

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Carolina Garcia Furst

**SÍNTESE E ESTUDO DO MECANISMO DA FORMAÇÃO DE
2,3-DI-HIDROBENZOFURANOS A PARTIR DE 2-ALIL-FENÓIS E
N-BROMO-SUCCINIMIDA**

Belo Horizonte

2020

UFMG/ICEX/DQ. 1384

T. 752

Carolina Garcia Furst

**SÍNTESE E ESTUDO DO MECANISMO DA FORMAÇÃO DE
2,3-DI-HIDROBENZOFURANOS A PARTIR DE 2-ALIL-FENÓIS E
N-BROMO-SUCCINIMIDA**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química do Instituto de
Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em
Química – Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo E.
Alberto

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

F991s Furst, Carolina Garcia
2020 Síntese e estudo do mecanismo de formação de 2,3-
D di-hidrobenzofuranos a partir de 2-alil-fenóis e N-
bromo-succinimida [manuscrito] / Carolina Garcia
Furst. 2020.
[viii], 88 f. : il.

Orientador: Eduardo Eliezer Alberto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Compostos
heterocíclicos - Teses. 3. Halogenação - Teses. 4.
Olefinas - Teses. 5. Catalisadores - Teses. 6. Ácido
acético - Teses. 7. Benzofuranos - Teses. 8. Compostos
de bromo - Teses. I. Alberto, Eduardo Eliezer,
Orientador. II. Título.

CDU 043

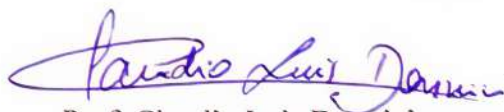
"Síntese e Estudo do Mecanismo da Formação de 2,3-Di-hidrobenzofuranos a Partir de 2-Alil-Fenóis e N-Bromo-succinimida"

Carolina Garcia Furst

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Orientador
UFMG



Prof. Claudio Luis Donnici
UFMG



Prof. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2020.

À Clara, como um sinal de esperança.

AGRADECIMENTOS

Nunca vivi tantas mudanças quanto nesses últimos dois anos. E, ao chegar até aqui, muito eu tenho a agradecer. Primeiramente à Deus, por me guiar em todos os momentos e colocar em minha vida pessoas que deixaram o percurso mais leve.

À minha família, que sempre fizeram o impossível por mim. Mãe, avó, Tia Wânia, Clara e Miguel, nada eu seria sem vocês. E ao meus Tios Eugênio e Euzébio que nunca mediram esforços pro que eu precisasse.

Ao Matheus, que há 8 anos caminha comigo e nunca me deixou desistir. Não existem palavras suficientes pra descrever o quanto sou grata pelo amparo, amor e compreensão em todos os momentos.

À minha segunda família Marlene, Wanderley, Paulinha e Thiago que me acolheram e estiveram sempre ao meu lado.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Eduardo Eliezer Alberto, por me receber no laboratório, proporcionar todo esse amadurecimento e sempre estar presente.

Às colegas de laboratório por sempre me mostrarem que há esperança e que tudo no final dá certo. Alix, Manu e Nayara obrigada pelo companheirismo em todos os momentos, com certeza sem vocês meus dias não seriam os mesmos. Jéssica, Suélen, Taciano, Paulo, Izabel, Davi e Pedro pelas alegrias proporcionadas e palavras amigas.

Ao meu eterno laboratório 252, pela amizade e infraestrutura. Começando pelo Prof. Donnici, que sempre será meu pai científico e me ensinou, além de química, a ser uma pessoa melhor. Marina, Larissa e Ju, que sempre estiveram dispostas a me ouvir, aconselhar, puxar minha orelha e conversar sobre as coisas mais loucas e inúteis da vida! Cabral, Hércio, Alex e William, obrigada pela companhia e momentos de descontração.

Aos amigos da graduação que continuaram ao meu lado Jojo, Zabelinha, Ana, Pati e João. Que nossos caminhos nos permitam continuar compartilhando a vida. Aos colegas que eu encontrei no mestrado pelo dia-a-dia que deixou o percurso melhor. Aos amigos do NuFEIL e à Juliana Guedes, pelo amparo e carinho de sempre.

Aos professores do DQ que contribuíram com minha evolução acadêmica e pessoal, em especial à Profa. Dayse. Que vocês nunca esqueçam o quão nobre a profissão é, mesmo em tempos de trevas.

Aos funcionários do Departamento de Química da UFMG, em especial à Ivana.

Ao Prof. Thiago B. da Silva do Instituto de Biotecnologia da UCS pelas análises.

E aos órgãos de fomento Capes, CNPq e FAPEMIG pelo auxílio concedido.

“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica: a vontade.” Albert Einstein

RESUMO

Heterociclos oxigenados são compostos importantes em química orgânica, dentre eles destaca-se a classe dos 2,3-di-hidrobenzofuranos. Adicionalmente, a presença de uma ligação carbono-halogênio agrega valor à substância pela possibilidade de posterior funcionalização ou utilização como blocos construtores na síntese de substâncias mais complexas. Entretanto, o desenvolvimento de metodologias de halogenação faz-se necessário para obtenção de métodos seletivos com menor impacto ambiental possível dentro do objetivo proposto. A utilização de N-haloamidas nesse tipo de síntese apresenta como vantagem uma boa seletividade das reações e segurança na manipulação. Nesse trabalho foi desenvolvido um método de síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos com substituintes ativadores e desativadores no anel aromático a partir da halociclização intramolecular de 2-alil-fenóis em acetona ou diclorometano. Utilizou-se N-bromossuccinimida como fonte de halogênio eletrofílico e, como catalisadores, utilizaram-se ácido acético e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). O estudo do mecanismo reacional mostrou que a espécie transferidora de halogênio no meio é o hipobromito de acetila (AcOBr). Foram obtidos nove compostos inéditos derivados de 2-bromometil-2,3-di-hidrobenzofuranos com rendimento entre 30-83%.

Palavras-chave: Halociclização. Co-halogenação. Bromação de olefinas. Hipobromito de acetila. Ativação de N-haloamidas.

ABSTRACT

Oxygenated heterocycles are important compounds in organic chemistry. Among these stand out the class of 2,3-dihydrobenzofurans. At the same time, the presence of a bond carbon-halogen adds value to the substance for the possibility of later functionalization or use as building-blocks in synthesis of more complex substances. The development of methodologies for halogenation is necessary to obtain selective methods with low environmental impact within the proposed objective. Some advantages of the utilization of N-haloamides in this kind of transformation are the good selectivity and safety. In this work, a method for the synthesis of 2,3-dihydrobenzofuran with electron-donation or electron-withdrawing substituents was developed using acetone or dichloromethane. N-bromosuccinimide was used as the halonium ion source and acetic acid and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) as catalysts. The mechanistic study shows that the halogen transfer species is acetyl hypobromite (AcOBr). Nine unknown 2-bromomethyl-2,3-dihydrobenzofurans compounds were obtained in 30-83% yields.

Key-words: Halocyclization. Cohalogenation. Olefin bromation. Acetyl hypobromite. Activation of N-haloamides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos contendo o núcleo 2,3-dihidrobenzofuranos encontrados na natureza[7]–[13].	1
Figura 2 - Antibióticos sintetizados por (a) fungos e (b) bactérias.	4
Figura 3 - Diferença estrutural entre sacarose (a) e sucralose (b).	5
Figura 4 – Alguns compostos halogenados industriais.	6
Figura 5 - N-haloamidas mais utilizadas em síntese (X=Cl, Br ou I).	8
Figura 6 – Primeira etapa da síntese – formação dos alil-fenil-éteres a partir dos fenóis.	12
Figura 7 – Estrutura dos alil-fenil-éteres obtidos pela reação de alilação com seus respectivos rendimentos.	12
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do composto A1 (200 MHz, CDCl_3).	14
Figura 9 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subespectro dept 135 para o composto A1 (50 MHz, CDCl_3).	15
Figura 10 - Segunda etapa da síntese – formação dos 2-alil-fenóis a partir dos alil-fenil-éteres.	16
Figura 11 - Condições reacionais para obtenção dos alil-fenóis.	17
Figura 12 - Sistema da reação de rearranjo de Claisen utilizando manta aquecedora e tudo reacional.	18
Figura 13 - Estados de transição propostos na literatura: A - concertado; B - iônico[80].	19
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H do composto B1 (400 MHz, CDCl_3).	20
Figura 15 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subespectro dept 135 do composto B1 (100 MHz, CDCl_3).	21
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H do composto B7 (400 MHz, CDCl_3).	22
Figura 17 - Ligação de hidrogênio que provoca a desblindagem do próton em B7.	22
Figura 18 - Terceira etapa da síntese - formação dos 2,3-di-hidrobenzofuranos a partir dos 2-alil-fenóis.	22
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H do composto C1 (400 MHz, CDCl_3).	24
Figura 20 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subespectro dept 135 do composto C1 (100 MHz, CDCl_3).	25
Figura 21 - Espectro de massas de alta resolução do composto C1 (APCI/MS em solução de CH_3CN).	25
Figura 22 - 2-alil-fenóis submetidos à reação de halociclização utilizando acetona como solvente.	26
Figura 23 - Compostos obtidos com a reação feita em acetona.	26

Figura 24 - 2-alil-fenóis submetidos à reação de halociclicização utilizando DCM como solvente.	27
Figura 25 - Compostos obtidos com a reação em DCM.	27
Figura 26 – Ligação de hidrogênio intramolecular que impediu a ciclização do composto.	27
Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H do composto C2 (400 MHz, CDCl_3).	29
Figura 28 - Experimento de NOE seletivo de RMN de ^1H para o composto C2 (350 ms, 400 MHz, CDCl_3).	30
Figura 29 - Espécie transferidora de Br^+ pela base protonada.	33
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H do composto C1' (400 MHz, CDCl_3)	34
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro dept do composto C1' (100 MHz, CDCl_3).	35
Figura 32 - Espectro de massas de alta resolução do composto C1' (APCI/MS em solução de CH_3CN).	35
Figura 33 - Experimento de COSY do composto C1' (600 MHz, CDCl_3).	36
Figura 34 - Compostos derivatizados obtidos.	37
Figura 35 - Comparação dos espectros de RMN de ^1H de C1 e D1 (400 MHz, CDCl_3).	38
Figura 36 - Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos C1 e D1 (100 MHz, CDCl_3).	38
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto E1 (400 MHz, CDCl_3)	40
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro dept 135 do composto E1 (100 MHz, CDCl_3).	40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Métodos de obtenção de 2,3-DHBF a partir de 2-alil-fenóis[25]–[31].	2
Esquema 2 - Formação do Raxofelast.	3
Esquema 3 - Formação de compostos halogenados na natureza (X=Cl, Br ou I).	5
Esquema 4 - Reações miméticas a HPO (X=Cl, Br ou I).	7
Esquema 5 - Formas de ativação de N-haloamidas com as espécies transferidoras de halogênio em destaque.	9
Esquema 6 - Retrossíntese da obtenção dos compostos desejados.	11
Esquema 7 - Mecanismo geral para as reações de formação dos éteres.	13
Esquema 8 - Efeito mesomérico doador do átomo de oxigênio para o anel aromático.	16
Esquema 9 - Mecanismo geral proposto para a reação de formação dos 2-alil-fenóis.	19
Esquema 10 - Mecanismos das 2 primeiras etapas de reação.	30
Esquema 11 - Mecanismo de formação do produto desejado.	31
Esquema 12 - Mecanismo de formação do hipobromito de acetila.	32
Esquema 13 - Reação com TFA ao invés de AcOH.	33
Esquema 14 - Estrutura de ressonâncias do alil-fenol.	36
Esquema 15 - Mecanismo de formação de D1.	37
Esquema 16 - Mecanismo de formação do composto E1.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação dos métodos de halogenação de alcenos mais utilizados.	10
Tabela 2 - Teste da reação com outros solventes.....	23
Tabela 3 - Deslocamentos químicos em ppm dos átomos de carbono em destaque (400 MHz, CDCl ₃).....	31
Tabela 4 - Marcas dos reagentes utilizados.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

- δ – Deslocamento químico relativo ao TMS
- 2,3-DHBF – 2,3-di-hidrobenzofurano
- AcOBr – Hipobromito de acetila
- AcOEt – Acetato de etila
- AcOH – Ácido acético
- APCI – Ionização química a pressão atmosférica (do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*)
- CCD – Cromatografia em camada delgada
- CG – Cromatógrafo à gás
- DBU – 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
- DCM – Diclorometano
- DMF - Dimetilformamida
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- E2 – Eliminação bimolecular
- HPO - Haloperoxidases
- IV – Infravermelho
- NBS – N-bromossuccinimida
- PNH – Produtos naturais halogenados
- Ppm – Parte por milhão
- RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
- RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de próton
- S_EA – Substituição eletrofílica aromática
- S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular
- TFA – Ácido trifluoroacético (do inglês *Trifluoroacetic Acid*)
- THF – Tetraidrofurano
- TMS – Tetrametilsilano
- V-HPO – Vanádio-Haloperoxidases

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1	2,3-DI-HIDROBENZOFURANOS.....	1
1.2	COMPOSTOS ORGÂNICOS HALOGENADOS NATURAIS E SINTÉTICOS.....	3
1.2.1	Síntese dos PNH na natureza.....	5
1.2.2	Agentes halogenantes eletrofílicos	6
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	OBJETIVO GERAL	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1	SÉRIE A	12
3.2	SÉRIE B	16
3.3	SÉRIE C.....	22
3.3.1	Otimização da reação	22
3.3.2	Ampliação do escopo	26
3.3.3	Estudo do mecanismo.....	30
3.3.4	Derivatizações.....	37
4	PARTE EXPERIMENTAL	41
4.1	MATERIAIS.....	41
4.1.1	Reagentes utilizados.....	41
4.1.2	Purificação de solventes	41
4.1.3	Purificação dos reagentes ^[93]	42
4.2	EQUIPAMENTOS	42
4.3	SÍNTESE DOS MATERIAIS.....	43
4.3.1	Preparo dos éteres (Série A).....	43
4.3.2	Preparo dos fenóis (Série B)	46
4.3.3	Preparo dos compostos ciclizados (Série C).....	50
4.3.4	Ampliação do escopo da série C.....	53
4.3.5	Preparo dos derivados de C1.....	58
5	CONCLUSÕES.....	60

6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
7	APÊNDICE A – EXPERIMENTOS DE RMN DA SÉRIE A	70
8	APÊNDICE B - EXPERIMENTOS DE RMN DA SÉRIE B	73
9	APÊNDICE C – EXPERIMENTOS DE RMN E ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DA SÉRIE C.....	78
10	ANEXOS	87

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 2,3-di-hidrobenzofuranos

Produtos naturais são o resultado de milhares de anos de evolução, fazendo com que suas propriedades físico-químicas favoreçam certas atividades biológicas^[1]. Estruturas recorrentes nesses compostos chamam muita atenção em síntese, principalmente as que contém centros estereogênicos^[2]. Por isso são normalmente utilizadas como ponto de partida no desenvolvimento de novas moléculas privilegiadas^{[1], [2]}.

Os heterociclos são estruturas muito comuns nos compostos biologicamente ativos encontrados na natureza ou sintéticos^{[3], [4]}. Eles apresentam papel importante no metabolismo de organismos vivos e, em sua maioria, possuem anéis de 5 ou 6 membros e de 1 a 3 heteroátomos no núcleo principal^[4]. A maioria dos fármacos utilizados, principalmente os que mimetizam atividades biológicas, possuem esses anéis em suas estruturas^[4].

Dentre a classe dos heterociclos, os 2,3-di-hidrobenzofuranos (2,3-DHBF) são amplamente encontrados, principalmente em plantas e fungos^[2] (Figura 1). Alguns desses compostos já são utilizados no tratamento de doenças e muitos apresentam alguma atividade biológica relatada na literatura, com ação anti HIV^[5], antiinflamatória^[1] e antibacteriana^[6].

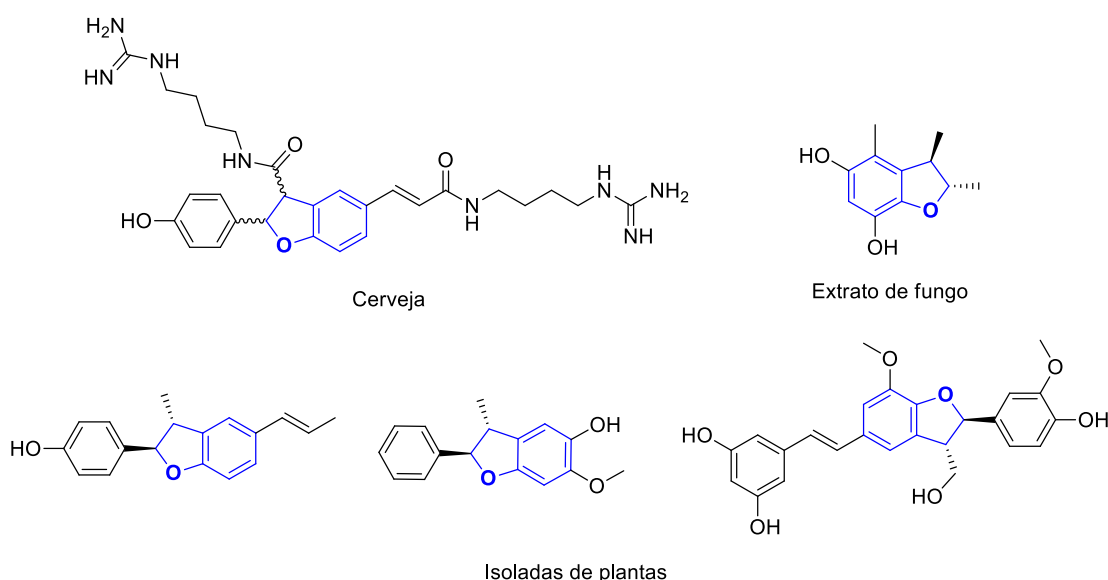
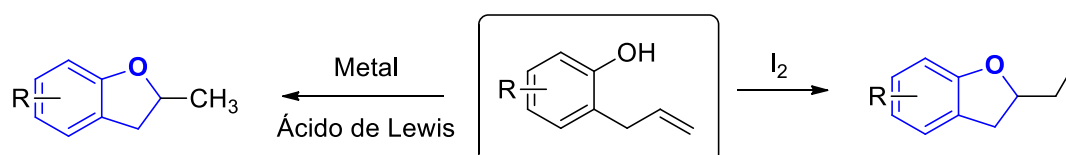


Figura 1 - Compostos contendo o núcleo 2,3-dihidrobenzofuranos encontrados na natureza^{[7]-[13]}.

Devido à relevância desses e de vários outros compostos naturais contendo o núcleo 2,3-DHBF, ele é utilizado como bloco construtor em síntese na busca de moléculas com potencial atividade farmacológica^{[14]–[17]}. Os métodos de síntese relatados envolvem vários tipos de reações, sendo que as catalisadas com metais de transição são as mais comuns^[3]. Novas rotas de obtenção ainda são bastante exploradas e na literatura são relatadas via ciclização de Heck catalisada por Pd^[18], dimerização de ésteres com Ag₂O^[19], reação aldólica catalisada por aminoácidos^[20], adição à cetonas α,β -insaturadas^[21], reações a partir de olefinas catalisadas por metais^{[22], [23]} e a partir de benzofuranos, via hidrogenação catalisada por Pd^[17], ciclopropanação catalisada por proteínas^[24], entre outros.

Entretanto, para o desenvolvimento de novas metodologias mais eficientes, diversos fatores devem ser considerados, como a toxicidade ambiental e o custo. Cabe ressaltar que algumas reações intramoleculares apresentam como vantagem a economia atômica, além de poderem ser favorecidas pela entropia^{[25], [26]}.

Por meio de 2-alil-fenóis pode-se obter o 2,3-DHBF a partir da reação da dupla ligação com a hidroxila, ambas presentes na molécula. Além da economia atômica, outra vantagem é a funcionalização do alceno não ativado para obtenção de um produto com maior valor agregado^{[27], [28]}. Na literatura essa reação é relatada utilizando ampla gama de catalisadores com a obtenção de diversos produtos (Esquema 1).



Esquema 1 - Métodos de obtenção de 2,3-DHBF a partir de 2-alil-fenóis^{[25]–[31]}.

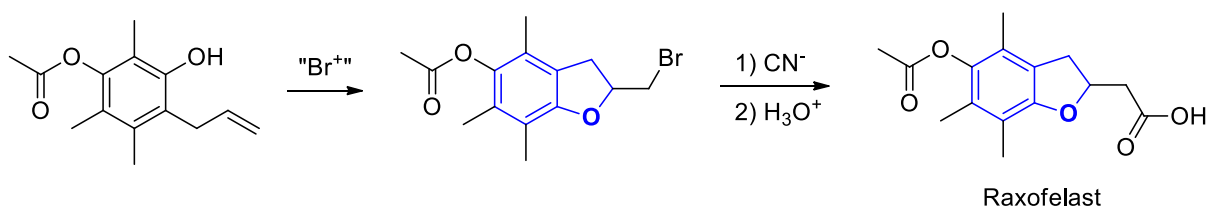
Nos processos citados no Esquema 1, as reações necessitam, em sua maioria, de catalisadores metálicos que são caros e difíceis de serem preparados^[27]. O trabalho de Zhu *et al.* (2017), por exemplo, forma compostos contendo 2,3-DHBF com ótimos rendimentos utilizando complexos de lantanídeo como catalisadores^[26] e Patel *et al.* (2014) também atinge bons rendimentos utilizando cloreto de Zr^[29].

Por outro lado, a obtenção do 2-iodo-2,3-di-hidrobenzofurano utilizando iodo elementar foi relatada por Fousteries (2006) sem a presença de aditivos^[25]. A maior vantagem da reação apresentada é ser atóxica para o meio ambiente, pois o solvente utilizado é água e segura para manipulação, pois esse halogênio é sólido é atóxico.

A ausência de catalisadores economiza rejeitos ao final do processo, porém podem ser perdidas propriedades interessantes. A utilização de uma espécie quiral transferidora de halogênio, por exemplo, proporcionaria a formação de produtos com estereoquímica bem definida, o que é vantajoso do ponto de vista do desenvolvimento de fármacos^[2].

Outra limitação do método de Fousteries (2006) é a instabilidade do produto iodado. A diferença de raio atômico entre os átomos de carbono e iodo faz com que a sobreposição orbitalar não seja eficiente e, como consequência, a ligação formada é facilmente rompida. Assim, o composto pode ser convertido no benzofurano correspondente por meio de uma reação de eliminação muito favorecida, visto que o produto resultante é aromático.

Apesar disso, a obtenção de um produto halogenado é benéfica, pois possibilita a posterior funcionalização do composto com mais facilidade do que uma ligação entre átomos de carbono. Dessa forma, seria possível obter moléculas mais elaboradas que podem ser aplicadas por apresentarem potencial atividade biológica ou que já estão sendo estudadas, como é o caso do antioxidante raxofelast (Esquema 2 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).



Esquema 2 - Formação do Raxofelast.

1.2 Compostos orgânicos halogenados naturais e sintéticos

Compostos orgânicos contendo halogênio em sua estrutura também são muito comuns na natureza. Substâncias organocloradas foram encontradas em amostras de fósseis e sedimentos com mais de 300 milhões de anos e microfósseis de espécies de algas similares a que existem hoje em dia, ricas em compostos organo-halogenados, foram encontrados em rochas de mais de 1 bilhão de anos^[32], o que comprova a existência desses elementos na Terra bem antes dos homens.

Essas substâncias são provenientes de diversas fontes, que podem ser antropogênicas, geogênicas ou biogênicas. Das fontes geogênicas, as mais abundantes são os vulcões^{[33], [34]}. As fontes antropogênicas se dão pela grande inserção de compostos industriais na natureza, pois sua característica hidrofóbica diminui a biodegradação dos mesmos^[35].

O interesse e conseqüente catalogação de produtos naturais têm sido ampliados por serem potenciais fontes de novos medicamentos. Os produtos naturais halogenados (PNH), em específico, tiveram aumento significativo com a exploração de mares e oceanos, pois essa é sua fonte majoritária^[36]. Sendo o cloro o halogênio mais biodisponível em águas salgadas, a maioria dos PNH são clorados^[35], ^[37].

Além dos organismos marinhos, plantas^[38], fungos e bactérias também são capazes de sintetizá-los, como está exemplificado na

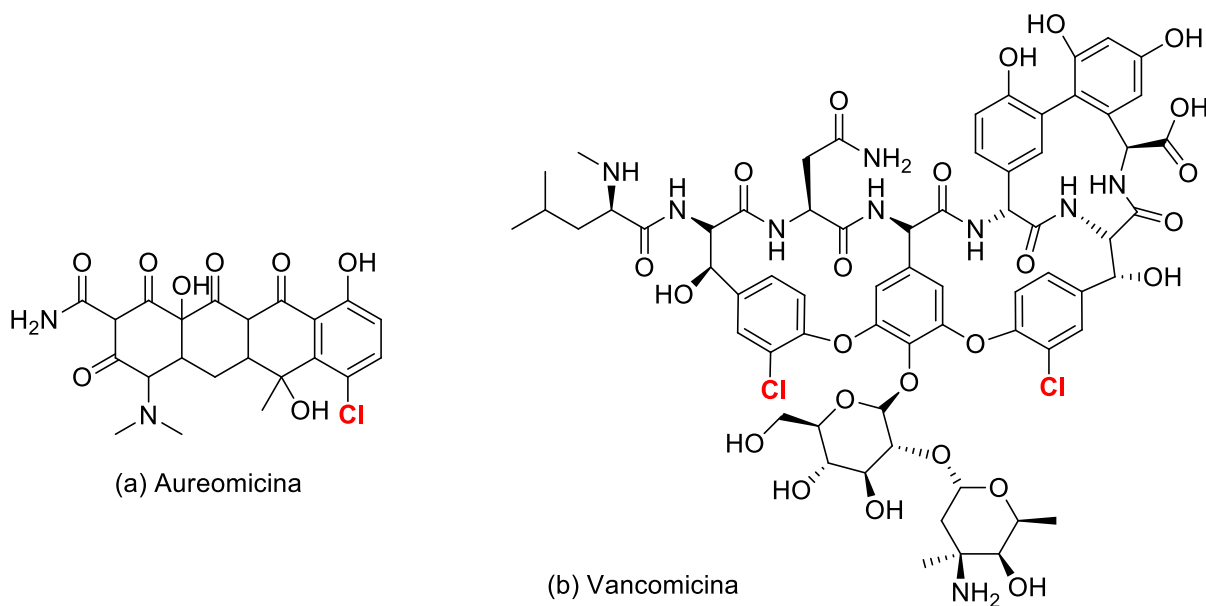


Figura 2.

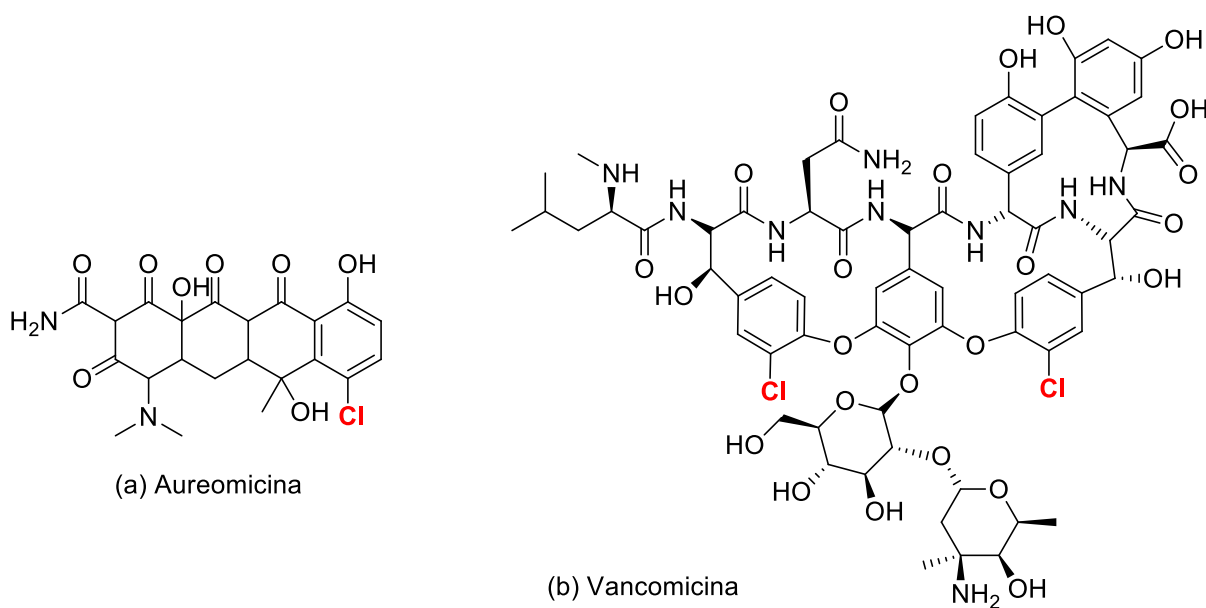


Figura 2 - Antibióticos sintetizados por (a) fungos e (b) bactérias.

É importante ressaltar a relevância dos átomos de halogênios para as propriedades moleculares, mesmo em estruturas grandes como a vancomicina (Figura 3 – b). Devido ao caráter mais eletronegativo e o raio atômico eles conseguem alterar reatividade, hidrofília, constante dielétrica, dentre outras características. Como consequência, a adição de um átomo ou apenas a troca de posição do mesmo é capaz de modificar as propriedades estruturais e a atividade biológica do composto[35], [39], [40].

Um exemplo da mudança estrutural pela adição de um tipo de halogênio é a sucralose (Figura 3). A sucralose é um derivado da sacarose, em que átomos de Cl substituem grupos hidroxila. Essa substituição provoca na molécula uma maior lipofília, sem retirar átomos eletronegativos da molécula, gerando uma substância aproximadamente 650 vezes mais doce[41].

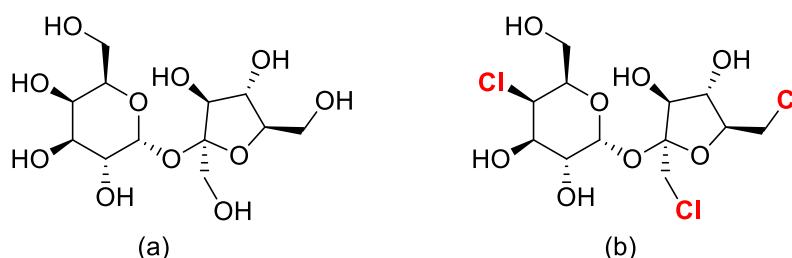
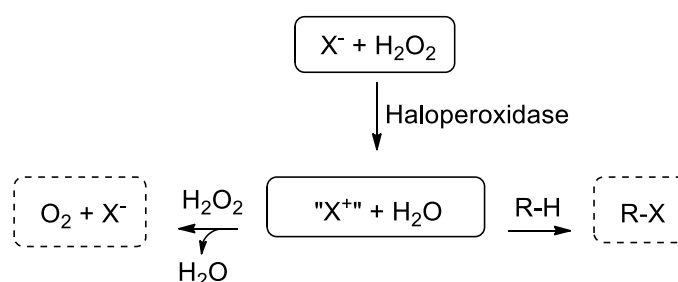


Figura 3 - Diferença estrutural entre sacarose (a) e sucralose (b).

1.2.1 Síntese dos PNH na natureza

Os PNH são utilizados pelos organismos vivos para encontrar alimento, regulador hormonal e como forma de defesa química contra predadores^{[32], [36]}. Assim, é muito comum eles apresentarem atividade biológica, principalmente como antibióticos e antifúngicos^[42].

A síntese desses compostos ocorre para diminuir o estresse oxidativo celular relacionado à presença de H_2O_2 auto-sintetizado por processos respiratórios ou do meio^[43].^[44] Ou seja, ao reduzir o H_2O_2 em H_2O , o haleto presente no meio é oxidado à uma espécie eletrofílica do halogênio. Essa espécie pode ser incorporada em moléculas orgânicas, gerando os compostos halogenados ou ser desproporcionada junto com o peróxido, formando haleto e O_2 ^[45], como é mostrado no Esquema 3.



Esquema 3 - Formação de compostos halogenados na natureza (X=Cl, Br ou I).

Essas reações são mediadas por enzimas, conhecidas como haloperoxidasas (HPO). Muitas dessas proteínas já foram descobertas, caracterizadas e tiveram seu mecanismo bem estabelecido^{[46], [47]}, sendo a Vanádio-Bromoperoxidase a mais abundante (V-BrPO)^{[47], [48]}. Por meio dessa reação, são formados compostos clorados, bromados e iodados e as proteínas são classificadas de acordo com o halogênio mais eletronegativo oxidado. Por exemplo, as cloroperoxidasas oxidam Cl⁻, Br⁻ e I⁻ e as bromoperoxidasas oxidam apenas Br⁻ e I⁻^{[49], [50]}.

Apesar da maior abundância de íons cloreto no mar, a incorporação do bromo nas estruturas de compostos orgânicos é mais fácil devido à maior facilidade de oxidação do brometo^[42]. A adição de flúor, entretanto, não é feita por esse mesmo tipo de enzima, pela impossibilidade de formar uma espécie positiva desse elemento utilizando H₂O₂ como oxidante^[50]. Uma proteína da bactéria *Streptomyces cattleya* foi descoberta como a primeira enzima capaz de adicionar flúor em compostos orgânicos. Acredita-se que seu mecanismo é mais similar a uma reação do tipo substituição nucleofílica bimolecular, bem diferente das haloperoxidasas^[51].

Os compostos halogenados também são amplamente utilizados na indústria, como retardantes de chamas^[52], emulsificantes^[53], pesticidas^[54], entre outros (Figura 4).

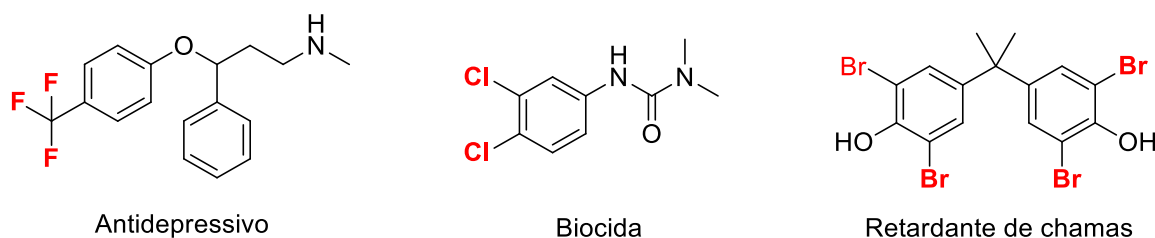


Figura 4 – Alguns compostos halogenados industriais.

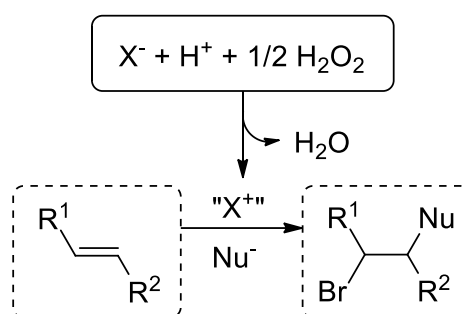
Eles também desempenham papel importante como intermediários na produção de agroquímicos e fármacos^[55]. Isso porque a ligação Csp³-Br ou Csp³-I facilita a funcionalização, fazendo com que eles sejam blocos construtores para moléculas com maior valor agregado.

