na região do infravermelho (IV) e pelos seus espectros de massas (CG/EM), não deixando de submeter as substâncias inéditas à análise em espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Benzo[b]furanos

3.1.1. Nomenclatura de benzo[b]furanos

Um composto orgânico cíclico contendo somente átomos de carbono em sua estrutura é referido como um composto carbocíclico. Se pelo menos um átomo diferente de carbono faz parte do anel ele é designado como um composto heterocíclico. Nitrogênio, oxigênio e enxofre são os heteroátomos mais comuns, mas anéis com outros heteroátomos também são amplamente conhecidos. Um número enorme de compostos heterocíclicos são conhecidos e este número está aumentando rapidamente.²³

Compostos heterocíclicos ocorrem amplamente na natureza e em uma variedade de compostos não naturais. Um grande número de compostos heterocíclicos são essenciais para a vida. Vários compostos tais como alguns alcalóides, antibióticos, aminoácidos essenciais, algumas vitaminas, a hemoglobina, alguns hormônios e um grande número de drogas sintéticas e corantes contêm sistemas de anéis heterocíclicos.²³

Na química de heterociclos há um nome especial para cada anel individual e, no geral, um nome trivial para cada composto. Nomes triviais transmitem pouca ou nenhuma informação estrutural, mas eles ainda são amplamente utilizados. O nome sistemático, em contraste, é concebido de modo que se possa deduzir a estrutura do composto.²³

Há um grande número de anéis muito importantes que são exclusivamente conhecidos pelos seus nomes triviais, alguns destes heterociclos estão representados na **Figura 3**.²³

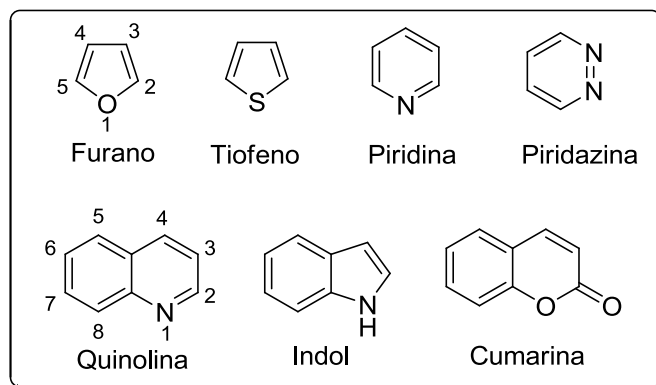


Figura 3 - Heterociclos e seus nomes triviais

Há ainda outro sistema de nomenclatura para anéis fundidos que é amplamente utilizado (**Figura 5**). De acordo com este sistema, o lado do anel heterocíclico é rotulado pelas letras *a*, *b*, *c*, etc., a partir do átomo numerado como 1. Portanto o lado “a” está entre os átomos 1 e 2, o lado “b” está entre os átomos 2 e 3 e assim por diante, como mostrado abaixo para a piridina (**Figura 4**).²³

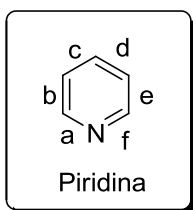


Figura 4 - Estrutura da piridina com seus lados rotulados

Para algumas substâncias mais simples, o nome do anel heterocíclico, escolhido como composto de origem vem depois do nome do anel fundido, que é seguido da letra que indica o lado em que ele se funde ao composto de origem, como mostra a **Figura 5**.²³

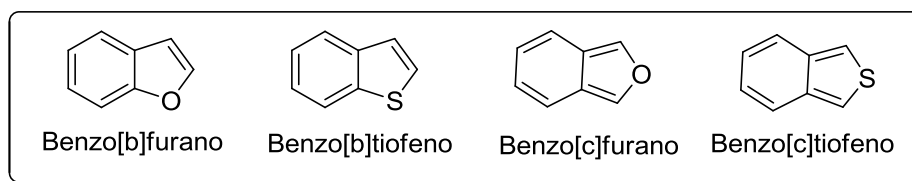


Figura 5 - Exemplos da nomenclatura de heterociclos com anéis fundidos

3.1.2. Estrutura e atividade biológica

Os sistemas benzo[*b*]furânicos estão amplamente distribuídos na natureza. Sua origem biossintética foi proposta por alguns pesquisadores a partir do metabolismo secundário do ácido xiquímico. Possuem uma variedade de aplicações terapêuticas, tais como: atividade anti-HIV, atividade anticâncer, atividade anti-inflamatória, dentre outras.²⁴

Desde o início da década de 60, os benzo[*b*]furanos vêm sendo isolados de muitos vegetais de grande porte, tais como de algumas espécies das famílias *Rutaceae*, *Liliaceae*, *Cyperaceae*, e, principalmente, da *Asteraceae*.²⁵

As amoreiras, plantas do gênero *Morus*, são largamente cultivadas na china, japão e outros países. As cascas das raízes, bem como suas folhas, são tradicionalmente utilizadas na medicina popular asiática, como diurético, expectorante e laxante. As atividades fungicida, bactericida e hipoglicemiante das folhas de *Morus insigis* têm sido atribuída aos compostos benzo[*b*]furânicos presentes.²⁵

Alguns derivados sintéticos do ácido acetilsalicílico foram testados e se mostraram eficazes como inibidores da YopH (proteína tirosina fosfatase) em *Yersinia pestis*. A bactéria *Yersinia pestis* é a causadora de doenças que variam de síndromes gastrointestinais à peste bubônica. As estruturas de alguns dos compostos mencionados estão apresentadas na **Figura 6**, onde nota-se o núcleo benzo[*b*]furânico.²⁶

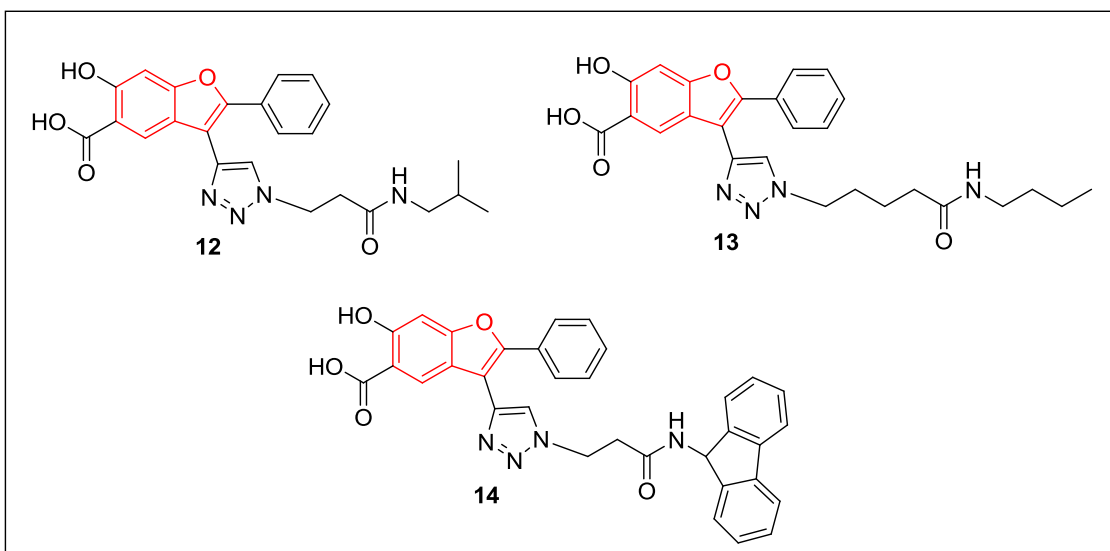


Figura 6 - Derivados do ácido acetilsalicílico inibidores da YopH

Os benzo[*b*]furanos substituídos com anéis aromáticos estão sendo classificados como neolignanas, que são substâncias denominadas fitoestrógenos, ou seja, “imitam” a ação de estrógenos. Além disso, as neolignanas estão sendo estudadas por possuírem várias ações biológicas, dentre elas, a anti-*Trypanosoma cruzi*. Em conformidade, foram isoladas da planta *Piper regnellii* quatro neolignanas benzo[*b*]furânicas, sendo suas eficácias testadas contra o agente *Trypanosoma cruzi*, apresentando ótimos resultados (Figura 7).⁹

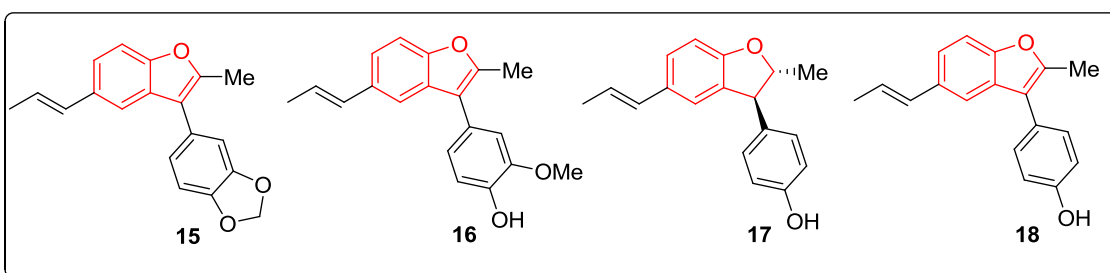
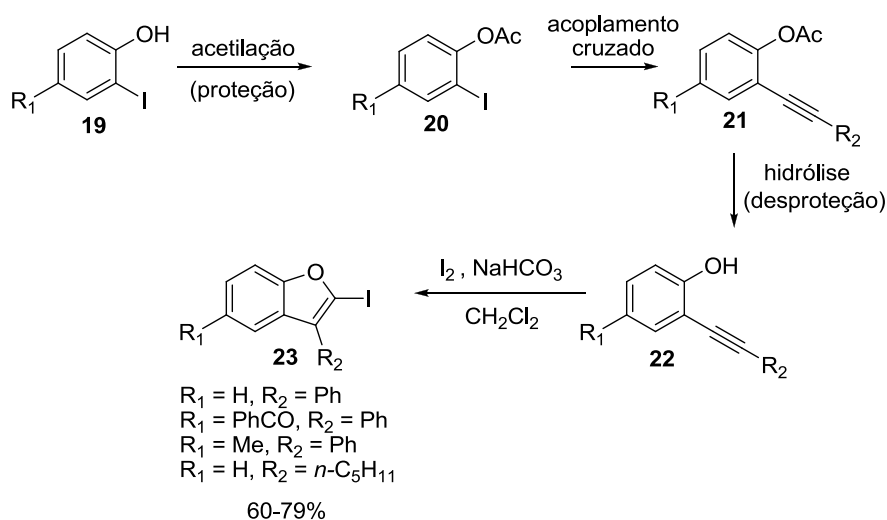


Figura 7 - Benzo[*b*]furanos neolignanas com várias ações biológicas

Devido ao grande interesse nos sistemas benzo[*b*]furânicos, vários grupos de pesquisa têm dedicado esforços na síntese destes compostos. O interesse por estes sistemas vem de longa data, estando voltado principalmente para as investigações referentes às suas atividades farmacológicas e às suas reatividades químicas.

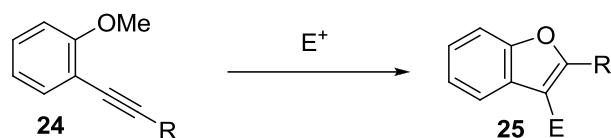
3.1.3. Síntese de benzo[*b*]furanos

Numerosos métodos eficientes para a síntese dos benzo[*b*]furanos tem sido desenvolvidos. Em 1999 Arcadi e colaboradores realizaram a síntese de quatro benzo[*b*]furanos (**23**) dissustituídos nas posições 2 e 3, partindo de fenóis monoiodados (**19**), em rendimentos de 60 a 79% (**Esquema 3**).²⁷



Esquema 3 - Síntese de benzo[*b*]furanos partindo de fenóis monoiodados

O passo de proteção e desproteção da hidroxila torna essa rota pouco atraente sinteticamente. Além disso, vale mencionar que os compostos **19** são em alguns casos instáveis. Larock e colaboradores tentando tornar essa abordagem mais atraente examinaram a ciclização do alquilnilanisol **24** fazendo uso de uma variedade de eletrófilos (**Esquema 4**). A estratégia sintética mostrou-se eficiente para vários derivados de benzofuranos (**25**), obtidos em rendimentos de 60 a 100% (**Esquema 4**).²⁷

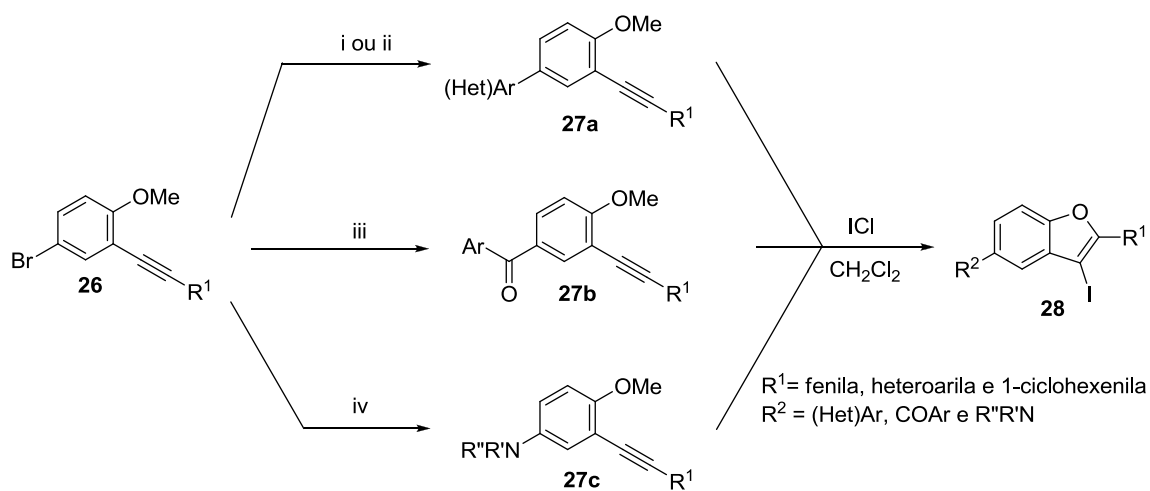


$E^+ = I_2, ICl, PhSeCl$ e $p-O_2NC_6H_4Cl$ 60-100%

R = arila e alquila

Esquema 4 - Ciclização de alquinilanisóis para a síntese de benzo[*b*]furanos

Utilizando da mesma estratégia, Larock propôs sínteses de derivados de benzo[*b*]furanos 2,3,5-funcionalizados (**28**), partindo de bromoalquinos aromáticos (**26**), os quais foram submetidos a procedimentos catalisados por paládio, ou seja, ao acoplamento de Suzuki-Miyaura (i ou ii), ao acoplamento carbonilativo de Suzuki (iii) e à aminação de Buchwald-Hartwig (iv), formando produtos substituídos **27a-c**, que foram subsequentemente iodociclizados (**Esquema 5**).²⁰

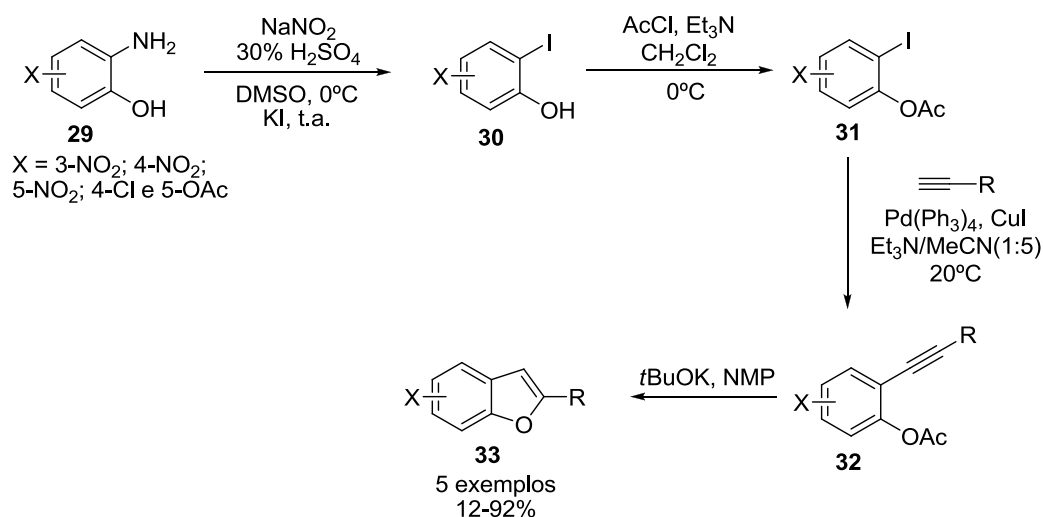


(i) $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), K_2CO_3 (3,0 eq) e $ArB(OH)_2$ (1,5 eq) em tolueno/EtOH a $80^\circ C$; (ii) $Pd(dba)_2$ (5 mol%), PPh_3 (8 mol%), KOH (3,0 eq) e $(\text{Het})ArB(OH)_2$ (1,5 eq) em tolueno/EtOH a $80^\circ C$; (iii) $PdCl_2(dppf)$ (5 mol%), K_2CO_3 (3,0 eq), NaI (3,0 eq), CO (1,0 atm) e $ArB(OH)_2$ (1,1 eq) em tolueno/EtOH a $80^\circ C$ e (iv) $Pd_2(dba)_3$ (5 mol%), $NaOtBu$ (1,4 eq) e amina (1,5 eq) em tolueno a $60^\circ C$.

Esquema 5 - Síntese de benzo[*b*]furano partindo de bromoalquinilanisóis

Em 2002 Dai e colaboradores sintetizaram nitrobenzo[*b*]furanos (**33**) em quatro etapas como está demonstrado no **Esquema 6**. Partindo de aminofenóis (**29**) realizou-

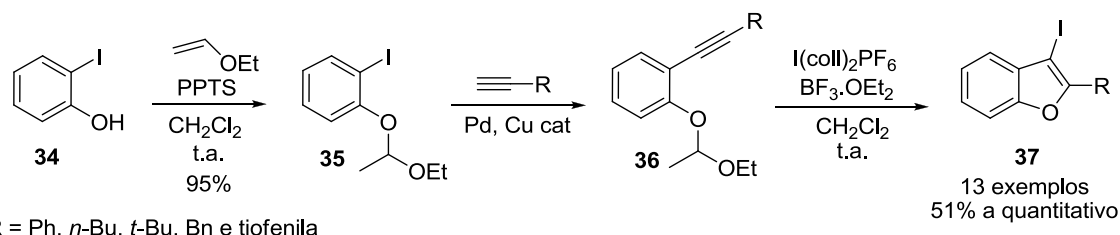
se uma diazotação-iodação do grupo amino obtendo-se o produto **30**. Posteriormente o derivado fenólico **30** foi convertido no seu correspondente acetato **31**, que foi então submetido ao acoplamento cruzado de Sonogashira gerando o produto **32**. Para gerar o nitrobenzo[*b*]furano correspondente utilizou-se o *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) e *n*-metilpirrolidona (NMP), gerando então produtos com rendimentos de 12 a 92%. Vale destacar que nesta síntese como no produto gerado não sobra um halogênio, o mesmo se torna menos susceptível a transformações posteriores.²⁸



Esquema 6 – Síntese de nitrobenzo[*b*]furanos partindo de aminofenóis

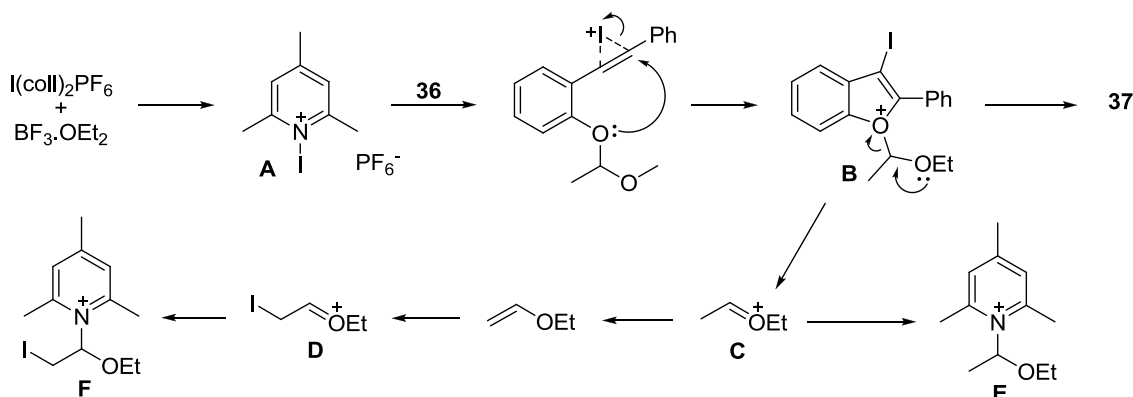
Em 2008, buscando novas fontes eletrofílicas, Okitsu e colaboradores fizeram a síntese de 3-iodobenzo[*b*]furanos (**37**) (**Esquema 7**), partindo de iodofenóis (**34**) e transformando-os em seus correspondentes etóxiéteres (**35**), por uma reação de acoplamento de Sonogashira foram produzidos alcinos (**36**). No trabalho foram utilizados vários sistemas para a iodociclação dos substratos **36**, entre eles I₂. O sistema I(coll)₂PF₆-BF₃.OEt₂ utilizando *p*-toluenosulfonato de piridínio (PPTS)

proporcionou os maiores rendimentos. Os exemplos tiveram rendimentos de 51% a quantitativo.²⁹



Esquema 7 - Síntese de 3-iodobenzo[*b*]furanos utilizando I(coll)₂PF₆-BF₃.OEt₂ como agente ciclizante.

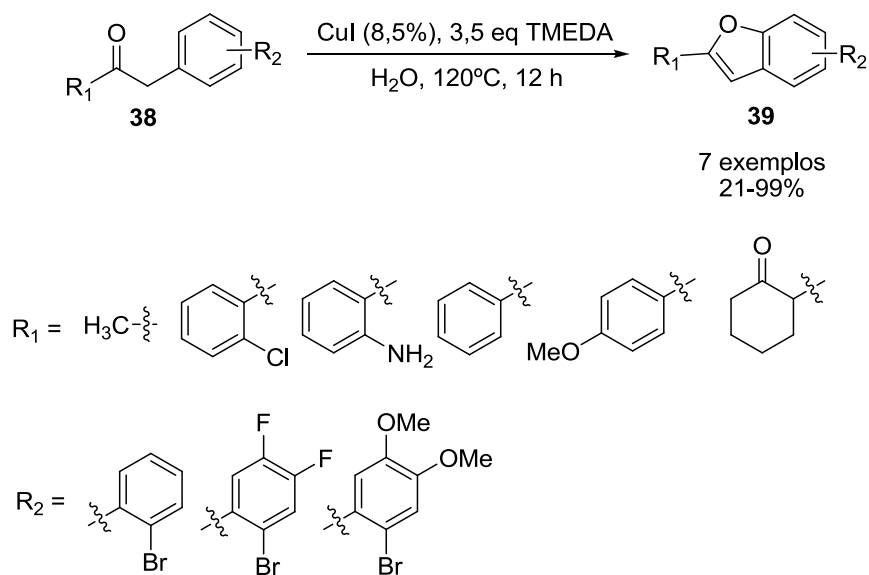
O mecanismo proposto para a iodociclização esta representado no **Esquema 8**. A partir da reação de I(coll)₂PF₆ e BF₃.OEt₂ a espécie ativada contendo iodo (**A**) é formada e reage com o composto **36**. O ataque do oxigênio *anti* ao eletrófilo forma o intermediário **B** que sofre a perda do grupo etóxi-etil para formar o produto **37**. Os íons oxônios **C** e **D** se ligam a colidina para formar os sais de colidina **E** e **F**.²⁹



Esquema 8 - Mecanismo da ciclização proposto Okitsu

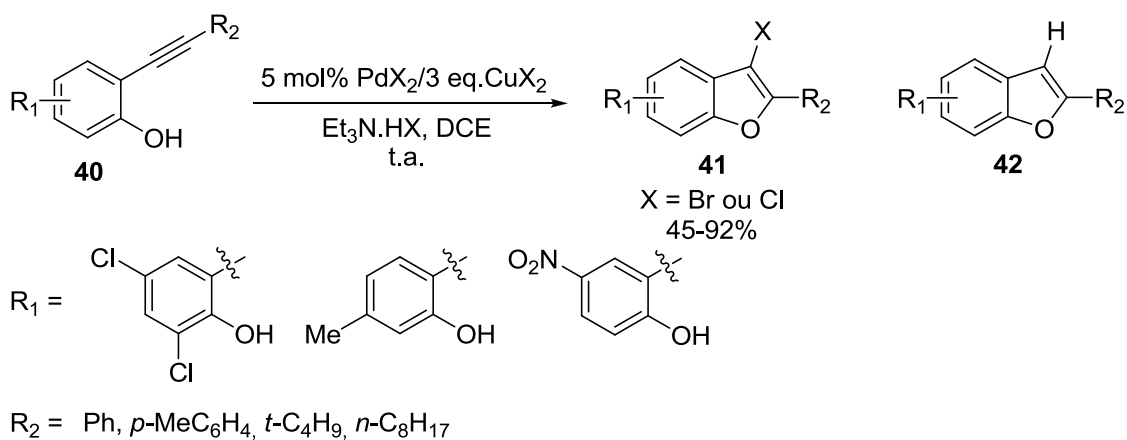
Os metais de transição são muito utilizados para catalisar reações de ciclização. Em 2006, Carril e colaboradores sintetizaram benzo[*b*]furanos (**39**) em água utilizando o complexo de cobre como catalisador em rendimentos que variaram de medianos a

muito bons (**Esquema 8**). O complexo de cobre foi gerado utilizando iodeto de cobre (CuI) com tetrametiletenodiamina (TMEDA).³⁰



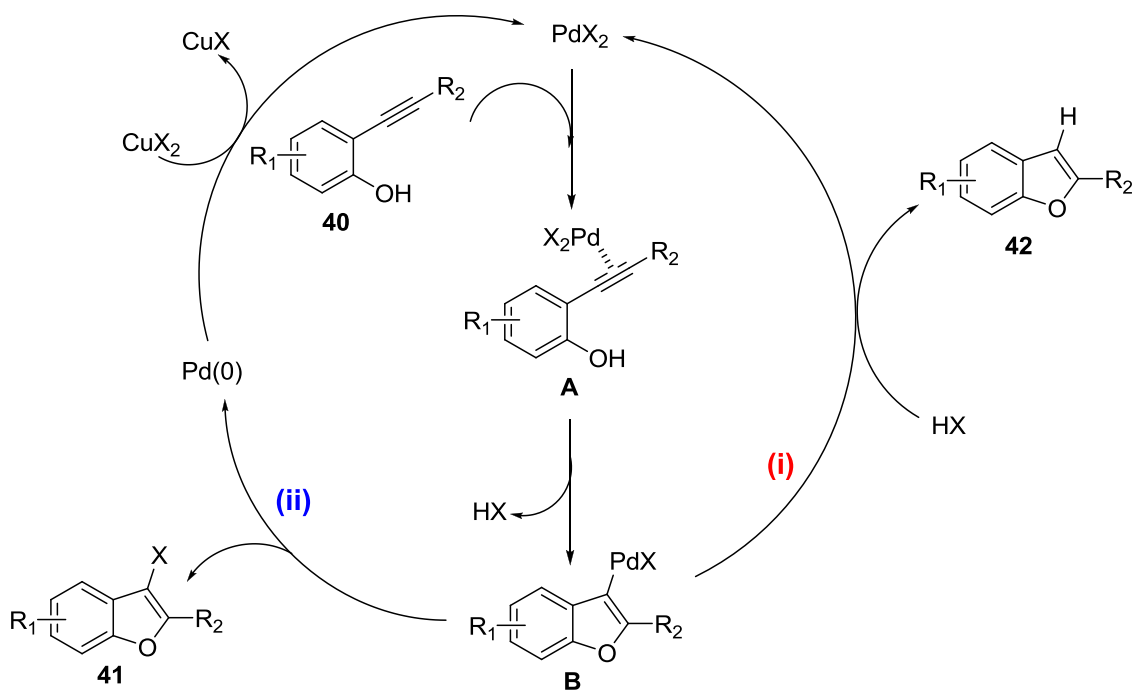
Esquema 9 - Síntese de benzo[*b*]furanos utilizando complexo de cobre como agente ciclizante

Ainda em 2006, Liang e colaboradores sintetizaram 3-halo-benzo[*b*]furanos 2-substituídos (**41**) em rendimentos razoáveis utilizando paládio como catalisador. O método utiliza PdX₂, CuX₂ e Et₃N.HX para anelação de alquinilfenóis (**40**), como mostra o **Esquema 10**. O produto **42** é gerado como subproduto minoritário, no qual ocorre a anelação, porém, sem o halogênio.³¹



Esquema 10 - Síntese benzo[*b*]furanos utilizando paládio e cobre como agentes ciclizantes

O mecanismo foi proposto pelos autores como segue no **Esquema 11**. Primeiramente ocorre a complexação de PdX_2 com o substrato **40** resultando na formação do intermediário **A**, que por reação de ciclização intramolecular leva ao intermediário **B**, com eliminação de HX . A partir deste ponto duas vias podem ser consideradas: (i) ocorre a protonação do intermediário **B** formando o subproduto **42** com a regeneração de PdX_2 ; (ii) o intermediário **B** sofre eliminação redutiva ocorrendo a formação do produto de interesse **41**, com a formação de paládio zero que é regenerado pela oxidação com haleto de cobre (II), para iniciar um novo ciclo catalítico.³¹



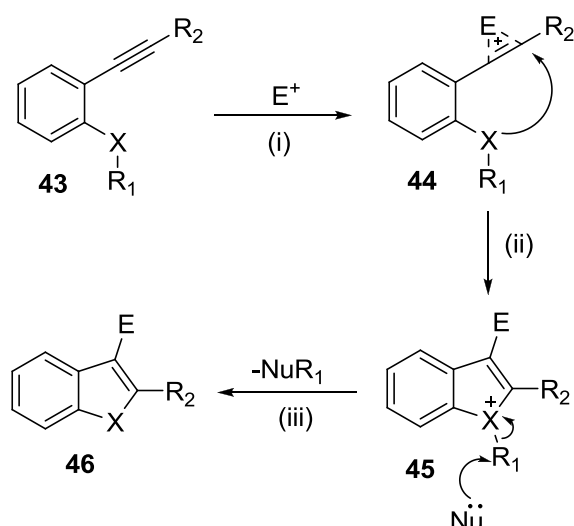
Esquema 11 - Mecanismo proposto da ciclização catalisada por paládio e cobre

3.2. Ciclização eletrofílica

O interesse pela síntese de heterociclos sempre foi grande. A literatura contém uma variedade de abordagens sintéticas. As reações catalisadas por metais de transição são uma das formas usadas para construir heterociclos complexos. Neste contexto, o paládio é um dos metais de transição comumente usado, embora a utilização de metais de transição caros, em conjunto com procedimentos relativamente complicados, pode limitar o âmbito e a eficácia geral da metodologia. Por isso, durante os últimos anos um aumento explosivo do interesse na ciclização eletrofílica tem tido lugar, tornando-se assim um campo extremamente ativo na síntese de heterociclos.¹⁶ Este tipo de ciclização tem vantagem, em maior parte dos casos, pois inclui na estrutura um átomo de halogênio residual que é adequado para sofrer transformações posteriores.^{19,10}

A ciclização eletrofílica tem se mostrado como uma ferramenta eficaz na síntese de indóis altamente funcionalizados, furanos, tiofenos, selenofenos, benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos e pirróis empregando como eletrófilos ICl, I₂, PhSeCl e derivados.¹⁹

A ciclização eletrofílica pode ser definida como um processo intramolecular que envolve a formação de um íon halônio intermediário (**Esquema 12**). O mecanismo desta ciclização foi proposto por Larock e colaboradores e envolve a reação do eletrófilo com uma ligação dupla ou tripla do substrato (**43**), para gerar um íon halônio intermediário (**44**), que sofre então ataque anti pela porção nucleofílica presente na mesma molécula, levando à formação do íon catiônico **45**, que por meio de reação do tipo SN₂, com nucleófilo presente na mistura reacional, promove à formação do composto heterocíclico **46** (**Esquema 12**).³²



Esquema 12 - Mecanismo de ciclização eletrofílica proposto por Larock e colaboradores

As reações de ciclização são classificadas por um sistema descrito por Baldwin em 1970. É um sistema simples envolvendo o tamanho do anel a ser formado, que é indicado por um prefixo numérico, a ligação que está se rompendo durante a formação do anel, ou seja, o movimento do par de elétrons da ligação que está se rompendo, se está dentro do anel (endo) ou se está fora do anel (exo), e a natureza do eletrófilo, se é sp (digonal), sp² (trigonal) ou sp³ (tetraédrica) (**Figura 8**).²¹

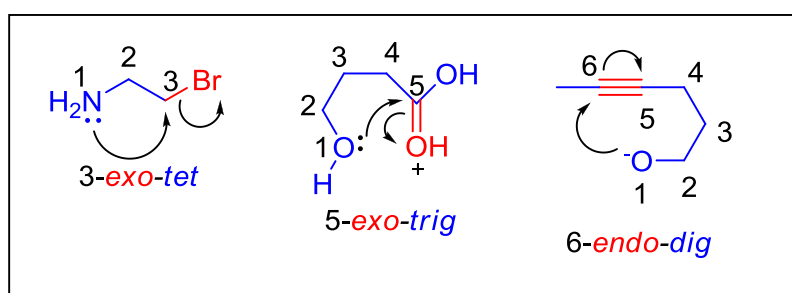
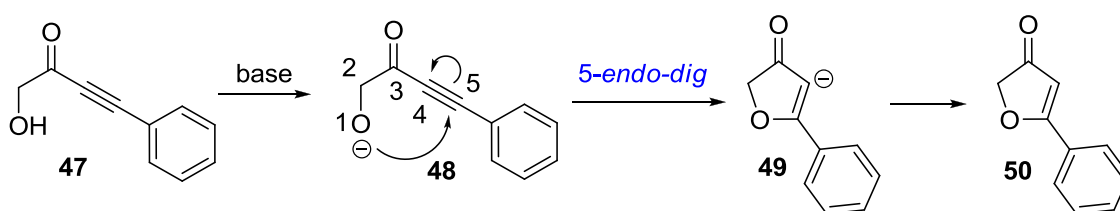


Figura 8 - Exemplos de reações de ciclização descritas pelo sistema de Baldwin

As classificações dessas reações são importantes, pois sabendo a qual classe a reação pertence pode-se dizer se ela será susceptível ou não de acontecer. Nem todas as ciclizações são bem sucedidas, embora pareçam que sim no papel. As diretrizes que

descrevem como as reações podem acontecer são conhecidas como Regras de Baldwin, no entanto, elas não são realmente regras, e sim observações empíricas apoiadas em raciocínio estereoeletrônico.²¹

Entre as várias regras que Baldwin propõe, uma delas é que “todas as ciclizações *endo-dig* são favorecidas” (**Esquema 13**).