1.2.2 Agentes halogenantes eletrofílicos

Para obtenção de compostos halogenados a partir de reações de halogenação dos hidrocarbonetos várias são as estratégias sintéticas relatadas na literatura; dentre elas, a aplicação de um meio que visa mimetizar a atividade das enzimas haloperoxidasas. A reação utiliza sal de haleto, peróxido de hidrogênio e, normalmente, são catalisadas^[56]. Porém, ao contrário das enzimas, que são capazes de realizar a reação em meio neutro, em laboratório é necessário a utilização de meio ácido^[57].

Por esse método já são descritos na literatura procedimentos de cloração de alcenos e anéis aromáticos^[58], bromação de anéis aromáticos^{[59], [60]}, alcenos^{[61], [62]} e alcinos^[62] e iodação de anéis aromáticos e alcenos^[63].

A natureza sempre foi fonte de inspiração para a ciência e o crescimento da consciência ambiental aumentou o interesse nas pesquisas de halogenação oxidativa similar a essas enzimas^[56]. Isso porque ao utilizar-se H₂O₂ ou oxigênio como agente oxidante o subproduto da reação é água, como pode ser observado no Esquema 4.



Esquema 4 - Reações miméticas a HPO (X=Cl, Br ou I).

Entretanto, para melhorar os resultados, muitos trabalhos fazem uso de catalisadores metálicos^{[58], [60]} ou de calcogênios^{[48], [59]}. Outro fator relevante é a hidrofobicidade dos substratos, que faz necessário o uso ou associação de solventes orgânicos^{[61], [62]}. Assim, a “química verde” adotada não é tão benéfica ao meio ambiente quanto é desejável.

Além da sustentabilidade, outros fatores como toxicidade e segurança na manipulação também são frequentemente analisados nas reações de halogenação de

alcenos em geral. Vários métodos alternativos de síntese dessas substâncias têm sido comparados, principalmente com o meio mais bem estabelecido na literatura, o qual utiliza halogênio elementar em solvente clorado^[56].

Em questão de economia atômica e geração de resíduos, a halogenação tradicional é, sem dúvidas, o método mais vantajoso^[64]. Porém, o uso de halogênio elementar tem sérias desvantagens associadas devido à alta toxicidade desses reagentes, principalmente quando se trata de Br₂ e Cl₂. Ambos são relacionados com problemas respiratórios pela exposição prolongada^{[65], [66]} e, sendo Cl₂ gás e Br₂ um líquido muito volátil, a manipulação é difícil e perigosa.

Além disso, por serem muito reativos, as reações de cloração e bromação não são seletivas, fazendo necessário o uso de catalisadores em alguns casos^[55]. Por outro lado, a iodação de alcenos não segue o mesmo princípio. A reação pode ser realizada sem a presença de catalisadores ou utiliza-os para tornar o I₂ mais eletrofílico^[67]. Porém, apresenta como desvantagens a baixa estabilidade do produto devido à ligação C-I e a impossibilidade de controlar a estereoquímica, como discutido anteriormente.

O uso de agentes halogenantes promove o desenvolvimento de metodologias mais seletivas e seguras^[55]. Uma alternativa que tem sido amplamente utilizada são as haloimidias (Figura 5). A eletrofilia dos halogênios nessas espécies se dá pela ligação com o nitrogênio vizinho à carbonila, que aumenta o caráter eletronegativo do mesmo e torna a ligação N-X mais polarizada^[68]. Dentre elas, as mais estudadas, conhecidas e disponíveis são as N-halossuccinimidias^{[55], [68]}.

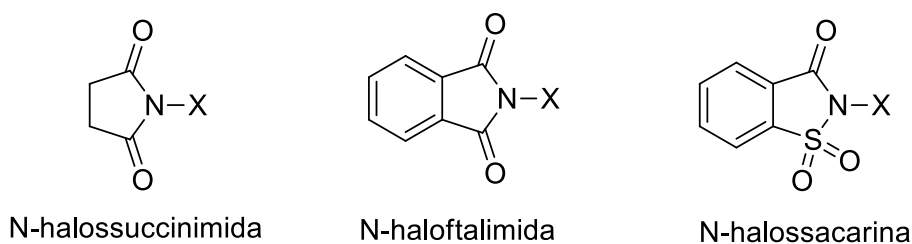
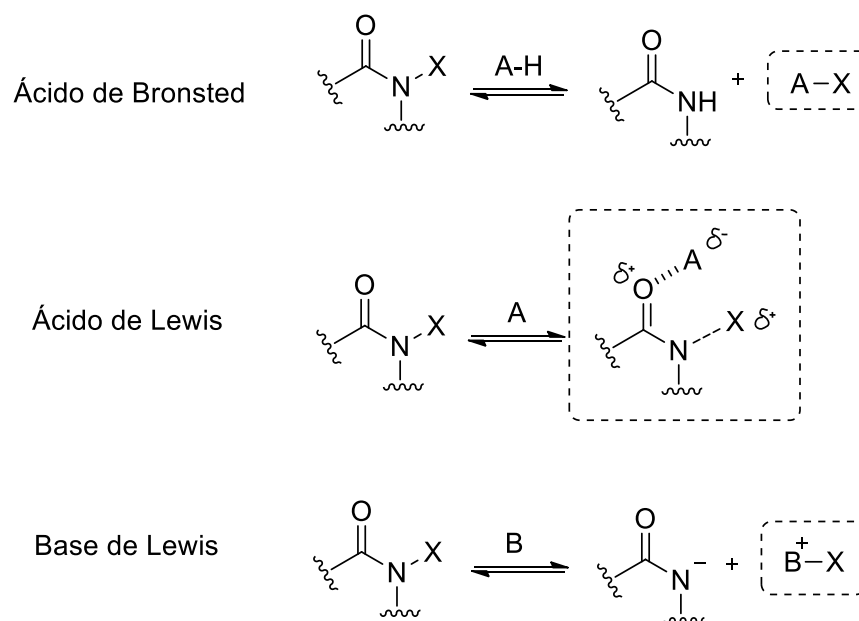


Figura 5 - N-haloimidias mais utilizadas em síntese (X=Cl, Br ou I).

Esses reagentes promovem bons resultados pois são estáveis, disponíveis e fáceis de manipular^[69]. A utilização dos mesmos é muito relatada na literatura com alcenos e anéis aromáticos associada a catalisadores metálicos^[70], orgânicos^{[71], [72]}, suportados^[73] e sem catalisadores^[74]. Por serem realizadas em solvente orgânico, não apresentam limitações em

relação aos substratos e, por serem menos reativas que o halogênio elementar, as reações podem se tornar mais seletivas^[55].

. Nos meios reacionais que utilizam esses reagentes é comum utilizar catalisadores para aumentar a reatividade. A ativação pode ser direta ou pela formação de uma nova espécie que, normalmente, é ainda mais eletrofílica (Esquema 5)^[75]. A possibilidade de serem obtidas espécies mais ou menos eletrofílicas pode proporcionar maior quimiosseletividade nas reações de halogenação. Além disso, a estereosseletividade da reação também pode ser controlada com a utilização de espécies transferidoras quirais^{[76], [77]}.



Esquema 5 - Formas de ativação de N-haloamidas com as espécies transferidoras de halogênio em destaque.

Apesar da quantidade de resíduo gerada, devido a baixa economia atômica promovida por esses reagentes, eles têm sido muito utilizados pois, dos meios citados acima, esse é o que funciona melhor na maioria dos casos^{[55], [69], [77]}. Uma comparação geral dos três métodos discutidos até agora está mostrada na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação dos métodos de halogenação de alcenos mais utilizados.

Reação	Vantagens	Desvantagens
Haleto + H ₂ O ₂	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pouco tóxica para o meio ambiente ✓ Boa economia atômica ✓ Manipulação segura 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pouco eficiente para substratos hidrofóbicos ✓ Pouco quimiosseletivas ✓ Mono-halogenação gera mistura de produtos
Halogênio elementar	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Boa economia atômica 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Uso de solventes orgânicos ✓ Pouco quimiosseletivas ✓ Não permitem enantiosseletividade ✓ Mono-halogenação gera mistura de produtos ✓ Difícil manipulação
N-Haloamidas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pode proporcionar quimio e enantiosseletividade ✓ Ampla gama de substratos possíveis ✓ Permite mono-halogenação e funcionalização com outro nucleófilo ✓ Manipulação segura 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baixa economia atômica ✓ Geram muito resíduo

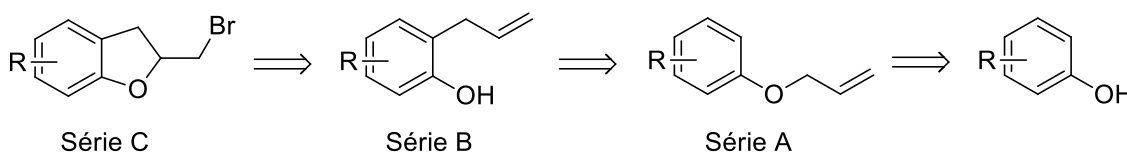
Vários fatores devem ser levados em consideração na escolha de uma metodologia apropriada para halogenação de um substrato. Porém, a obtenção de um meio reacional que promove segurança na manipulação e seletividade aliado à economia atômica e seja atóxico para o meio ambiente continua sendo um desafio^[55].

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Tendo em vista a relevância dos 2,3-di-hidrobenzofuranos e de compostos halogenados, o objetivo deste trabalho foi a obtenção um método efetivo para a síntese de compostos contendo esse núcleo e uma ligação carbono-halogênio. Assim, essas espécies poderiam servir como intermediários passíveis para posteriores funcionalizações.

A síntese dos compostos desejados foi planejada para que eles fossem obtidos por meio da halogenação da dupla ligação do alil-fenol correspondente. O ciclo de cinco membros seria formado a partir do posterior ataque do nucleófilo intramolecular. O material de partida para essa reação poderia ser sintetizado a partir do alil-fenil-éter por meio de um rearranjo de Claisen, bastante conhecido na literatura. E o éter, por sua vez, poderia ser sintetizado por meio de uma substituição nucleofílica bimolecular utilizando o fenol como nucleófilo e um halogeneto de alila como substrato. A retrosíntese proposta está mostrada no Esquema 6.



Esquema 6 - Retrossíntese da obtenção dos compostos desejados.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolvimento um método de obtenção de 2,3-di-hidrobenzofuranos a partir da halogenação de alil-fenóis que seja interessante do ponto de vista sintético, ou seja, tenha baixo custo, condições reacionais fáceis e seguras e bons rendimentos;
- Avaliação o mecanismo reacional da halogenação de alcenos do método proposto, levando em consideração a fonte eletrofílica de bromo e os catalisadores utilizados;
- Síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos com diferentes grupos substituintes a partir do derivado fenol correspondente;
- Derivatização os produtos obtidos, de forma a ilustrar a aplicação como blocos construtores em síntese e a interconversão de grupos funcionais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Levando-se em consideração a importância da classe de compostos dos 2,3-dihidrobenzofuranos, foi proposta uma rota sintética para a obtenção dos mesmos contendo uma ligação carbono-bromo para que esses possam ser utilizados como blocos construtores de moléculas privilegiadas.

A rota sintética foi dividida em três séries, sendo Série A os alil-fenil-éteres, Série B os 2-alil-fenóis e Série C os compostos formados por meio da reação de halogenação.

3.1 Série A

Como foi mostrado na análise retrossintética anteriormente, a primeira etapa da síntese foi a obtenção dos alil-fenil-éteres (Série A), que foi planejada de acordo com Cota (2018)^[78] e está mostrada na Figura 6.

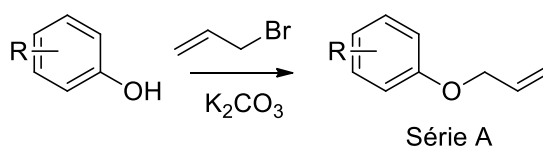


Figura 6 – Primeira etapa da síntese – formação dos alil-fenil-éteres a partir dos fenóis.

Além do fenol, foram utilizados o 2-metoxi-4-metil-fenol, a 4-hidroxi-benzonitrila e a 1-(3-hidroxifenil)-etanona como materiais de partida, todos disponíveis comercialmente. Foram obtidos 4 compostos por meio da mesma metodologia, todos já reportados na literatura. Os mesmos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e faixa de fusão, quando sólido. Os produtos com seus respectivos rendimentos estão mostrados na Figura 7.

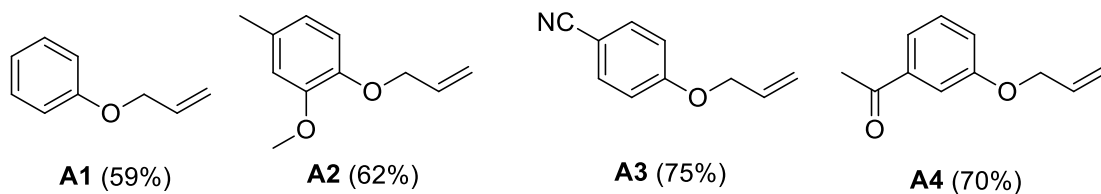
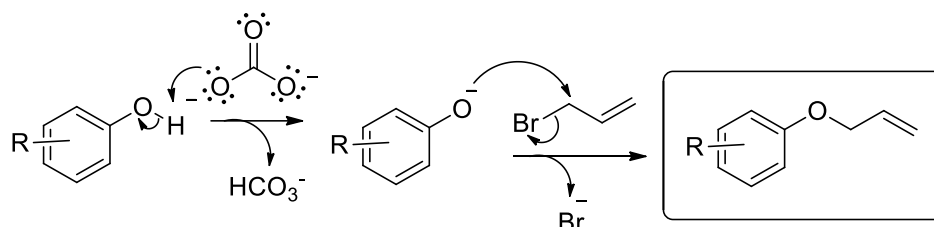


Figura 7 – Estrutura dos alil-fenil-éteres obtidos pela reação de alilação com seus respectivos rendimentos.

A formação dos compostos da série A se deu pela reação de substituição nucleofílica bimolecular entre o fenol correspondente e brometo de alila. A reação foi realizada em acetona e meio básico. Para desprotonação do nucleófilo foi utilizado carbonato de potássio,

que é uma base não nucleofílica, para que não houvesse competição com o fenolato. O mecanismo proposto para a reação está mostrado no Esquema 7.



Esquema 7 - Mecanismo geral para as reações de formação dos éteres.

Para melhorar o rendimento da reação, a mesma foi realizada na presença de água, a fim de aumentar a solubilidade da base, pois sendo um sal inorgânico ela não dissolveu completamente em acetona. Além disso, a reação também foi realizada utilizando-se KI como catalisador, como reportado por Bugaut (2010)^[79] (adaptado). Devido à sua maior polarizabilidade, o iodeto é um melhor nucleófilo do que o fenolato e, por sua interação orbitalar com o átomo de carbono ser ineficaz, ele é também um grupo de saída melhor que o brometo. Assim, era esperado que a reação acontecesse mais rapidamente. Entretanto, nenhuma das alternativas realizadas foram suficientes para obter um melhor resultado.

Os espectros estão apresentados no apêndice A e será discutida nesse item a caracterização do (2-propeno-1-oxi)-benzeno (**A1**), que apresenta os mesmos sinais dos outros compostos da série correspondente à cadeia alquênica adicionada. É importante ressaltar que a numeração atribuída nos espectros de RMN não são as mesmas utilizadas na nomenclatura dos compostos (série A, B e C).

O espectro de RMN de ^1H (Figura 8) foi suficiente para confirmar a obtenção do composto desejado, pelo desaparecimento do sinal da hidroxila do fenol e adição de uma cadeia alquênica, com integração correspondente. Observam-se os sinais correspondentes aos 5 átomos de hidrogênio aromáticos, sendo 2 multipletos na região entre 6,5-7,5 ppm. Os sinais dos átomos de hidrogênio olefínicos apresentam como um multiplete entre 6,0-6,5 ppm correspondente a H6 e dois dupletos duplos referentes aos 2 átomos de H7, sendo o trans com $^3J_{\text{H6-H7}}=17,2$ Hz e o cis com $^3J_{\text{H6-H7}}=10,6$ Hz. Além desses sinais, o espectro também apresenta um duplete correspondente aos 2 átomos de hidrogênio metilênicos em 4,52 ppm, região de sinal característico de hidrogênio vicinal a éter.

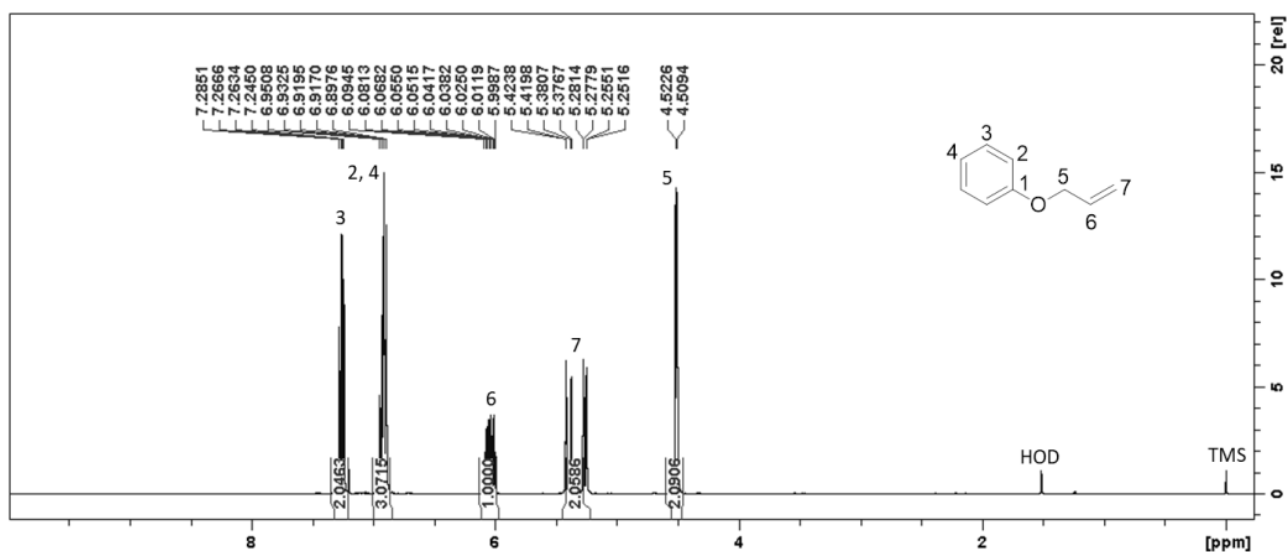


Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do composto A1 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C e o subspectro dept 135 (Figura 9) corroboram com a caracterização do composto obtido, que apresentam 7 sinais, sendo um não-hidrogenado, 2 grupos $-\text{CH}_2$ e 4 grupos $-\text{CH}$. O carbono do anel aromático (C1) ligado ao oxigênio pode ser referente ao sinal em 158,8 ppm, com maior deslocamento químico que os outros aromáticos devido à desblindagem por efeito indutivo do átomo eletronegativo. Os carbonos olefínicos apresentam deslocamentos químicos em 133,6 ppm (CH) e 117,7 ppm (CH_2), como mostrado no dept. Observam-se 3 sinais correspondentes com átomos de carbono aromáticos devido à equivalência magnética de dois átomos C3 (129,6 ppm) e dois átomos C2 (114,9 ppm). E o sinal referente a C4 é observado em 121,0 ppm.

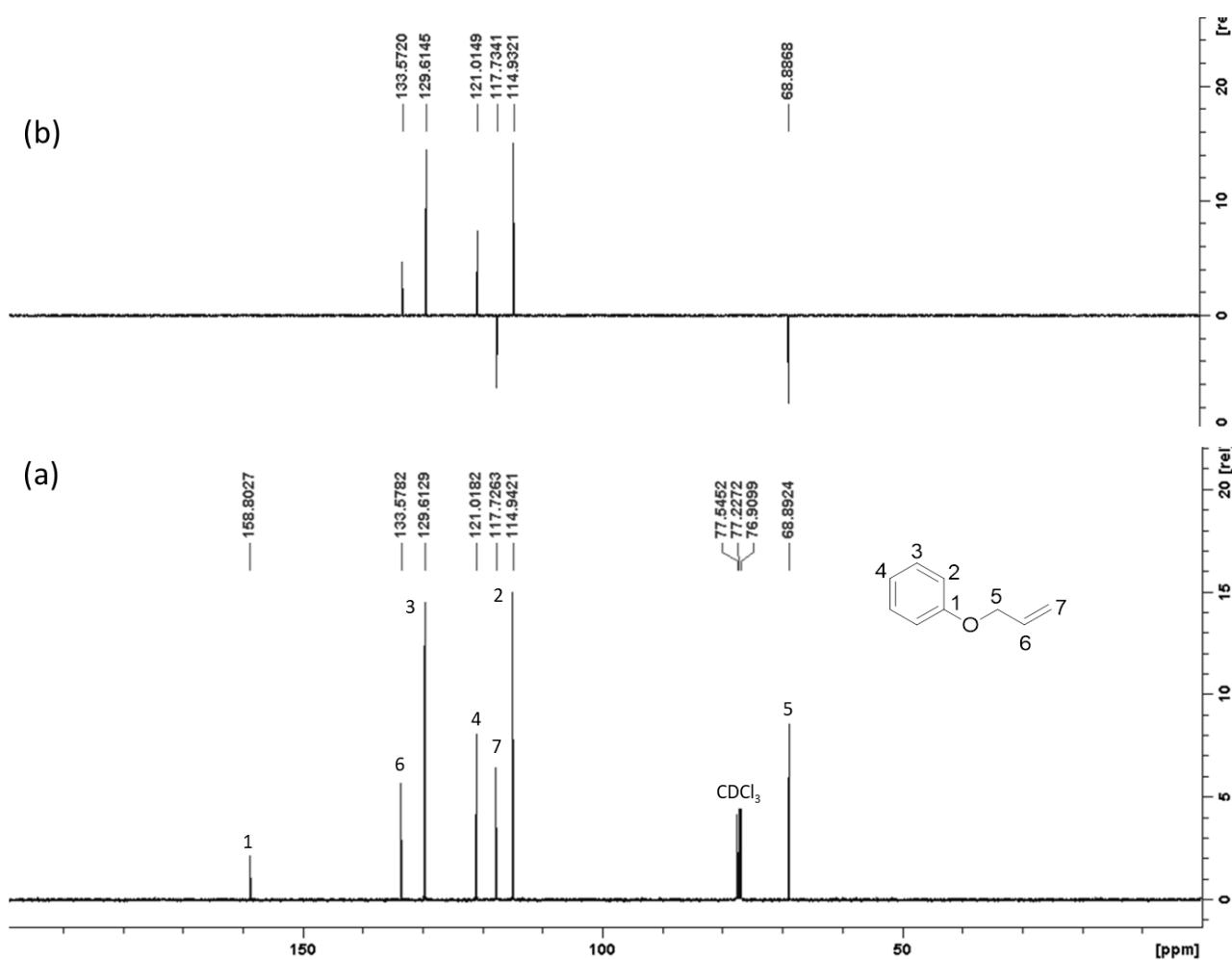
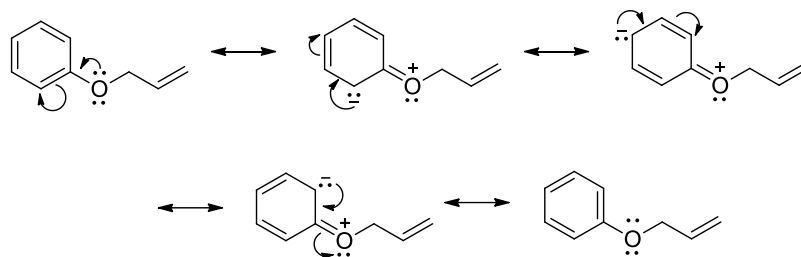


Figura 9 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 para o composto A1 (50 MHz, CDCl_3).

O sinal correspondente a C4 apresenta deslocamento químico mais próximo à C2, por serem ambos mais blindados devido à posição que se encontram em relação ao oxigênio ligado ao anel aromático. O menor deslocamento químico dos átomos das posições *orto* e *para* ao oxigênio é relacionado ao efeito mesomérico doador. Ou seja, a ressonância do átomo de oxigênio que doa densidade eletrônica para o anel aromático, como pode ser observado no Esquema 8.



Esquema 8 - Efeito mesomérico doador do átomo de oxigênio para o anel aromático.

3.2 Série B

Com a série A pronta, a segunda etapa do trabalho foi a obtenção dos alil-fenil-éteres (série B), como está mostrado na Figura 10. Esses compostos, por sua vez, serviram de material de partida para a reação de interesse desse trabalho, que é a formação dos 2,3-dihidrobenzofuranos.

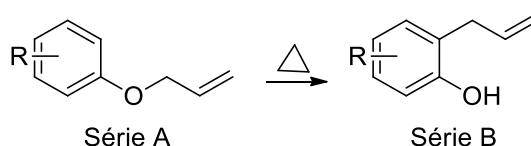


Figura 10 - Segunda etapa da síntese – formação dos 2-alil-fenóis a partir dos alil-fenil-éteres.

Os alil-fenil-éteres que foram obtidos e caracterizados foram submetidos a aquecimento para obtenção do alil-fenol de interesse via rearranjo de Claisen. Como cada substrato se comportou de maneira diferente a essa reação, o meio reacional foi alterado empiricamente e as condições ótimas estão mostradas na Figura 11.

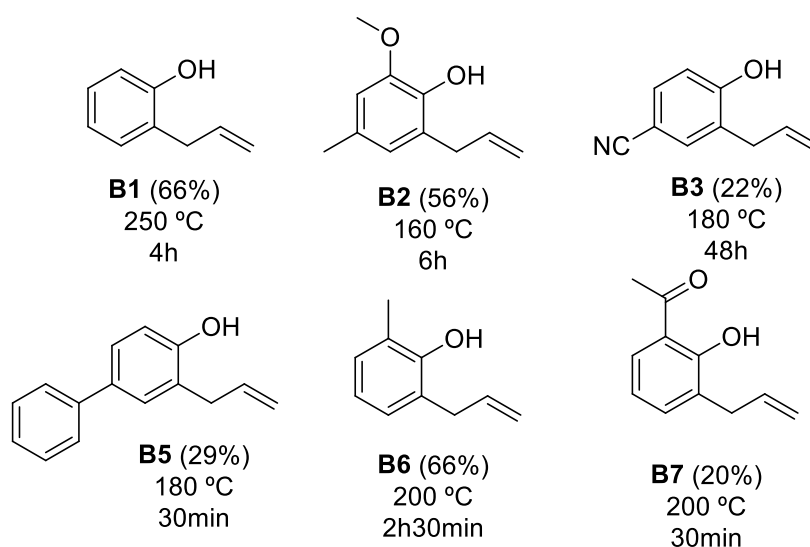


Figura 11 - Condições reacionais para obtenção dos alil-fenóis com seus respectivos rendimentos.

Como mostrado na Figura 11, não foi observado um padrão de condição reacional de acordo com os substituintes dos anéis aromáticos, pois esses grupos não apresentam relação direta com as ligações π envolvidas no mecanismo^[80].

Substratos contendo funções orgânicas diferentes de grupos alquil foram obtidos com rendimentos menores. Um dos fatores a que isso foi atribuído é a baixa resistência desses compostos a temperaturas elevadas. O composto **A3** (material de partida do fenol **B3**), por exemplo, quando submetido a 190 °C degradou-se completamente. Nesse caso, utilizou-se uma temperatura menor e, para completa conversão do substrato, a reação foi realizada em um tempo maior.

Outro fator relevante foi o método utilizado para fazer a reação. A conversão completa do éter **A3** (observada por CCD e pela purificação) só foi possível quando utilizou-se um micro-reator de inox, o qual possibilitou o aquecimento uniforme de todo o material.

Os outros substratos foram submetidos a aquecimento antes de ser utilizado o reator e a reação era realizada em um tubo reacional de vidro. Com isso, somente o fundo era aquecido, fazendo com que a parte de cima permanecesse à temperatura ambiente. Para que o substrato condensasse voltasse para a área aquecida, a parte de cima do tudo foi envolvida com um algodão embebido de água gelada (Figura 12), que funcionou melhor do que acoplar um condensador de refluxo, porém não solucionou o problema.

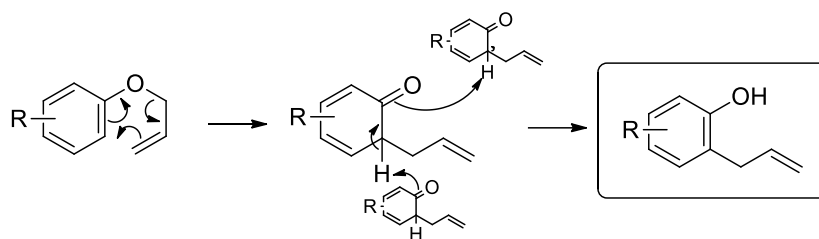


Figura 12 - Sistema da reação de rearranjo de Claisen utilizando manta aquecedora e tudo reacional.

Outra metodologia proposta para obtenção dos alil-fenóis foi realizar a reação sob irradiação de micro-ondas, pois por esse método trabalhos da literatura descrevem rendimentos elevados^{[79], [81]}. O éter **A1** foi testado e não foram obtidos bons resultados quando comparados com os resultados obtidos pelo aquecimento tradicional em manta aquecedora, como a reação estava sendo realizada. Devido ao aquecimento por esse tipo de irradiação apresentar maior eficácia em compostos polares, o éter **A2** também foi testado. A irradiação por micro-ondas apresentou redução do tempo de reação, porém a degradação do substrato foi inalterada. Por exemplo, a reação de **A2** que demorou 6h por aquecimento convencional, em forno com irradiação de micro-ondas obteve-se a mesma mistura de produtos com 20 minutos, utilizando a mesma temperatura (160 °C).

Outra suposição feita foi que o oxigênio provocava a degradação dos substratos, mesmo as reações sendo realizadas sob atmosfera de argônio. Para tentar solucionar o problema, antes da reação foi realizada a desgaseificação do composto **A1**. Para isso, o substrato foi congelado no N₂ líquido sob atmosfera de Ar e descongelado sob vácuo, para que não tivesse O₂ dissolvido no óleo. Todavia, também não houve alteração na reação.

O mecanismo proposto para a reação é um rearranjo (3,3)-sigmatrópico concertado, seguido de uma reação ácido-base para regenerar a aromaticidade (Esquema 9)^{[82], [83]}.



Esquema 9 - Mecanismo geral proposto para a reação de formação dos 2-alil-fenóis.

Apesar de essa ser a proposta mais comum na literatura (Figura 13 - A), alguns autores sugerem um estado de transição iônico (Figura 13 - B). Nesse caso, pode ser que o substituinte presente no anel cause alguma interferência. O mecanismo real, então, não seria nenhum desses de extremidade, mas um intermediário entre eles, que seria variável de acordo com cada molécula e suas propriedades eletrônicas^[80].

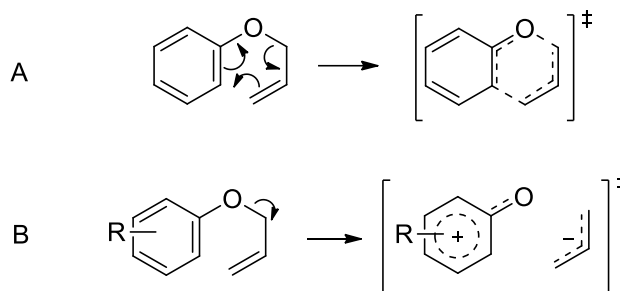


Figura 13 - Estados de transição propostos na literatura: A - concertado; B - iônico[80].

O mecanismo que envolve o estado de transição iônico poderia ser favorecido pela presença de um solvente polar, como dimetilformamida (DMF), de forma a estabilizar o mesmo. Alguns testes foram realizados de acordo com o que é relatado na literatura^{[84], [85]}, mas não foi observada nenhuma diferença na reação. Assim, para evitar uma etapa a mais de purificação, as reações foram realizadas sem solvente.

Os produtos foram caracterizados pela faixa de fusão, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Os espectros estão apresentados no apêndice B. Nessa seção será discutida a caracterização de dois dos fenóis obtidos, são eles **B1** e **B7**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **B1** (Figura 14) é suficiente para confirmar o rearranjo do composto, pois apresenta integração de quatro átomos de hidrogênio aromáticos entre 7,5-6,5 ppm. Além disso, observa-se a mudança de deslocamento químico dos sinais dos átomos de hidrogênio ligados ao carbono sp^3 do grupo alil (C7), que antes estava ligado ao átomo de oxigênio (duplete em 4,52 ppm) e agora está ligado ao anel aromático (duplete em 3,4 ppm). A alteração de mais que 1,0 ppm é devido ao efeito

indutivo causado pela diferença de eletronegatividade entre os átomos. Como o oxigênio é mais eletronegativo, retira densidade eletrônica dos núcleos vizinhos, deixando-os mais expostos ao campo eletromagnético.

O espectro também apresenta um multipletto entre 6,08-5,95 ppm correspondente ao CH olefínico e um multipletto entre 5,22-5,10 ppm, com integração para três átomos de hidrogênio, correspondendo ao CH₂ olefínico sobreposto ao hidrogênio da hidroxila, que apresenta sinal tipicamente nessa região.

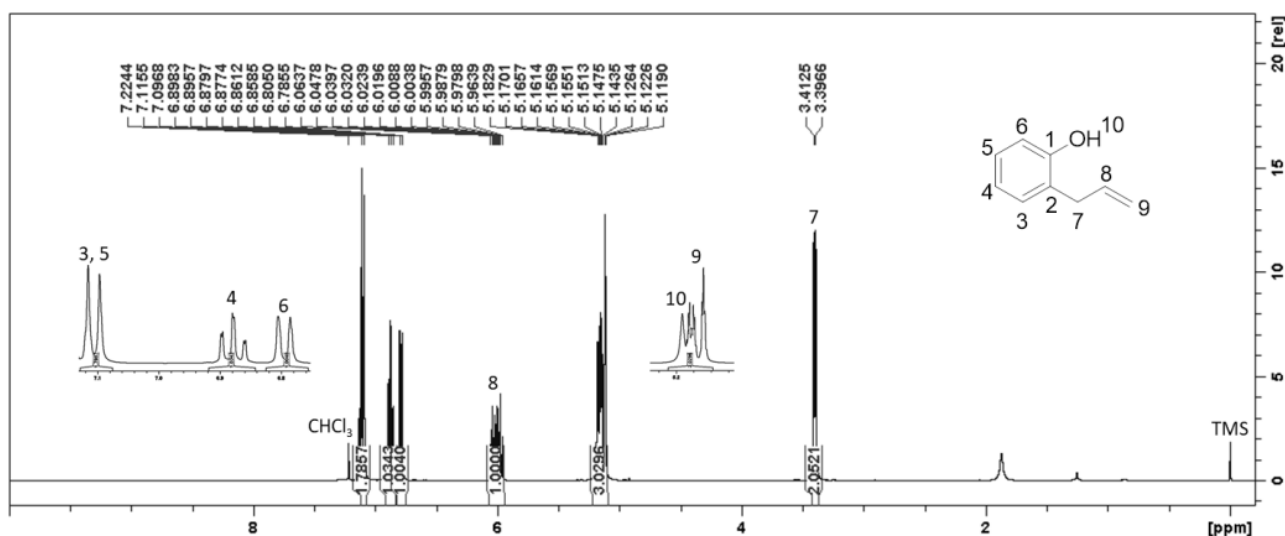


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹H do composto B1 (400 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C do composto B1 (Figura 15) apresenta maior número de sinais quando comparado ao do éter de partida (A1), pois nesse composto nenhum dos átomos de carbono apresentam equivalência química. Observa-se o rearranjo novamente pelo sinal correspondente ao átomo de carbono sp³, que passou de 68,9 ppm para 35,2 ppm, consequência do efeito indutivo retirador causado por um átomo menos eletronegativo.