Esquema 13 - Ciclização do tipo *endo-dig*

Analisando na teoria, o alcino linear parece colocar o carbono eletrofílico bem fora do alcance do nucleófilo. Porém analisando seus orbitais (**Figura 9**), o alcino possui dois orbitais π^* , um dos quais sempre se encontra no plano do anel, tornando-se susceptível ao ataque do nucleófilo.²¹

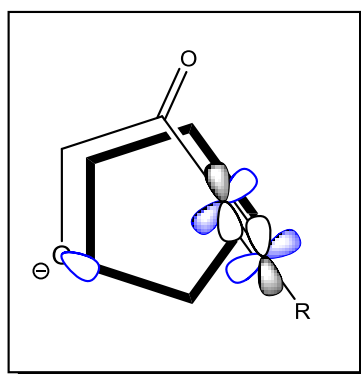


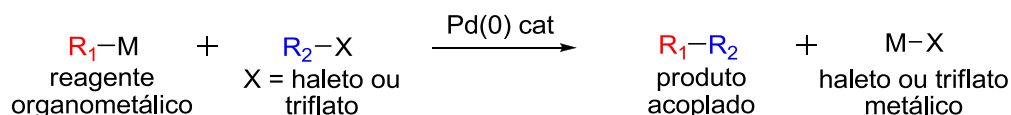
Figura 9 - Orbitais do alcino e nucleófilo

A iodociclização realizada neste trabalho segue a regra de Baldwin *5-endo-dig* e o iodo utilizado como eletrófilo faz com que os carbonos da tripla ligação fiquem com maior caráter eletrofílico. Em geral estas reações de iodociclização são eficientes,

limpas e ocorrem em condições brandas, onde quase todos os grupos funcionais importantes são compatíveis. Além disso, o produto contendo iodo pode ainda ser convertido em uma vasta gama de derivados por meio, por exemplo, de processos catalisados por sais ou complexos de paládio.³⁰

3.3. Compostos iodados

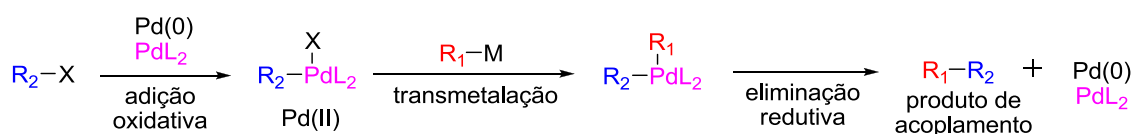
Muitos compostos orgânicos e inorgânicos contendo iodo são utilizados como reagentes em síntese orgânica. Iodações, oxidações e formações de ligações C-C são as transformações mais importantes dos reagentes de iodo. As formações de ligações C-C constituem uma classe de reação pivô que tem recebido contínuo interesse pela comunidade científica. Reações de acoplamento cruzado envolvendo compostos iodados e reagentes organometálicos se tornaram ferramentas importantes para formação de ligações C-C. Como destaque o prêmio Nobel de Química em 2010 foi concedido à Heck, Negishi e Suzuki por essas reações.³¹ No início deste texto (**Esquema 2**) as reações de acoplamento cruzado apresentadas levam à formação de inúmeros compostos, utilizando como catalisador o paládio. Em geral as reações de acoplamento cruzado são representadas como segue no **Esquema 14**.²¹



Esquema 14 - Reação geral de acoplamento cruzado

O **Esquema 15** mostra o mecanismo dessas reações de maneira geral. Tal mecanismo envolve adição oxidativa de paládio (0) na ligação R₂-X, deixando assim o paládio no estado de oxidação +2. Depois ocorre a transmetalção, considerada o

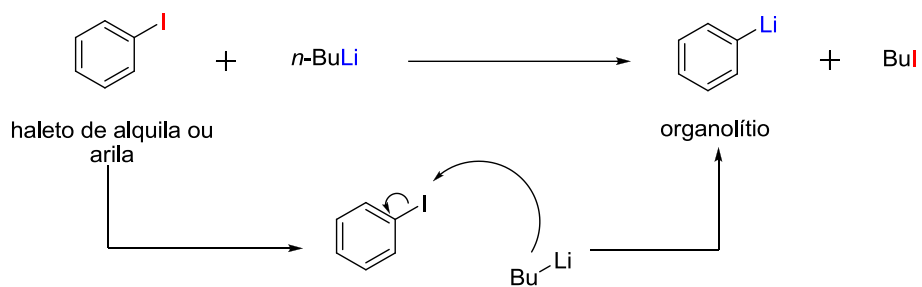
passo lento, onde o R_1 é transferido para o paládio e o contra-íon ($X =$ haleto ou triflato) se move na direção oposta. Como essa etapa é determinante para a velocidade da transformação, a natureza do haleto se faz extremamente importante. Dentre o grupo dos halogêneos, o iodo é o que faz com que a reação ocorra mais rapidamente, visto que a ligação C-I é a mais lábil quando comparada com as ligações C-Br e C-Cl. O novo complexo de paládio (II), agora com dois ligantes orgânicos, sofre uma eliminação redutiva para então resultar no produto de acoplamento e na espécie de paládio (0), pronta para outro ciclo catalítico.²¹



Esquema 15 - Mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado

Iodetos de arila e vinila são bastante suscetíveis às reações de acoplamento cruzado. Para entendermos em termos energéticos a reatividade de compostos iodados podemos comparar a energia necessária para dissociação da ligação C-I com as energias necessárias para dissociação das ligações C-Br e C-Cl. Tais entalpias de dissociação tem os seguintes valores para as ligações dos haletos mencionados com o benzeno: Ar-I = 65 kcal/mol; Ar-Br = 81 kcal/mol e Ar-Cl = 96 kcal/mol. Pode-se concluir através destes dados que a quebra de uma ligação entre carbono e iodo é muito mais fácil do que a quebra de uma ligação entre carbono e bromo ou carbono e cloro.³³

A reação de troca halogênio-metal é outra transformação onde os compostos iodados têm considerável importância. Em uma troca halogênio-metal, um haleto de alquila ou de arila reage com um nucleófilo forte (base forte), no caso apresentado, n -BuLi, trocando o haleto (iodo) pelo metal (lítio)²¹ (**Esquema 16**).



Esquema 16 - Reação de troca halogênio-metal

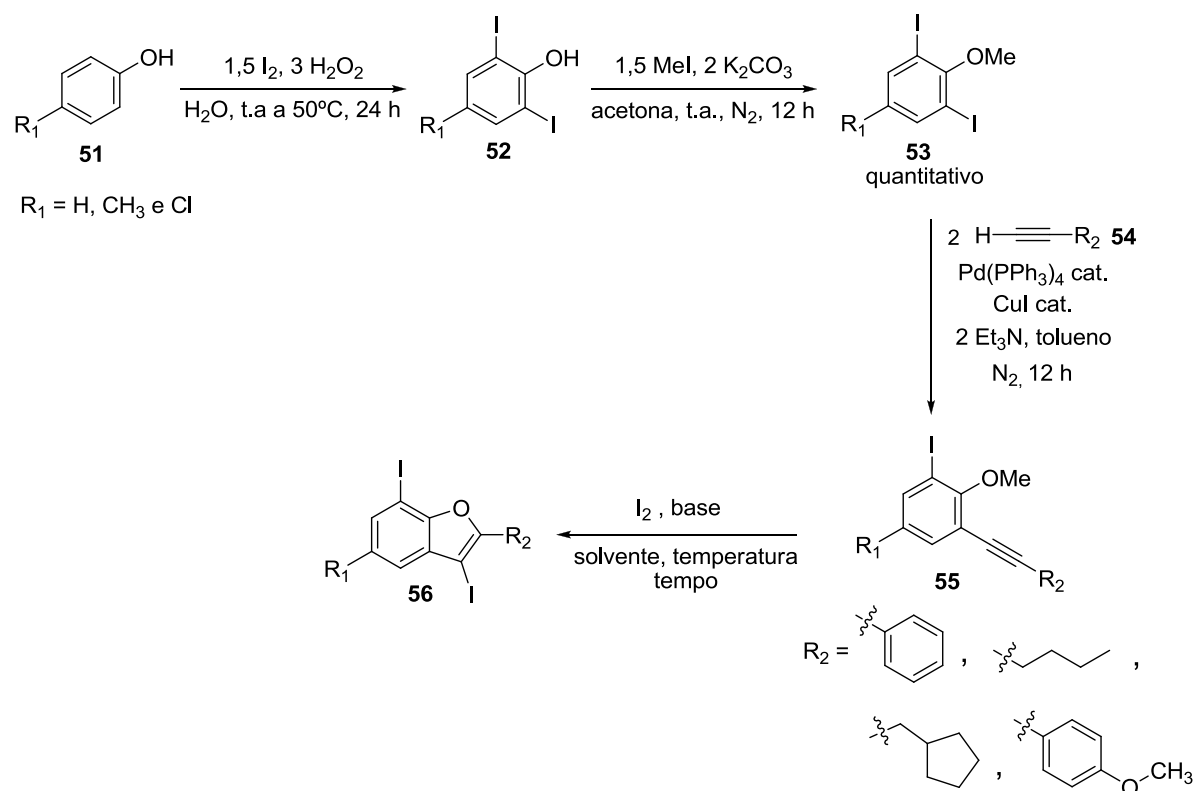
O halogênio simplesmente troca de lugar com o lítio, e mais uma vez analisando a família dos halogêneos o iodo é o átomo mais reativo frente a esta reação. Tal como acontece com muitos processos organometálicos, o mecanismo não é totalmente claro, mas pode ser representado, como mostra o **Esquema 16**, como um ataque nucleofílico no iodo pelo $n\text{-BuLi}$. A reação é regida pela formação de uma base mais estável (fenilítio) do que a inicial ($n\text{-butilítio}$).²¹

Essas reações supracitadas são favorecidas utilizando compostos iodados. Notando a importância destes compostos para química orgânica sintética, os objetivos deste trabalho tornam-se mais relevantes.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando há alguns anos com reações para formação de compostos iodados, visto que estes compostos são altamente reativos e versáteis para a química orgânica sintética preparativa.

Dando continuidade ao desenvolvimento da síntese de novos compostos bioativos e tendo em mente a preparação de benzo[*b*]furanos (**56**) altamente funcionalizados e substituídos, propomos a seguinte rota sintética (**Esquema 17**).

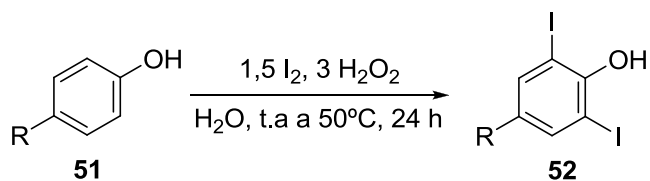


Esquema 17 - Rota sintética proposta para a síntese de 2,3-diiodobenzo[*b*]furanos

4.1. Preparação dos compostos halogenados

Inicialmente derivados fenólicos (**51**) foram submetidos à reação com iodo e peróxido de hidrogênio em água, para a obtenção de 2,6-diiodofenóis (**52**) (**Esquema**

18). Essa metodologia para iodação de fenóis foi desenvolvida em nosso laboratório por Gallo e colaboradores.³⁵ Os rendimentos das reações estão na **Tabela 1**.



Esquema 18 - Reação de iodação de fenóis

Tabela 1 - Síntese de iodofenóis (**52**) por meio da reação de fenóis (**51**) com iodo na presença de peróxido de hidrogênio em água.

Experimento	Fenol (51)	Fenol diiodado (52)	Temperatura (°C)	Rendimento isolado (%)
1	 51a	 52a	t.a.	83 ^a
2	 51b	 52b	50	93 ^b
3	 51c	 52c	50	40 ^b

Condições reacionais: 2 mmol de fenol (**51**), 3 mmol de I₂, 6 mmol de H₂O₂ 30% e 10 mL de H₂O foram mantidos sob agitação a t.a. ou 50°C por 24 h.

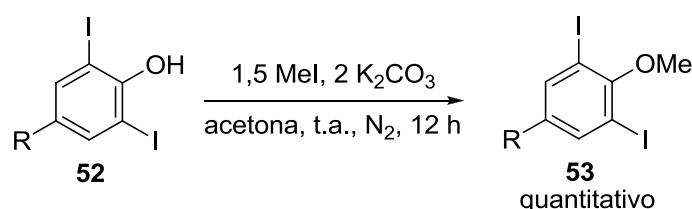
É notável a formação seletiva do 2,6-diiodofenol (**52a**) quando fenol (**51a**) reage com I₂ na presença de H₂O₂ 30% em água a temperatura ambiente (**Tabela 1**). Presumivelmente, o mecanismo da reação de iodação de fenol (**51a**) empregando I₂ na presença de H₂O₂ 30% em água a temperatura ambiente ocorre pela interação entre o grupo hidroxila do anel fenólico e a espécie eletrofílica responsável pela iodação.

Explicamos desta maneira o direcionamento do ataque de tal espécie eletrofílica nas posições *orto* do fenol.

Como pode ser visto na **Tabela 1** os 2,6-diiodofenóis (**52**) foram obtidos em bons rendimentos. A pureza de cada um dos compostos foi avaliada pelo valor de sua faixa de fusão e pelo valor de seu grau de pureza cromatográfico, obtido por cromatografia a gás (CG), sendo sempre $\geq 97\%$.

4.2. Preparação dos compostos alquilados

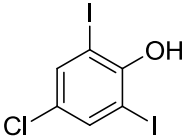
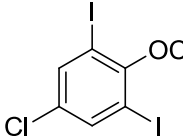
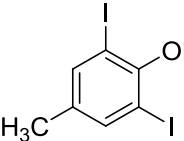
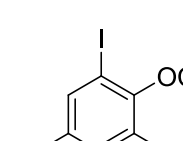
Dando continuidade a rota proposta os 2,6-diiodofenóis (**52**) foram submetidos à reação de alquilação utilizando iodeto de metila (MeI), na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), em acetona a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, como mostra o **Esquema 19**, resultando nos produtos alquilados (**53**).³⁶ Utilizando esta metodologia, alguns compostos diiodados foram obtidos (**Tabela 2**). Estes compostos s



Esquema 19 - Síntese de 2,6-diiodoanisóis

Tabela 2 - Síntese de diiodoanisóis (**53**) por meio da reação de fenóis diiodados (**52**) com iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona.

Experimento	Fenol diiodado (52)	2,6-diiodofenol alquilado (53)	Rendimento isolado (%)	Característica
1			Quantitativo	Líquido amarelado

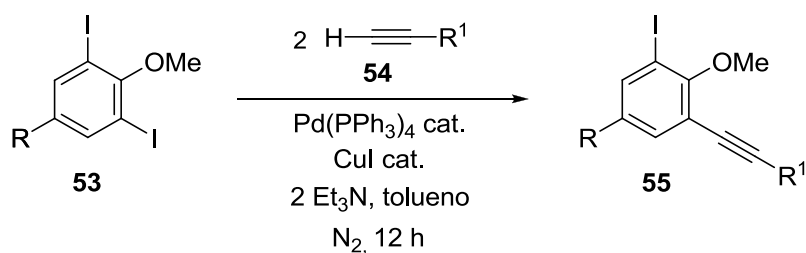
2	 52b	 53b	Quantitativo	sólido amarronzado
3	 52c	 53c	Quantitativo	líquido amarelado

Condições reacionais: 1 mmol do 2,6-diiodofenol (**52**), 1,5 mmol de CH_3I , 2 mmol de K_2CO_3 e 10 mL de acetona foram mantidos sob agitação a temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 12 h.

Os 2,6-diiodofenóis alquilados (**53**) foram obtidos em rendimentos quantitativos (100%). A pureza de cada um dos materiais produzidos foi avaliada pelo valor do grau de pureza cromatográfico, obtido por cromatografia a gás (CG), sendo sempre $\geq 97\%$.

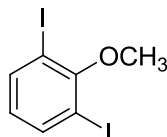
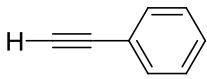
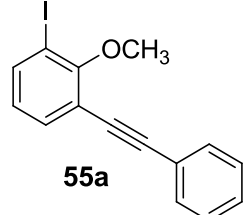
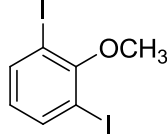
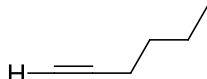
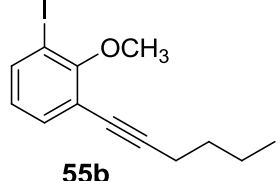
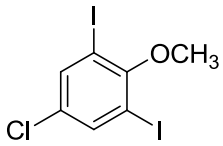
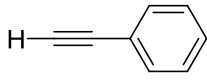
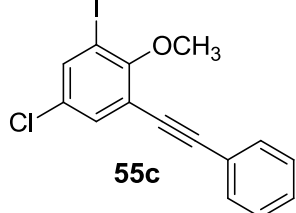
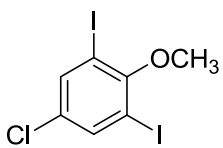
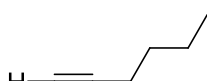
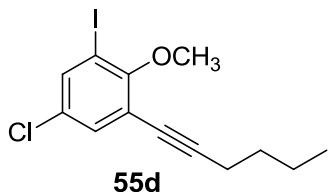
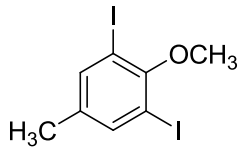
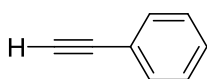
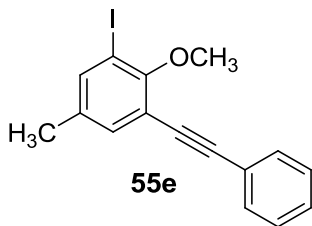
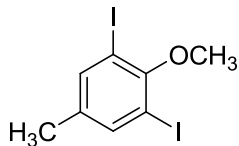
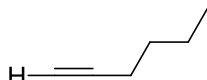
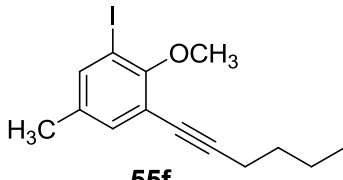
4.3. Preparação dos alquilanisóis

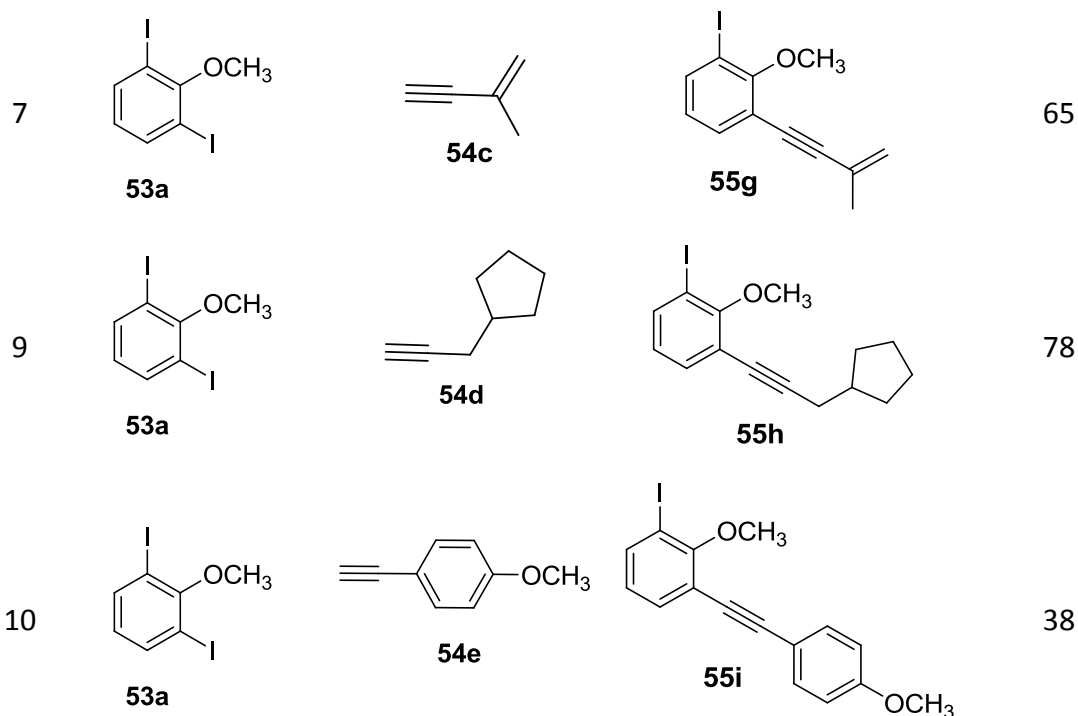
Os compostos **53** foram submetidos à reação de acoplamento cruzado com alcinos terminais (**54**), empregando complexo de paládio (0) e sal de cobre (I) em quantidades catalíticas, na presença de trietilamina (Et_3N), em tolueno sob atmosfera de nitrogênio, resultando nos alcinos dissustituídos **55** (**Esquema 20**).³⁷ Os rendimentos das reações estão na **Tabela 3**.



Esquema 20 - Síntese de alcinos dissustituídos

Tabela 3 - Síntese de alcinos dissustituídos contendo anel aromático funcionalizado (55) por meio de reação de acoplamento de Sonogashira.

Exp.	2,6-diiodoanisol (53)	alcino terminal (54)	Produto de monoacoplamento (55)	Rendimento isolado (%)
1	 53a	 54a	 55a	82
2	 53a	 54b	 55b	89
3	 53b	 54a	 55c	95
4	 53b	 54b	 55d	93
5	 53c	 54a	 55e	70
6	 53c	 54b	 55f	68



Condições reacionais: 1 mmol de **53**, 2 mmol do alcino terminal **54**, 2 mmol de diisopropilamina, 5 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ e 15 mol% de CuI foram agitados a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 12 h.

Pode-se observar um aumento no rendimento da reação quanto se tem um grupo eletroretirador (Cl) na posição *para* do anisol (**53b**), isso acontece devido ao fato do cloro ser um átomo fortemente eletronegativo, o qual retira elétrons do anel aromático por efeito indutivo, deixando a ligação C-I mais fraca, facilitando assim o acoplamento. Comparativamente, pode-se observar que quando se tem um grupo eletrodoador (CH₃) na posição *para* do anisol (**53c**), ocorre uma diminuição no rendimento da reação (**Figura 10**).

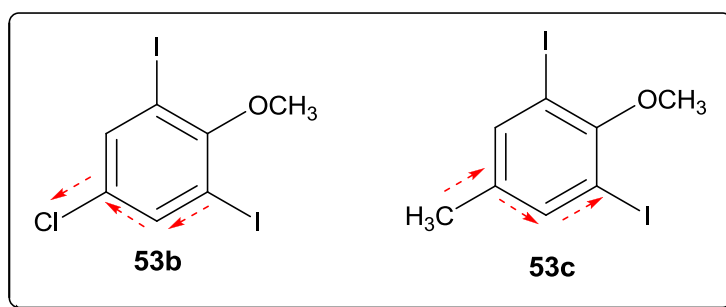


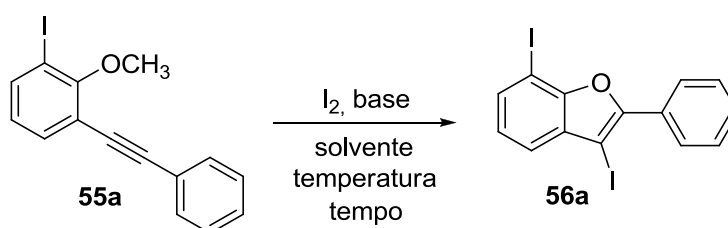
Figura 10 - Efeito do substituinte na ligação C-I do anel benzênico

A reação de acoplamento delineada no **Esquema 20**, também conhecida como reação de Sonogashira, exige controle rigoroso das condições reacionais para que os compostos de interesse (**55**) sejam obtidos seletivamente em rendimentos consideráveis (**Esquema 20**).³⁷

Os alcinos terminais são utilizados como material de partida na próxima reação, os quais permitem uma ciclização ideal.

4.4. Preparação de benzo[*b*]furanos

Para a obtenção de benzo[*b*]furanos substituídos (**56**) realizamos a otimização da reação delineada no **Esquema 21**.



Esquema 21 - Reação geral para a síntese de benzo[*b*]furanos diiodados

Inicialmente, o composto **55a** foi submetido à reação de iodociclização fazendo uso de 2 equivalentes de I₂ (iodo molecular) em CH₂Cl₂ (diclorometano) à temperatura ambiente por 3 horas, o produto de interesse **56a** foi obtido em um rendimento desprezível (**Tabela 4, Exp. 1**).

Tabela 4 - Otimização para a síntese do composto **56a** variando tempo e temperatura.

Experimento	I ₂ (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento isolado (%)
1	2	--	CH ₂ Cl ₂	t.a.	3	Traços
2	2	--	CH ₂ Cl ₂	t.a.	12	34
3	2	--	CH ₂ Cl ₂	40	12	44

^oCondições reacionais: 0,25 mmol de **55a**, 0,50 mmol de I₂ e 5 mL de CH₂Cl₂ foram mantidos sob agitação nas temperaturas e períodos de tempo apresentados.

Visando um rendimento considerável para a reação de iodociclicização do **Exp. 1** da **Tabela 4**, a qual poderá ser empregada na preparação de compostos benzofurânicos altamente funcionalizados (**56**), trabalhamos na otimização das condições para tal reação modelo.

Submetendo o composto **55a** à reação com 2 equivalentes de I₂ em CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 12 horas, o produto **56a** foi obtido em um rendimento de 34% (**Exp. 2**). Realizando a mesma reação do **Exp. 2** a 40°C, o rendimento isolado do produto **56a** passou para 44% (**Exp. 3**).

As reações foram monitoradas por CG/EM (Cromatógrafo a Gás acoplado a Espectrômetro de Massas). A **Figura 11** mostra primeiramente o cromatograma da primeira reação de otimização (**Tabela 4, Exp. 1**), justificando o baixo rendimento da transformação, juntamente com os espectros de massas do material de partida (**55a**) e do produto de interesse (**56a**).

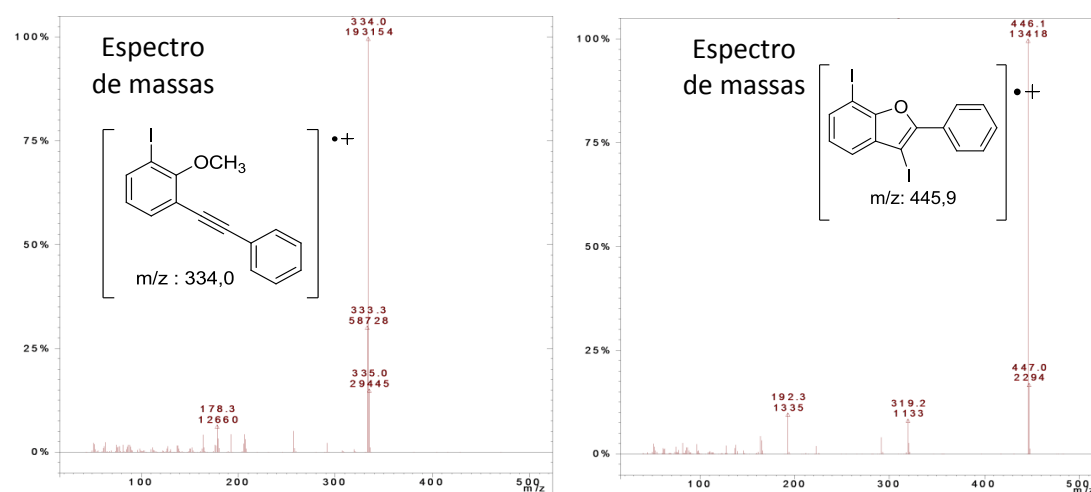
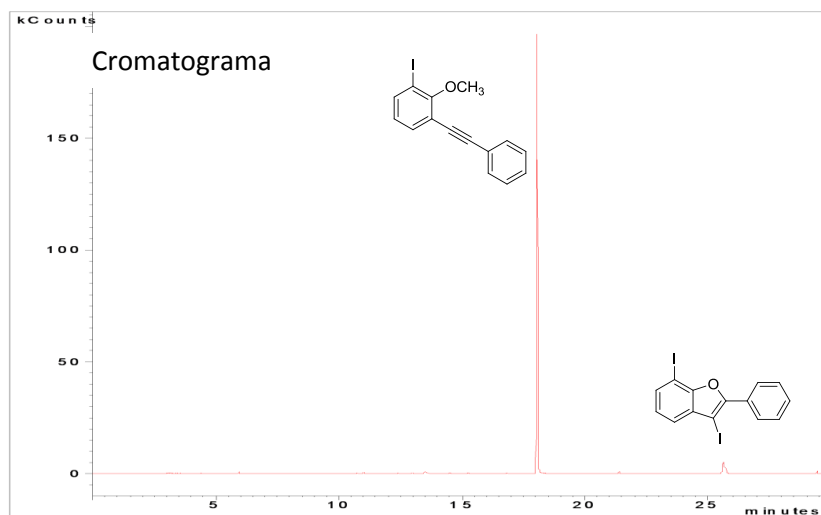


Figura 11 - Cromatograma e espectros de massas (70 eV) obtidos após a primeira reação de otimização, referente ao **Exp. 1** da **Tabela 4**, para síntese do composto **56a**.

Posteriormente, decidimos testar algumas bases: NaHCO₃ (bicarbonato de sódio); K₂CO₃ (carbonato de potássio) e Bu₄NI (iodeto de tetrabutilamônio). Os resultados estão dispostos na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Otimização para a síntese do composto **56a** variando a base.

Experimento	I ₂ (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	2	NaHCO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	12	65
2	2	K ₂ CO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	12	51
3	2	Bu ₄ NI (2)	CH ₂ Cl ₂	40	12	63

Condições reacionais: 0,25 mmol de **55a**, 0,50 mmol de I₂, 0,50 mmol da base indicada e 5 mL de CH₂Cl₂ foram mantidos sob agitação à 40°C por 12 horas.

O produto de interesse **56a** foi obtido em 65% quando empregamos dois equivalentes de NaHCO₃, como pode ser visto no **Exp. 1** da **Tabela 5**.

Assim como nos primeiros experimentos (**Tabela 4, Exp. 1 a 3**) notamos que o aumento da temperatura influenciou de maneira positiva o rendimento da reação, avaliamos a utilização de outro solvente, o ClCH₂CH₂Cl (dicloroetano), com ponto de ebulição maior, para então aumentarmos a temperatura da reação, a qual foi para 70°C, e, desta maneira, o composto **56a** foi obtido em um rendimento muito bom de 82% (**Tabela 6, Exp. 1**).