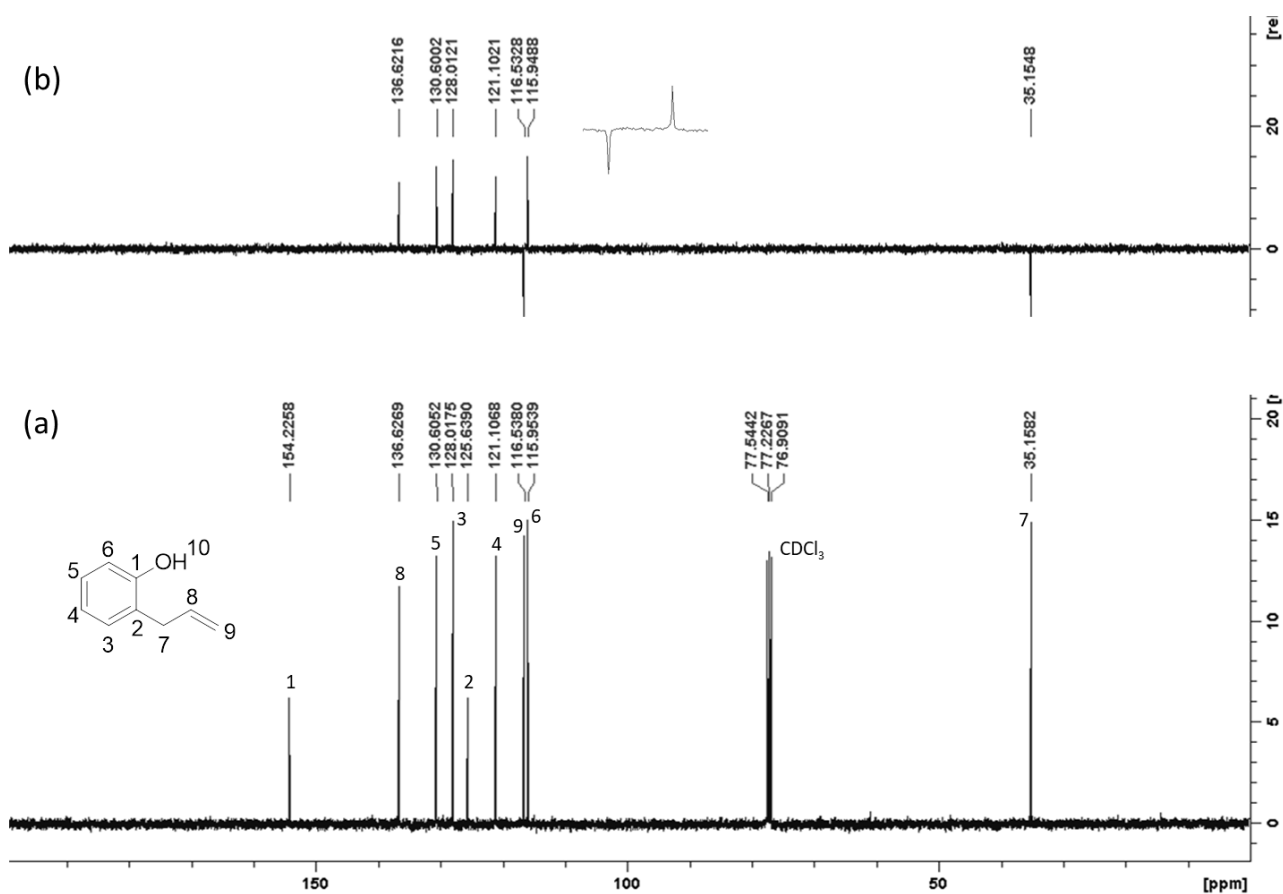


Figura 15 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto B1 (100 MHz, CDCl_3).

Os outros alil-fenóis sintetizados apresentam os mesmos sinais nos espectros de RMN de hidrogênio e de carbono correspondentes com o rearranjo da cadeia alquênica. A única alteração observada é que em **B7** o sinal do OH é deslocado da região de 5 ppm para 12,60 ppm (Figura 16). Esse efeito é provocado pela ligação de hidrogênio intramolecular do fenol com a carbonila do substituinte em *orto* (Figura 17), formando um anel de 6 membros, desblindando mais o núcleo.

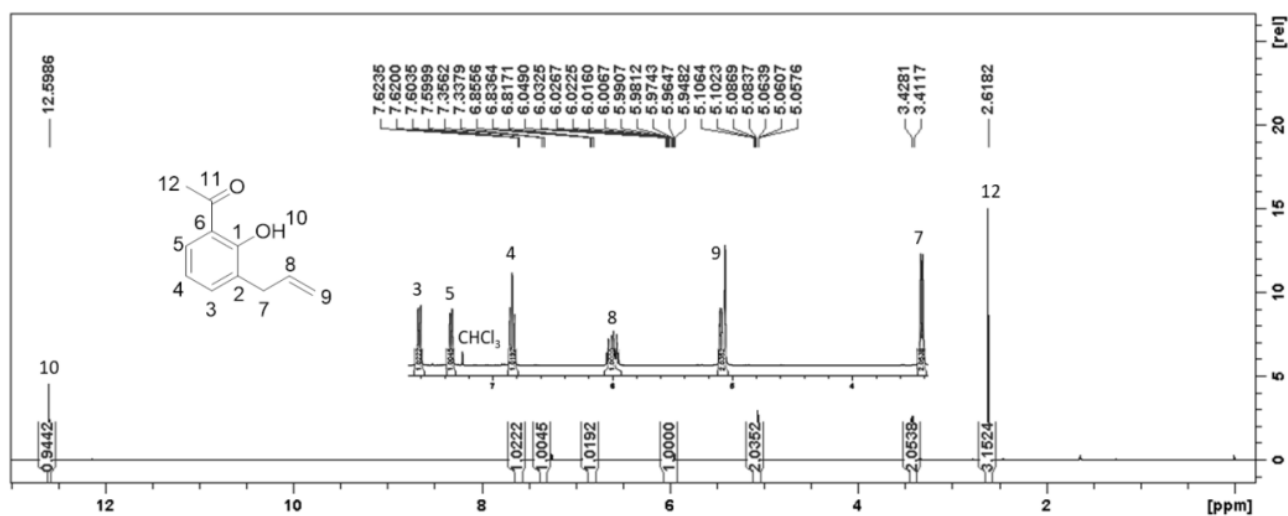


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H do composto B7 (400 MHz, CDCl_3).

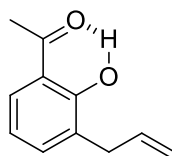


Figura 17 - Ligação de hidrogênio que provoca a desblindagem do próton em B7.

O espectro de RMN de ^{13}C de **B7** é similar ao de **B1** e está apresentado no apêndice B.

3.3 Série C

3.3.1 Otimização da reação

Tendo os materiais de partida preparados e caracterizados (série B), a terceira etapa desse trabalho foi a formação do 2,3-di-hidrobenzofurano de interesse (Figura 18).

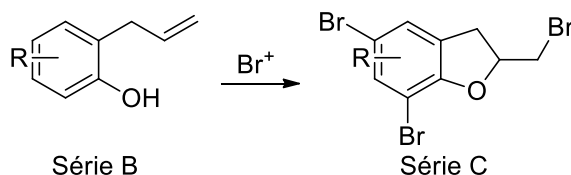


Figura 18 - Terceira etapa da síntese - formação dos 2,3-di-hidrobenzofuranos a partir dos 2-alil-fenóis.

A otimização da síntese do composto desejado já havia sido estudada por Cota (2018)^[78], em um trabalho de conclusão de curso desenvolvido no grupo de pesquisa. Assim,

todos os resultados apresentados nesse trabalho partiram desse método encontrado anteriormente, que utilizou o 2-(2-propenil)-fenol como substrato modelo, diclorometano (DCM) como solvente, ácido acético (AcOH) na proporção 1:10 em relação ao solvente e 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) 10 mol% como catalisadores e como agente halogenante utilizou-se N-bromossuccinimida (NBS) na proporção 3.3 equivalentes em relação ao substrato^[78]. Os resultados das etapas de otimização (testes com outros agentes halogenantes, outros solventes e outras bases como catalisadores) estão apresentados no anexo.

No intuito de melhorar-se o rendimento da reação, a mesma foi realizada em alguns solventes que não tinham sido testados anteriormente (Tabela 2). As reações dessa etapa foram acompanhadas e tiveram seus rendimentos calculados através dos dados obtidos por cromatografia à gás.

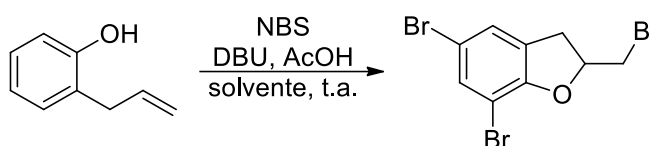


Tabela 2 - Teste da reação com outros solventes

Experimento	Solvente	Rendimento
1	DCM	69%
2	AcOEt	36%
3	THF	28%
4	Acetona	83%

Como pode ser observado na Tabela 2, o rendimento da reação realizada em acetona (experimento 4) foi maior do que o rendimento da reação otimizada pelo grupo em diclorometano (DCM) (experimento 1). Assim, ambas foram realizadas novamente para que o produto fosse isolado e o rendimento fosse calculado com maior precisão.

O rendimento do produto isolado para a reação em acetona foi de 76% e em DCM foi de 71%. As reações de formação dos outros 2,3-di-hidrobenzofuranos começaram a ser realizadas em acetona, por causar menor impacto ambiental e ser menos tóxico para manuseio comparado a solventes halogenados. Entretanto, as reações posteriores para estudar o mecanismo proposto para a halogenação foram realizadas em DCM para comparação com dados pré-existentes do grupo.

O composto **C1** obtido foi caracterizado pela faixa de fusão, espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução.

O espectro de ^1H de **C1** (Figura 19) apresenta dois sinais referentes aos dois átomos de hidrogênio aromáticos, devido a duas novas ligações no anel com átomos de bromo. A formação do ciclo é confirmada pela mudança dos outros sinais para deslocamentos químicos menores, correspondente com a substituição da ligação dupla por uma cadeia carbônica alifática. O multipletto relacionado ao CH passa de 6,08-5,95 ppm para 5,16-5,05 ppm, coerente com a nova ligação com o oxigênio. Os dois grupos metilênicos apresentam átomos de hidrogênio diástereotópicos, ou seja, por serem não serem magneticamente equivalentes, possuem deslocamentos químicos diferentes. Assim, são observados quatro dupletos duplos, devido ao acoplamento geminal ($^2J_{9,9}=10,5$ Hz; $^2J_{7,7}=16,5$ Hz) e vicinal ($^3J_{8-9}=4,2$ e $7,4$ Hz; $^3J_{7-8}=6,5$ e $9,3$ Hz).

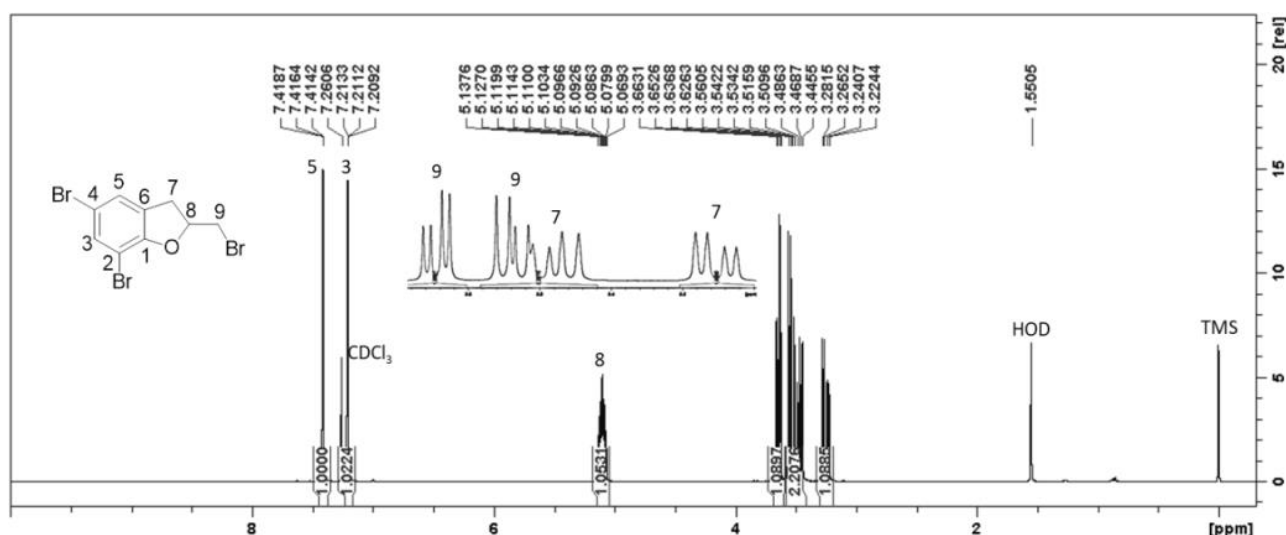


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H do composto **C1** (400 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C e o subspectro dept 135 (Figura 20) corroboram com a confirmação de formação do produto, pois nele são observados dois átomos de carbono não-hidrogenados a mais, de acordo com a substituição dos halogênios no anel. Além disso, ocorre a mudança de deslocamento químico dos átomos de carbono olefínicos para uma região de menor deslocamento químico, da mesma forma que no espectro de RMN de ^1H .

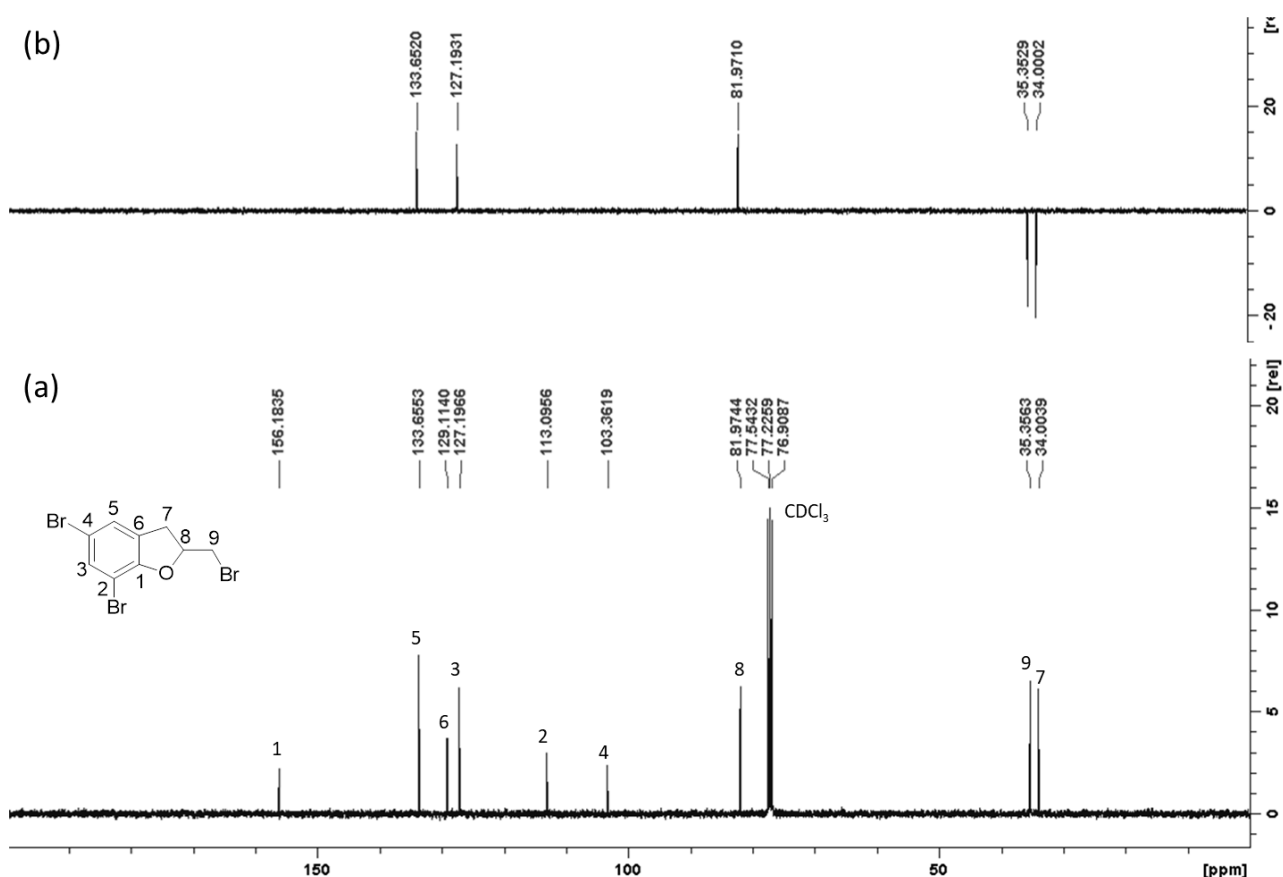


Figura 20 – (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept 135 do composto **C1** (100 MHz, CDCl₃).

O espectro de massas de alta resolução de **C1** (Figura 21) confirma a presença de três átomos de bromo na molécula pelos 4 picos com proporção de 1:3:3:1 e padrão isotópico M (m/z=367,8053), M+2, M+4 e M+6.

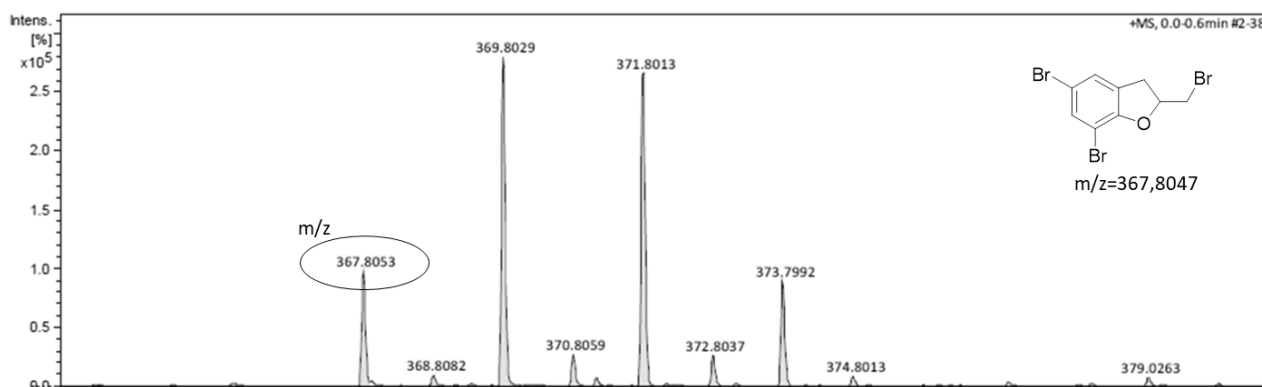


Figura 21 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C1** (APCI/MS em solução de CH₃CN).

3.3.2 Ampliação do escopo

Com a condição de reação otimizada em acetona para a conversão de **B1** em **C1**, outros 2-alil-fenóis preparados foram submetidos à halogenação para obtenção de produtos diferentes. Inicialmente, alguns fenóis foram submetidos à reação utilizando acetona como solvente (

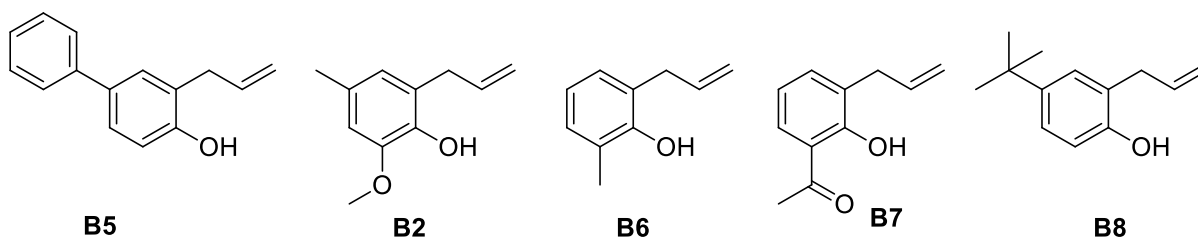


Figura 22).

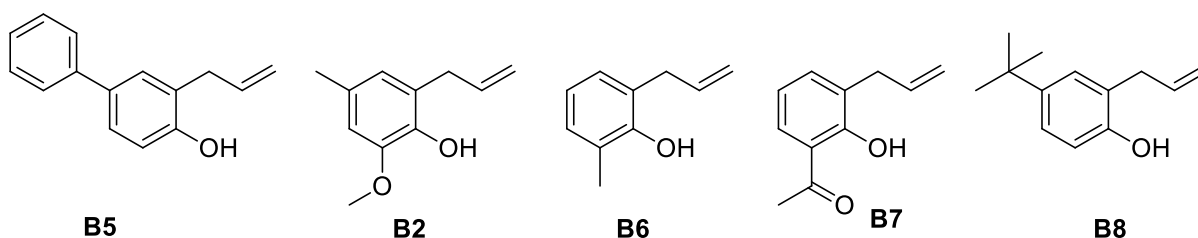


Figura 22 - 2-alil-fenóis submetidos à reação de halociclicização utilizando acetona como solvente.

Foram obtidos três produtos inéditos, sendo 2 derivados dos fenóis **B5** e **B6** sintetizados na série B e um produto derivado do fenol **B8**, que já havia sido preparado no laboratório anteriormente. Os compostos foram obtidos com rendimentos razoáveis e foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução e faixa de fusão (com excessão de **C8**, por ser um óleo) (Figura 23).

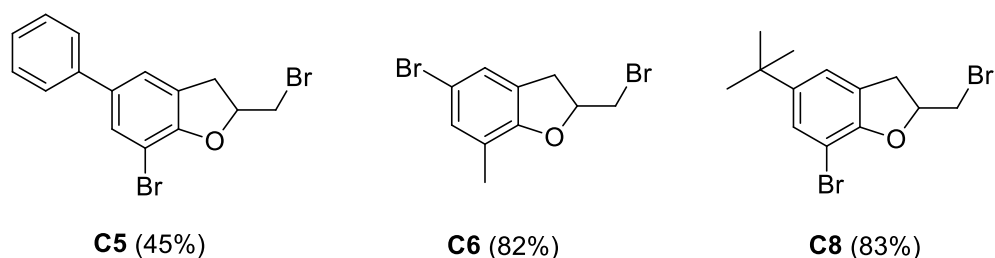


Figura 23 - Compostos obtidos com a reação feita em acetona.

Através da reação utilizando o alil-fenol **B7**, foi obtido o material de partida com um átomo de bromo na posição 4 do anel e o grupo alil inalterado. Além desse produto, também

obteve-se uma mistura de outros produtos que não foi purificada. Dessa forma, a reação foi repetida deixando 6h ao invés de 4h.

A reação realizada com o fenol **B2** também apresentou a formação de uma mistura complexa de produtos que não foi possível purificar. Por ser um anel muito ativado, a reação acontece muito rapidamente e, devido a isso, a mesma foi acompanhada por CCD assim que a NBS acabava de ser adicionada. Foi observado que o material de partida era consumido instantaneamente. Dessa forma, a reação para esse alil-fenol foi repetida deixando apenas 30 min ao invés de 4h.

Uma vez que a acetona é um solvente reativo, devido ao carbono eletrofílico da carbonila, utilizou-se DCM para repetir as reações, a fim de diminuir a quantidade de produtos formados. Utilizando esse solvente, além dos fenóis **B2** e **B7**, o fenol **B3** também foi submetido à reação de halociclicização (Figura 24).

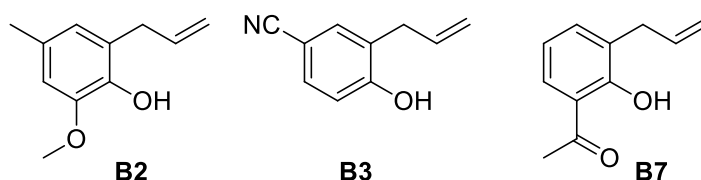


Figura 24 - 2-alil-fenóis submetidos à reação de halociclicização utilizando DCM como solvente.

Dessa forma, foram obtidos mais 3 compostos inéditos, sendo que 2 apresentam o núcleo de 2,3-di-hidrobenzofurano e um derivado do 2-alil-fenol (Figura 25). Todos eles foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução e faixa de fusão.

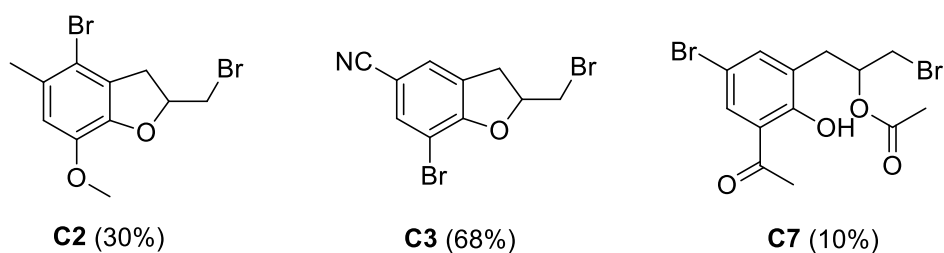


Figura 25 - Compostos obtidos com a reação em DCM.

A não-ciclicização do fenol **B7** pode ser justificada pela ligação de hidrogênio intramolecular formada entre o hidrogênio do fenol com a carbonila vizinha, presente no grupo aceto em *orto*, como está mostrado na Figura 26.

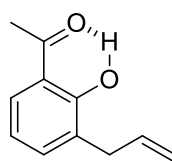


Figura 26 – Ligação de hidrogênio intramolecular que impediu a ciclização do composto.

Como foram obtidos apenas produtos dibromados, a reação foi realizada com o substrato **B6** utilizando 2,2 equivalentes de NBS em relação ao substrato, no intuito de obter o mesmo produto. Porém, para o mesmo tempo de reação, o material de partida não havia sido consumido completamente (observado pela CCD) e foi obtida uma mistura complexa de produtos que não foi purificada.

Os espectros de massas de alta resolução (Apêndice C) confirmam a presença de dois átomos de bromo nas moléculas com picos em proporção 1:2:1 e padrão isotópico M, M+2 e M+4.

Os espectros de RMN de ^1H (Apêndice C) apresentam 1 ou 2 simpletos na região de aromáticos, o multiplete característico do CH ligado ao oxigênio e os 4 dupletos duplos correspondentes aos átomos de hidrogênio diastereotópicos. Além desses, o espectro de cada composto apresenta os sinais de acordo com o grupo substituinte presente no anel.

O espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice C) apresenta maior variação, principalmente na região referente aos sinais dos átomos de carbono aromáticos. Esse fato se dá pela variação do ambiente químico causado pela posição do átomo de bromo e das propriedades eletrônicas dos substituintes presentes no anel.

A posição em que o anel é halogenado está relacionada com a orientação proporcionada pelo grupo ativante. Assim, quando o substituinte é menos ativante do que o átomo de oxigênio, como os grupos alquila, a dirigência é determinada pelo OH. No caso dos compostos **B5** e **B8**, em que o grupo está na posição *para* à hidroxila, é obtido o produto com bromo na posição *orto*, como esperado. E no caso de **B6**, em que o substituinte está na posição *orto*, é obtido o produto bromado em *para*.

A exceção é o alil-fenol **B2**, em que as posições correspondentes à dirigência da hidroxila encontram-se ocupadas. Assim, a substituição no anel se dá de acordo com o grupo substituinte mais ativador, que no caso é a metoxila e as duas posições (*orto* e *para*) poderiam ser bromadas igualmente, pois o grupo possui ambas disponíveis.

A partir da integração no espectro de RMN de ^1H (Figura 27), pelo subespectro de dept 135 e pelo espectro de massas de alta resolução, pode-se verificar que apenas uma

das posições foi ocupada. Porém, nenhuma dessas técnicas fornece informações suficientes para identificar em qual das posições ocorreu a reação.

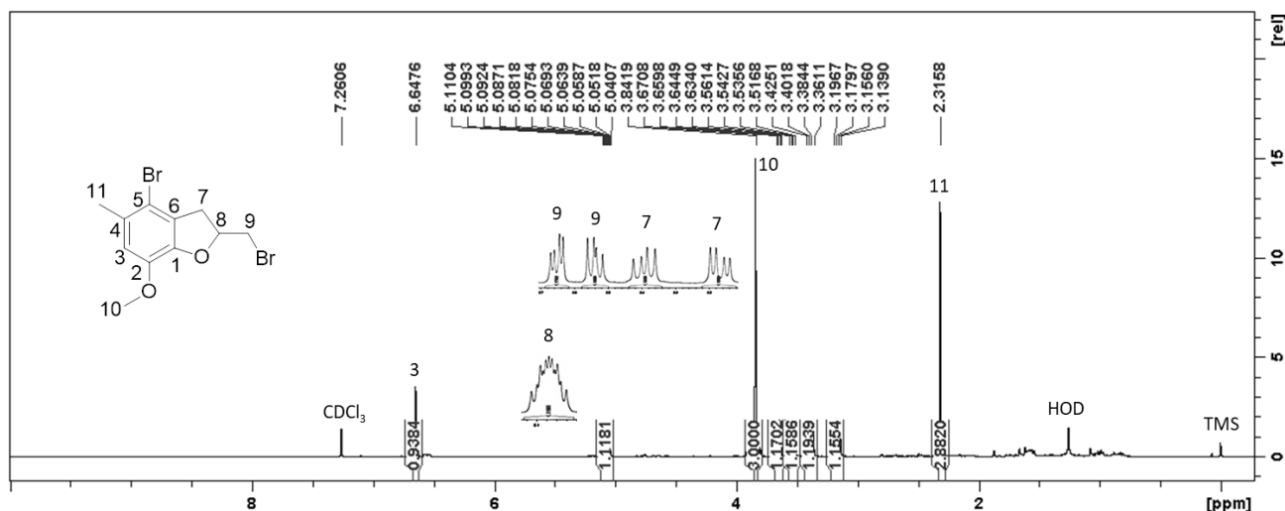


Figura 27 - Espectro de RMN de ¹H do composto C2 (400 MHz, CDCl₃).

Com isso, foi realizado um experimento de NOE seletivo (350 ms) (Figura 28), que é a irradiação dos núcleos de hidrogênio por RMN para avaliar a vizinhança de cada um. Se o substituinte fosse em *orto* à metoxila, ao irradiar H10 não haveria interferência em relação à ele e vice-versa. Se o substituinte fosse em *para* à metoxila, H10 e H11 teriam seu sinal alterado com sua irradiação.

Ao irradiar o átomo de hidrogênio aromático observa-se alteração nos átomos de hidrogênio dos grupos metila e metoxila (Figura 28 - A). E ao irradiar os átomos de hidrogênio dos dois grupos substituintes, observa-se alteração no hidrogênio aromático (Figura 28 - B e C). Com isso, pode-se afirmar que o átomo de hidrogênio aromático se encontra entre os dois grupos e a posição do bromo é em *para* à metoxila.

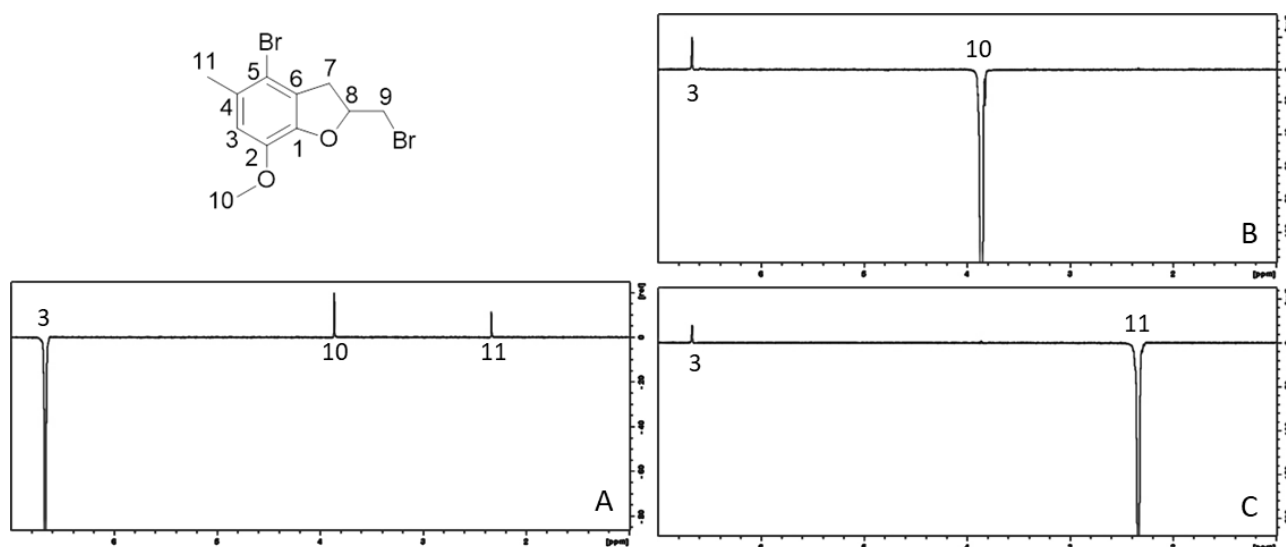
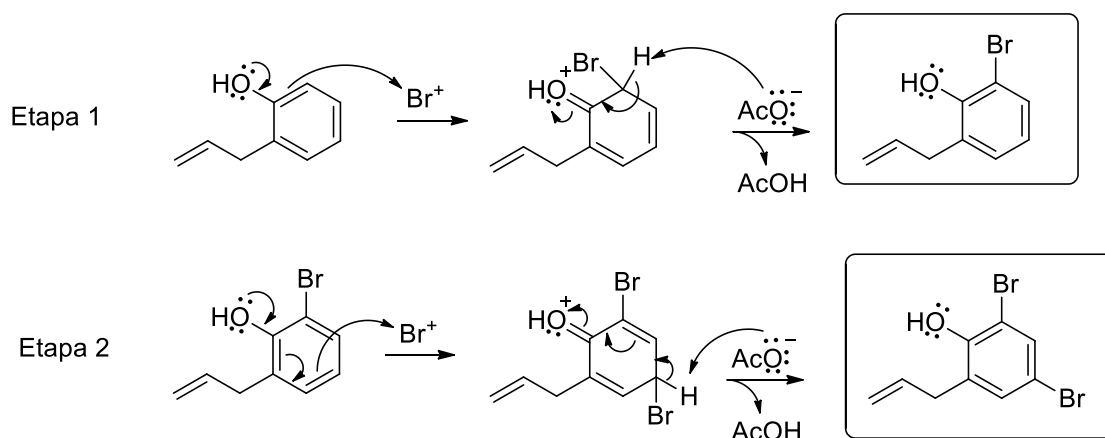


Figura 28 - Experimento de NOE seletivo de RMN de ^1H para o composto C2 (350 ms, 400 MHz, CDCl_3).