Mantivemos o dicloroetano (DCE) como solvente e aumentamos a quantidade de base para 3 equivalentes (**Exp. 2**) e depois aumentamos a tempo de reação para 24 horas (**Exp. 3**) e conseguimos rendimentos de 85% e 89%, respectivamente, como mostra a **Tabela 6**.

Tabela 6 - Otimização para síntese do composto **56a** variando solvente, quantidade de base e tempo.

Experimento	I ₂ (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	2	NaHCO ₃ (2)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	12	82
2	2	NaHCO ₃ (3)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	12	85
3	2	NaHCO ₃ (3)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	24	89

Condições reacionais: 0,25 mmol de **55a**, 0,50 mmol de I₂, a quantidade indicada de NaHCO₃ e 5 mL de ClCH₂CH₂Cl foram mantidos sob agitação a 70°C nos períodos de tempo apresentados.

A **Figura 12** mostra o cromatograma da reação referente ao **Exp. 2** da **Tabela 6**, a qual diferentemente da primeira reação (**Tabela 4, Exp. 1**) apresenta um bom rendimento.

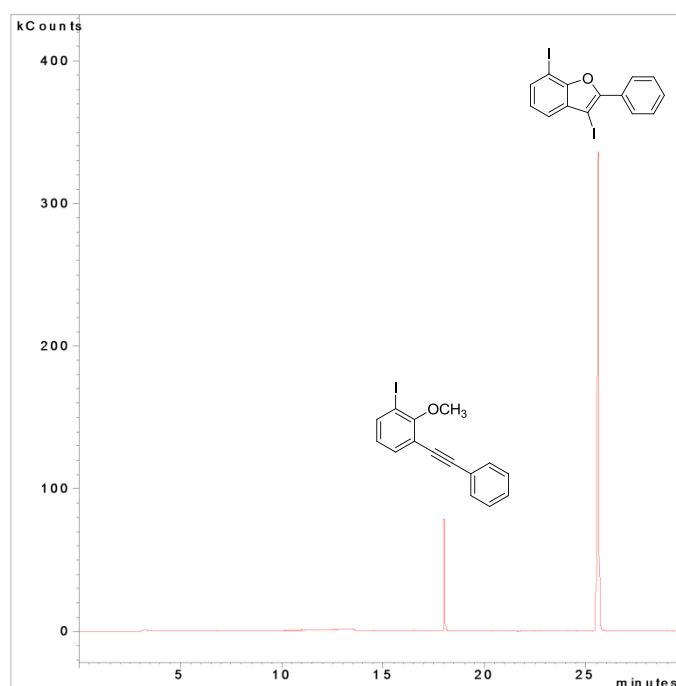


Figura 12 - Cromatograma obtido após a reação de otimização, referente ao **Exp. 2** da **Tabela 6**, para síntese do composto **56a**.

Decidimos então, testar a influência da quantidade de iodo molecular no rendimento de nossa reação de iodociclicização. Para tanto no **Exp. 1** da **Tabela 7** aumentamos a quantidade de iodo para 3 equivalentes e mantivemos a reação sob agitação por 12 horas, isolando o composto **56a** em 87%.

Na tentativa de preparar benzo[*b*]furanos diiodados (**56**) em rendimentos excelentes, submetemos o composto **55a** à reação com 3 equivalentes de iodo e 3 equivalentes de NaHCO₃ em ClCH₂CH₂Cl a 70°C por 24 horas, resultando na formação do benzo[*b*]furano diiodado **56a** em um rendimento de 97% (Tabela 7, Exp. 2).

Tabela 7- Otimização para a síntese do composto **56a** variando a quantidade de iodo e o tempo.

Experimento	I ₂ (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	3	3 NaHCO ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	12	87
2	3	3 NaHCO ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	24	97

Condições reacionais: 0,25 mmol de **55a**, 0,75 mmol de I₂, 0,75 mmol de NaHCO₃ e 5 mL de ClCH₂CH₂Cl foram mantidos sob agitação à 70°C nos períodos de tempo apresentados.

A **Figura 13** mostra o cromatograma referente à última reação de otimização para a síntese de benzo[*b*]furanos (**56a**). Em conformidade, pelo cromatograma podemos deduzir que o rendimento da reação foi excelente, pois o material de partida **55a** foi convertido quase que totalmente no produto de interesse **55a**.

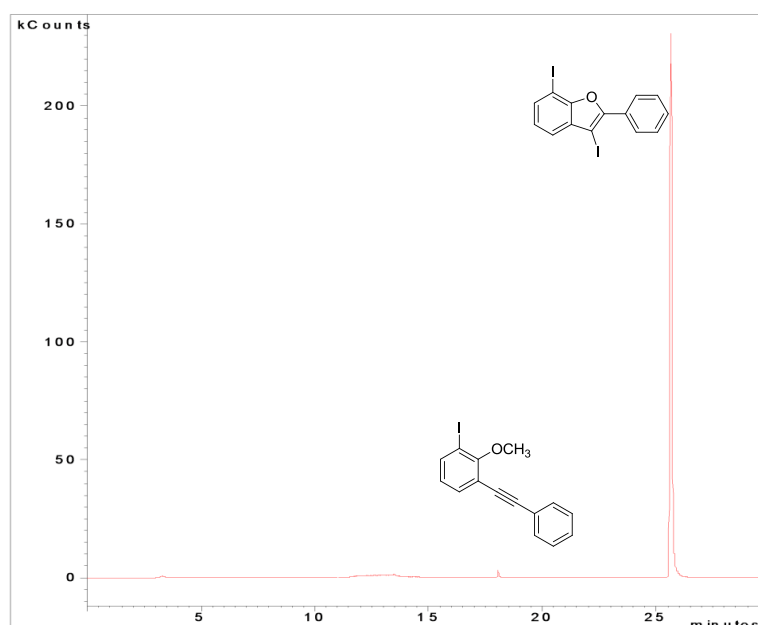
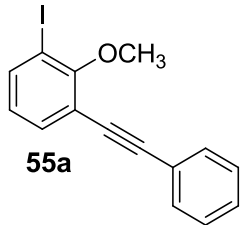
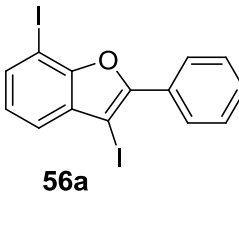
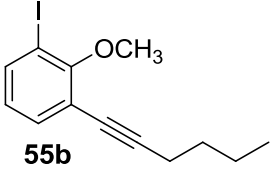
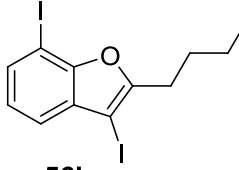
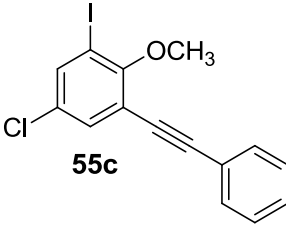
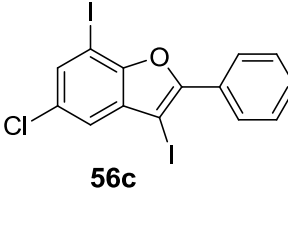
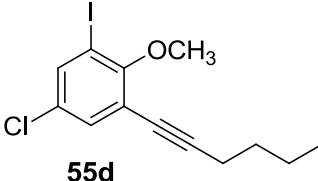
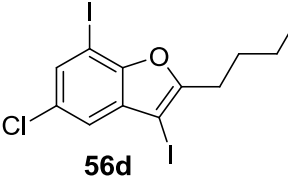
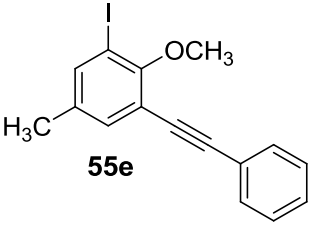
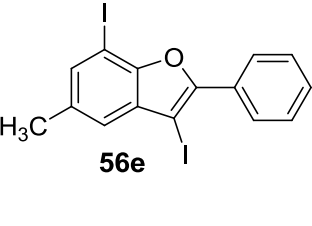
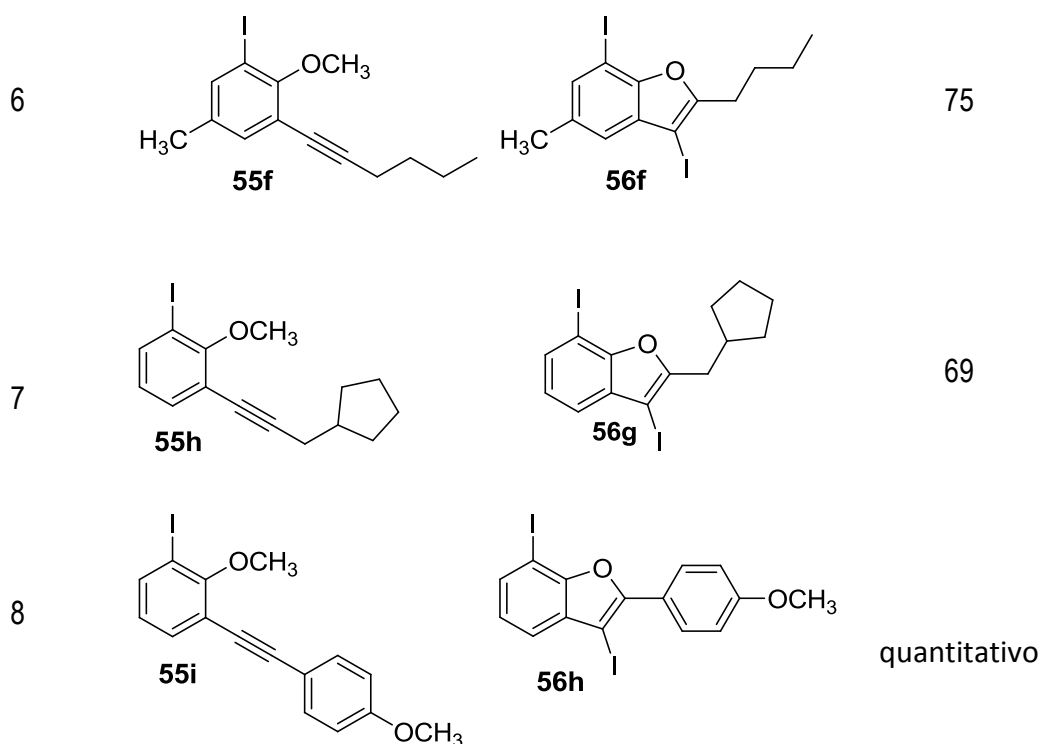


Figura 13 - Cromatograma obtido após a reação de otimização, referente ao **Exp. 2** da **Tabela 7**, para síntese do composto **56a**.

Em seguida, decidimos explorar o alcance e as limitações da reação desenvolvida submetendo alquinilânios estruturalmente diversificados (**55**) às condições otimizadas para a reação de iodociclicização (**Exp. 2, Tabela 7**). Desta maneira, sintetizamos uma série de oito benzo[*b*]furanos diiodados (**56**) e seus correspondentes rendimentos estão apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Síntese de benzo[*b*]furanos funcionalizados (**56**).

Experimento	2-iodo-6-alquinilânios (55)	benzo[<i>b</i>]furanos diiodados (56)	Rendimento Isolado (%)
1			97
2			71
3			57
4			46
5			quantitativo



Condições reacionais: 0,25 mmol de **55**, 0,75 mmol de I_2 , 0,75 mmol de $NaHCO_3$ e 5 mL de $ClCH_2CH_2Cl$ foram mantidos sob agitação a temperatura de $70^\circ C$ por 24 h.

Analisando os rendimentos apresentados na **Tabela 8**, notamos que tanto a natureza do grupo retirador ou doador de elétrons da posição 5, quanto a natureza do grupo arila ou alquila da posição 2, presentes no sistema benzo[*b*]furânico, tiveram efeitos sobre o rendimento da reação de iodociclicização desenvolvida.

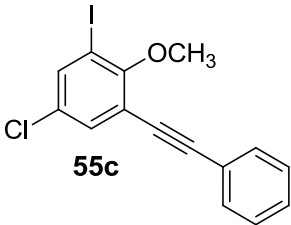
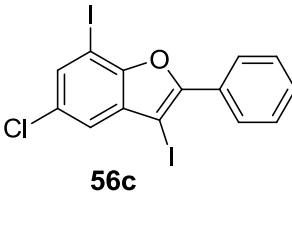
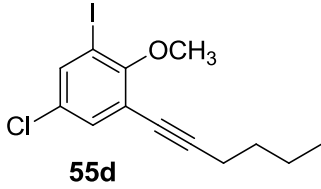
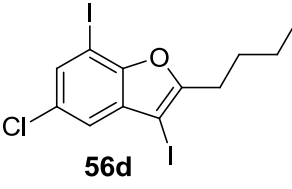
Em todos os casos onde temos o grupo butila (**Exp. 2, 4 e 6**) e metilciclopropila (**Exp. 7 e 9**) ligados ao anel heteromático notamos um significativo decréscimo no rendimento, este decréscimo já era esperado como Larock e colaboradores relataram em 2005.²⁷

Nos **Exp. 3 e 4**, os compostos **56c** e **56d**, os quais possuem como substituinte o cloro, que pode ser considerado um grupo retirador de elétrons por efeito indutivo, foram obtidos em rendimentos de 57% e 46%, respectivamente. Esses rendimentos relativamente baixos se devem ao fato do cloro retirar elétrons por efeito indutivo,

fazendo com que os elétrons π da tripla ligação dos materiais de partida **55c** e **55d**, fiquem menos disponíveis para a reação com o iodo eletrofílico e/ou que o ataque nucleofílico intramolecular dos grupos metoxila aos correspondentes íons iodônio formados como intermediários seja dificultado, em conformidade com o mecanismo proposto no **Esquema 12**.

Na tentativa de aumentar os rendimentos das reações dos **Exp. 3** e **4**, aumentamos o tempo das mesmas para 48 horas. Como resultado, conseguimos um rendimento de 92% para o composto **56c** e 56% para o composto **56d** (**Tabela 9**), justificando assim, o fato de que o cloro dificulta a reação de iodociclicização pelo seu caráter eletroretirador. Vale destacar que o rendimento não aumentou de maneira significativa para o composto **56d**, o qual apresenta o grupo butila na posição 2.

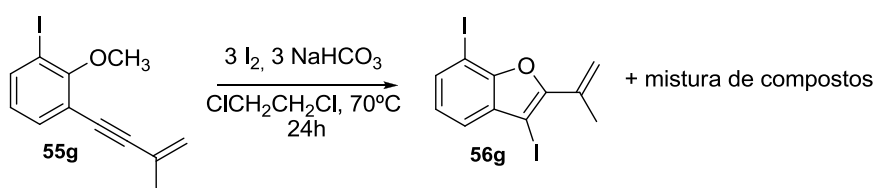
Tabela 9 - Otimização para síntese dos compostos **56c** e **56d** dobrando o tempo de reação.

Experimento	2-iodo-6-alquinilanisol (55)	benzo[<i>b</i>]furano diiodado (56)	Rendimento Isolado (%)
1			92
2			52

Condições reacionais: 0,25 mmol de **55**, 0,75 mmol de I_2 , 0,75 mmol de $NaHCO_3$ e 5 mL de $ClCH_2CH_2Cl$ foram mantidos sob agitação a temperatura de $70^\circ C$ por 48 h.

Por outro lado, nos **Exp. 5 e 6 da Tabela 8**, os compostos **56e** e **56f**, que possuem um substituinte metila, que pode ser considerado um grupo doador de elétrons por efeito indutivo, foram obtidos em rendimentos quantitativo e de 75%, respectivamente. Esses altos rendimentos podem ser explicados pelo fato do grupo metila fazer com que os elétrons π da ligação tripla presente nos materiais de partida (**55e** e **55f**) fiquem mais disponíveis para o ataque ao iodo eletrofílico e, posteriormente, que o ataque nucleofílico intramolecular dos grupos metoxila nos correspondentes intermediários iodônio formados seja bem mais eficiente do que para a formação dos compostos **56c** e **56d**.

Na tentativa de sintetizar mais benzo[*b*]furanos diiodados, tentamos a iodociclização do composto **55g** (**Esquema 22**), mas não tivemos sucesso na reação, houve a formação de uma mistura complexa de compostos como mostra o cromatograma obtido logo após a extração da reação (**Figura 14**). Dentre eles foram identificados por CG/EM o composto de interesse **56g** e mais um composto tetraiodado (**Figura 14**).



Esquema 22 - Reação para síntese do composto **56g**

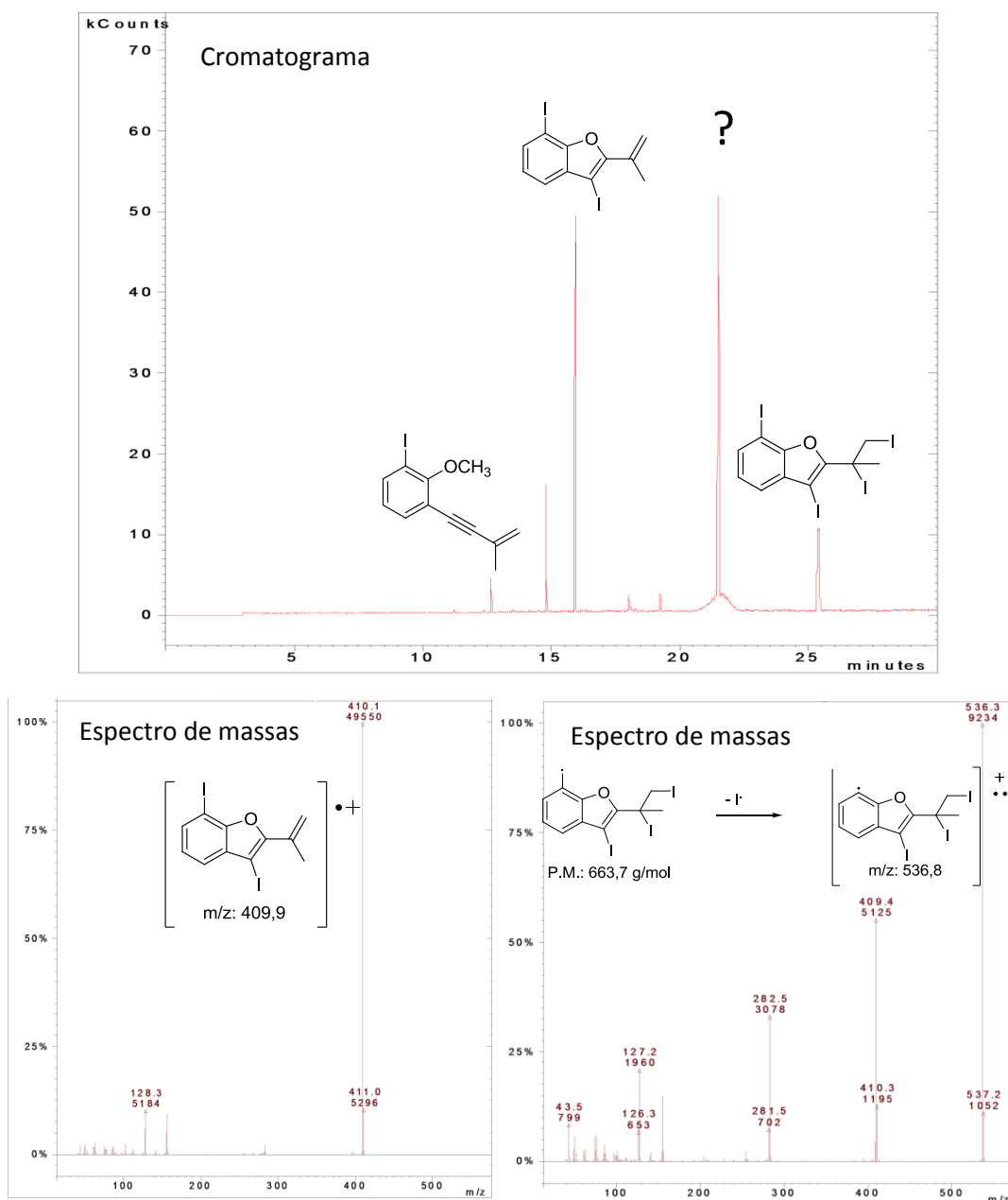


Figura 14 - Cromatograma e espectros de massas obtidos após a reação para síntese do composto **56g**.

Avaliando o cromatograma da **Figura 14** acreditávamos no isolamento do composto **56g** em um rendimento baixo. Assim tentamos isolar tal produto por cromatografia em coluna, mas não tivemos sucesso, ou seja, a separação do composto **56g** não foi possível.

4.5. Determinação da estrutura do composto 56a.

As estruturas dos benzo[*b*]furanos **56a-h** foram determinadas por RMN de ^1H e ^{13}C , por espectrometria de massas e por infravermelho. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C e as principais fragmentações observadas nos espectros de massas dos compostos **56a-h** encontram-se parte experimental (seção 5.3.4)

Considerando o espectro de RMN de ^1H para o composto **56a**, como um representante da série de compostos, temos que os hidrogênios existentes neste composto são todos aromáticos e por isso são observados apenas picos na região entre 7,02 à 8,22 ppm. Para uma melhor visualização foi ampliada a região correspondentes a tais picos.

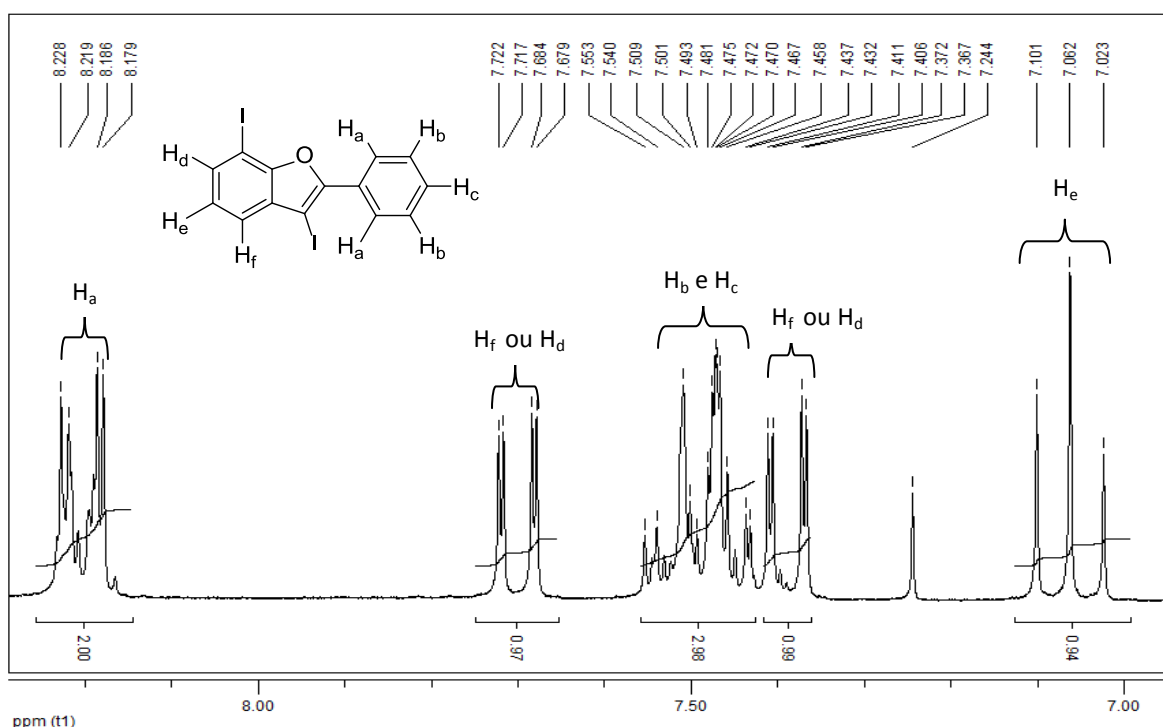


Figura 15 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do composto **56a** em CDCl_3 .

O espectro mostrado na **Figura 15** está de acordo com a estrutura apresentada para o composto **56a**. Esta afirmação pode ser confirmada analisando os sinais, suas

respectivas integrais e constantes de acoplamentos. Começando a análise pelo anel benzênico fundido no furano temos três hidrogênios diferentes, H_d , H_e e H_f , o H_e deve aparecer como um tripleto, e de fato ele aparece em 7,06 ppm ($J = 7,7$ Hz) a integral desse pico é referente a um hidrogênio. O H_d e H_f aparecem como duplos dubletos, porém, por restrição da análise não pode-se indicar exatamente qual é cada um, tem um duplo dubleto em 7,70 ($J = 1,1$ Hz; $J = 7,7$ Hz) e outro em 7,39 ($J = 1,1$ Hz; $J = 7,8$ Hz) ppm, suas integrais indicam que são referentes a um hidrogênio e suas constantes de acoplamentos indicam que são hidrogênio adjacente. Analisando agora o anel substituído do sistema benzo[*b*]furano, no qual há um plano de simetria, os dois hidrogênios *a* apresentam o mesmo ambiente químico, sendo assim apresentarão deslocamentos iguais assim como os outros dois hidrogênios *b* os quais também apresentam deslocamentos iguais, isto está de acordo com o espectro (**Figura 15**) em 8,20 ppm existe um mutiplete, cuja integral é referente a dois hidrogênios ($J = 1,6$ Hz; $J = 8,2$ Hz) os quais provavelmente sejam os hidrogênios *a*. Os hidrogênios *b* (referente a dois hidrogênios quimicamente iguais) e *c* aparecem como um multiplete localizados na região de 7,55 a 7,43 ppm, a integral mostra três hidrogênios

A **Figura 16** mostra o espectro de ^{13}C do mesmo composto.

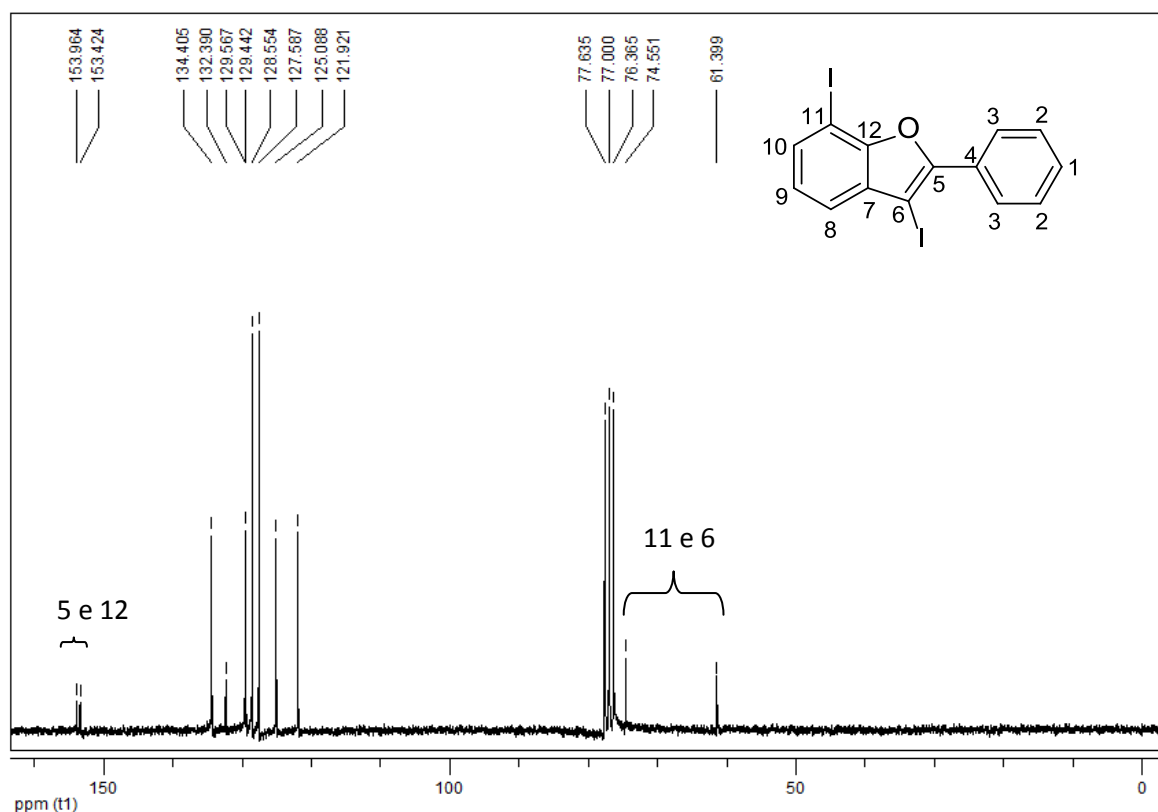


Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C a 50 MHz do composto 56a em CDCl_3 .

Analisando a estrutura temos que os carbonos de número **5** e **12** são ligados diretamente ao oxigênio e os carbonos de número **11** e **6** são ligados diretamente aos iodios, sendo assim presumimos que além de picos de carbonos aromáticos geralmente entre 120 a 140 ppm teremos quatro picos referente a quatro carbonos em regiões diferentes. E isso pode ser visto na **Figura 16** onde os carbonos de número 5 e 12 aparecem em 153,9 e 153,4 ppm e os carbonos de número 11 e 6 aparecem mais blindados em 75,6 e 62,4 ppm, os outros carbonos aparecem na região de campo baixo entre 134,4 a 121,9, como já é esperado.

A **Figura 17** apresenta o espectro de massas de baixa resolução do composto **56a**.

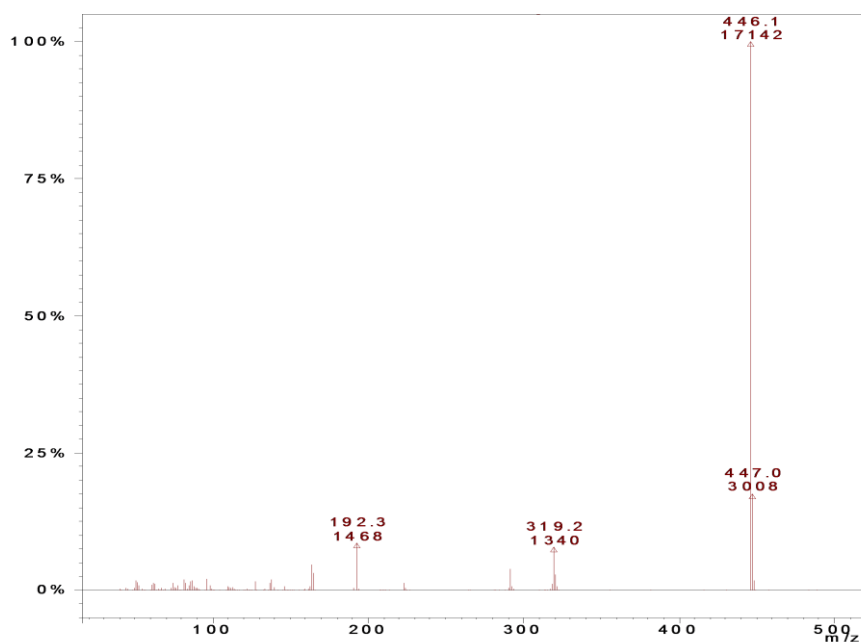
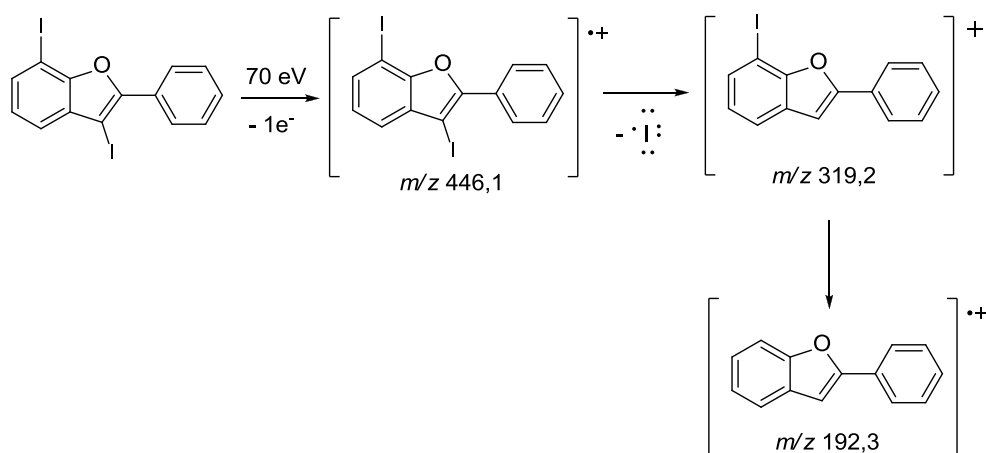


Figura 17 - Espectro de massas (70 eV) de baixa resolução do composto **56a**.

No espectro da **Figura 17** o pico base é referente ao íon molecular com m/z 446,1, o pico m/z 319,2 é referente a perda de um iodo e em m/z 192,3 é referente a perda do outro iodo. Com base nos dados obtidos foi elaborada a proposta da fragmentação do composto **56a** mostrada no **Esquema 23**.