3.3.3 Estudo do mecanismo

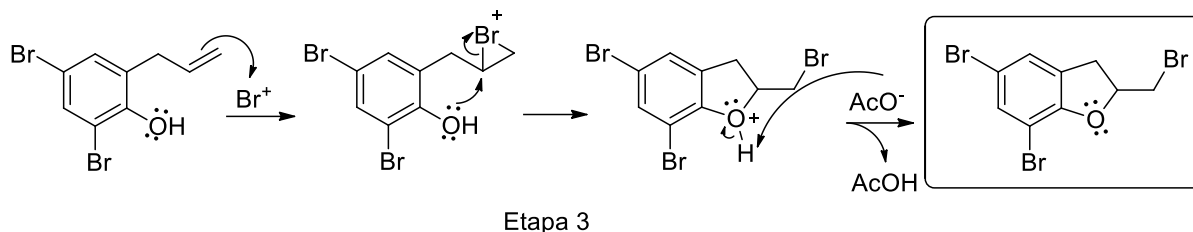
Ao realizar a reação com menor proporção de NBS do que 3,3 equivalentes, a reação de ciclização não acontece (Tabela 10.1 – Anexos). Obtém-se como produto apenas o alil-fenol com um ou dois átomos de bromo substituídos no anel^[78]. Assim, sabe-se que as duas primeiras etapas de reação são as substituições eletrofílicas aromáticas ($\text{S}_\text{E}\text{A}$), por mecanismo clássico descrito na literatura (Esquema 10).



Esquema 10 - Mecanismos das duas primeiras etapas de reação.

Na terceira etapa, então, é formado o produto de interesse. A reação inicia-se com o ataque da ligação dupla ao eletrófilo, formando o íon bromônio. Este intermediário é atacado

pelo nucleófilo intramolecular, formando o anel de cinco membros (Esquema 11), mecanismo também descrito na literatura.



Esquema 11 - Mecanismo de formação do produto desejado.

Entretanto, as reações de halogenação não acontecem se a N-bromossuccinimida for adicionada no meio sem a presença de catalisadores. Com isso, foram propostos alguns experimentos para tentar descobrir qual seria a espécie transferidora de bromo eletrofílico no meio.

Inicialmente foram realizados experimentos de RMN de ^{13}C dos reagentes, de forma a analisar as interações entre eles. Foram realizados os espectros da NBS, do AcOH e da DBU para controle e depois os experimentos das misturas: 1) NBS + AcOH, 2) DBU + AcOH e 3) NBS + DBU + AcOH. Os resultados estão mostrados na Tabela 3, com os átomos de carbono correspondentes aos sinais destacados.

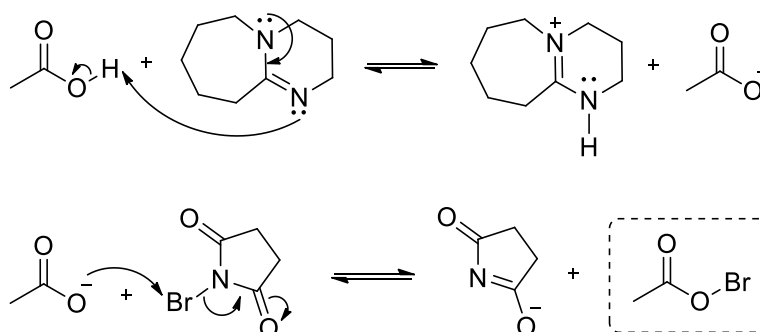
Tabela 3 - Deslocamentos químicos em ppm dos átomos de carbono em destaque (100 MHz, CDCl_3)

Experimento			
Controle	161,4	173,0	177,8
1) NBS + AcOH	-	173,6	177,6
2) DBU + AcOH	165,5	-	177,4
3) DBU + NBS + AcOH	165,5	176,1	177,1

Pode ser observado que no meio reacional a DBU encontra-se protonada pelo ácido acético, pois nos experimentos 2 e 3 o carbono apresenta o mesmo deslocamento químico (165,5 ppm). O deslocamento nesses experimentos é maior do que o da espécie neutra (161,4 ppm) pois a protonação do nitrogênio aumenta o efeito indutivo retirador do mesmo na nuvem eletrônica do carbono, deixando o núcleo de carbono mais desblindado.

A variação de deslocamento químico da NBS no experimento de controle (173,0 ppm) e no experimento 3 (176,1 ppm) mostra que a presença da mistura dos 3 reagentes gera uma espécie diferente. O mesmo não acontece no experimento 1, que a variação em relação ao controle é muito pequena (173,6 ppm). Esse resultado comprova que, ao utilizar a NBS na presença desses dois catalisadores, ela não é o agente halogenante presente no meio.

De acordo com as formas de ativação de N-haloamidas conhecidas na literatura^[75] algumas espécies podem ser propostas como agentes transferidores de halogênio eletrofílico. Em um estudo prévio do grupo, na reação de bromação de alcenos por NBS em meio contendo AcOH e base nitrogenada, a espécie eletrofílica de Br^+ é gerada pelo íon acetato agindo como base de Lewis (Esquema 12), formada *in situ*^[86]. A halogenação por meio do hipobromito de acetila (AcOBr) já é relatada na literatura para substratos alifáticos^[87], amidas^[88], aromáticos^[89] e olefinas^{[90], [91]}.



Esquema 12 - Mecanismo de formação do hipobromito de acetila.

Sabendo-se que a reação do 2-alil-fenol ocorre de forma mais lenta na ausência de ácido acético e pelos resultados relatados pelo grupo, acreditava-se que a espécie transferidora de bromo fosse o AcOBr . No intuito de confirmar essa hipótese, a reação foi realizada utilizando uma base que agiria apenas capturando o próton do AcOH para a formação da espécie desejada. A reação foi realizada com Cs_2CO_3 e foi obtido 43% de rendimento.

A ativação de halossuccinimidas por meio de ligações de hidrogênio agindo com ácido de Lewis já é descrita na literatura^{[75], [86]}. Com isso, ao encontrar um rendimento menor do que o esperado e considerando os dados anteriores, especulou-se que a base protonada também poderia agir como espécie ativadora de N-halossuccinimida (Figura 29).

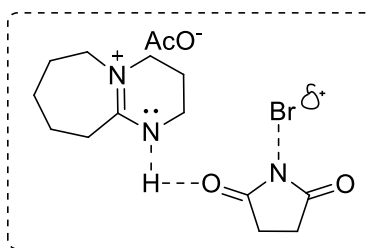
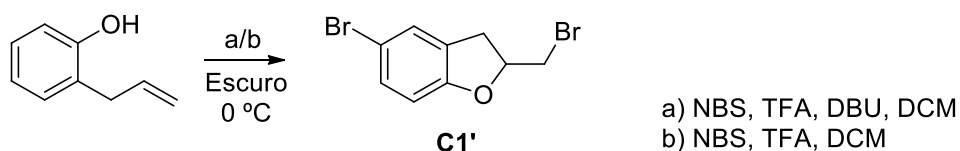


Figura 29 - Espécie transferidora de Br⁺ pela base protonada.

Para confirmar essa suposição, realizou-se a reação com DBU e ácido trifluoroacético (TFA) substituindo-se o AcOH. O ácido utilizado é suficientemente forte para protonar a base, porém não é nucleofílico, eliminando-se a possibilidade de formar uma espécie similar ao AcOBr. A reação aconteceu com a formação de um produto diferente (Esquema 13) e rendimento de 44%. O mesmo produto foi obtido com rendimento de 33% quando a reação foi realizada com TFA para ativar a NBS sem a presença de base.



Esquema 13 - Reação com TFA ao invés de AcOH.

O produto formado (**C1'**) difere-se do anterior (**C1**) pela presença de apenas um átomo de bromo no anel aromático. Esse resultado comprova que o mecanismo de ativação da NBS por um ácido de Lewis não é o que acontece no meio e é um indício da formação do AcOBr como agente transferidor de halogênio eletrofílico. O menor rendimento da reação em que foi utilizado o Cs₂CO₃ em relação à DBU foi atribuída à solubilidade da base inorgânica ser inferior ao da base orgânica no solvente utilizado.

O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e RMN de ¹³C, espectrometria de massas de alta resolução e pela faixa de fusão.

O espectro de RMN de ¹H (Figura 30) desse composto apresenta um sinal referente a um átomo de hidrogênio a mais do que **C1** na região de aromáticos, sendo três sinais com integração para 1H cada. Os outros sinais do espectro são similares ao do outro composto, com o multipeto do CH entre 5,07-4,98 ppm e os quatro dupletos duplos referentes aos hidrogênios diastereotópicos em 3,59, 3,51, 3,38 e 3,13 ppm.

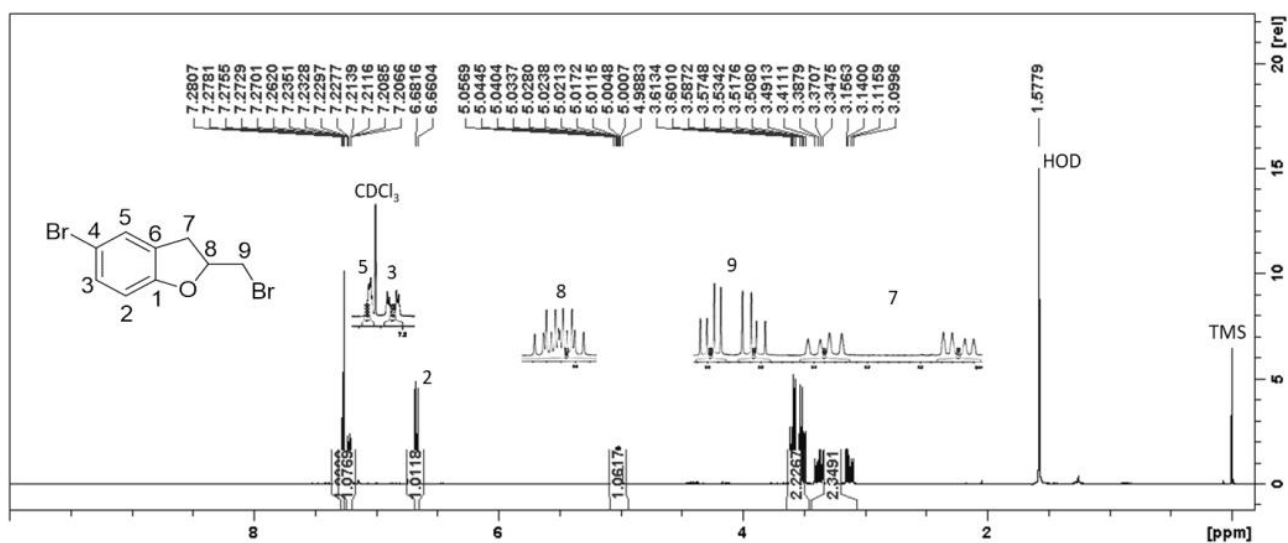


Figura 30 - Espectro de RMN de ¹H do composto C1' (400 MHz, CDCl₃)

O espectro de RMN de ¹³C (Figura 31) e o subespectro dept 135 apresentam um sinal referente a um átomo de carbono hidrogenado a mais, como esperado. Além disso, os sinais da região de aromático se diferem de **C1** pois apresenta um átomo de bromo a menos, o que altera o ambiente químico no anel.

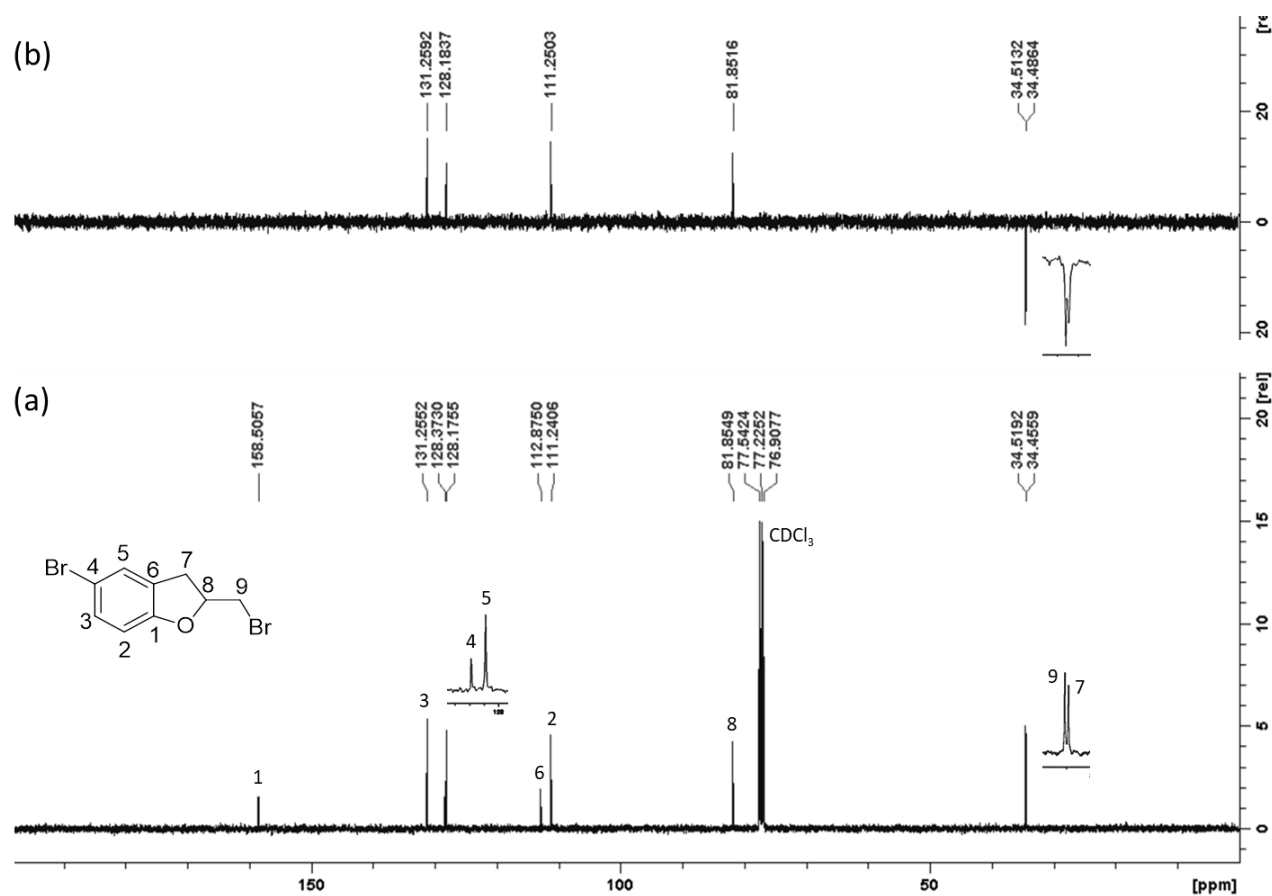


Figura 31 - Espectro de RMN de ¹³C e subspectro dept do composto C1' (100 MHz, CDCl₃).

O espectro de massas de alta resolução (Figura 32) corrobora com a estrutura proposta para o produto obtido. Pode-se observar a presença de dois átomos de bromo pelos 3 picos na proporção de 1:2:1 e padrão isotópico M (m/z=289,8942), M+2 e M+4.

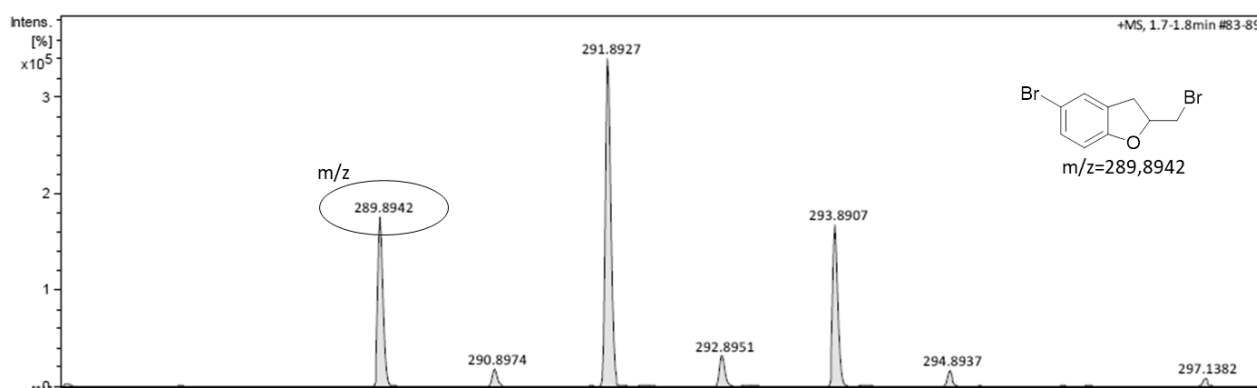
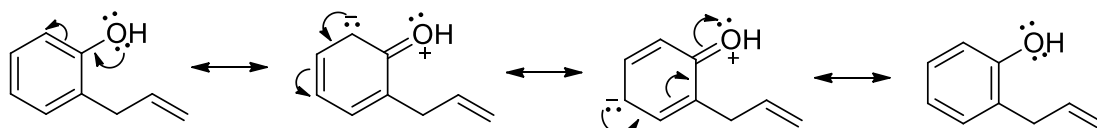


Figura 32 - Espectro de massas de alta resolução do composto C1' (APCI/MS em solução de CH₃CN).

Sendo o grupo OH ativante do anel aromático por efeito mesomérico, dois produtos poderiam ser obtidos na substituição eletrofílica aromática. Isso acontece pelas estruturas de ressonância do anel, em que os elétrons deslocalizados se concentram nas posições *orto* e *para* em relação ao grupo doador (Esquema 14).



Esquema 14 - Estruturas de ressonância do alil-fenol.

A multiplicidade dos sinais no espectro de RMN de ^1H poderia ser suficiente para identificar a posição do átomo de bromo. Se fosse em *orto* em relação ao oxigênio eram esperados dois dupletos e um tripleto. Na posição *para* seriam esperados dois dupletos e um simpleto. Porém, os sinais obtidos aparecem desdobrados como dois multipletos por acoplamentos considerados de longa distância e um duplete. Um dos multipletos assemelha a um simpleto e outro a um duplete, indicando a substituição em *para*.

Para confirmar a posição do átomo foi realizado um experimento de COSY (Figura 33). Caso o substituinte fosse na posição *orto*, haveria correlação entre todos os átomos de hidrogênio presentes no anel. Porém, como pode ser observado, há correlação apenas entre 2 deles, confirmando a substituição em *para*.

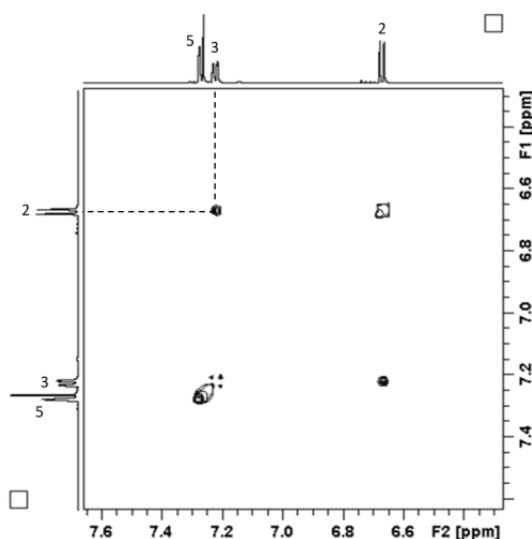


Figura 33 – Mapa de contornos COSY do composto C1' (600 MHz, CDCl_3).

Outro teste realizado para o estudo do mecanismo foi realizar a reação na presença de luz. Como a ligação N-Br da NBS é muito polarizada, ela pode ser facilmente quebrada homoliticamente e a reação ocorrer por mecanismo radicalar. Assim, se essa fosse a via predominante de reação, na presença de luz ela seria favorecida e seria esperado um rendimento maior do que no escuro. Entretanto, o rendimento obtido foi de 68%, apenas 3% menor do que a reação no escuro. Sendo a diferença considerada insignificante, é possível afirmar que a reação aconteça por um mecanismo iônico.

3.3.4 Derivatizações

A última etapa desse trabalho foi a obtenção de compostos derivatizados de **C1**, como forma de ilustrar a funcionalidade de uma ligação carbono-halogênio. Utilizou-se esse composto para inserção de outras funções orgânicas na molécula. Dois compostos foram obtidos e estão mostrados, com seus respectivos rendimentos, na Figura 34.

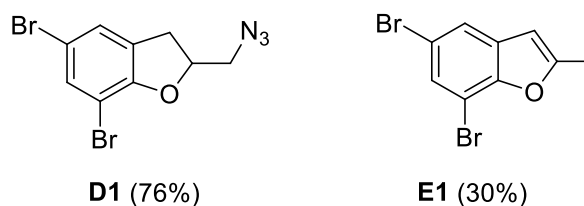
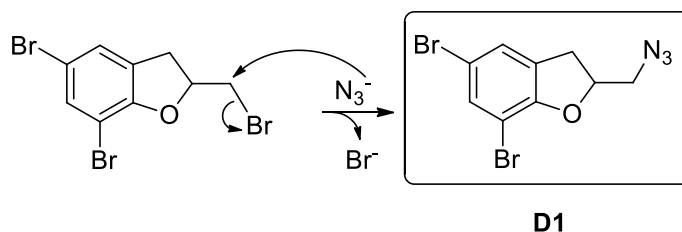


Figura 34 - Compostos derivatizados obtidos.

O primeiro composto sintetizado foi a azida correspondente a C1. Esse grupo pode, por exemplo, ser reduzido a $-NH_2$, que por sua vez, pode ser utilizado como nucleófilo para inserção de outra cadeia carbônica na molécula. A formação de D1 se dá por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular e seu mecanismo está mostrado no Esquema 15.



Esquema 15 - Mecanismo de formação de D1.

O composto foi caracterizado pela faixa de fusão, espectroscopia de RMN de 1H e RMN de ^{13}C e massas de alta resolução. O espectro de RMN de 1H do composto é muito

similar ao do material de partida, havendo apenas um pequeno deslocamento químico dos átomos de hidrogênio próximos ao grupo N_3 (Figura 35).

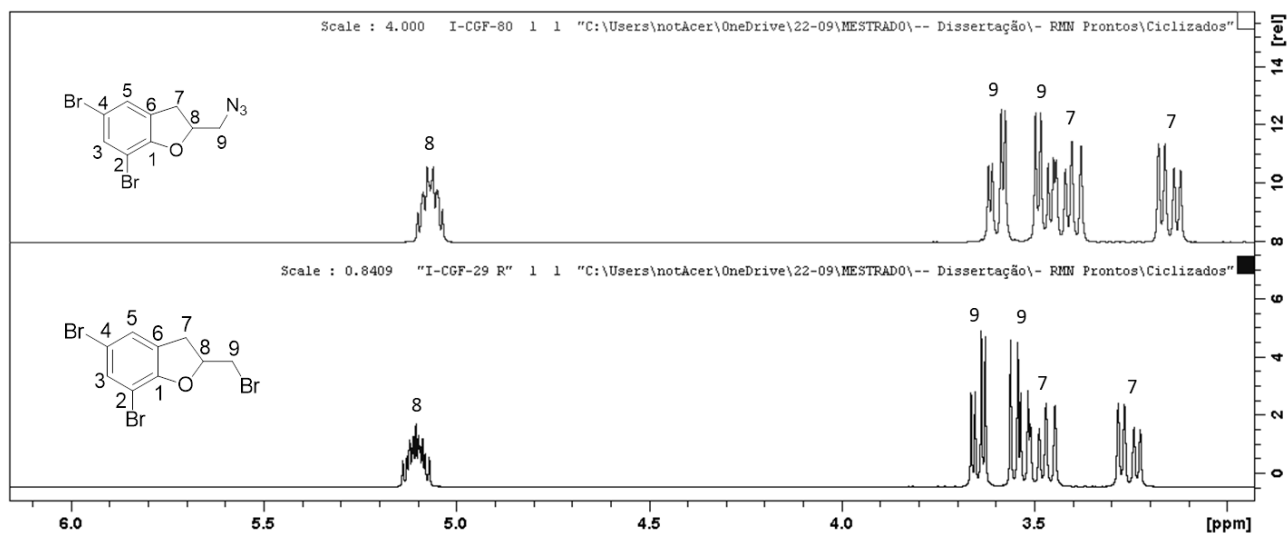


Figura 35 - Comparação dos espectros de RMN de 1H de C1 e D1 (400 MHz, $CDCl_3$).

Entretanto, o espectro de RMN de ^{13}C é suficiente para confirmar a formação do produto, devido ao deslocamento do sinal do átomo de carbono ligado ao nitrogênio (Figura 36). Essa mudança é coerente com a troca de ligação para um átomo mais eletronegativo, o que causa um efeito indutivo retirador maior, capaz de desblindar mais o núcleo.

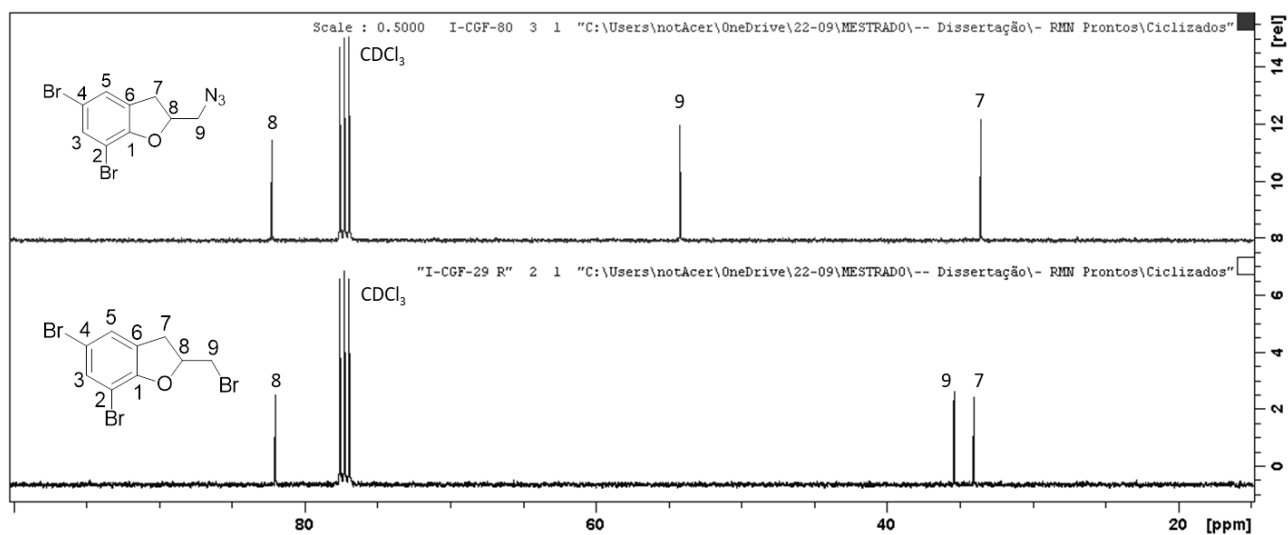
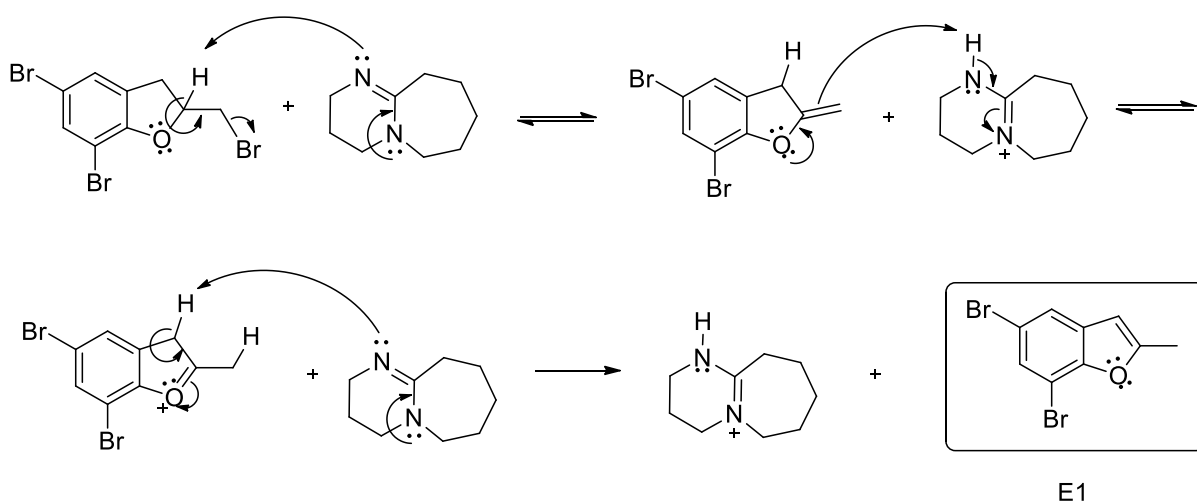


Figura 36 - Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos C1 e D1 (100 MHz, $CDCl_3$).

Outro composto sintetizado foi o benzofurano correspondente a C1. Compostos contendo esse núcleo, assim como o de 2,3-di-hidrobenzofurano, são encontrados naturalmente e também costumam apresentar atividades biológicas interessantes^[92].

A reação acontece por meio de duas reações de eliminação bimolecular (E2), utilizando uma base forte e volumosa para que não haja competição com a reação de substituição. Outra estratégia utilizada para favorecer a eliminação, foi o aquecimento a 80 °C. O primeiro composto formado é um alceno terminal que se converte no derivado furânico devido à maior estabilidade do composto aromático (Esquema 16).



Esquema 16 - Mecanismo de formação do composto E1.

O composto foi caracterizado pela faixa de fusão, espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e massas de alta resolução. O espectro de RMN de ^1H é suficiente para confirmar a obtenção do composto desejado, principalmente pela diminuição do número de sinais (Figura 37). Observam-se dois dupletos em 7,52 e 7,48 ppm, com integração para 1H cada. Esses sinais correspondem aos átomos de hidrogênio aromáticos com um acoplamento de longa distância em *meta* ($^4J=1,8$ Hz). Entre 6,40-6,36 ppm observa-se um multiplete com integração para 1H, correspondente ao átomo de hidrogênio olefínico. O sinal é desdobrado pelo acoplamento de longa distância com o grupo metila, que também apresenta-se como um multiplete com integração para 3H entre 2,51 e 2,47.

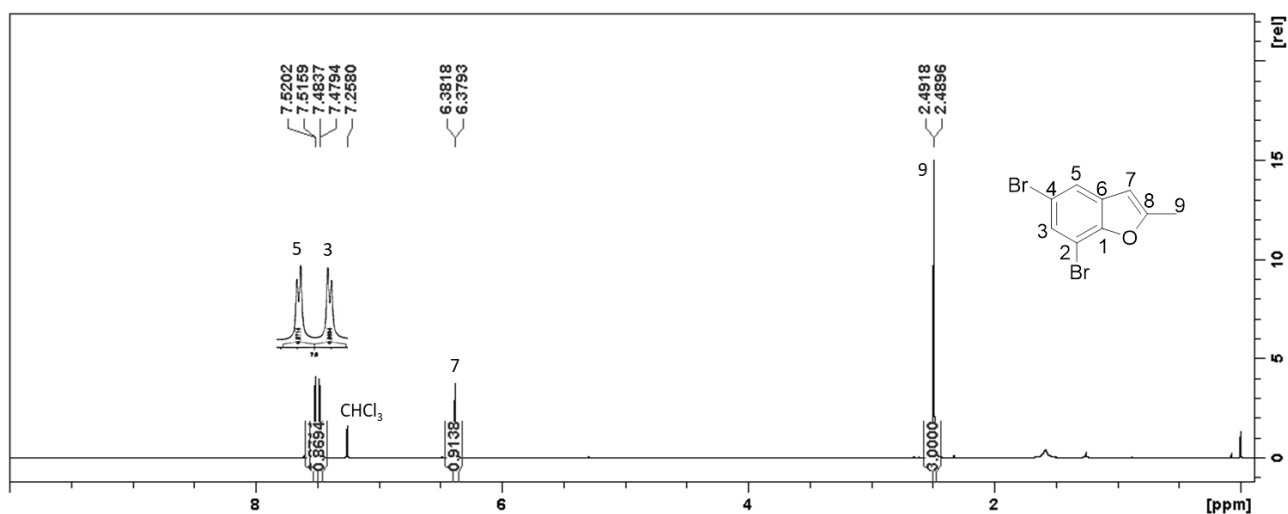


Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto E1 (400 MHz, CDCl_3)

O espectro de RMN de ^{13}C corrobora com a caracterização do produto, principalmente pela presença de todos os sinais, exceto o do grupo metila, na região de carbono aromático (Figura 38).

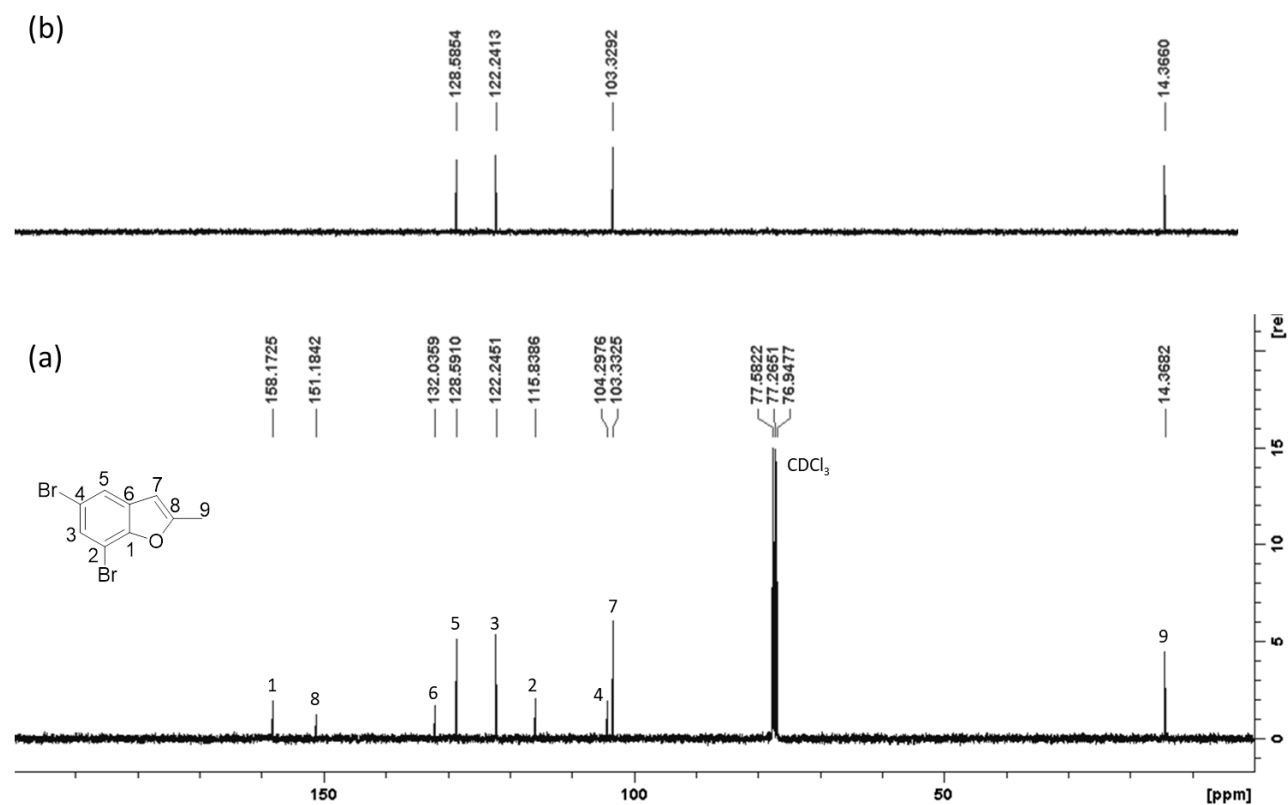


Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro dept 135 do composto E1 (100 MHz, CDCl_3).