Esquema 23- Fragmentações sugeridas no espectro de massas do composto **56a**.

4.6. Considerações finais

Os objetivos propostos inicialmente no trabalho foram alcançados. Desenvolveu-se uma metodologia para reação de iodociclicização de alquinilanisóis funcionalizados com iodo molecular (I_2), bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), utilizando dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$) como solvente, em uma temperatura de $70^\circ C$ por 24 horas, a qual resultou em uma série de oito benzo[*b*]furanos funcionalizados nas posições 3 e 7, em rendimentos de 46% a quantitativos.

É possível fazer algumas considerações pertinentes frente aos resultados obtidos. A natureza do grupo ligado ao anel aromático influenciou nos rendimentos das reações de iodociclicização. A transformação se mostrou muito eficiente com grupos doadores de elétrons e pouco eficiente com grupos retirados de elétrons. Obtivemos rendimentos mais baixos, fato que está em conformidade com trabalhos que foram publicados por outros grupos, na iodociclicização de compostos contendo o grupo *n*-hexinila em relação aos compostos contendo o grupo feniletinila.

As substâncias sintetizadas são inéditas, tal fato pode ser considerado um avanço na química preparativa de compostos tendo como núcleo base o benzo[*b*]furano.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Solventes e reagentes utilizados

Os reagentes e solventes foram purificados quando necessário de acordo com a literatura.³⁸ As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60.

5.2. Equipamentos e software utilizados

5.2.1. Espectrômetro de ressonância magnética nuclear

Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro da marca Bruker, modelo Avance-III 200 (^1H a 200 MHz e ^{13}C a 50 MHz), pertencente ao Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica (LOCSIN) (IQ-USP), em solventes deuterados, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm, utilizando solventes não deuterados residuais dos correspondentes solventes deuterados ou tetrametilsilano (TMS) como referência.

5.2.2. Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (CG/EM), marca Varian, modelo GC-431/MS-210, pertencente ao Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD. Para a fragmentação dos compostos no espectrômetro de massas, os mesmos foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV. As amostras foram dissolvidas em acetato de etila e injetadas a fluxo constante de 1 ml/min com hélio como gás de arraste. A rampa de temperatura foi de 80-230°C, 5°C por minute em 30 ou 40 minutos.

5.2.3. Massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos por infusão direta em um espectrômetro de massas (MicroTOF), marca Bruker, modelo Daltonics, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP). Para a ionização dos compostos no espectrômetro de massas, os mesmos foram ionizados por eletrospray.

5.2.4. Espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho (IV) foram realizados em espectrômetro de marca Shimadzu, modelo Prestige-21, operando em transformada de Fourier, pertencente ao Grupo de Pesquisa em Química Verde e Ambiental (GPQVA) (IQ-USP). Os espectros foram obtidos na região de 4.000 a 400 cm^{-1} usando pastilhas de KBr ou cristais de KBr.

5.2.5. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (não corrigidos) foram determinados em capilares como uma das extremidades fechadas utilizando um aparelho da marca Instrutherm, modelo DF-3600.

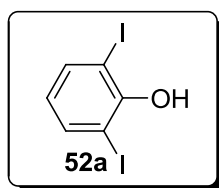
5.2.6. Software

Os nomes dos compostos apresentados foram obtidos pelo software ChemBioDraw Ultra, versão 11.0.

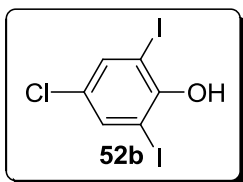
5.3. Procedimentos experimentais

5.3.1. Procedimento geral de preparação de 2,6-diiodofenóis

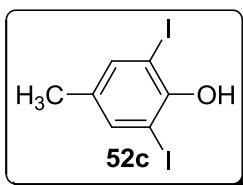
A uma solução do fenol apropriado (**51a-c**) (2 mmol) e iodo (0,7620 g, 3 mmol) em água destilada (10 ml) foi adicionada uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (0,68 ml, 6 mmol). A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente ou a 50°C por 24 horas em sistema aberto. Em seguida, uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10% (20 ml) foi adicionada a mistura, que foi extraída com diclorometano ou acetato de etila (3 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e eluente apropriado, resultando no produto desejado (**52a-c**).



2,6-diiodofenol (52a) (número CAS 28177-54-0): Eluente: hexano; rendimento 0,5744 g (83%); sólido esbranquiçado; P.F. 64-65°C (lit.³⁹ P.F. 66-67°C); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 6,39 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,75 (s; 1H); RMN ¹³C (125 MHz; CDCl₃): δ 153,4; 139,2; 124,1; 82,5; IV (KBr, cm⁻¹): 3463; 1433; 1313, 1235; 752; 687; EMBR (m/z; %): 346 (100,0); 219 (2,3); 127 (9,6); 92 (74,3).



4-cloro-2,6-diiodofenol (52b) (número CAS15459-50-4): Eluente: hexano/diclorometano (1/1); rendimento 0,3420 g (90%); sólido amarronzado; P.F. 104-106 °C (lit.⁴⁰ P.F. 107-108°C); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s; 2H); 5,71 (s; 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 152,7; 138,2; 126,7; 81,7; IV (KBr, cm⁻¹): 3455; 3068; 1440; 1306; 1145; 857; 700; EMBR (m/z, %): 380 (100,0); 382 (34,4); 253 (2,8); 255 (0,9); 126 (20,9); 127 (12,8); 128 (7,7).

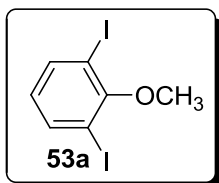


4-metil-2,6-diiodofenol (52c) (número CAS 2432-18-0): Eluente: hexano; rendimento 0,2879 g (40%); sólido amarronzado; P.F. 61-62°C (lit.⁴¹ P.F. 60-61°C); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H); 5,57 (s; 1H); 7,49 (d; J 0,6 Hz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 151,4; 139,6; 133,9; 19,3; IV (KBr, cm⁻¹): 3448; 1542; 1456; 1148; 852; EMBR (m/z, %): 360 (100,0); 223 (10,3); 105 (6,7).

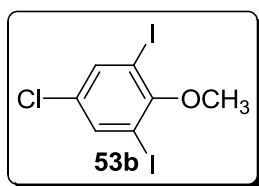
5.3.2. Procedimento geral de preparação de 2,6-diiodoanisóis

A uma solução do 2,6-diiodofenol apropriado (**52a-c**) (1 mmol) e iodeto de metila (CH₃I) (0,2129 g, 1,5 mmol) em acetona (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,2764 g, 2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação em atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente por 12 horas. Posteriormente, uma solução aquosa

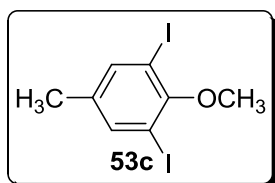
de cloreto de sódio 10% (m/v) (20 mL) foi adicionada à mistura, que foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo o produto desejado (**53a-c**).



1,3-diiodo-2-metoxibenzeno (53a) (número CAS 344324-93-2): Rendimento 0,3599 g (quantitativo); óleo amarelado (lit.⁴² P.F. 35°C); EMBR (m/z, %): 360 (100,0); 345 (16,8); 218 (11,4); 63 (11,8).



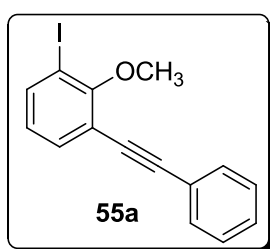
5-cloro-1,3-diiodo-2-metoxibenzeno (53b) (número CAS 857590-95-5): Rendimento 0,3944 g (quantitativo); sólido amarronzado; P.F. 64-65°C (lit.⁴³ P.F. 65°C); EMBR (m/z, %): 394 (100,0); 380 (32,7); 381 (14,9); 254 (6,3).



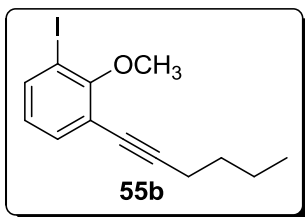
1,3-diiodo-2-metoxi-5-metilbenzeno (53c) (número CAS 51699-90-2): Rendimento 0,3737 g (quantitativo); líquido amarelado (lit.⁴⁴ P.F. 25°C); EMBR (m/z, %): 374 (100,0); 359 (18,6); 232 (9,3).

5.3.3. Procedimento geral de preparação de 1-iodo-2-metóxi-3-(alquinil)benzenos

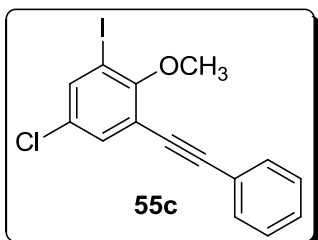
A um balão de duas bocas de 50 mL foram adicionados o 1,3-diiodo-2-metoxibenzeno apropriado (**53a-c**) (1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0170 g, 0,030 mmol), CuI (0,0172 g, 0,090 mmol), o alcino terminal apropriado destilado (**54a-f**) (2 mmol), diisopropilamina destilada (0,2022 g, 0,14 mL, 2 mmol) e tolueno destilado (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 12 horas. Posteriormente, uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) foi adicionada à mistura, que foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente, fornecendo o produto desejado (**55a-j**).



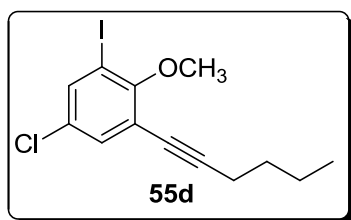
1-iodo-2-metoxi-3-(feniletinil)benzeno (55a) (inérito): Rendimento 0,2987 g (82%); óleo amarelado; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (dd; *J* = 1,6 Hz; 1H); 7,51 (m; 3H); 7,36 (m; 3H); 6,82 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 4,02 (s; 3H); RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃): δ 160,4; 139,5; 133,8; 131,6; 128,7; 128,5; 125,5; 123,0; 117,7; 94,6; 91,9; 85,0; 61,1; IV (cm⁻¹): 1653; 1238; 1026; 522; EMBR (m/z, %): 334 (100,0); 178 (6,4); 257 (5,1); 164 (2,8); EM-AR [M+Na]⁺ = 356,9746; Calculado = 356,9747.



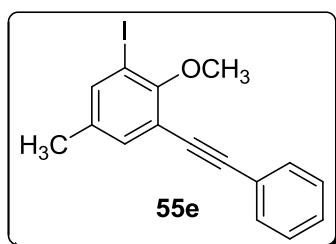
1-(hex-1-ynil)-3-iodo-2-metoxibenzeno (55b) (inérito): Rendimento 0,2802 g (89%); óleo amarelado; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (dd; $J = 1,6$ Hz ; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,34 (dd, $J = 1,6$ Hz ; $J = 7,9$ Hz; 1H); 6,75 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 3,93 (s; 3H); 2,47 (t; $J = 6,8$ Hz; 2H); 1,54 (m; 4H); 0,95 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H) ; RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 160,4; 138,7; 133,9; 125,4; 118,5; 96,1; 91,8; 76,2; 60,8; 30,7; 22,0; 19,4; 13,7; IV (cm^{-1}): 1647; 1239; 1071; 716; 500; EMBR (m/z, %): 314 (100,0); 144 (35,9); 257 (33,4); 299 (37,7); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 337,0050$; Calculado = 337,0059.



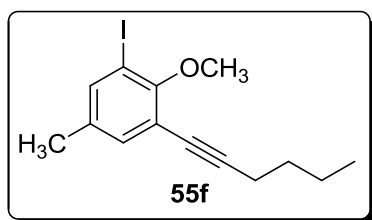
5-cloro-1-iodo-2-metoxi-3-(feniletinil)benzeno (55c) (inérito): Rendimento 0,3502 g (95%); sólido esbranquiçado; P.F. 68-69°C; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (d; $J = 2,5$ Hz; 1H); 7,45 (m 6H); 3,99 (s; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 159,3; 138,6; 133,2; 131,7; 129,6; 129,1; 128,6; 122,5; 118,3; 95,6; 92,1; 83,9; 61,2; IV (KBr, cm^{-1}): 1653; 1240; 1025; 754; 511; EMBR (m/z, %): 368 (100,0); 178 (5,6); 291 (4,3); 206 (3,2); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 390,9352$; Calculado = 390,9357.



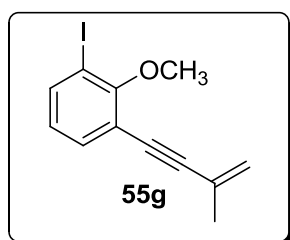
5-cloro-1-(hex-1-inil)-3-iodo-2-metoxibenzeno (55d) (inédito): Rendimento 0,3242g (93%); óleo amarelado; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,69 (d; J 2,5 Hz; 1H); 7,36 (d; J = 2,5 Hz; 1H); 3,91 (s; 3H); 2,50 (t; J = 6,8 Hz; 2H); 1,58 (m; 4H); 0,99 (t; J = 7,2 Hz; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 159,8; 138,3; 133,9; 129,9; 119,7; 97,9; 92,5; 75,8; 61,4; 31,1; 22,6; 19,9; 14,2; IV (cm^{-1}): 2228; 1232; 1099; 723; 509; EMBR (m/z, %): 349 (100,0); 178 (6,6); 291 (10,9); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 370,9673$; Calculado = 370,9675.



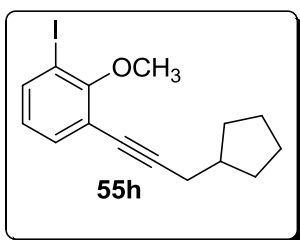
1-iodo-2-metoxi-5-metil-3-(feniletinil)benzeno (55e) (inédito): Rendimento 0,2437g (70%); óleo alaranjado; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,61 (m; 3H); 7,39 (m; 4H); 4,06 (s; 3H); 2,32 (s; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 158,2; 139,9; 135,2; 134,2; 131,5; 128,4; 123,1; 116,9; 94,2; 91,6; 85,2; 61,0; 20,1; IV (cm^{-1}): 1003; 1242; 756; EMBR (m/z, %): 348 (100,0); 347 (26,2); 178 (7,5); EM-AR $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,0072$; Calculado = 349,0083.



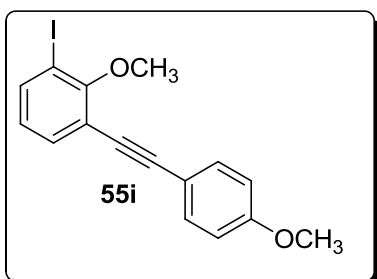
1-(hex-1-ynil)-3-iodo-2-metoxi-5-metilbenzeno (55f) (inérito): Rendimento 0,2232 g (68%); óleo amarelado; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,53 (m; 1H); 7,18 (m; 1H); 3,93 (s; 3H); 2,49 (t; $J = 6,8$ Hz; 2H); 2,26 (s; 3H); 1,58 (m; 4H); 1,00 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 158,1; 139,0; 135,0; 134,3; 117,8; 95,4; 91,4; 60,7; 30,7; 29,7; 21,9; 20,0; 19,3; 13,6; IV (cm^{-1}): 2230; 1240; 1005; 725; 581; EMBR (m/z, %): 328 (100,0); 313 (13,5); 271 (16,8); 171 (9,5); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 351,0210$; Calculado = 351,0216.



1-iodo-2-metoxi-3-(3-metilbut-3-en-1-ynil)benzeno (inérito): Eluente: hexano; rendimento 0,1962 g (65%); óleo incolor (transparente); RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,72 (dd; $J = 1,6$ Hz ; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,38 (dd; $J = 1,6$ Hz; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,78 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,42 (dd; $J = 1,0$ Hz; $J = 1,9$ Hz; 1H); 5,34 (m; 1H); 3,97 (s; 3H); 2,00 (dd; $J = 1,1$ Hz; $J = 1,5$ Hz; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 160,2; 139,3; 133,7; 126,6; 125,3; 122,5; 117,5; 95,7; 91,7; 83,9; 60,8; 23,2; IV (cm^{-1}): 2935; 1238; 1031; 1002; 779; EMBR (m/z, %): 298 (100,0); 283 (22,0); 271 (0,5); 257 (4,6); 141 (13,2); 244 (0,7); 128 (57,3); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 320,9723$; Calculado = 320,9767.