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais

4.1.1 Reagentes utilizados

Os reagentes comerciais com suas respectivas procedências estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Marcas dos reagentes utilizados.

Marca	Reagente
Sigma-Aldrich	Brometo de alila, 4-cianofenol, 2-metóxi-4-metilfenol, sulfato de magnésio, 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno, hidreto de cálcio, permanganato de potássio, carbonato de céscio, ácido trifluoroacético.
Vetec	Carbonato de potássio, N-bromosuccinimida, azida de sódio, pentóxido de fósforo, sulfito de sódio, acetonitrila, bromo.
Synth	Acetona, anidrido acético.
CRQ	Ácido acético, acetato de etila.
Neon	Fenol, diclorometano.
Fmaia	Hexano, dimetilsulfóxido.

4.1.2 Purificação de solventes

a) Solventes usuais

Hexano e acetato de etila (AcOEt) foram submetidos apenas à destilação fracionada sem tratamento químico.

b) Solventes anidros[93]

- Diclorometano (DCM)

Em um balão monotubulado de 2 L foram adicionados 1 L de DCM com 20 g de pentóxido de fósforo e mantidos sob refluxo em manta de aquecimento durante 6h. Ao final desse período foi acoplado ao balão uma montagem de destilação fracionada e o solvente recolhido foi armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

- Dimetilsulfóxido (DMSO)

Em um balão monotubulado de 200 mL foram adicionados 100 mL de DMSO e 2,5 g de CaH₂, que foi mantido sob agitação magnética *overnight*. No dia seguinte, a mistura

foi submetida à destilação fracionada à vácuo e o solvente recolhido foi armazenado sob atmosfera de Ar e peneira molecular de 4 Å.

4.1.3 Purificação dos reagentes^[93]

a) 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU)

O reagente foi destilado sob pressão reduzida sem tratamento químico.

b) N-bromossuccinimida (NBS)

Foram dissolvidos 10 g de NBS em 100 mL de água destilada em ebulição e filtrado em um funil de büchner com o kitassato imerso em banho de gelo, onde foi mantido durante 2h. Os cristais foram filtrados à vácuo, lavados com água gelada e em seguida mantidos no dessecador contendo pentóxido de fósforo e no escuro por 2 dias. O reagente foi caracterizado pela faixa de fusão e armazenado na geladeira em frasco protegido da luz.

c) Ácido acético (AcOH)

Em um balão monotubulado de 250 mL foram adicionados 100 mL de AcOH glacial, 10 mL de anidrido acético e 5 g de KMnO_4 . A mistura foi mantida em refluxo durante 6h e, em seguida, acoplou-se ao balão uma montagem de destilação fracionada. O reagente destilado foi armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

4.2 Equipamentos

Os produtos foram caracterizados pela faixa de fusão utilizando aparelho digital Micro-Química, modelo MQAOF-301, sem correção de valores (LABSTOP – Departamento de Química, ICEx, UFMG).

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo à gás Shimadzu, modelo GC-2010, com coluna capilar RTx[®]RMS (30m x 0,25 mm x 0,25 μm) e detector FID. O método de análise utilizado foi injeção de 1,0 μL e fluxo de H_2 de 3,0 mL/min. A temperatura do injetor e detector de 320 °C, e da coluna 80 °C com rampa de aquecimento de 20 °C/min até 100 °C e depois 30 °C/min até 310°C, mantendo durante 10 min, totalizando 18 min de análise.

Todos os espectros de RMN foram realizados em espectrômetros Bruker Avance DPX 200, DRX 400 e NEO 600 MHz, utilizando clorofórmio deuterado da marca CIL como solvente e padrão para os espectros de ^{13}C (calibrados em 77,27 ppm), contendo tetrametilsilano como padrão para os espectros de ^1H (LAREMAR – Departamento de

Química, ICEX, UFMG). Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em hertz (Hz). As áreas foram obtidas por integração eletrônica em software TopSpin 3.6.1 e as multiplicidades dos sinais representadas por: s (simpleto), d (duplete), dd (duplete duplo), dds (duplete duplo sobreposto), t (triplete) e m (multiplete).

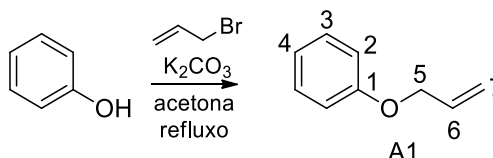
As análises de massas de alta resolução foram realizadas em solução de acetonitrila e equipamento Bruker microTOF-QII, ionizadas por APCI (Prof. Thiago Barcellos da Silva – Instituto de Biotecnologia, UCS).

4.3 Síntese dos materiais

Todas as reações foram realizadas com solventes e reagentes purificados como descrito anteriormente e acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placa comercial de sílica gel (Aldrich, partícula 0,25 μm e poro 60 Å) e as purificações por coluna cromatográfica foram realizadas em sílica flash (Aldrich, partícula 40-63 μm e poro 60 Å).

4.3.1 Preparo dos éteres (Série A)

4.3.1.1 Preparo do (2-propeno-1-oxi)-benzeno (**A1**)^{[28], [94]}



Em um balão monotubulado de 100 mL foram adicionados 15 mmol de fenol (1,41 g) e 22,5 mmol de carbonato de potássio anidro (3,11 g) em 20 mL de acetona e mantido sob agitação magnética durante 15 minutos. Em seguida, adicionaram-se 22,5 mmol de brometo de alila (2,0 mL) e a mistura foi mantida sob refluxo por 24 h.

Após esse tempo, a mistura foi lavada com água destilada (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O óleo amarelo obtido foi filtrado em coluna cromatográfica com sílica, eluída com hexano. Obteve-se 1,18 g de produto (Rendimento: 59%).

Aspecto físico: Óleo incolor.

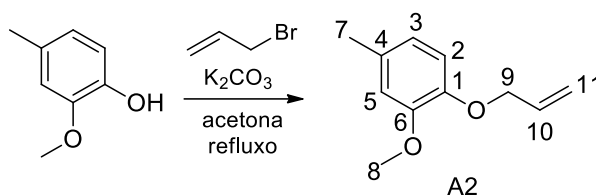
Fórmula molecular: C₉H₁₀O.

Massa molar: 134,18 g/mol.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,31–7,23 (m, 2H, **H3**); 6,97–6,87 (m, 3H, **H2** e **H4**); 6,11–5,98 (m, 1H, **H6**); 5,40 (dd, $^3J=17,2$ Hz; $^2J=1,6$ Hz, 1H, **H7_{anti}**); 5,27 (dd, $^3J=10,6$ Hz; $^2J=1,4$ Hz, 1H, **H7_{sin}**); 4,52 (d, $^3J=5,3$ Hz, 2H, **H5**).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 158,8 (**C1**); 133,6 (**C6**); 129,6 (**C3**); 121,0 (**C4**); 117,7 (**C7**); 114,9 (**C2**); 68,9 (**C5**).

4.3.1.2 Preparo do alil 2-metóxi-4-metil-1-(2-propeno-1-oxi)-benzeno (**A2**)^[79]



O composto foi preparado por meio da mesma metodologia descrita no item 4.3.1.1.

Após a extração, o produto foi purificado por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt (95:5) e obteve-se o produto com 62% de rendimento.

Aspecto físico: Óleo amarelo.

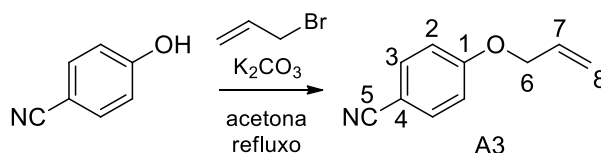
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

Massa molar: 178,23 g/mol.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6,75 (d, $^3J=8,4$ Hz, 1H, **H2**); 6,69 (s, 1H, **H5**); 6,65 (d, $^3J=8,4$ Hz, 1H, **H3**); 6,10–6,00 (m, 1H, **H10**); 5,37 (d, $^3J=17,3$ Hz, 1H, **H11_{anti}**); 5,24 (d, $^3J=10,5$ Hz, 1H, **H11_{sin}**); 4,55 (d, $^3J=5,4$ Hz, 2H, **H9**); 3,82 (s, 3H, **H8**); 2,28 (s, 3H, **H7**).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149,3 (**C1**); 145,8 (**C6**); 133,7 (**C10**); 130,9 (**C4**); 120,8 (**C3**); 117,6 (**C11**); 113,8 (**C2**); 112,9 (**C5**); 70,1 (**C9**); 55,8 (**C8**); 21,0 (**C7**).

4.3.1.3 Preparo do alil 4-(2-propeno-1-oxi)-benznonitrila (**A3**)^[94]



O composto foi sintetizado por meio da mesma metodologia descrita no item 4.3.1.1, e foi purificado apenas por extração, obtendo o produto com 75% de rendimento.

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₀H₉NO.

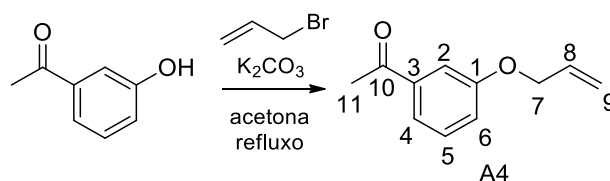
Massa molar: 159,18 g/mol.

Faixa de fusão: 43-44 °C (Lit.: 41-42 °C [94])

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,58 (d, ³J=8,8 Hz, 2H, **H3**); 6,96 (d, ³J=8,8 Hz, 2H, **H2**); 6,10-5,95 (m, 1H, **H7**); 5,42 (dd, ²J=1,2 Hz, ³J=17,3 Hz, 1H, **H8_{anti}**); 5,33 (dd, ²J=1,1 Hz, ³J=10,5 Hz, 1H, **H8_{sin}**), 4,63-4,58 (m, 2H, **H6**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 162,0 (**C1**); 134,1 (**C3**); 132,3 (**C7**); 119,4 (**C5**); 118,6 (**C8**); 115,6 (**C2**); 104,3 (**C4**); 69,2 (**C6**).

4.3.1.4 Preparo do 1-[3-(aliloxi)-fenil]-etanona (**A4**)^[84]



O composto foi sintetizado por meio da mesma metodologia descrita no item 4.3.1.1.

Após a extração, o composto foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano, obtendo o produto com 70% de rendimento.

Aspecto físico: Óleo incolor.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₂O₂.

Massa molar: 176,21 g/mol.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,57-7,46 (2H, **H6** e **H2**); 7,36 (t, ³J=8,0 Hz, 1H, **H5**); 7,12 (ddd, ³J=8,0 Hz, ⁴J=2,5 Hz, 1H, **H4**); 6,12-5,99 (m, 1H, **H8**); 5,43 (dd, ²J=1,4 Hz, ³J=17,3 Hz, 1H, **H9_{sin}**); 5,30 (d, ³J=10,5 Hz, 1H, **H9_{anti}**); 4,59 (d, ³J=5,3 Hz, 1H, **H7**); 2,59 (s, 3H, **H11**).

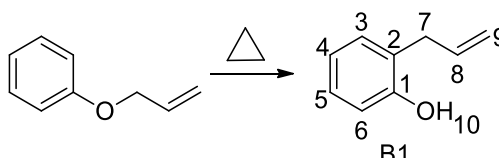
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 198,1 (**C10**); 159,0 (**C1**); 138,7 (**C3**); 133,1 (**C8**); 129,8 (**C5**); 121,4 (**C6**); 120,4 (**C2**); 118,2 (**C9**); 113,6 (**C4**); 69,2 (**C7**); 26,9 (**C11**).

Os outros éteres utilizados já tinham sido preparados no laboratório e, antes de serem submetidos à próxima etapa, foram realizados os experimentos de RMN de ¹H e RMN de ¹³C para confirmação. São eles: 4-(2-propeno-1-oxi)-1,1'-bifenil, 1-metil-2-(2-

propeno-1-oxi)-benzeno, 2-(2-propeno-1-oxi)-benzoato de metila e 1-[2-(2-propeno-1-oxi)-fenil]-etanona.

4.3.2 Preparo dos fenóis (Série B)

4.3.2.1 Preparo do 2-(2-propenil)-fenol (**B1**)^[85]



Em um tubo reacional foram adicionados 15 mmol do material de partida (2,02 g). O composto foi desgaseificado (3 ciclos de congelamento com N₂ líquido sob atmosfera de Ar e fusão sob vácuo) e submetido a, aproximadamente, 250 °C em manta de aquecimento durante 4 h, sob atmosfera de Ar. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano e foi obtido 1,47 g de produto (Rendimento: 66%).

Aspecto físico: Óleo amarelo pálido.

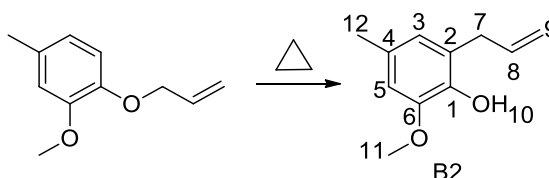
Fórmula molecular: C₉H₁₀O.

Massa molar: 134,18 g/mol.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,13-7,08 (m, 2H, **H3** e **H5**); 6,88 (m, 1H, **H4**); 6,80 (d, ³J=7,8 Hz, 1H, **H6**); 6,08-5,95 (m, 1H, **H8**); 5,22-5,10 (m, 3H, **H10** e **H9**); 3,41 (d, ³J=6,4 Hz, 2H, **H7**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 154,2 (**C1**); 136,6 (**C8**); 130,6 (**C5**); 128,0 (**C3**); 125,6 (**C2**); 121,1 (**C4**); 116,5 (**C9**); 116,0 (**C6**); 35,2 (**C7**).

4.3.2.2 Preparo do 2-metóxi-4-metil-6-(2-propenil)-fenol (**B2**)^[79]



Em um tubo reacional foram adicionados 10 mmol do material de partida (1,78 g), que foi submetido ao aquecimento em banho de óleo à 160 °C, sob atmosfera de Ar, durante

6 h. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano e AcOEt 95:5. Obteve-se 1,01 g do produto (Rendimento: 56%).

Aspecto físico: Óleo amarelo pálido.

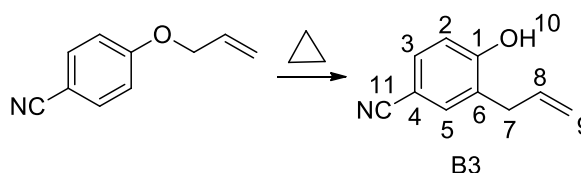
Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂.

Massa molar: 178,23 g/mol.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,56-6,51 (m, 2H, **H3** e **H5**); 6,10-5,92 (m, 1H, **H8**); 5,59 (s, 1H, **H10**); 5,12-5,00 (m, 2H, **H9**); 3,78 (s, 3H, **H11**); 3,37 (d, ³J=6,6 Hz, 2H, **H7**); 2,24 (s, 3H, **H12**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 146,3 (**C1**); 141,2 (**C6**); 135,0 (**C8**); 128,8 (**C4**); 125,6 (**C2**); 122,6 (**C3**); 115,4 (**C9**); 109,7 (**C5**); 56,0 (**C11**); 34,0 (**C7**); 21,2 (**C12**).

4.3.2.3 Preparo do 3-aliil-4-hidroxi-benzonitrila (**B3**)^[28]



Em um reator selado sob atmosfera de Ar foram adicionados 6,4 mmol do material de partida (1,0184 g) e aqueceu-se a 180 °C em banho de óleo por 48h. Ao final da reação foram adicionados 10 mL de hexano e 10 mL de acetato de etila e a mistura foi lavada 3 vezes com 15 mL de solução saturada de Na₂CO₃. A fase aquosa foi acidificada até pH=3 e extraída 3 vezes com 15 mL de solução hexano e AcOEt 50%. A fase aquosa foi seca com MgSO₄, filtrada, evaporada sob pressão reduzida e purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 9:1. Foi obtido 0,2269 g do produto (Rendimento: 22%).

Aspecto físico: Sólido branco

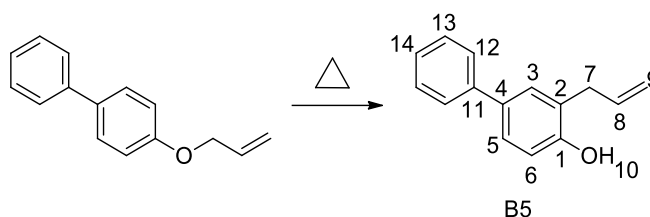
Fórmula molecular: C₁₀H₉NO.

Massa molar: 159,18 g/mol.

Faixa de fusão: (77-80) °C (Lit.: 83-84 °C [95])

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,48-7,39 (m, 2H, **H3** e **H5**); 6,92 (d, ³J=9,0 Hz, 1H, **H2**); 6,87 (s, 1H, **H10**); 6,05-5,90 (m, 1H, **H8**); 5,22-5,10 (m, 2H, **H9**); 3,41 (d, ³J=6,4 Hz, 2H, **H7**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,8 (**C1**); 135,2 (**C8**); 134,6 (**C3**); 132,5 (**C5**); 127,9 (**C6**); 119,7 (**C4**); 117,5 (**C9**); 116,5 (**C2**); 103,1 (**C11**); 34,2 (**C7**).

4.3.2.4 Preparo do 3-(2-propenil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (**B5**)^{[28], [85]}

Em um frasco reacional adicionaram-se 5 mmol do material de partida (1,05 g), que foi aquecida, aproximadamente, 180 °C em manta de aquecimento, sob atmosfera de Ar, durante 30 min. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 98:2. O sólido obtido foi recristalizado em hexano. Obteve-se 0,29 g do produto (Rendimento: 29%).

Aspecto físico: Sólido branco.

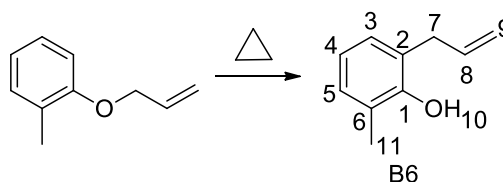
Fórmula molecular: C₁₅H₁₄O.

Massa molar: 210,27 g/mol.

Faixa de fusão: (71-73) °C (Lit.: 74-76 °C [85])

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,58-7,49 (m, 2H, **H3** e **H5**); 7,44-7,32 (m, 4H, **H13** e **H12**); 7,32-7,24 (m, 1H, **H14**); 6,86 (d, ³J=7,7 Hz; 1H, **H6**); 6,12-5,99 (m, 1H, **H8**); 5,24-5,14 (m, 2H, **H9**); 5,02 (s, 1H, **H10**); 3,46 (d, ³J=6,3 Hz, 2H, **H7**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 153,9 (**C1**); 141,1 (**C11**); 136,5 (**C8**); 134,4 (**C4**); 129,4 (**C14**); 128,9 (**C13**); 127,0 (**C12**); 126,9 (**C5**); 126,7 (**C3**); 125,8 (**C2**); 116,9 (**C9**); 116,4 (**C6**); 35,5 (**C7**).

4.3.2.5 Preparo do 2-metil-6-(2-propenil)-fenol (**B6**)^[28]

Em um frasco reacional foram adicionados 13 mmol do material de partida (1,95 g) e submeteu-se a, aproximadamente, 200 °C em manta de aquecimento por 2h30min sob atmosfera de Ar. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 7:3. Foi obtido 1,28 g do produto (Rendimento: 66%).

Aspecto físico: Óleo amarelo.

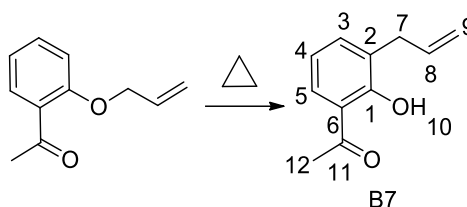
Fórmula molecular: C₁₀H₁₂O.

Massa molar: 148,20 g/mol.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,02 (d, ³J=7,5 Hz, 1H, **H3**); 6,95 (d, ³J=7,5 Hz, 1H, **H5**); 6,79 (t, ³J=7,5 Hz, 1H, **H4**); 6,09-5,95 (m, 1H, **H8**); 5,24-5,13 (m, 2H, **H9**); 4,94 (s, 1H, **H10**); 3,40 (d, ³J=5,9 Hz, 2H, **H7**); 2,24 (s, 3H, **H11**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 152,8 (**C1**); 136,8 (**C8**); 129,6 (**C5**); 128,3 (**C3**); 124,8 (**C6**); 124,4 (**C2**); 120,6 (**C4**); 116,8 (**C9**); 35,8 (**C7**); 16,0 (**C11**).

4.3.2.6 Preparo do 1-[2-hidroxi-3-(2-propenil)-fenil]-etanona (**B7**)^[96]



Em um frasco reacional foram adicionados 4 mmol do material de partida (0,6798 g) e esse composto foi aquecido a, aproximadamente, 200 °C em manta de aquecimento por 30 min sob atmosfera de Ar. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 95:5. Foi obtido 0,1326 g do produto (Rendimento: 20%).

Aspecto físico: Óleo amarelo.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₂O₂.

Massa molar: 176,21 g/mol.

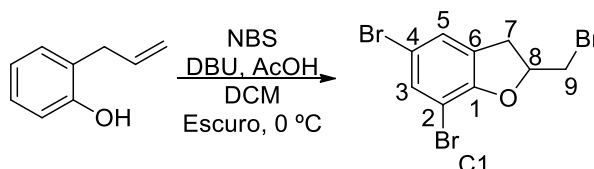
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12,60 (s, 1H, **H10**); 7,61 (dd, ⁴J=1,4 Hz, ³J= 8,1 Hz, **H3**); 7,35 (d, ³J=7,3 Hz, 1H, **H5**); 6,84 (t, ³J=7,7 Hz, 1H, **H4**); 6,07-5,93 (m, 1H, **H8**); 5,12-5,04 (m, 2H, **H9**); 3,42 (d, ³J=6,7 Hz, 2H, **H7**); 2,62 (s, 3H, **H12**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 205,0 (**C11**); 160,6 (**C1**); 136,7 (**C8**); 136,3 (**C5**); 129,6 (**C6**); 129,0 (**C3**); 119,5 (**C2**); 118,6 (**C4**); 116,2 (**C9**); 33,6 (**C7**); 26,9 (**C12**).

O composto 4-*tert*-butil-2-(2-propenil)-fenol já tinha sido preparado no laboratório e foi analisado por RMN de ¹H e RMN de ¹³C antes de ser utilizado na próxima etapa.

4.3.3 Preparo dos compostos ciclizados (Série C)

4.3.3.1 Preparo do 5,7-dibromo-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzofurano (C1) no método otimizado com diclorometano



Em um balão monotubulado sob banho de gelo, foram adicionados 0,25 mmol do substrato (0,0336 g), 2,5 mL de DCM, 125 μ L de ácido acético, 0,025 mmol de 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)unde-7-eno (DBU) (25 μ L de uma solução contendo 15 μ L de DBU e 85 μ L de solvente) e, por último, 0,825 mmol de NBS (0,1485 g). A reação foi mantida sob agitação magnética durante 3h e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano. Foi obtido 0,0655 g do produto (Rendimento: 71%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₉H₇Br₃O.

Massa molar: 370,86 g/mol.

Faixa de fusão: 71-72 °C

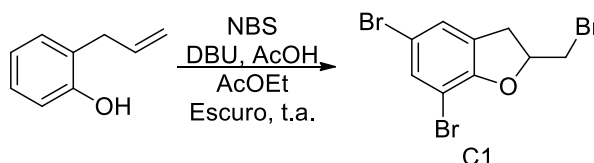
APCI/MS (m/z): Esperado = 369,8027 [M]⁺; observado: 369,8029.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,44-7,40 (m, 1H, H₅); 7,23-7,19 (m, 1H, H₃); 5,16-5,05 (m, 1H, H₈); 3,65 (dd, ³J=4,2 Hz, ²J=10,5 Hz, 1H, H₉); 3,51 (m, 2H, H_{9'} e H₇); 3,25 (dd, ³J=6,5 Hz, ²J=16,5 Hz, 1H, H_{7'}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 156,1 (C₁); 133,7 (C₅); 129,1 (C₆); 127,2 (C₃); 113,4 (C₂); 103,4 (C₄); 82,0 (C₈); 35,4 (C₉); 34,0 (C₇).

4.3.3.2 Otimização da reação com outros solventes

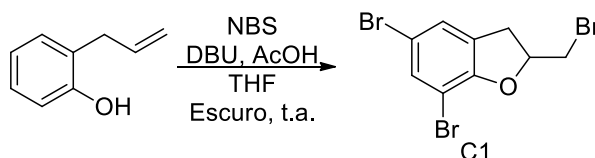
4.3.3.2.1 Reação de C1 em Acetato de etila



Em um frasco reacional foram adicionados 0,5 mmol de substrato (0,0667 g), 0,25 mmol de undecano (53 μ L), 2,5 mL de acetato de etila, 250 μ L de ácido acético, 0,05 mmol de DBU (25 μ L de solução contendo 15 μ L de DBU e 85 μ L de solvente) e 1,65 mmol de NBS (0,2937 g). A mistura foi mantida no escuro e à temperatura ambiente sob agitação magnética por 30 minutos e depois analisada no cromatógrafo à gás. A relação de áreas analito/padrão interno comparada a uma curva de calibração indicou rendimento de 36%.

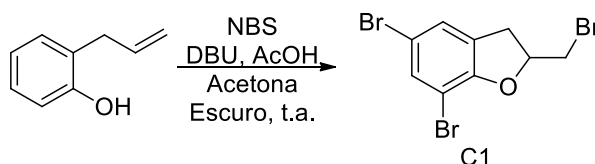
Preparo de amostra: foram adicionados na reação 280 μ L de solução de Na_2SO_3 2 mol/L e 2,5 mL de acetato de etila. A solução foi extraída e a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e injetada no CG.

4.3.3.2 Reação de C1 em Tetraidrofurano (THF)



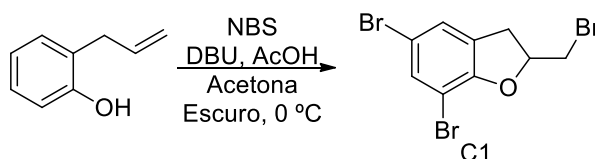
Foram realizados os mesmos procedimentos do item 5.3.3.2.1 e obteve-se o produto com rendimento de 28%.

4.3.3.2.3 Reação de C1 em acetona



Foram realizados os mesmos procedimentos do item 5.3.3.2.1 e obteve-se o produto com rendimento de 83%.

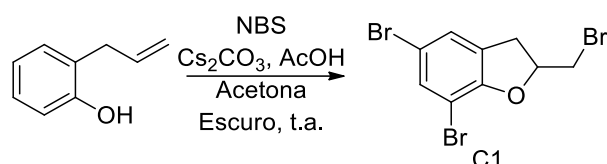
4.3.3.3 Reação de C1 em acetona



Em um balão monotubulado, sob banho de gelo, foram adicionados 0,5 mmol do substrato (0,0671 g), 5,0 mL de acetona, 250 μL de ácido acético, 0,05 mmol de DBU (25 μL de solução contendo 30 μL de DBU em 70 μL de solvente) e, por último, 1,65 mmol de NBS (0,2937 g). A reação foi mantida sob agitação magnética durante 3h e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano. Foi obtido 0,1414 g do produto (Rendimento: 76%).

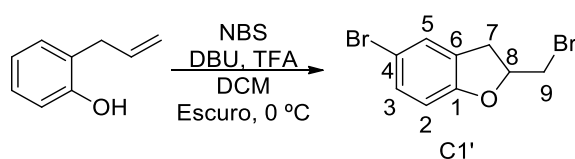
4.3.3.4 Estudo do mecanismo da reação – testes com outros catalisadores

4.3.3.4.1 Reação de C1 utilizando Cs_2CO_3 como base



Em um balão monotubulado, sob agitação magnética e no escuro, foram adicionados 0,25 mmol de substrato (0,0336 g), 125 μL de ácido acético, 2,5 mL de DCM, 0,025 mmol de carbonato de céσιο (0,010 g) e 0,825 mmol de NBS (0,1485 g). A reação foi mantida em banho de gelo por 4h e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano. Foi obtido 0,0397 g de produto (Rendimento: 43%).

4.3.3.4.2 Reação de C1 utilizando CF_3COOH como ácido



Em um balão monotubulado, sob banho de gelo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol de substrato (0,0336 g), 2,5 mL de DCM, 125 μL de ácido trifluoracético (TFA), 0,025 mmol de DBU (25 μL de solução contendo 15 μL de DBU e 85 μL de solvente) e 0,825 mmol de NBS (0,1485 g). A reação foi mantida no escuro durante 4 h e depois purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano. Foi obtido 0,0320 g de produto (Rendimento: 44%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₉H₈Br₂O.

Massa molar: 291,97 g/mol.

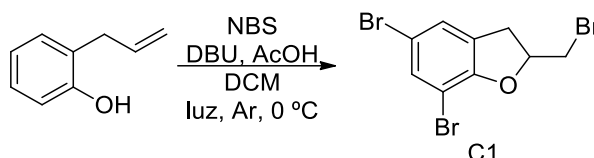
Faixa de fusão: 54-59 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 289,8942 [M]⁺; observado: 289,8942.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,29-7,27 (m, 1H, **H5**); 7,24-7,20 (m, 1H, **H3**); 6,67 (d, ³J=8,4 Hz, 1H, **H2**); 5,07-4,98 (m, 1H, **H8**); 3,59 (dd, ³J=4,9 Hz, ²J=10,5 Hz, 1H, **H9**); 3,51 (dd, ³J=6,7 Hz, ²J=10,5 Hz, 1H, **H9'**); 3,38 (dd, ³J=9,3 Hz, ²J=16,2 Hz, 1H, **H7**); 3,13 (dd, ³J=6,6 Hz, ²J=16,2 Hz, 1H, **H7'**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158,5 (**C1**); 131,3 (**C3**); 128,4 (**C4**); 128,2 (**C5**); 112,9 (**C6**); 111,2 (**C2**); 81,9 (**C8**); 34,5 (**C9**); 34,5 (**C7**).

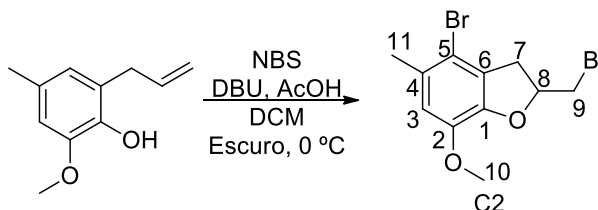
4.3.3.5 Reação de C1 na luz e ausência de O₂



Em um frasco reacional em banho de gelo foram adicionados 0,5 mmol de substrato (0,0677 g), 5,0 mL de DCM, 250 μL de ácido acético, 0,025 mmol de DBU (25 μL de solução contendo 30 μL de DBU em 70 μL) e 1,65 mmol de NBS (0,2937 g). A mistura foi mantida sob agitação magnética e borbulhamento de Ar durante 4h e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano. Foi obtidos 0,1255 g de produto (Rendimento: 68%).

4.3.4 Ampliação do escopo da série C

4.3.4.1 Preparo do 4-bromo-2-(bromometil)-7-metóxi-5-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**C2**)



Em um balão monotubulado no escuro, sob agitação magnética e banho de gelo foram adicionados 0,25 mmol do substrato (0,0445 g), 2,5 mL de DCM, 125 μ L de ácido acético, 0,025 mmol de DBU (25 μ L de solução contendo 15 μ L de DBU em 85 μ L de solvente) e 0,825 mmol de NBS (0,1480g). A mistura foi mantida por 15 minutos e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 98:2. Foram obtidos 0,052 g do produto (Rendimento: 30%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₂Br₂O₂.

Massa molar: 336,02 g/mol.

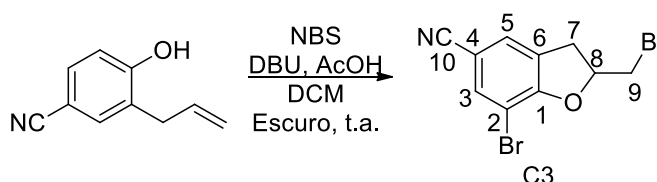
Faixa de fusão: 69-71 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 256,0093 [M]⁺; observado = 256,0092.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6,65 (s, 1H, **H3**); 5,13-5,03 (m, 1H, **H8**); 3,84 (s, 3H, **H10**); 3,65 (dd, ²J=10,6 Hz, ³J=4,4 Hz, 1H, **H9**); 3,54 (dd, ²J=10,6 Hz, ³J=7,5 Hz, 1H, **H9'**); 3,39 (dd, ²J=16,5 Hz, ³J=9,3 Hz, 1H, **H7**); 3,17 (dd, ²J=16,5 Hz, ³J=6,7 Hz, 1H, **H7'**); 2,32 (s, 3H, **H11**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 145,8 (**C1**); 143,2 (**C2**); 130,5 (**C5**); 128,2 (**C4**); 114,2 (**C3**); 111,8 (**C6**); 81,7 (**C8**); 56,5 (**C10**); 37,5 (**C9**); 34,4 (**C7**); 22, 3 (**C11**).

4.3.4.2 Preparo do 7-bromo-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonitrila (**C3**)



Em um balão monotubulado no escuro, sob agitação magnética, foram adicionados 0,5 mmol do substrato (0,0790 g), 5,0 mL de DCM, 250 μ L de ácido acético, 0,05 mmol de DBU (25 μ L de solução contendo 30 μ L de DBU em 70 μ L de solvente) e 1,65 mmol de NBS (0,2937 g). A mistura foi mantida por 24h e, em seguida, purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 9:1. O composto obtido foi recristalizado em hexano. Foi obtido 0,1076 g do produto (Rendimento: 68%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₀H₇Br₂NO.

Massa molar: 316,98 g/mol.

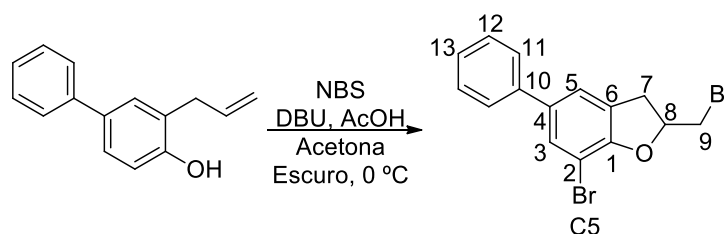
Faixa de fusão: 88-91 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 316,8869 [M]⁺; observado = 316,8867.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,66-7,58 (m, 1H, **H5**); 7,43-7,35 (m, 1H, **H3**); 5,29-5,14 (m, 1H, **H8**); 3,67 (dd, ²J=10,9 Hz, ³J= 4,1 Hz, 1H, **H9**); 3,61 (dd, ²J=10,9 Hz, ³J=6,7 Hz, 1H, **H9'**); 3,54 (dd, ²J=16,6 Hz, ³J=9,5 Hz, 1H, **H7**); 3,31 (dd, ²J=16,6 Hz, ³J=6,5 Hz, 1H, **H7'**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 160,6 (**C1**); 136,3 (**C5**); 128,7 (**C6**); 127,9 (**C3**); 118,1 (**C4**); 105,9 (**C2**); 103,3 (**C10**); 82,6 (**C8**); 34,9 (**C9**); 33,9 (**C7**).

4.3.4.3 Preparo do 7-bromo-2-(bromometil)-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurano (**C5**)



Em um balão monotubulado no escuro, sob agitação magnética e banho de gelo, foram adicionados 0,5 mmol de substrato (0,100 g), 250 μL de ácido acético, 2,5 mL de acetona, 0,05 mmol de DBU (250 μL de solução contendo 15 μL de DBU em 500 μL de solvente) e 1,65 mmol de NBS (0,2937 g). Após 3h de reação, a mistura purificada por coluna cromatográfica eluída com hexano e AcOEt 95:5. Foi obtido 0,0833 g do produto (Rendimento: 45%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂Br₂O.

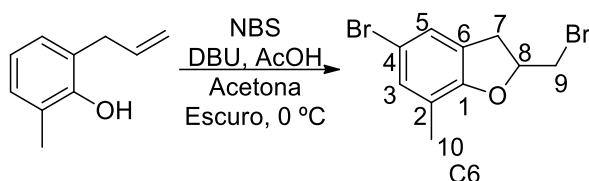
Massa molar: 368,06 g/mol.

Faixa de fusão: 87-89 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 367,9234 [M]⁺; observado: 367,9241.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,53-7,45 (m, 3H, **H5** e **H11**); 7,44-7,37 (m, 2H, **H12**); 7,34-7,28 (m, 2H, **H3** e **H13**); 5,19-5,08 (m, 1H, **H8**); 3,69 (dd, ³J=4,3 Hz, ²J=10,4 Hz, 1H, **H9**); 3,60-3,48 (m, 2H, **H9'** e **H7**); 3,30 (dd, ³J=6,4 Hz, ²J=16,0 Hz, 1H, **H7'**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 156,2 (**C1**); 140,0 (**C10**); 136,5 (**C4**); 130,4 (**C13**); 129,0 (**C12**); 127,8 (**C6**); 127,4 (**C5**); 127,0 (**C11**); 123,1 (**C3**); 102,9 (**C2**); 82,0 (**C8**); 35,6 (**C9**); 34,2 (**C7**).

4.3.4.4 Preparo do 5-bromo-2-(bromometil)-7-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**C6**)

Em um balão monotubulado no escuro, sob agitação magnética e banho de gelo, foram adicionados 1 mmol de substrato (0,1482 g), 500 μ L de ácido acético, 5 mL de acetona, 15 μ L de DBU e 3,3 mmol de NBS (0,5873 g). Após 3h de reação a mistura foi purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano e ACOEt 98:2. Foi obtido 0,2516 g do produto (Rendimento: 82%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₀H₁₀Br₂O.

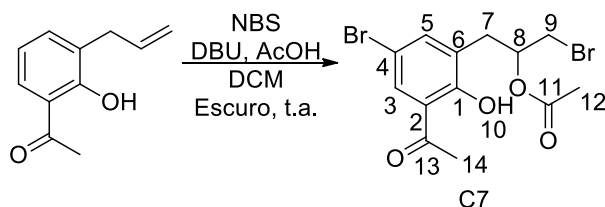
Massa molar: 305,99 g/mol.

Faixa de fusão: 46-49 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 305,9078 [M]⁺; observado: 305,9087.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,10 (s, 1H, **H5**); 7,06 (s, 1H, **H3**); 5,03-4,94 (m, 1H, **H8**); 3,59 (dd, ³J=4,7 Hz, ²J=10,4 Hz, 1H, **H9**); 3,48 (dd, ³J=7,1 Hz, ²J=10,4 Hz, 1H, **H9'**); 3,36 (dd, ³J=9,2 Hz, ²J=16,1 Hz, 1H, **H7**); 3,11 (dd, ³J=6,5 Hz, ²J=16,1 Hz, 1H, **H7'**); 2,16 (s, 3H, **H10**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 157,0 (**C1**); 132,2 (**C3**); 127,3 (**C6**); 125,4 (**C5**); 121,6 (**C2**); 112,6 (**C4**); 81,4 (**C8**); 34,8 (**C9**); 34,6 (**C7**); 15,2 (**C10**).

4.3.4.5 Preparo do 1-(3-acetil-2-hidroxifenil)-3-bromopropan-2-il acetato (**C7**)

Em um balão monotubulado no escuro, sob banho de gelo e agitação magnética foram adicionados 0,25 mmol de substrato (0,0440 g), 2,5 mL de DCM, 125 μ L de ácido acético, 0,025 mmol de DBU (25 μ L de solução contendo 15 μ L de DBU em 100 μ L de

solvente) e 0,825 mmol de NBS (0,1485 g). Após 6h a reação foi filtrada em silica, eluída com hexano e depois o produto foi recristalizado em hexano. Foi obtido 0,010 g do produto (Rendimento: 10%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₅BrO₄.

Massa molar: 315,16 g/mol.

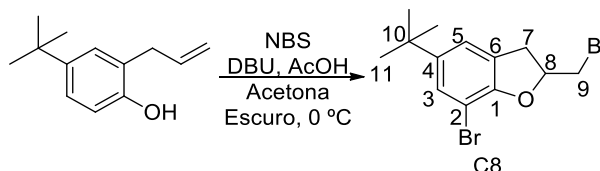
Faixa de fusão: 87-93 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 313,0070 [M-H]⁺; observado = 313,0078.

RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ: 12,57 (s, 1H, **H10**); 7,76 (d, ⁴J=2,3 Hz, 1H, **H5**); 7,50 (d, ⁴J=2,2 Hz, 1H, **H3**); 5,38-5,20 (m, 1H, **H8**); 3,59 (dd, ²J=10,9 Hz; ³J=4,2 Hz, 1H, **H9**); 3,42 (dd, ²J=10,9 Hz, ³J=5,4 Hz, 1H, **H9'**); 3,13 (dd, ²J=13,7 Hz, ³J=5,8 Hz, 1H, **H7**); 2,92 (dd, ²J=13,7 Hz, ³J=7,4 Hz, 1H, **H7'**); 2,62 (s, 3H, **H14**); 2,04 (s, 3H, **H12**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ: 204,0 (**C13**); 170,4 (**C11**); 160,0 (**C1**); 140,5 (**C5**); 132,2 (**C3**); 128,4 (**C6**); 120,9 (**C2**); 110,3 (**C4**); 71,3 (**C8**); 34,2 (**C9**); 33,0 (**C7**); 27,1 (**C14**); 21,2 (**C12**).

4.3.4.6 Preparo do 7-bromo-2-(bromometil)-5-(terc-butil)-2,3-dihidrobenzofurano (**C8**)



Em um balão monotubulado no escuro, sob banho de gelo e agitação magnética, foram adicionados 1,0 mmol do substrato (0,1906 g), 500 μL de ácido acético, 5,0 mL de acetona, 15 μL de DBU e 3,3 mmol de NBS (0,5873 g). Após 3h a mistura foi purificada por coluna cromatográfica, eluída com hexano e AcOEt 95:5, obtendo 0,2890 g de composto (Rendimento: 83%).

Aspecto físico: Óleo amarelo.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₆Br₂O.

Massa molar: 348,07 g/mol.

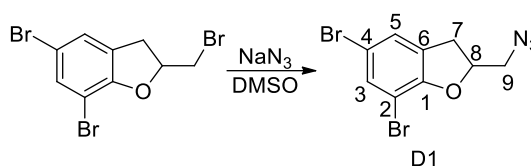
APCI/MS (m/z): Esperado = 347,9547 [M]⁺; observado:347,9562.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,28-7,26 (m, 1H, **H3**); 7,14-7,10 (m, 1H, **H5**); 5,11-5,01 (m, 1H, **H8**); 3,66 (dd, $^2J=10,4$ Hz, $^3J=4,4$ Hz, 1H, **H9**); 3,48 (m, 2H, **H9'** e **H7**); 3,23 (dd, $^3J=16,0$ Hz, $^2J=6,4$ Hz, 1H, **H7'**); 1,27 (s, 9H, **H11**).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 154,4 (**C1**); 146,2 (**C4**); 128,4 (**C3**); 126,9 (**C6**); 121,4 (**C5**); 102,0 (**C2**); 81,7 (**C8**); 35,7 (**C9**); 34,7 (**C10**); 34,2 (**C7**); 31,8 (**C11**).

4.3.5 Preparo dos derivados de C1

4.3.5.1 Preparo de 2-(azidometil)-5,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofurano (**D1**)



Em um balão monotubulado adicionaram-se 0,25 mmol de substrato (0,0928 g), 0,375 mmol de azida de sódio (0,0244 g) e 2,0 mL de DMSO anidro. A reação foi mantida sob agitação magnética à 30 °C durante 4 dias. Após esse tempo, extraiu-se com diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Foi obtido 0,0626 g de produto (Rendimento: 76%).

Aspecto físico: Sólido branco.

Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$.

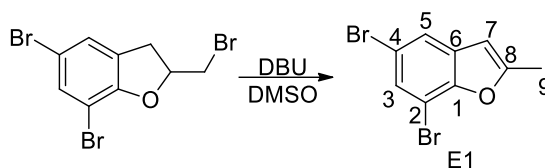
Massa molar: 332,98 g/mol.

Faixa de fusão: 63-64 °C.

APCI/MS (m/z): Esperado = 305,8947 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$; observado = 305,8940.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,45-7,39 (m, 1H, **H5**); 7,24-7,18 (m, 1H, **H3**); 5,11-5,02 (m, 1H, **H8**); 3,60 (dd, $^3J=4,1$ Hz; $^2J=13,2$ Hz, 1H, **H9**); 3,44 (dds, $^3J=5,4$ Hz; $^2J=13,2$; $^3J=9,6$ Hz; $^2J=16,1$ Hz, 2H, **H9'** e **H7**); 3,15 (dd, $^3J=6,7$ Hz, $^2J=16,1$ Hz, 1H, **H7'**).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 156,0 (**C1**); 133,7 (**C5**); 129,3 (**C6**); 127,1 (**C3**); 113,1 (**C2**); 103,5 (**C4**); 82,2 (**C8**); 54,2 (**C9**); 33,5 (**C7**).

4.3.5.2 Preparo do 5,7-dibromo-2-metilbenzofurano (**E1**)

Em um balão monotubulado foram adicionados 0,25 mmol de substrato (0,0927 g), 0,3 mmol de DBU (45 μ L) e 2,0 mL de acetonitrila. A reação foi mantida por 48h sob agitação magnética e aquecimento à 60 °C. Em seguida, evaporou-se o solvente, adicionaram-se 5 mL de DCM e extraiu com água destilada (3x10,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Foi obtido 0,3769 g de produto (Rendimento: 51%).

Aspecto físico: Sólido laranja claro.

Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$.

Massa molar: 289,9513 g/mol.

Faixa de fusão: 88-90 °C

APCI/MS (m/z): Esperado = 290,8838 $[\text{M}+\text{H}]^+$; observado = 290,8838.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,52 (d, $^4J=1,8$ Hz, 1H, **H5**); 7,48 (d, $^4J=1,8$ Hz, 1H, **H3**); 6,38 (m, 1H, **H7**); 2,49 (m, 3H, **H9**).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 158,2 (**C1**); 151,2 (**C8**); 132,0 (**C6**); 128,6 (**C5**); 122,3 (**C3**); 115,8 (**C2**); 104,3 (**C4**); 103,3 (**C7**); 14,4 (**C9**).

5 CONCLUSÕES

A rota sintética proposta foi eficiente para obter os materiais de partida necessários para as reações inicialmente propostas e os produtos finais desejados.

Os alil-fenil-éteres da série A foram obtidos com rendimentos razoáveis através de reações de S_N2 , utilizando o fenol correspondente e brometo de alila em meio básico de K_2CO_3 em acetona.

Os rearranjos de Claisen (série B), apesar das dificuldades encontradas, foram eficientes para obter os 2-alil-fenóis necessários. Os baixos rendimentos foram associados à baixa resistência dos compostos orgânicos à temperaturas superiores a 150 °C em alguns casos e a presença de gás O_2 no meio reacional. A síntese dos mesmos utilizando o reator de inox sem solvente foi o sistema mais eficiente para obtê-los.

Uma melhor condição para a síntese de 2,3-dihidrobenzofuranos bromados (série C) foi encontrada, utilizando o 2-alil-fenol correspondente, NBS como fonte de Br eletrofílico e AcOH e DBU como catalisadores. O meio reacional utilizando acetona como solvente – que é menos tóxica para manipulação e para o meio ambiente – foi eficiente apenas para anéis aromáticos substituídos com grupos alquil. Para anéis substituídos com grupos funcionais mais elaborados a reação funcionou melhor com o método encontrado anteriormente pelo grupo, que ao invés de acetona é utilizado DCM como solvente.

Como vantagens desse meio reacional em relação à literatura, pode-se citar a maior acessibilidade aos catalisadores utilizados e menor custo dos mesmos em relação aos metálicos já reportados^{[2], [25], [27]}. Além disso, a formação de uma molécula bromada ao invés de iodada promove maior estabilidade no produto formado^[25].

Através desse método, foram obtidos 7 derivados de 2,3-DHBF e 1 derivado de 2-alil-fenol inéditos na literatura, todos caracterizados por faixa de fusão, RMN de 1H , RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução.

Pelo estudo da reação, acredita-se que ela se passa por um mecanismo iônico e que o agente halogenante é o AcOBr. Essa espécie seria formada pelo ataque do íon acetato à NBS, resultando em um eletrófilo forte já reportado na literatura. Além disso, sabe-se que a primeira etapa da reação é a halogenação do anel aromático e só em seguida é formado o íon bromônio no alceno, seguido do ataque intramolecular da hidroxila para a ciclização, formando o anel de 5 membros vicinal ao benzeno.

Pela formação de produtos com uma ligação Csp³-Br é possível funcionalizar os compostos através de reações simples para obtenção de produtos com maior valor agregado. Para exemplificar, foram obtidos 2 compostos derivatizados – uma azida e um benzofurano – ambos inéditos na literatura, que também foram caracterizados pela faixa de fusão, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas de alta resolução. Esses compostos podem ser utilizados para síntese de fármacos já existentes ou de moléculas com potencial atividade farmacológica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] S. Di Micco *et al.*, “2,3-Dihydrobenzofuran privileged structures as new bioinspired lead compounds for the design of mPGES-1 inhibitors,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 24, no. 4, pp. 820–826, 2016.
- [2] Z. Chen, M. Pitchakuntla, and Y. Jia, “Synthetic approaches to natural products containing 2,3-dihydrobenzofuran skeleton,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 36, no. 4, pp. 666–690, 2019.
- [3] N. T. Patil and Y. Yamamoto, “Coinage Metal-Assisted Synthesis of Heterocycles,” *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 8, pp. 3395–3442, 2008.
- [4] M. Asif, “A Mini Review: Biological Significances of Nitrogen Hetero Atom Containing Heterocyclic Compounds,” *Int. J. Bioorganic Chem.*, vol. 2, no. 3, pp. 146–152, 2017.
- [5] I. S. Abd-Elazem, H. S. Chen, R. B. Bates, and R. C. C. Huang, “Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza*,” *Antiviral Res.*, vol. 55, no. 1, pp. 91–106, 2002.
- [6] L. G. de Castro Oliveira *et al.*, “In Vitro Effects of the Neolignan 2,3-Dihydrobenzofuran Against *Leishmania Amazonensis*,” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 120, no. 1, pp. 52–58, 2017.
- [7] N. Yamaji *et al.*, “Structural determination of two active compounds that bind to the muscarinic M3 receptor in beer,” *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 31, no. SUPPL. 1, pp. 9–14, 2007.
- [8] Z. Ali *et al.*, “Phenolic constituents of *Gnetum klossii*,” *J. Nat. Prod.*, vol. 66, no. 4, pp. 558–560, 2003.
- [9] L. Baumgartner *et al.*, “Lignan derivatives from *Krameria lappacea* roots inhibit acute inflammation in vivo and pro-inflammatory mediators in vitro,” *J. Nat. Prod.*, vol. 74, no. 8, pp. 1779–1786, 2011.
- [10] C. D. C. Yunck, G. L. Pessini, B. Prado, D. Filho, and C. V. Nakamura, “Antifungal activity of the extracts and neolignans from *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C.DC.) Yunck,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 16, no. 6, pp. 1130–1133, 2005.
- [11] C. Dc, D. Aparício, and G. Cortez, “Antibacterial Activity of Extracts and Neolignans from *Piper*,” *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio Janeiro*, vol. 98, no. December, pp. 1115–1120, 2003.
- [12] N. Beldjoudi *et al.*, “Flavonoids from *Dalbergia louvelii* and Their Antiplasmodial

- Activity,” *J. Nat. Prod.*, vol. 66, no. 11, pp. 1447–1450, 2003.
- [13] C. H. Chen, C. Y. Shaw, C. C. Chen, and Y. C. Tsai, “2,3,4-Trimethyl-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrobenzofuran, a novel antioxidant, from *Penicillium citrinum* F5,” *J. Nat. Prod.*, vol. 65, no. 5, pp. 740–741, 2002.
- [14] L. Pieters *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization,” *J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 26, pp. 5475–5481, 1999.
- [15] K. Kataoka, T. Shiota, T. Takeyasu, T. Minoshima, K. Watanabe, and H. Tanaka, “Potent Inhibitors of Acyl-CoA : Cholesterol Acyltransferase . 2 . Structure - Activity Relationships of Novel N - (2 , 2-Dimethyl-2 , 3-dihydrobenzofuran-7-yl) amides,” *J. Med. Chem.*, vol. 39, no. 8, pp. 1262–1270, 1996.
- [16] R. L. Metcalf *et al.*, “Metabolism of 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuranyl-7 N-Methylcarbamate (Furadan) in Plants, Insects, and Mammals,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 16, no. 2, pp. 300–311, 1968.
- [17] M. Saleeb, S. Mojica, A. U. Eriksson, C. D. Andersson, Å. Gylfe, and M. Elofsson, “Natural product inspired library synthesis - Identification of 2,3-diarylbenzofuran and 2,3-dihydrobenzofuran based inhibitors of *Chlamydia trachomatis*,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 143, pp. 1077–1089, 2018.
- [18] H. Zhang, E. M. Ferreira, and B. M. Stoltz, “Direct oxidative heck cyclizations: Intramolecular Fujiwara-Moritani arylations for the synthesis of functionalized benzofurans and dihydrobenzofurans,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 43, no. 45, pp. 6144–6148, 2004.
- [19] S. Apers *et al.*, “Antiangiogenic activity of synthetic dihydrobenzofuran lignans,” *J. Nat. Prod.*, vol. 65, no. 5, pp. 718–720, 2002.
- [20] O. Niemeier and L. Straver, “Asymmetric Organocatalytic Synthesis of cis -Substituted Dihydrobenzofuranols via Intramolecular Aldol Reactions,” *Synlett.*, no. 20, pp. 3–6, 2006.
- [21] S. Malik, U. K. Nadir, and P. S. Pandey, “Reactions of 2-hydroxyaryl- a , b -unsaturated ketones with dimethylsulfonium carbonylmethylides: a new and facile diastereoselective synthesis,” *Tetrahedron*, vol. 65, no. 19, pp. 3918–3924, 2009.
- [22] M. Szlosek-pinaud and P. Diaz, “Efficient synthetic approach to heterocycles possessing the diverse palladium-catalyzed tandem reactions,” *Tetrahedron*, vol. 63, pp. 3340–3349, 2007.
- [23] T. Ohmura, S. Kusaka, T. Torigoe, and M. Suginome, “Iridium-Catalyzed C(sp³)-H

- Addition of Methyl Ethers across Intramolecular Carbon–Carbon Double Bonds Giving 2,3-Dihydrobenzofurans,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 361, no. 19, pp. 4448–4453, 2019.
- [24] D. A. Vargas, R. L. Khade, Y. Zhang, and R. Fasan, “Biocatalytic Strategy for Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofuran-Based Tricyclic Scaffolds,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 58, no. 30, pp. 10148–10152, 2019.
- [25] M. Fousteris, C. Chevrin, J. Le Bras, and J. Muzart, “Water-promoted iodocyclisation of 2-allylphenols,” *Green Chem.*, vol. 8, no. 6, pp. 522–523, 2006.
- [26] X. Zhu, G. Li, F. Xu, Y. Zhang, M. Xue, and Q. Shen, “Investigation and mechanistic study into intramolecular hydroalkoxylation of unactivated alkenols catalyzed by cationic lanthanide complexes,” *Tetrahedron*, vol. 73, no. 11, pp. 1451–1458, 2017.
- [27] V. A. Mahajan, P. D. Shinde, A. S. Gajare, M. Karthikeyan, and R. D. Wakharkar, “EPZ-10 catalyzed regioselective transformation of alkenes into β -iodo ethers, iodohydrins and 2-iodomethyl-2,3-dihydrobenzofurans,” *Green Chem.*, vol. 4, no. 4, pp. 325–327, 2002.
- [28] J. Schlüter, M. Blazejak, and L. Hintermann, “Aluminum-catalyzed hydroalkoxylation at elevated temperatures: Fast and simple access to coumarans and other oxygen heterocycles,” *ChemCatChem*, vol. 5, no. 11, pp. 3309–3315, 2013.
- [29] M. R. Patel *et al.*, “Discovery and structure-activity relationship of novel 2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamide and 2,3-dihydrobenzofuran-3(2H)-one-7-carboxamide derivatives as poly(ADP-ribose)polymerase-1 Inhibitors,” *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 13, pp. 5579–5601, 2014.
- [30] W. Chen *et al.*, “Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between dihydrobenzofuran and imidazole,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 9, no. 11, pp. 4250–4255, 2011.
- [31] J. T. Hutt and J. P. Wolfe, “Synthesis of 2,3-dihydrobenzofurans: Via the palladium catalyzed hydroalkoxylation of 2-allylphenols,” *Org. Chem. Front.*, vol. 3, no. 10, pp. 1314–1318, 2016.
- [32] G. W. Gribble, “Naturally Occurring Organohalogen Compounds,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 31, no. 3, pp. 141–152, 1998.
- [33] R. Borchers, F. L. E. Guern, and H. Shinohara, “Volcanogenic Halocarbons,” *Environmental Sci. Technol.*, vol. 34, no. 6, pp. 4–6, 2000.
- [34] B. V. Isidorov, V. A.; Zenkevich, I. G.; Ioffe, “Volatile Organic Compounds in Solfataric Gases,” *J. Atmos. Chem.*, vol. 10, pp. 329–340, 1990.
- [35] M. A. X. M. Häggblom and I. D. Bossert, “Chapter 1 HALOGENATED ORGANIC

- COMPOUNDS - A GLOBAL PERSPECTIVE,” pp. 3–29, 2003.
- [36] G. W. Gribble, “The diversity of naturally produced organohalogens,” *Chemosphere*, vol. 52, no. 2, pp. 289–297, 2003.
- [37] D. B. Harper, D. O. Hagan, S. Laboratories, and S. Road, “The Fluorinated Natural Products,” *Nat. Prod. Rep.*, pp. 123–133, 1994.
- [38] H. Miles, U. Kokpol, and J. Clardy, “Agrochemical activity and isolation,” *J. Nat. Prod.*, vol. 56, no. 9, pp. 1590–1593, 1993.
- [39] T. B. Ahmad *et al.*, “Anti-inflammatory activity and structure-activity relationships of brominated indoles from a marine mollusc,” *Mar. Drugs*, vol. 15, no. 5, 2017.
- [40] S. García-Davis *et al.*, “Anti-acanthamoeba activity of brominated sesquiterpenes from *laurencia johnstonii*,” *Mar. Drugs*, vol. 16, no. 11, pp. 1–12, 2018.
- [41] I. Knight, “The development and applications of sucralose, a new high-intensity sweetener,” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 72, no. 4, pp. 435–439, 1994.
- [42] G. W. Gribble, “Natural organohalogens: A new frontier for medicinal agents?,” *J. Chem. Educ.*, vol. 81, no. 10, pp. 1441–1449, 2004.
- [43] K. E. A. Pedersen, M.; Collen, J.; Abrahamsson, “Production of halocarbons from seaweeds: an oxidative stress reaction?,” *Sci. Mar.*, vol. 60, no. 1, pp. 257–263, 1996.
- [44] K. Abrahamsson, K. S. Choo, M. Pedersén, G. Johansson, and P. Snoeijs, “Effects of temperature on the production of hydrogen peroxide and volatile halocarbons by brackish-water algae,” *Phytochemistry*, vol. 64, no. 3, pp. 725–734, 2003.
- [45] A. Butler, “Mechanistic considerations of the vanadium haloperoxidases,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 187, no. 1, pp. 17–35, 1999.
- [46] A. Butler and M. Sandy, “Mechanistic considerations of halogenating enzymes,” *Nature*, vol. 460, pp. 848–854, 2009.
- [47] A. Butler and J. V. Walker, “Marine Haloperoxidases,” *Chem. Rev.*, vol. 93, no. 5, pp. 1937–1944, 1993.
- [48] G. J. Colpas, B. J. Hamstra, J. W. Kampf, and V. L. Pecoraro, “Functional Models for Vanadium Haloperoxidase: Reactivity and Mechanism of Halide Oxidation,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 14, pp. 3469–3478, 1996.
- [49] A. Butler and J. N. Carter-Franklin, “The role of vanadium bromoperoxidase in the biosynthesis of halogenated marine natural products,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 21, no. 1, pp. 180–188, 2004.
- [50] M. Morrison and G. R. Schonbaum, “Peroxidase-Catalyzed Halogenation,” *Annu. Rev. Biochem.*, pp. 861–888, 1976.

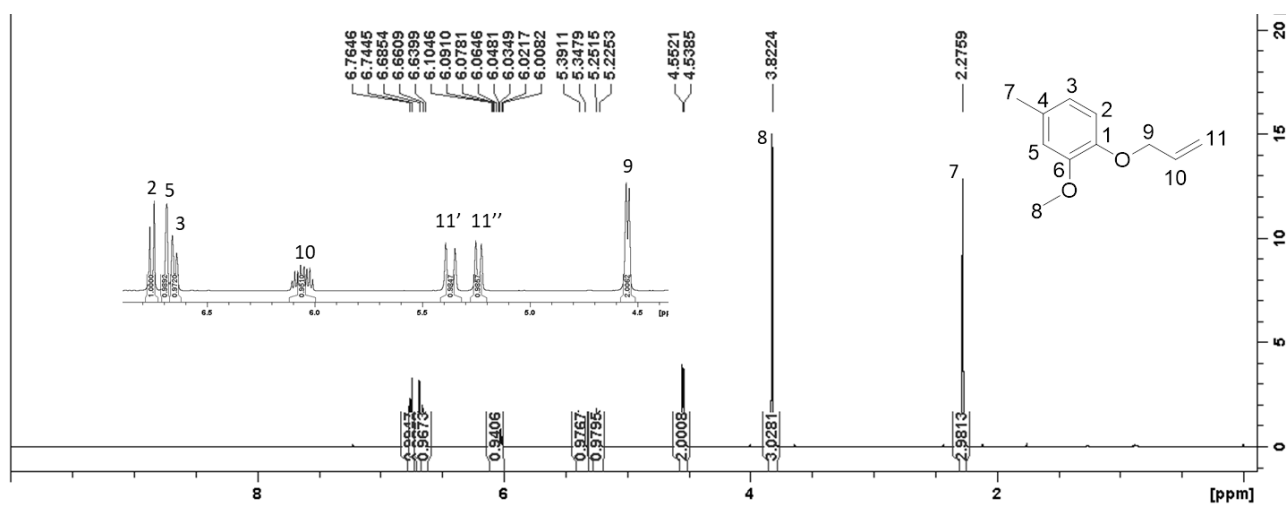
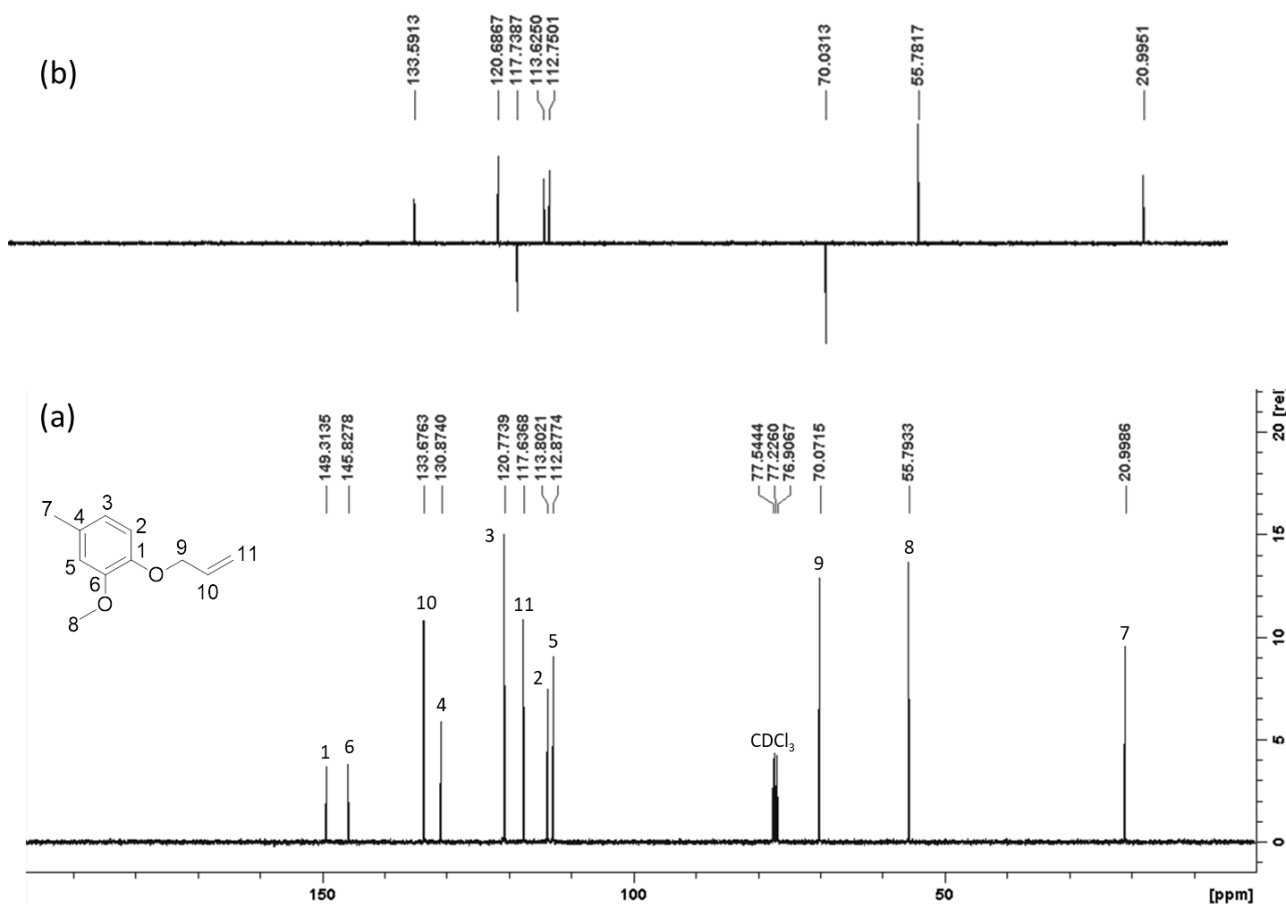
-
- [51] D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. G. Hamilton, and C. D. Murphy, "Biochemistry: biosynthesis of an organofluorine molecule.," *Nature*, vol. 416, no. 6878, p. 279, 2002.
- [52] J. Kaspersma, C. Doumen, S. Munro, and A. M. Prins, "Fire retardant mechanism of aliphatic bromine compounds in polystyrene and polypropylene," *Polym. Degrad. Stab.*, vol. 77, no. 2, pp. 325–331, 2002.
- [53] P. Chitranshi and G. Gamboa da Costa, "Simple and rapid quantification of brominated vegetable oil in commercial soft drinks by LC–MS," *Food Chem.*, vol. 213, pp. 567–570, 2016.
- [54] K. V. Thomas and S. Brooks, "The environmental fate and effects of antifouling paint biocides," *Biofouling*, vol. 26, no. 1, pp. 73–88, 2010.
- [55] I. Saikia, A. J. Borah, and P. Phukan, "Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 12, pp. 6837–7042, 2016.
- [56] A. Podgoršek, M. Zupan, and J. Iskra, "Oxidative halogenation with 'green' oxidants: Oxygen and hydrogen peroxide," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 48, no. 45, pp. 8424–8450, 2009.
- [57] J. V. Walker, M. Morey, H. Carlsson, A. Davidson, G. D. Stucky, and A. Butler, "Peroxidative halogenation catalyzed by transition-metal-ion-grafted mesoporous silicate materials," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, no. 29, pp. 6921–6922, 1997.
- [58] E. Badetti *et al.*, "Effective bromo and chloro peroxidation catalysed by tungsten(vi) amino triphenolate complexes," *Dalt. Trans.*, vol. 45, no. 37, pp. 14603–14608, 2016.
- [59] S. M. Bennett, Y. Tang, D. McMaster, F. V. Bright, and M. R. Detty, "A xerogel-sequestered selenoxide catalyst for brominations with hydrogen peroxide and sodium bromide in an aqueous environment," *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 17, pp. 6849–6852, 2008.
- [60] U. Bora *et al.*, "Regioselective bromination of organic substrates by tetrabutylammonium bromide promoted by V2O5-H2O2: An environmentally favorable synthetic protocol," *Org. Lett.*, vol. 2, no. 3, pp. 247–249, 2000.
- [61] N. S. Martins and E. E. Alberto, "under mild conditions †," *New J. Chem.*, vol. 42, no. Scheme 1, pp. 161–167, 2017.
- [62] F. Mendoza, R. Ruíz-Guerrero, C. Hernández-Fuentes, P. Molina, M. Norzagaray-Campos, and E. Reguera, "On the bromination of aromatics, alkenes and alkynes using alkylammonium bromide: Towards the mimic of bromoperoxidases reactivity,"