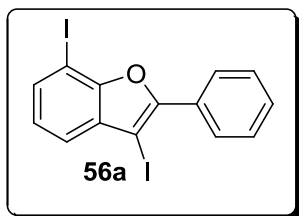
1-(3-ciclopentilprop-1-inil)-3-iodo-2-metoxibenzeno (inérito): Eluente: hexano; rendimento 0,2652 g (78 %); óleo amarelado; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,14 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,54 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 3,73 (s; 3H); 2,26 (d; $J = 6,7$ Hz; 2H); 1,95 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 1,62 (m; 2H); 1,41 (dd; $J = 6,3$ Hz; 4H); 1,17 (m; 2H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 160,2; 138,5; 133,8; 125,2; 118,4; 95,5; 91,7; 60,7; 39,0; 32,0; 29,6; 25,4; 25,2; IV (cm^{-1}): 2948; 2226; 1237; 1002; 776; EMBR (m/z, %): 340 (24,8); 325 (43,3); 297 (19,4); 257 (100,0); 146 (98,6); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 363,0217$; Calculado = 363,0216.



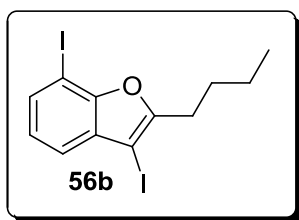
1-iodo-2-metoxi-3-((4-metoxifenil)etnil)benzeno (inérito): Eluente: hexano; rendimento 0,1383 g (38 %); óleo amarelado; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (dd, $J = 7,9$ Hz e $J = 1,5$ Hz; 1H); 7,51 (m; 3H); 6,90 (m; 3H); 4,06 (s; 3H); 3,88 (s; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 160,1; 159,8; 139,0; 133,5; 132,9; 125,3; 117,9; 115,0; 114,0; 94,6; 91,7; 83,6; 60,8; 55,3; IV (ATR, cm^{-1}): 2914, 2210, 1240, 1000, 751; EMBR (m/z, %): 363,4 (100); 333,5 (12); 349 (10); EM-AR $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 386,9854$; Calculado = 386,9852.

5.3.4. Procedimento geral para síntese dos benzo[b]furanos diiodados

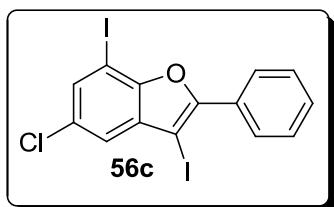
Em um vial de 20 mL pesou-se o alquinilanol apropriado (**55a-f**) (0,25 mmol) e de NaHCO₃ (0,063 g; 0,75 mmol). Separadamente, em um béquer, pesou-se iodo molecular (0,1905g; 0,75 mmol), no qual foi adicionado ClCH₂CH₂Cl (3 mL), agitando-se com um bastão até a total solubilização do iodo. Em seguida, tal solução foi adicionada ao vial com mais 2 mL de ClCH₂CH₂Cl. O vial foi tampado e a mistura foi submetida à agitação a temperatura de 70°C por 24 horas. Posteriormente, a mistura foi transferida para um funil de separação e lavada com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com sulfato de magnésio e filtrada por filtração simples, sendo o solvente removido por rotaevaporação a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel 60 como fase estacionária e hexano como eluente, resultando no produto desejado (**56a-i**).



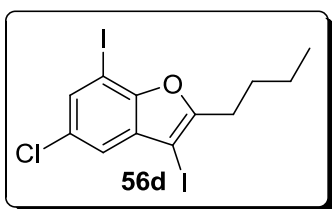
2-fenil-3,7-diiodobenzo[b]furano (56a) (inérito): rendimento: 0,1080 g (97%); eluente: hexano; sólido branco; P.F. 110-112°C; RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 8,20 (dd; 2H; *J* = 1,6 Hz; *J* = 8,2 Hz), 7,70 (dd; *J* = 1,1 Hz; *J* = 7,7 Hz; 1H), 7,55-7,43 (m; 3H), 7,39 (dd; *J* = 1,1 Hz; *J* = 7,8 Hz; 1 H); 7,06 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃): δ 153,9, 153,4, 134,4, 132,4, 129,5, 129,4, 128,5, 127,5, 125,0, 121,9, 75,6, 62,4; IV (KBr, cm⁻¹): 3055, 1905, 1485, 1482, 1060; EMBR (m/z, %): 446 (100,0), 319 (8,7), 192 (10,0). EMAR calculado para [C₁₄H₈I₂O+Na]⁺: 468,8413; encontrado: 468,8548.



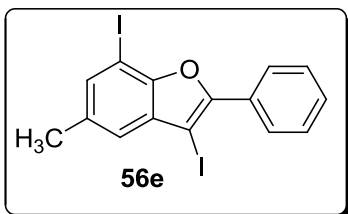
2-butil-3,7-diiodobenzo[b]furano (56b) (inérito): rendimento: 0,0750 g (71%);
 eluente: hexano; líquido avermelhado; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,63 (dd; $J = 1,1$ Hz; $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,27 (dd; $J = 1,1$ Hz; $J = 7,8$ Hz; 1H), 7,01 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H), 2,89 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H), 1,87-1,72 (m; 2H), 1,55-1,33 (m; 2H), 0,97 (t; $J = 7,3$ Hz 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,8, 154,3, 133,4, 131,0, 124,7, 120,9, 74,4, 63,0, 29,9, 27,7, 22,2, 13,8; IV (KBr, cm^{-1}): 2891, 2893, 2916, 2918, 2920, 3045, 3047, 1581, 1409, 1164; EMBR (m/z, %): 426 (100,0), 383 (31,1), 257 (17,4).



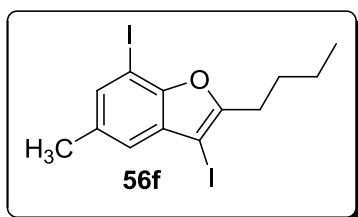
5-cloro-2-fenil-3,7-diiodobenzo[b]furano (56c) (inérito): rendimento: 0,0680 (57%);
 eluente: hexano; sólido branco; P.F. 125-126°C; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 8,20-8,15 (m; 2H); 7,67 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 7,56-7,45 (m; 3H); 7,38 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 154,9, 152,8, 133,7, 133,1, 129,9, 129,0, 128,6, 127,6, 121,6, 74,6, 60,3; IV (KBr, cm^{-1}): 3064, 1483, 1225, 1058; EMBR (m/z, %): 480 (100,0), 353 (16,0), 226 (10,6).



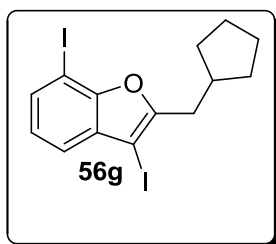
2-butil-5-cloro-3,7-diiodobenzo[b]furano (56d) (inérito): rendimento: 0,0530 g (46%);
 eluente: hexano; sólido branco; P.F. 95-96°C; RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 7,59 (d; *J* = 2 Hz; 1H), 7,25 (d; *J* = 2 Hz; 1H), 2,87 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H), 1,86-1,71 (m; 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃): δ 161,4, 153,1, 132,6, 131,7, 129,4, 120,6, 74,5, 62,2, 29,7, 27,7, 22,2, 13,7; IV (KBr, cm⁻¹): 3100, 2958, 2945, 1436, 1157; EMBR (m/z, %): 460 (100,0), 417 (62,3), 291 (25,8).



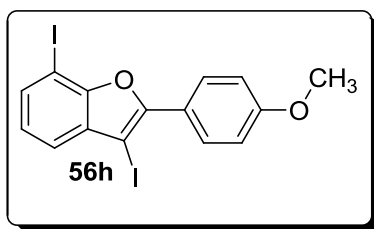
2-fenil-3,7-diiodo-5-metilbenzo[b]furano (56e) (inérito): rendimento: 0,1150 g (quantitativo); eluente: hexano; sólido branco; P.F. 120-121°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (dd; *J*=1,6 Hz; *J*=8,1 Hz; 2H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,17 (d; *J*=0,6 Hz; 1H), 2,5 (s, 3H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 153,5, 152,5, 135,4, 135,1, 132,2, 129,6, 129,4, 128,5, 127,5, 121,9, 74,0, 61,1, 20,9; IV (KBr, cm⁻¹): 3014, 3018, 2910, 2842, 1236, 1064; EMBR (m/z, %): 460 (100,0); 333 (11,2); 207 (5,8).



2-butil-3,7-diiodo-5-metilbenzo[b]furano (56f) (inérito): rendimento: 0,0825 (75%);
 eluente: hexano; líquido avermelhado; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d; $J = 0,9$ Hz; 1H), 7,05 (d; $J = 0,6$ Hz; 1H), 2,87 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H), 2,41 (s; 3H), 1,81-1,66 (m; 2H), 1,47-1,35 (m; 2H), 0,96 (t; $J = 7,2$; 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 159,9, 152,8, 134,7, 134,3, 130,9, 120,9, 73,9, 62,7, 29,9, 27,7, 22,2, 20,8, 13,7; IV (KBr , cm^{-1}): 3002, 2925, 2921, 1518, 1135; EMBR (m/z, %): 440 (100,0), 397 (26,6), 271 (11,1).



3,7-diiodo-2-(metilciclopentil)benzo[b]furano (56g) (inérito): rendimento: 0,0780 (69%); eluente: hexano; líquido avermelhado; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7,63 (dd; $J = 0,9$ Hz; $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,27 (d; $J = 0,9$ Hz; $J = 7,7$ Hz; 1H), 2,88 (d; $J = 7,4$ Hz; 2H), 2,41-2,33 (m; 1H), 1,82-1,76 (m; 2H), 1,71-1,66 (m; 2 H), 1,59-1,53 (m; 2H), 1,35-1,30 (m; 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,7, 154,4, 133,4, 131,0, 124,7, 120,9, 74,4, 63,4, 39,1, 33,6, 32,4, 24,9;): 2993, 2920, 2922, 3020, , 1591, 1435, 1220;; EMBR (m/z, %): 452 (100,0), 384 (74,1), 257 (58,7).



3,7-diiodo-2-(4-metoxifenil)-benzo[*b*]furano (56h) (inédito): rendimento: 0,1190 (quantitativo); eluente: hexano; sólido branco; RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,68 (dd, $J = 1,1$ Hz; $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,37 (t, $J = 1,1$ Hz; $J = 7,8$ Hz; 1H), 7,1-7,0 (m; 3H), 3,89 (s, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): δ 160,9, 153,8, 153,7, 133,9, 132,5, 129,2, 125,0, 122,0, 121,6, 114,0, 74,40, 59,6, 55,4; IV (KBr , cm^{-1}): 3025, 3010, 2980, 2850, 1250, 1120; EMBR (m/z, %): 476 (100,0), 397 (26,6), 271 (11,1).

6. REFERÊNCIAS

- 1- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS. **2001**, 53.
- 2- (a) Cao, X.; You, Q.; Li, Z.; Xu, D.; Guo, Q.; Shang, J.; Chern, J.; Chen, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6206. (b) Clercq, E. D. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2008**, *33*, 307.
- 3- (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (b) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org.Chem.* **2006**, *71*, 62. (c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.
- 4- Cagniant, P.; Cagniant, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, *18*, 337.
- 5- Mane, B. Y.; Agasimundin, Y. S.; Shivakumar, B. *Indian J. Chem.* **2010**, *49B*, 264.
- 6- Guo, H.; Shao, H.; Yang, Z.; Xue, S.; Li, X.; Liu, Z.; He, X.; Jiang, J.; Zhang, Y.; Si, S.; Li, Z. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1819.
- 7- Banskota, A. H.; Tezuka, Y.; Midorikawa, K.; Matushige, K.; Kadota, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1227.
- 8- Yeh, J. Y.; Coumar, M. S.; Horng, J. T.; Shiao, H. Y.; Kuo, F. M.; Lee, H. L.; Chen, I. C.; Chang, C. W.; Tang, W. F.; Tseng, S. N.; Chen, C. J.; Shih, S. R.; Hsu, J. T.; Liao, C. C.; Chao, S. Y.; Hsieh, H. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1519.
- 9- Luize, P. C.; Nakamura, T. U.; Filho, B. P. D.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, T. U. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 2126.
- 10- Kumar, V.; Ackerman, J. H.; Alexander, M. D.; Bell, M. R.; Christiansen, R. G.; Dung, J. S.; Jaeger, E. P.; Herrmann, J. L.; Krolsky, M. E.; McKloskey, P.; Batzold,

- F. H.; Juniewicz, P. E.; Reel, J.; Snyder, B. W.; Winneker, R. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4221.
- 11- Ohemeng, K. A.; Appollina, M. A.; Nguyen, V. N.; Schwender, C. F.; Singer, M.; Steber, M.; Ansell, J.; Argentieri, D.; Hageman, W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3663.
- 12- Judd, D. B.; Dowle, M. D.; Middlemiss, D.; Scopes, D. I. C.; Ross, B. C.; Jack, T. I.; Pass, M.; Tranquillini, E.; Hobson, J. E.; Panchal, T. A.; Stuart, P. G.; Paton, J. M. S.; Hubbard, T.; Hilditch, A.; Drew, G. M.; Robertson, M. J.; Clark, K. L.; Travers, A.; Hunt, A. A. E.; Polley, J.; Eddershaw, P. J.; Bayliss, M. K.; Manchee, G. R.; Donnelly, M. D.; Walker, D. G.; Richards, S. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3108.
- 13- Chang, H. M.; Cheng, K. P.; Choang, T. F.; Chow, H. F.; Chui, K. Y.; Hon, P. M.; Tan, F. W. L.; Yang, Y.; Zhong, Z. P.; Lee, C. M.; Sham, H. L.; Chan, C. F.; Cui, Y. X.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3537.
- 14- Hedfors, A.; Appelqvist, T.; Carlsson, B.; Bladh, L. G.; Litten, C.; Agback, P.; Grynfarb, M.; Koehler, K. F.; Malm, J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3114.
- 15- Benaim, G.; Sanders, J. M.; Marchan, Y. G.; Colina, C.; Lira, R.; Caldera, A. R.; Payares, G.; Sanoja, C.; Burgos, J. M.; Rossell, A. N.; Concepcion, J. L.; Schijman, A. G.; Levin, M.; Oldfield, E.; Urbina, J. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 892.
- 16- Tsai, I.-L.; Hsieh, C.-F.; Duh, C.-Y. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1371.
- 17- Kao, C. L.; Chern, J. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6772.
- 18- Katritzky, A. R.; Fali, C. N.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8205.
- 19- Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

- 20- Cho, C. H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941.
- 21- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 1^a Ed.
- 22- (a) Li, H. J.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5099. (b) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1, 391. (c) Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149. (d) Liu, J.; Deng, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Yu, G.; Li, Q.; Marder, T.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2661.
- 23- Bansal, R. K. Em *Heterocyclic chemistry*, **2010**, 5^a Ed.
- 24- a) Bu'lock, J. D.; Hudson, A. T.; Kaye, B. *Chem. Commun.* **1967**, 814. b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira C. W.; Zeni. *G. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.
- 25- Azevedo, M. S.; Alvez, A. P. L.; Alves, G. B. C.; Cardoso, J. N.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 1259.
- 26- Huang, Z.; He, Y.; Zhang, X.; Gunawan, A.; Wu, L.; Zhanf, Z. Y.; Wong, C. F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 85.
- 27- Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.
- 28- Dai, D.-M.; Lai, K.-W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9377.
- 29- Okitsu, T.; Nakazawa, D.; Taniguchi, R.; Wada, A. *Organic Lett.* **2008**, *10*, 4967.
- 30- Carril, M.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1467.
- 31- Liang, Y.; Tang, S.; Zhang, X.- D.; Mao, L. Q.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *Organic Lett.* **2006**, *8*, 3017.

- 32- Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.
- 33- Manarin, F.; Roehrs, J.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.
- 34- Küpper, F. C.; Feiters, M. C.; Olofsson, B.; Kaiho, T.; Yanagida, S.; Zimmerman, M. B.; Carpenter, T.; Luther III, G. W.; Lu, Z.; Jonsson, M.; Kloo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11598.
- 35- Gallo, R. D. C.; Gebara, K. S.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 770.
- 36- Vogel, A.I. Em *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, 1989, 5^a ed., 583-584.
- 37- (a) Chinchilla, R.; Njera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.
- 38- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1988.
- 39- (a) Tambar, U. K.; Ebner, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11752. (b) Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.
- 40- Brazier, S. A.; McCombie, H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, *101*, 968.
- 41- Hunter, W. H.; Joyce, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1917**, *39*, 2640.
- 42- Dains, F. B.; Magers, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, *52*, 1572.
- 43- Burger, A.; Wilson, E. L.; Brindley, C. O.; Bernheim, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1416.
- 44- Wilkinson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 626.

Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos benzo[b]furanos sintetizados