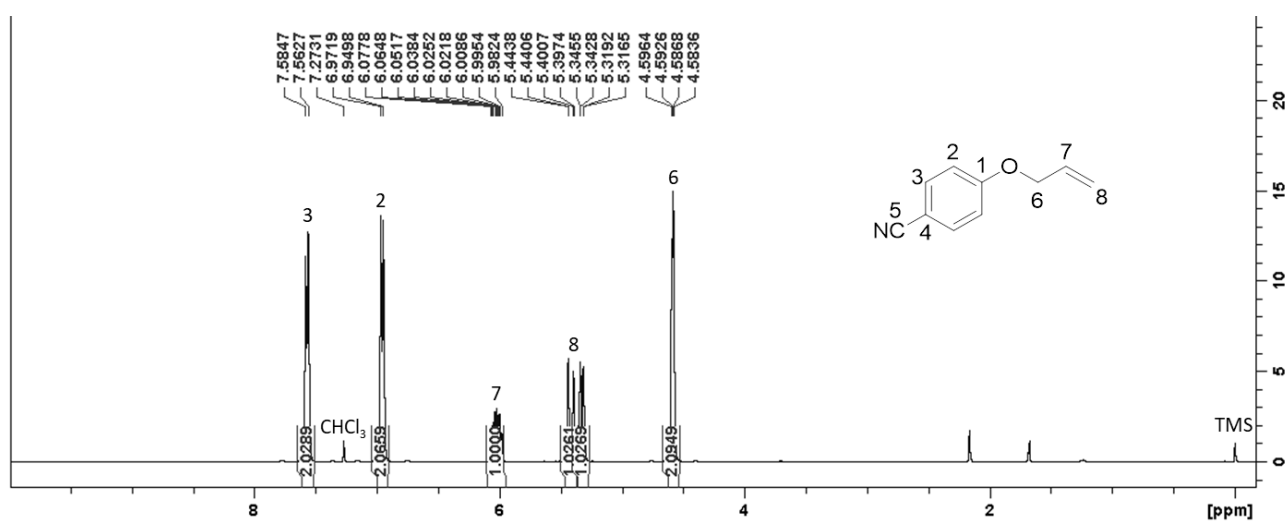
- Tetrahedron Lett.*, vol. 57, no. 50, pp. 5644–5648, 2016.
- [63] D. E. Higgs, M. I. Nelen, and M. R. Detty, “Iodination of Organic Substrates with Halide Salts and H₂O₂ Using an Organotelluride Catalyst,” *Org. Lett.*, vol. 3, no. 3, pp. 349–352, 2001.
- [64] M. Eissen and D. Lenoir, “Electrophilic bromination of alkenes: Environmental, health and safety aspects of new alternative methods,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 14, no. 32, pp. 9830–9841, 2008.
- [65] J. V. Rogers *et al.*, “An assessment of transcriptional changes in porcine skin exposed to bromine vapor,” *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, vol. 25, no. 4, pp. 252–262, 2011.
- [66] R. Jones, B. Wills, and C. Kang, “Chlorine gas: an evolving hazardous material threat and unconventional weapon.,” *West. J. Emerg. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 151–6, 2010.
- [67] H. Gottam and T. K. Vinod, “Versatile and iodine atom-economic Co-iodination of alkenes,” *J. Org. Chem.*, vol. 76, no. 3, pp. 974–977, 2011.
- [68] S. P. L. De Souza, F. M. Joaquim, and M. C. S. De Mattos, “N-Halossacarinas: Reagentes úteis (e alternativos) em síntese orgânica,” *Quim. Nova*, vol. 29, no. 5, pp. 1061–1064, 2006.
- [69] Y. Nishii *et al.*, “Triptycenyyl Sulfide : A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation using N-Halosuccinimides Triptycenyyl Sulfide : A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation using N -Halosuccinimides,” *J. Am. Chem. Soc.*, 2019.
- [70] F. Mo, J. M. Yan, D. Qiu, F. Li, Y. Zhang, and J. Wang, “Gold-catalyzed halogenation of aromatics by N-halosuccinimides,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 49, no. 11, pp. 2028–2032, 2010.
- [71] C. Cabrele and O. Reiser, “The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry,” *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 21, pp. 10109–10125, 2016.
- [72] D. Böse and S. E. Denmark, “Investigating the Enantiodetermining Step of a Chiral Lewis Base Catalyzed Bromocycloetherification of Privileged Alkenes,” *Synlett*, vol. 29, no. 4, pp. 433–439, 2018.
- [73] B. Das, K. Venkateswarlu, G. Mahender, and I. Mahender, “A simple and efficient method for α -bromination of carbonyl compounds using N-bromosuccinimide in the presence of silica-supported sodium hydrogen sulfate as a heterogeneous catalyst,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 46, no. 17, pp. 3041–3044, 2005.
- [74] W. Z. Yu, F. Chen, Y. A. Cheng, and Y. Y. Yeung, “Catalyst-free and metal-free electrophilic bromoamidation of unactivated olefins using the N-

- bromosuccinimide/sulfonamide Protocol,” *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 5, pp. 2815–2821, 2015.
- [75] S. E. Denmark, S. E. Denmark, W. E. Kuester, and M. T. Burk, “Catalytic , Asymmetric Halofunctionalization of Alkenes — A Critical Perspective,” *Angew. Chem. Int.*, no. Figure 1, pp. 10938–10953, 2012.
- [76] W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, and W. Tang, “Enantioselective Bromolactonization of Conjugated (Z) -Enynes one of the most fundamental reactions in chemistry and is widely,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, pp. 3664–3665, 2010.
- [77] C. K. Tan and Y. Yeung, “Recent advances in stereoselective bromofunctionalization of alkenes using N -bromoamide reagents,” *Chem. Commun.*, vol. 49, pp. 7985–7996, 2013.
- [78] P. H. P. Cota, “Síntese de bromo-2,3-dihidrobenzofuranos congêneres de compostos naturais com potencial atividade farmacológica,” Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.
- [79] X. Bugaut, X. Guinchard, and E. Roulland, “Synthesis of the landomycinone skeleton,” *J. Org. Chem.*, vol. 75, no. 23, pp. 8190–8198, 2010.
- [80] A. M. M. Castro, “Claisen rearrangement over the past nine decades,” *Chem. Rev.*, vol. 104, no. 6, pp. 2939–3002, 2004.
- [81] C. Marteau, R. Guitard, C. Penverne, D. Favier, V. Nardello-Rataj, and J. M. Aubry, “Boosting effect of ortho-propenyl substituent on the antioxidant activity of natural phenols,” *Food Chem.*, vol. 196, pp. 418–427, 2016.
- [82] H. Ito and T. Taguchi, “Asymmetric Claisen rearrangement,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 28, no. 1, pp. 43–50, 1999.
- [83] J. . et. al. Clayden, “Organic Chemistry,” in *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford: OUP Oxford, 2000, pp. 943–969.
- [84] D. F. Vargas, E. L. Larghi, and T. S. Kaufman, “Synthesis of Polysubstituted 3-Methylisoquinolines through the 6 π -Electron Cyclization/Elimination of 1-Azatrienes derived from 1,1-Dimethylhydrazine,” *European J. Org. Chem.*, vol. 2018, no. 40, pp. 5605–5614, 2018.
- [85] I. Triandafillidi, I. K. Sideri, D. I. Tzaras, N. Spiliopoulou, and C. G. Kokotos, “Green Organocatalytic Synthesis of Dihydrobenzofurans by Oxidation-Cyclization of Allylphenols,” *Synth.*, vol. 49, no. 18, pp. 4254–4260, 2017.
- [86] L. S. Pimenta, E. V Gusevskaya, and E. E. Alberto, “Intermolecular Halogenation /

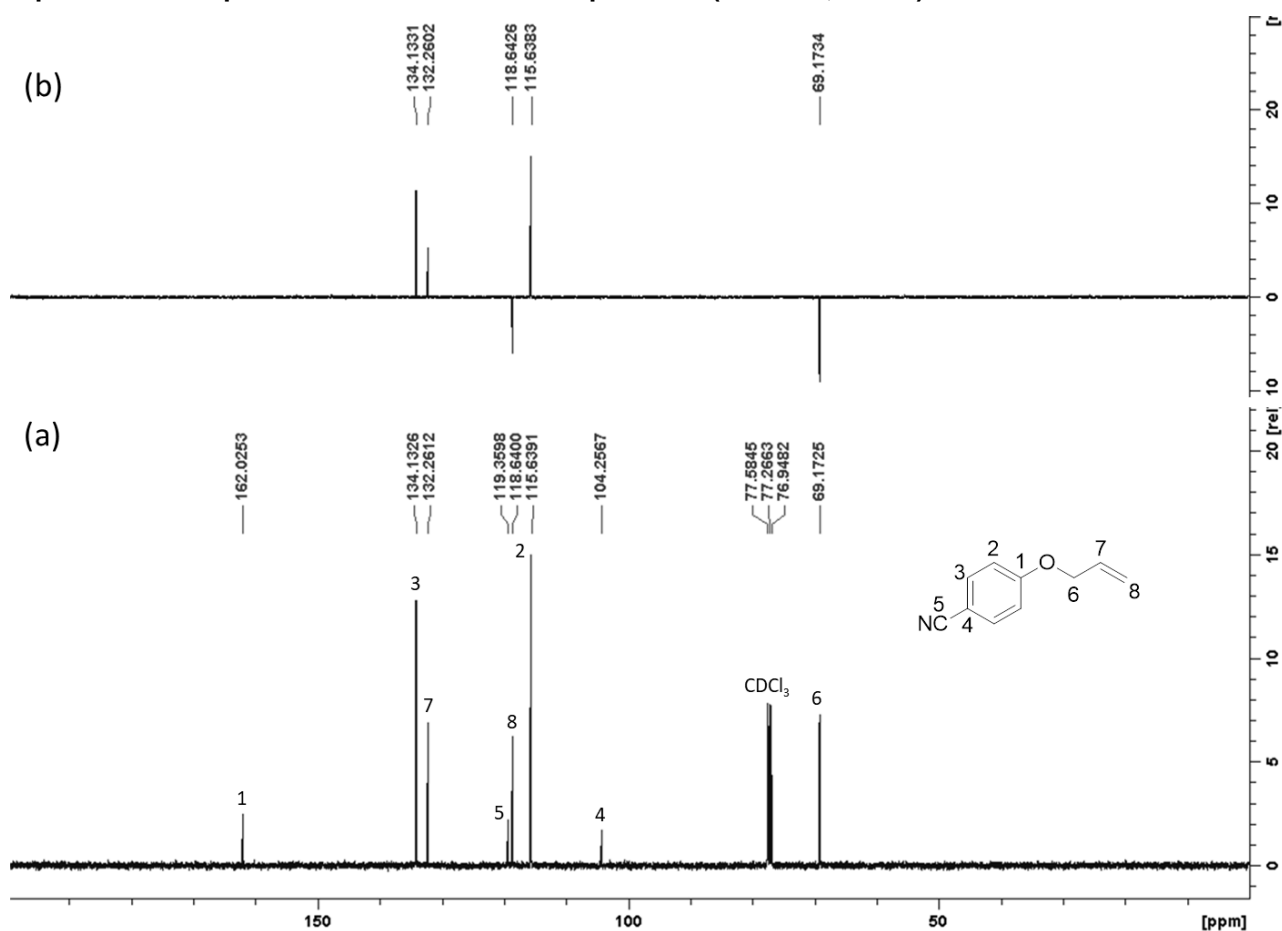
- Esterification of Alkenes with N -Halosuccinimide and Acetic Acid Catalyzed by,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 359, pp. 2297–2303, 2017.
- [87] J. Richers, M. Heilmann, M. Drees, and K. Tiefenbacher, “Synthesis of Lactones via C-H Functionalization of Nonactivated C(sp³)-H Bonds,” *Org. Lett.*, vol. 18, no. 24, pp. 6472–6475, 2016.
- [88] T. R. Beebe and J. W. Wolfe, “N-Bromination of Amides, Imides, and Sulfonamides with Acetyl Hypobromite,” *J. Org. Chem.*, vol. 35, no. 6, pp. 2056–2057, 1970.
- [89] B. Anjaiah, M. S. Kumar, P. Srinivas, and K. C. Rajanna, “Bromination of Anisoles Using N-Bromophthalimide: A Synthetic and Kinetic Approach,” *Int. J. Chem. Kinet.*, vol. 48, no. 2, pp. 98–105, 2016.
- [90] V. L. Heasby, R. A. Loghry, G. E. Heasley, and M. R. McConnell, “Comparisons of the Reactions of Butadiene with Chlorine, Bromine, Acetyl Hypochlorite, and Acetyl Hypobromite,” *J. Org. Chem.*, vol. 37, no. 14, pp. 2228–2231, 1972.
- [91] P. S. Heasley, V. L.; Frye, C. L.; Heasley, G. E.; Martin, K. A.; Redfield, D. A.; Wilday, “Reactions of methyl hypobromite and acetyl hypobromite with olefins,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 18, pp. 1573–1576, 1970.
- [92] R. J. Nevagi, S. N. Dighe, and S. N. Dighe, “Biological and medicinal significance of benzofuran,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, no. 1, pp. 561–581, 2015.
- [93] W. L. E. Armarego, C. Li, and L. Chai, *PURIFICATION OF Fifth Edition*, 5th ed. New York: Science, Elsevier, 2003.
- [94] D. S. Hemming, E. P. Talbot, and P. G. Steel, “A mild copper catalyzed method for the selective deprotection of aryl allyl ethers,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 1, pp. 17–20, 2017.
- [95] H. L. Goering and R. R. Jacobson, “A Kinetic Study of the ortho-Claisen Rearrangement,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 80, no. 13, pp. 3277–3285, 1958.
- [96] C. J. Bennett, S. T. Caldwell, D. B. McPhail, P. C. Morrice, G. G. Duthie, and R. C. Hartley, “Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 12, no. 9, pp. 2079–2098, 2004.

7 APÊNDICE A – EXPERIMENTOS DE RMN DA SÉRIE A

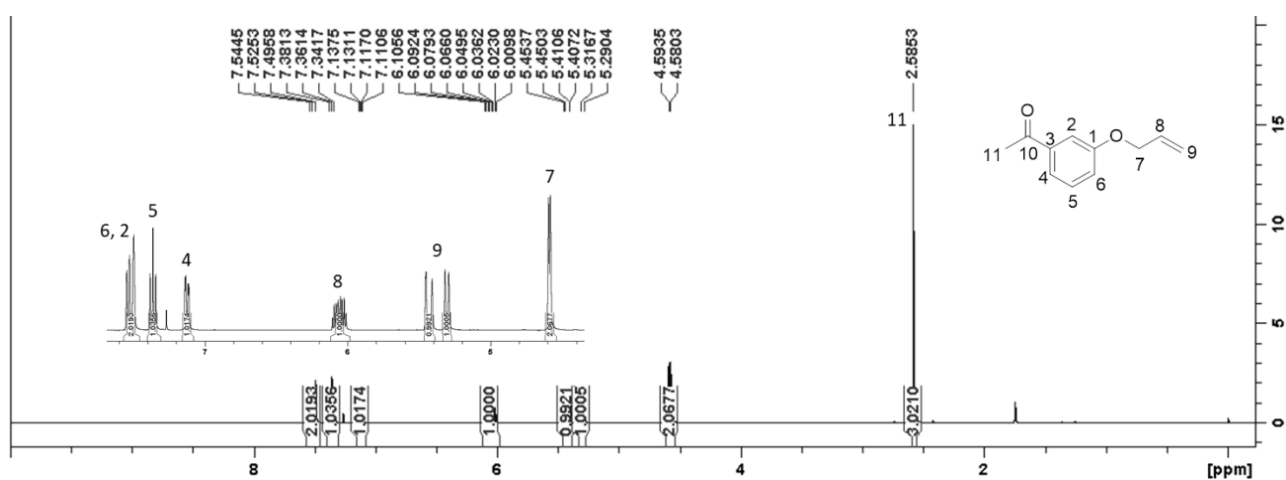
Espectro 7.1 – Espectro de RMN de ^1H do composto A2 (400 MHz, CDCl_3).Espectro 7.2 – (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto A2 (100 MHz, CDCl_3).



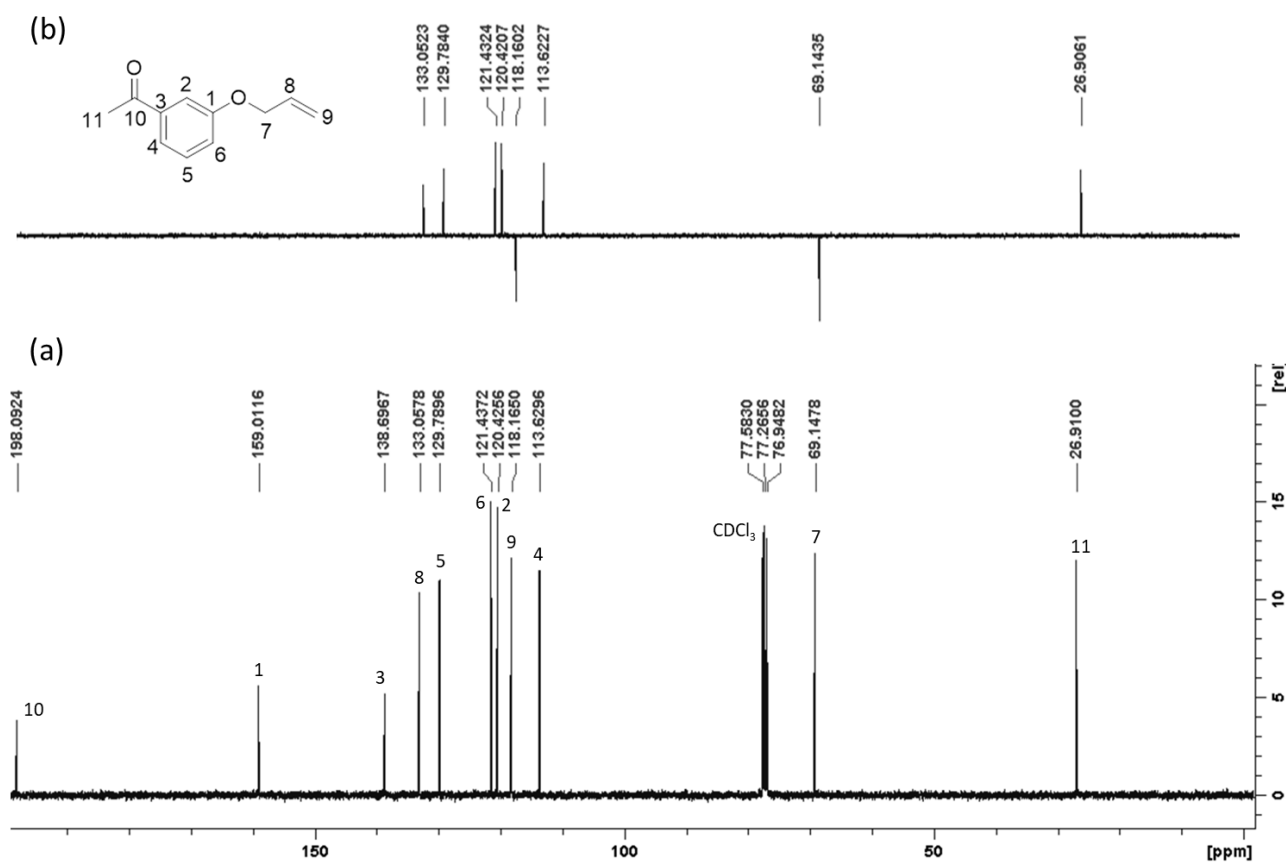
Espectro 7.3 – Espectro de RMN de ¹H do composto A3 (400 MHz, CDCl₃).



Espectro 7.4 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept 135 do composto A3 (100 MHz, CDCl₃).

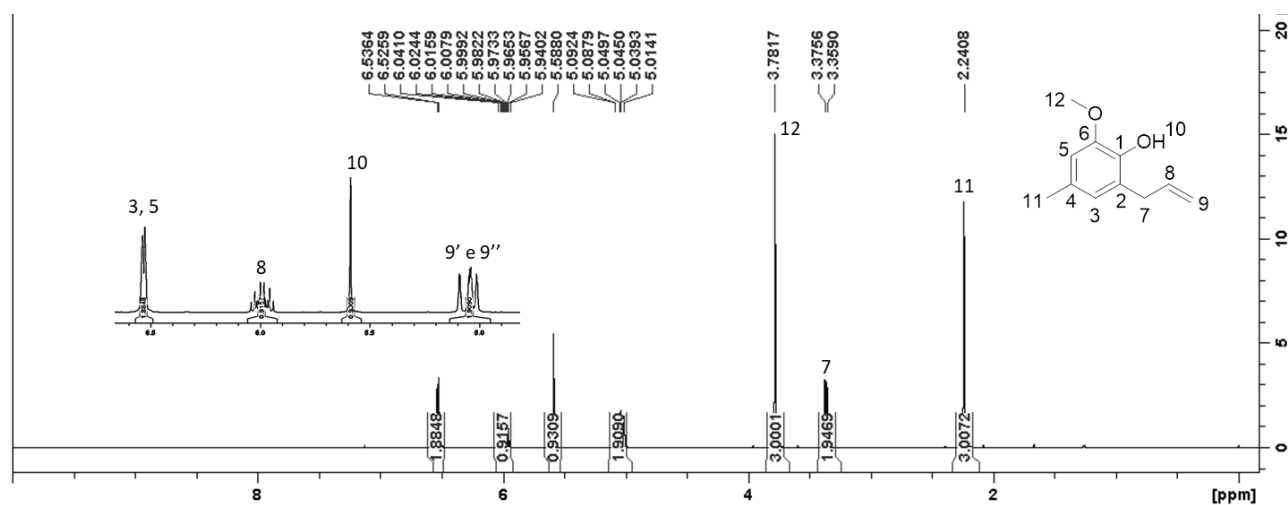


Espectro 7.5 – Espectro de RMN de ¹H do composto A4 (400 MHz, CDCl₃).

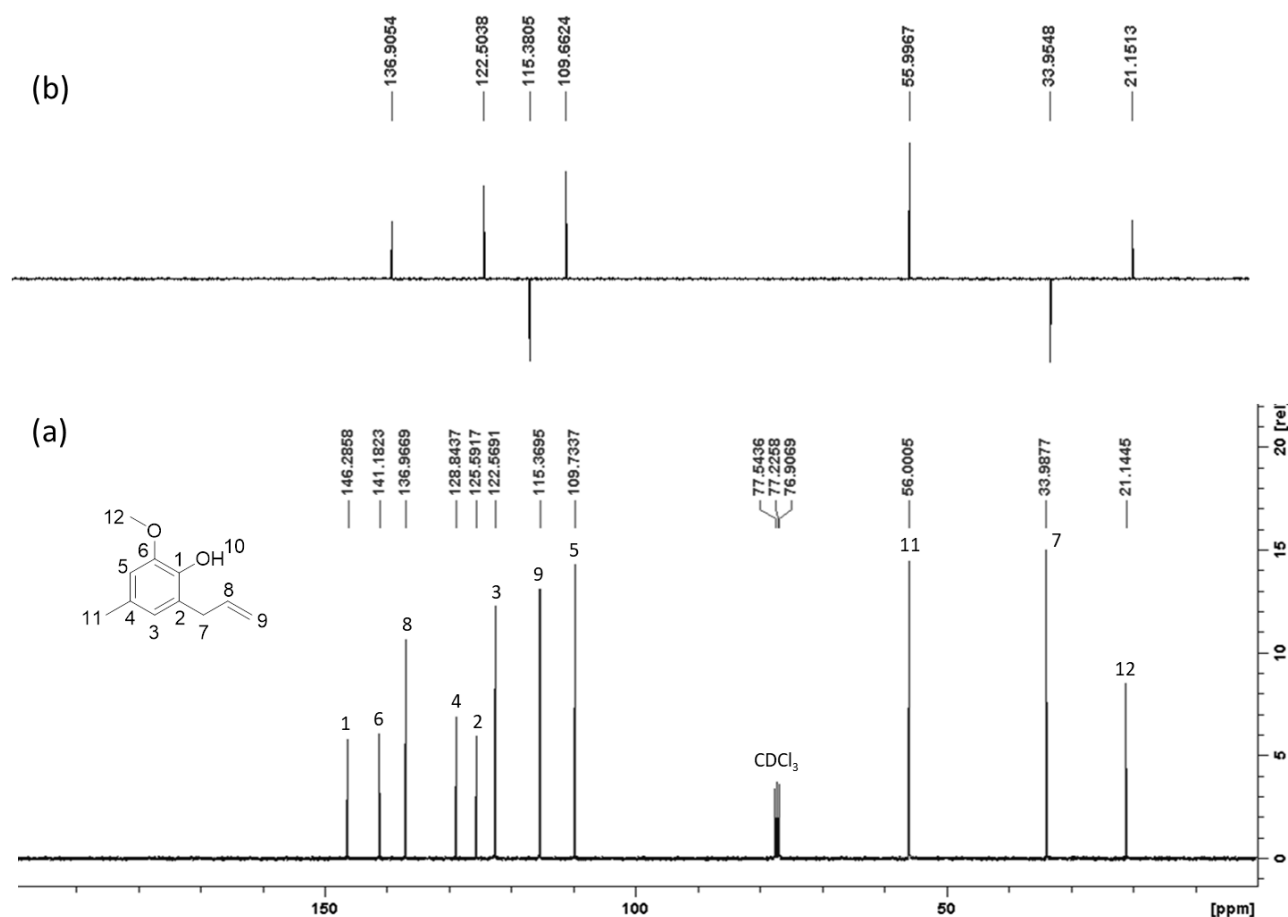


Espectro 7.6 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept 135 do composto A4 (100 MHz, CDCl₃).

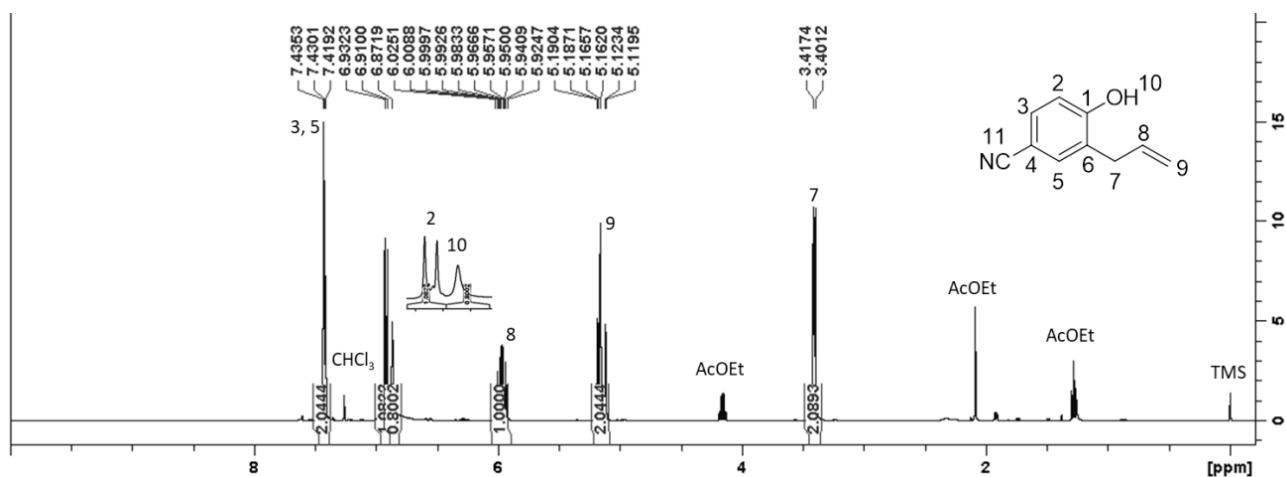
8 APÊNDICE B - EXPERIMENTOS DE RMN DA SÉRIE B



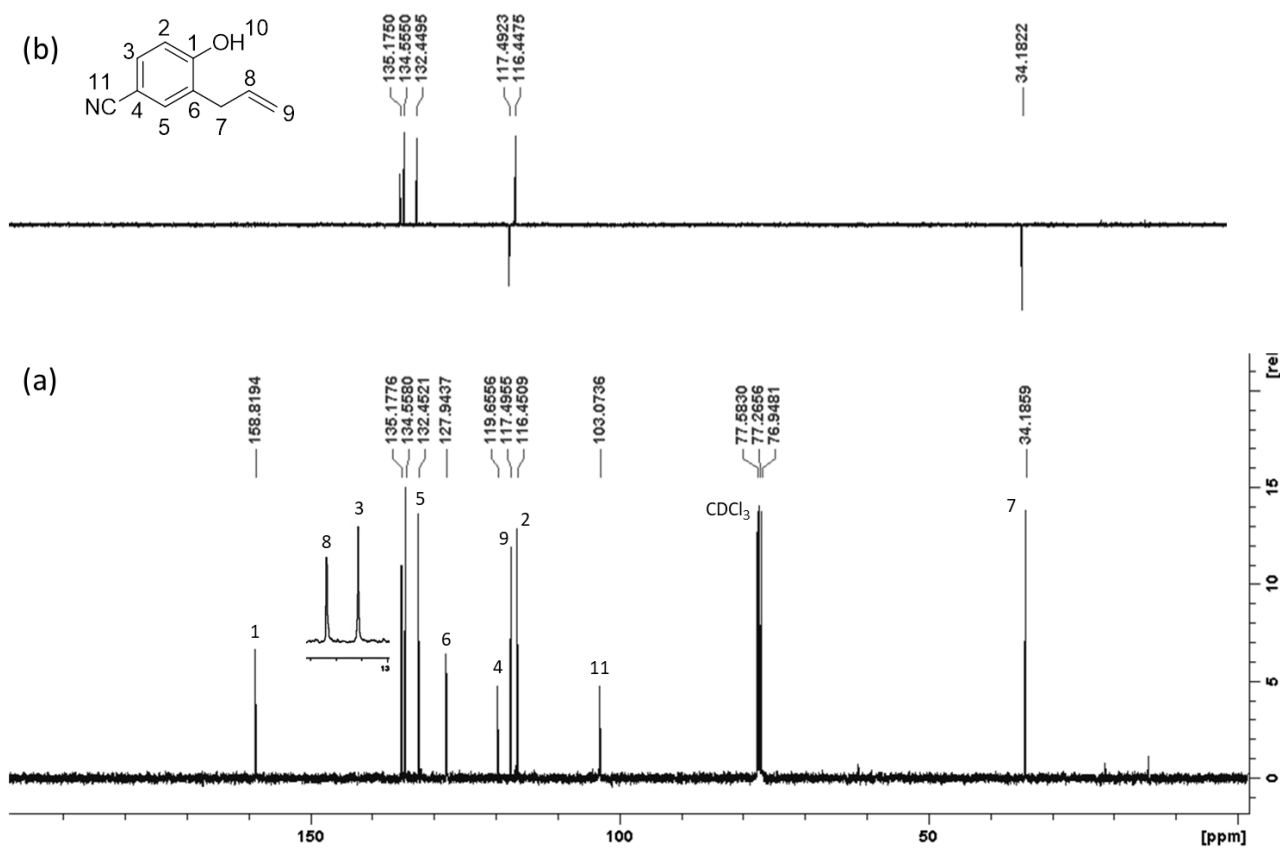
Espectro 8.1 – Espectro de RMN de ¹H do composto B2 (400 MHz, CDCl₃).



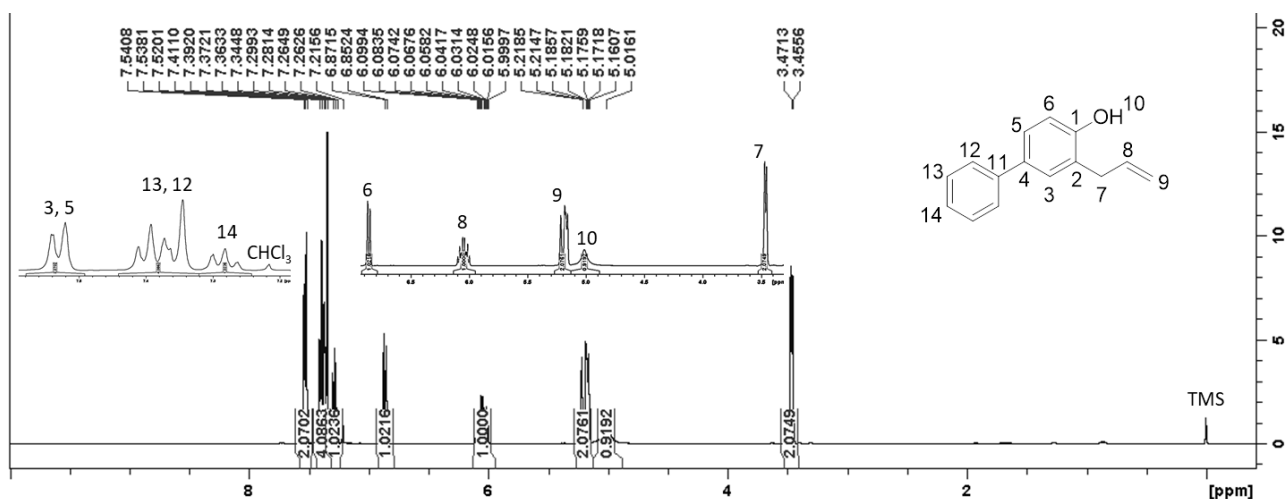
Espectro 8.2 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept do composto B2 (100 MHz, CDCl₃).



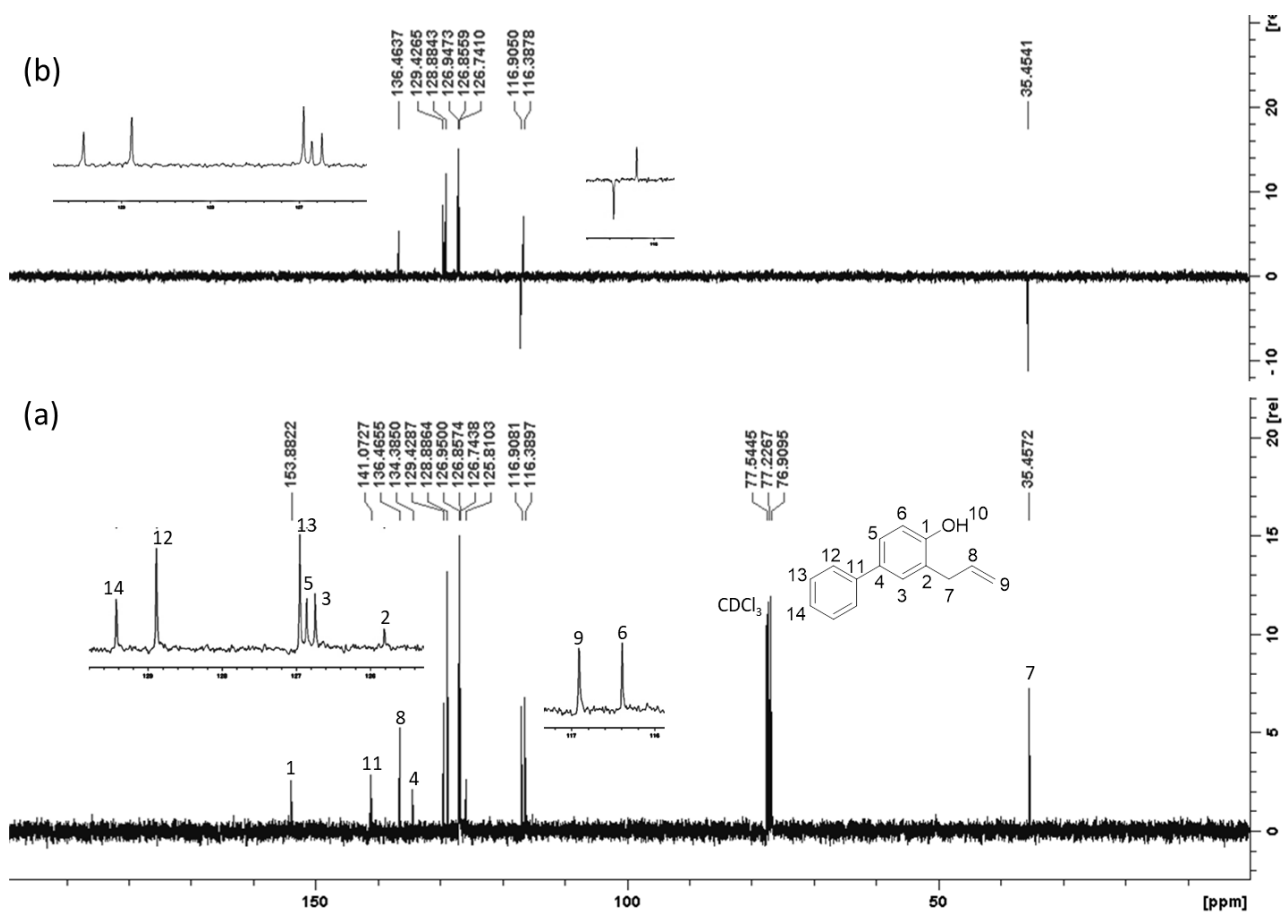
Espectro 8.3 – Espectro de RMN de ^1H do composto B3 (400 MHz, CDCl_3).



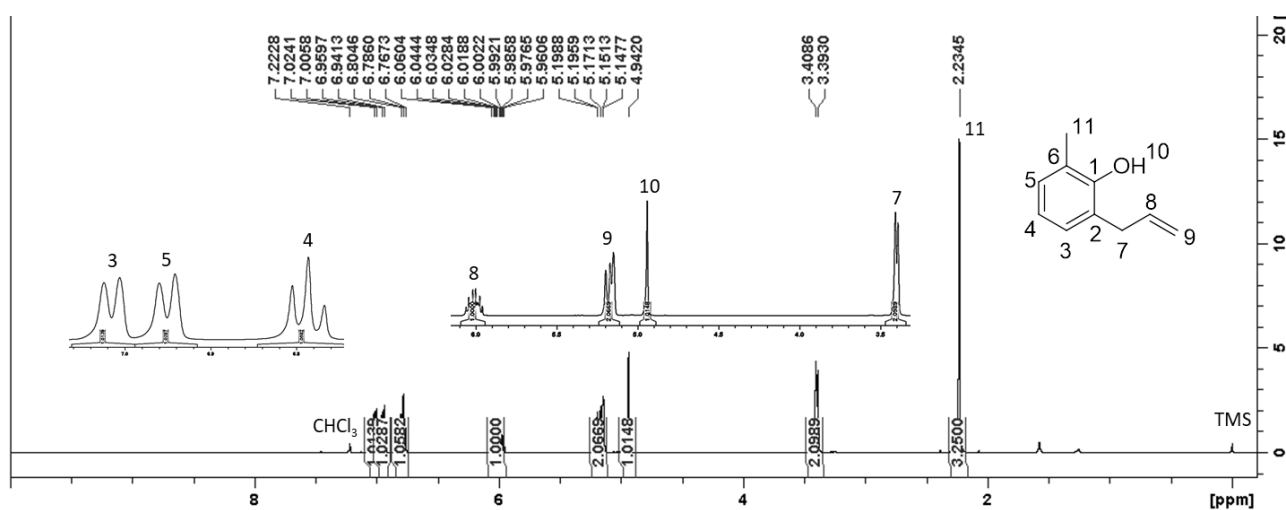
Espectro 8.4 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto B3 (100 MHz, CDCl_3).



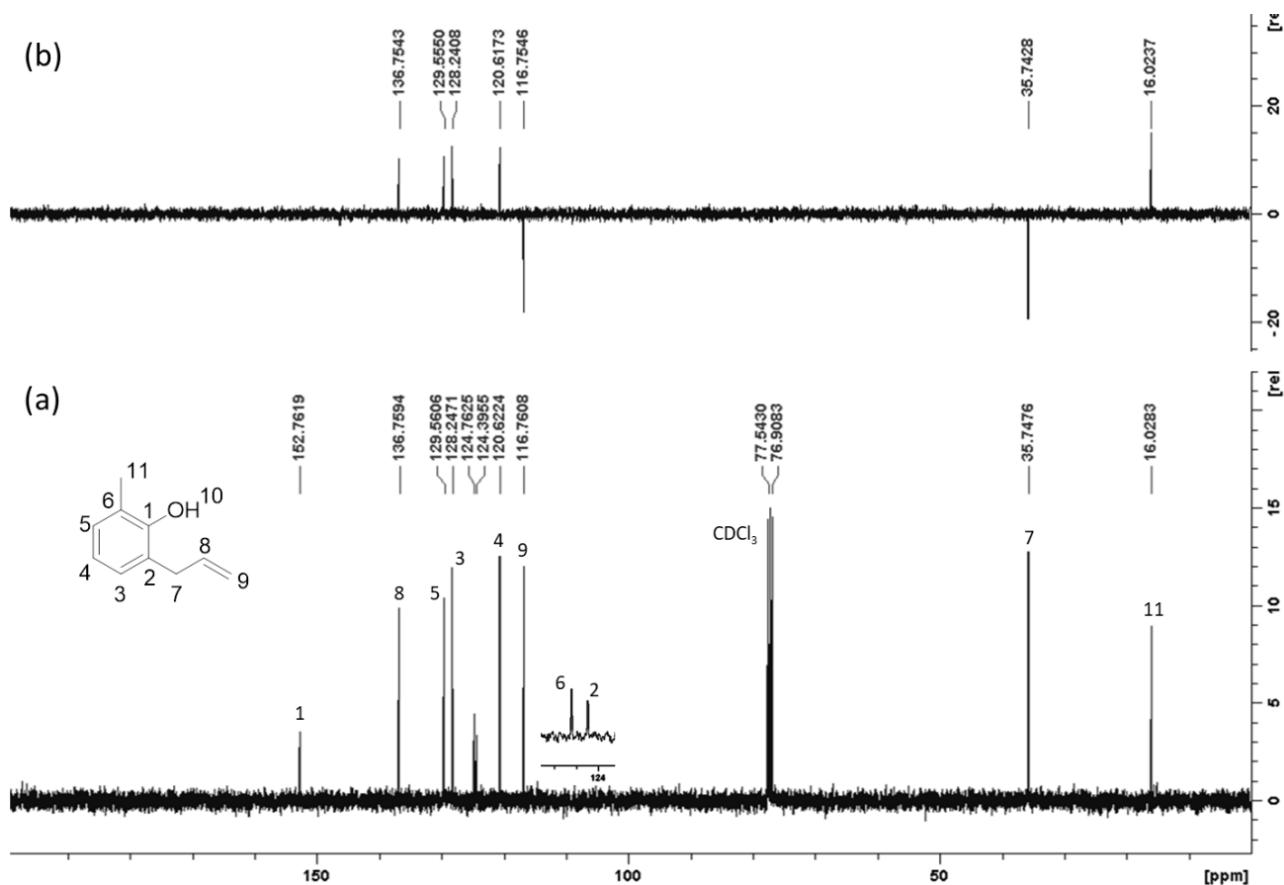
Espectro 8.5 – Espectro de RMN de ^1H do composto B5 (400 MHz, CDCl_3).



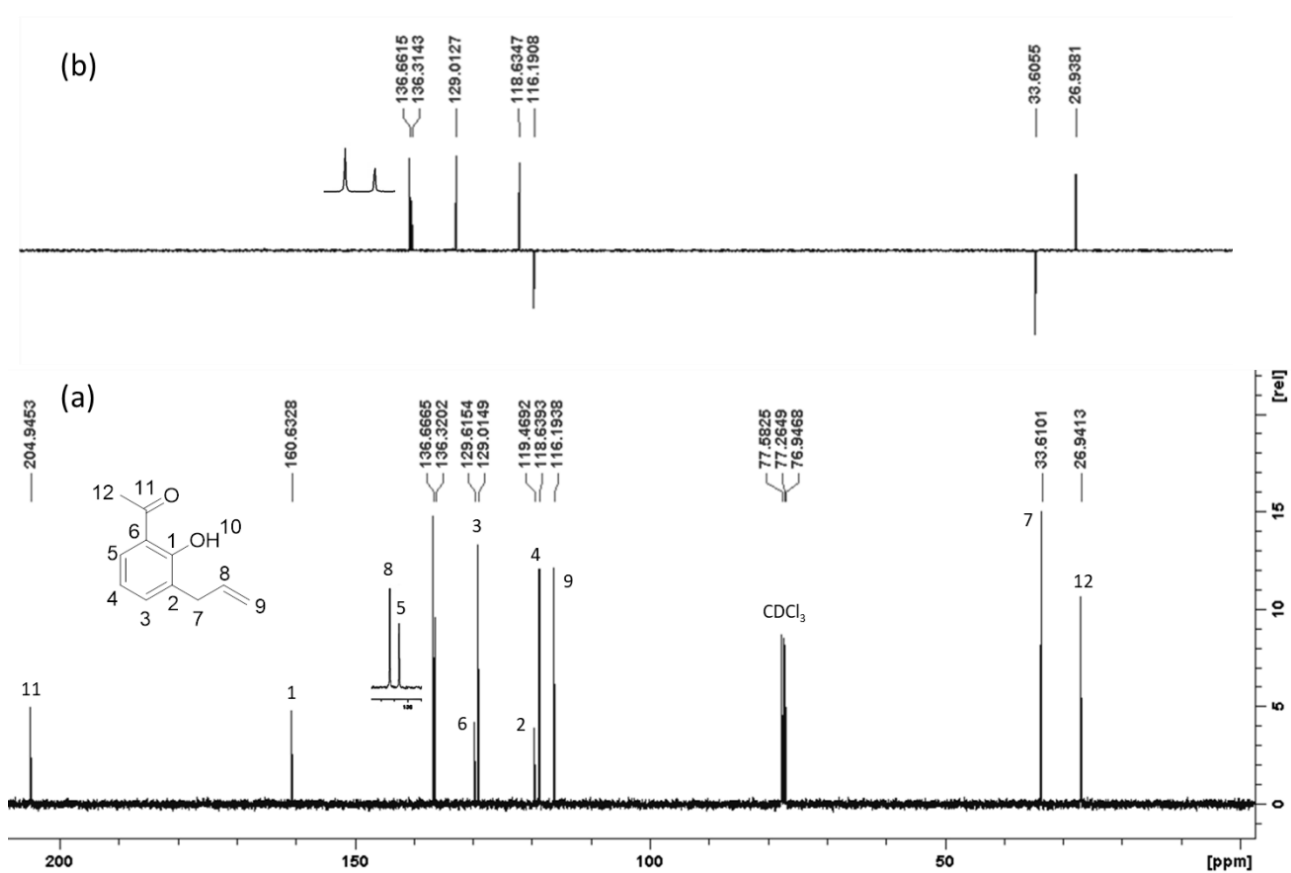
Espectro 8.6 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto B5 (100 MHz, CDCl_3).



Espectro 8.7 – Espectro de RMN de ¹H do composto B6 (400 MHz, CDCl₃).

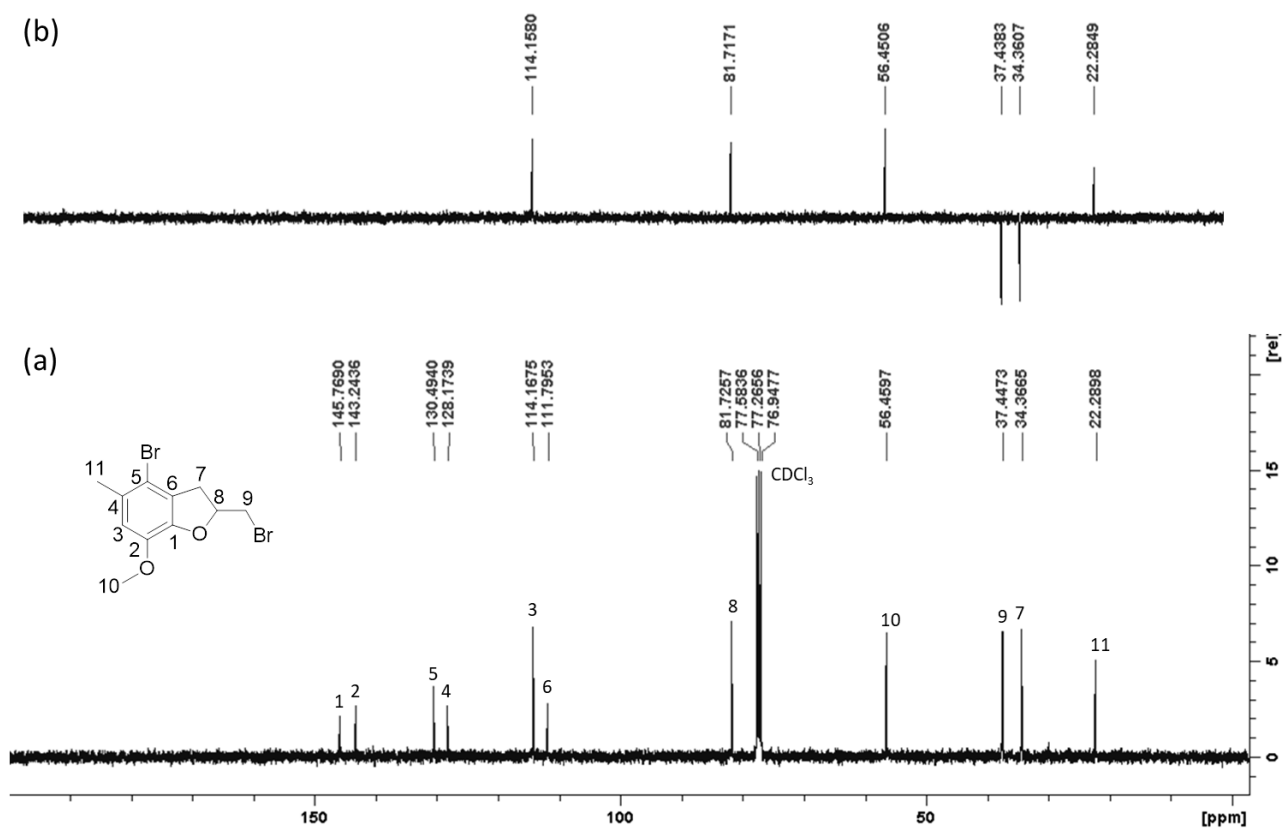


Espectro 8.8 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subespectro dept 135 do composto B6 (100 MHz, CDCl₃).

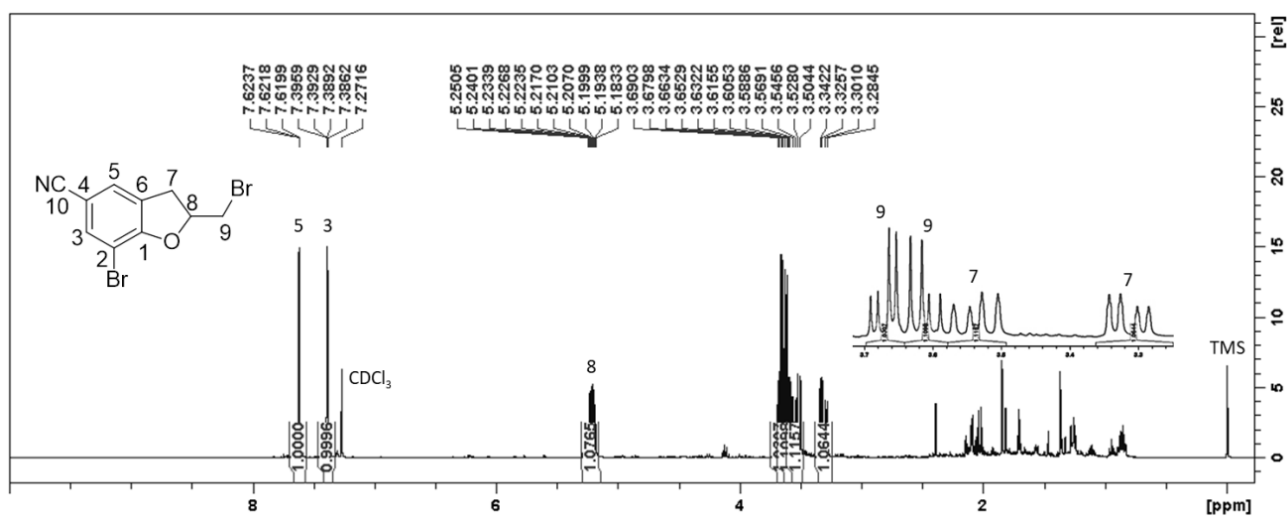


Espectro 8.9 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subespectro dept 135 do composto B7 (100 MHz, CDCl₃).

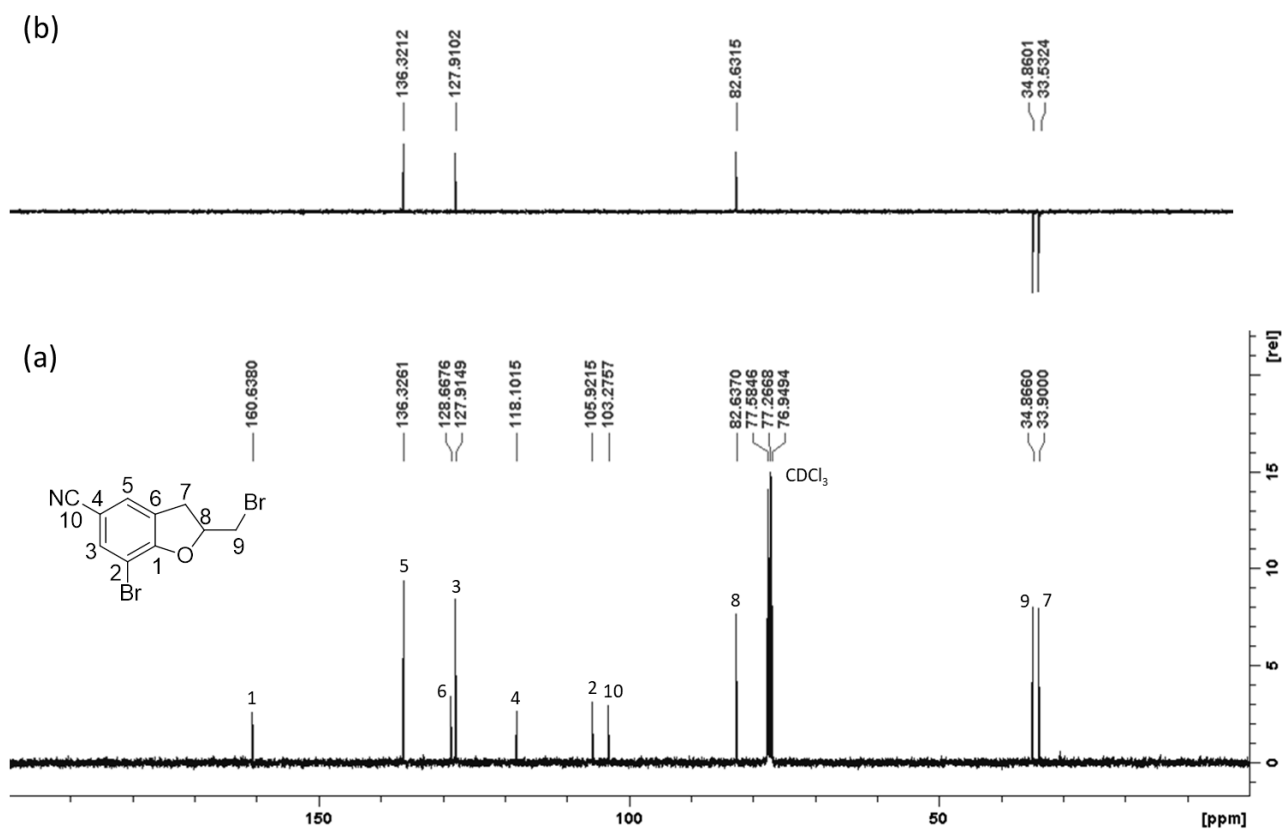
9 APÊNDICE C – EXPERIMENTOS DE RMN E ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DA SÉRIE C



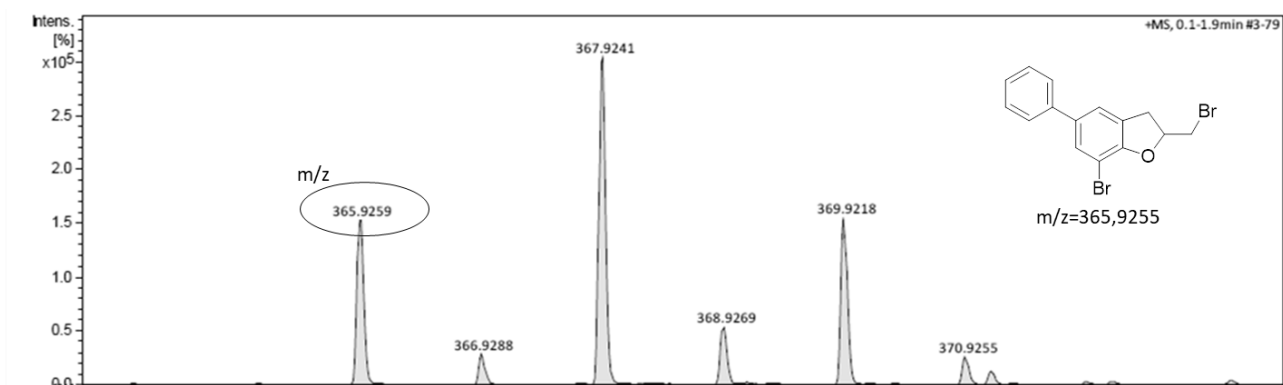
Espectro 9.1 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto C2 (100 MHz, CDCl_3).



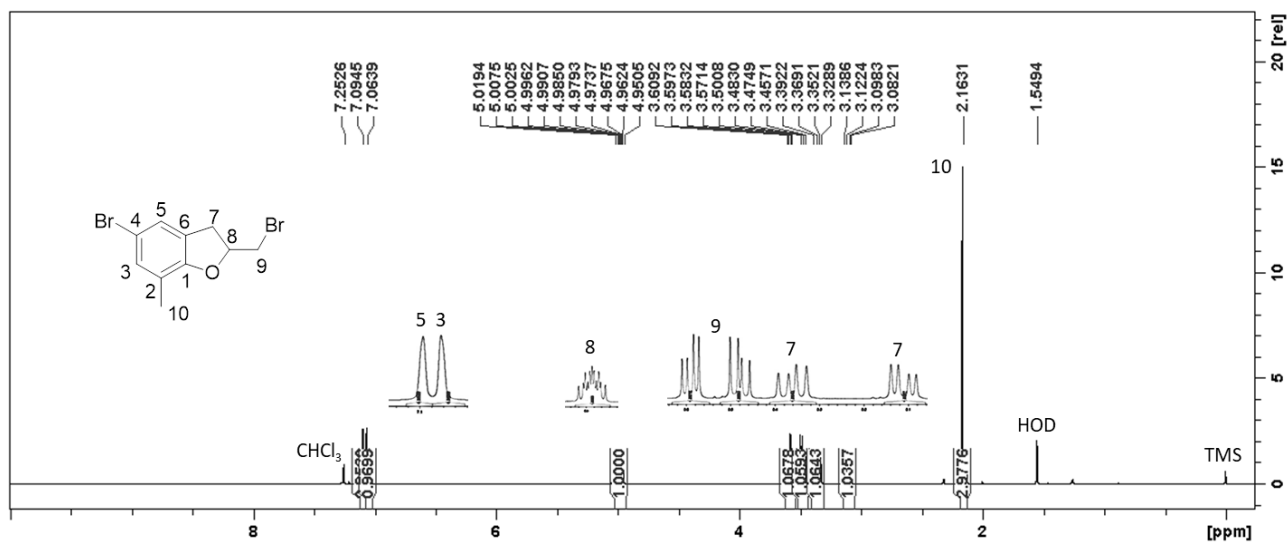
Espectro 9.2 – Espectro de RMN de ^1H do composto C3 (400 MHz, CDCl_3).



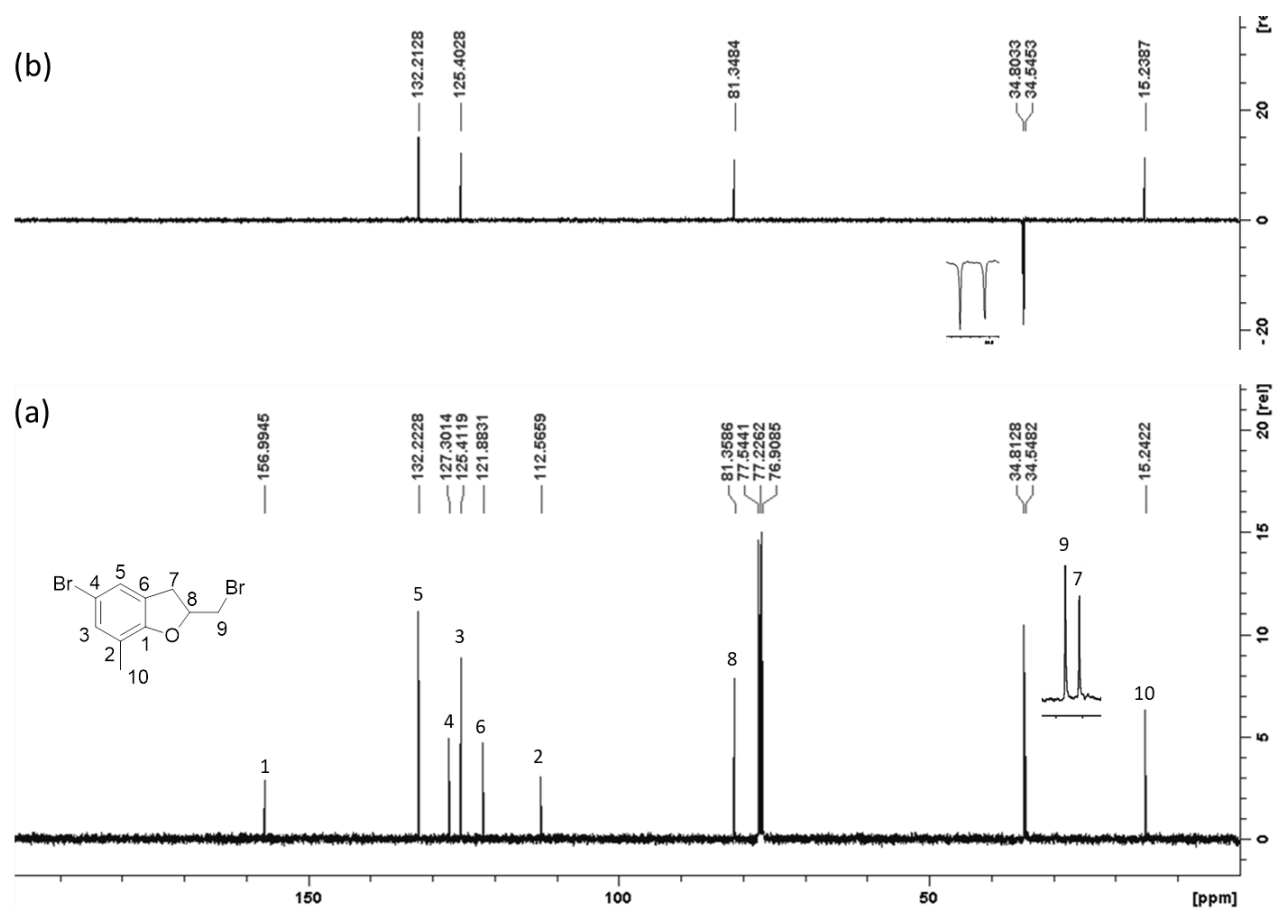
Espectro 9.3 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto C3 (100 MHz, CDCl_3).



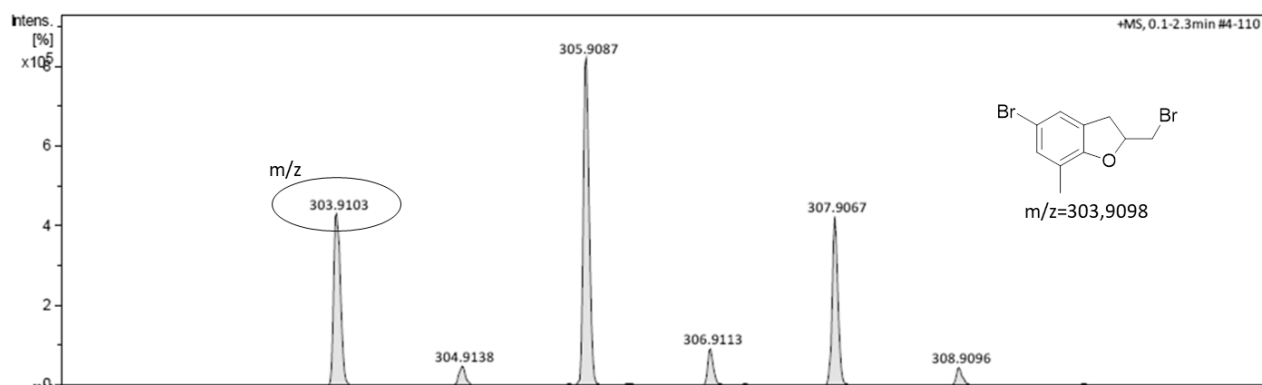
Espectro 9.6 – Espectro de massas de alta resolução do composto C5 (APCI/MS em solução de CH₃CN).



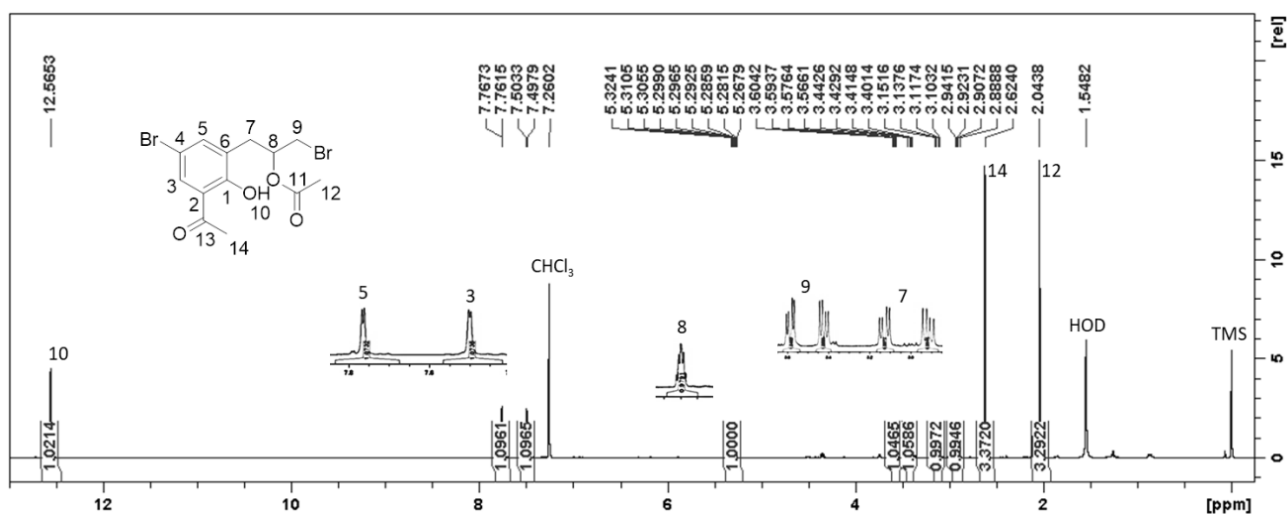
Espectro 9.7 – Espectro de RMN de ¹H do composto C6 (400 MHz, CDCl₃).



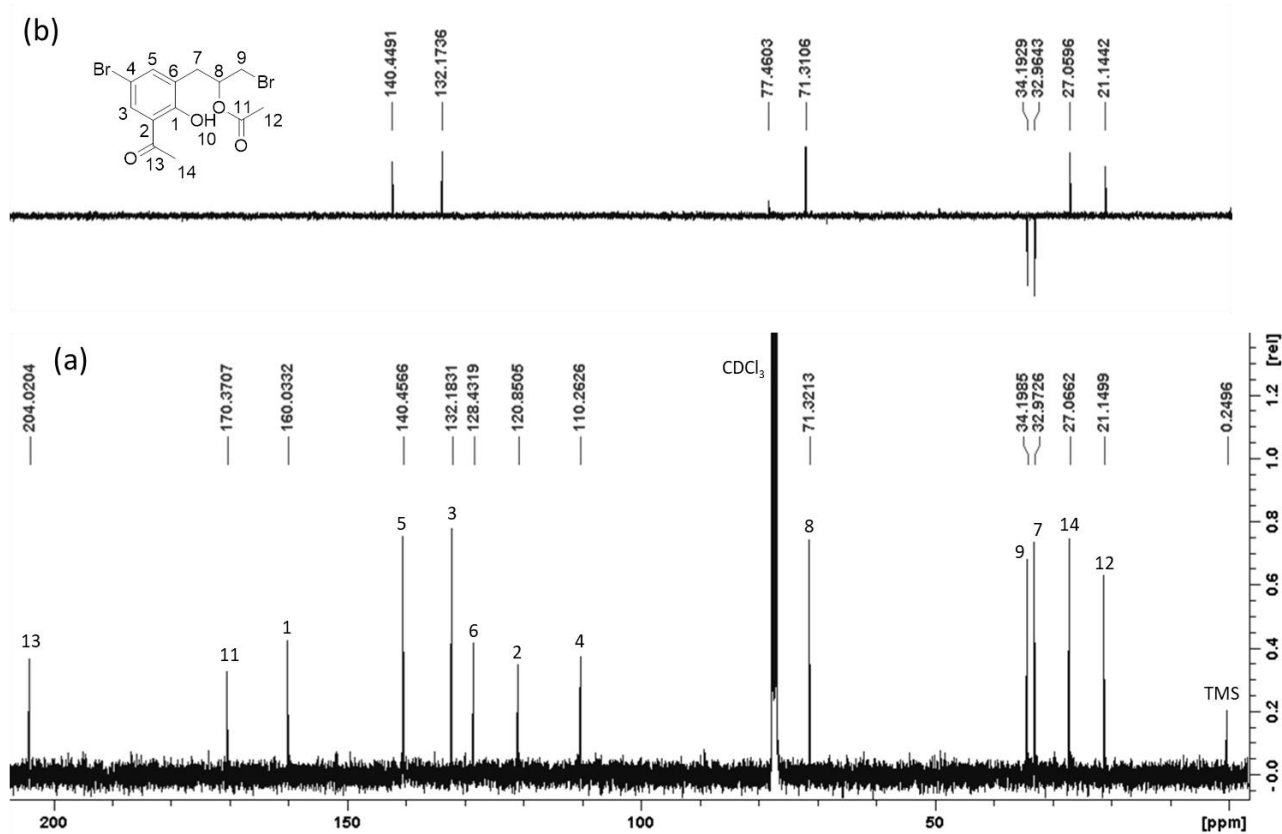
Espectro 9.8 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept 135 do composto C6 (100 MHz, CDCl₃).



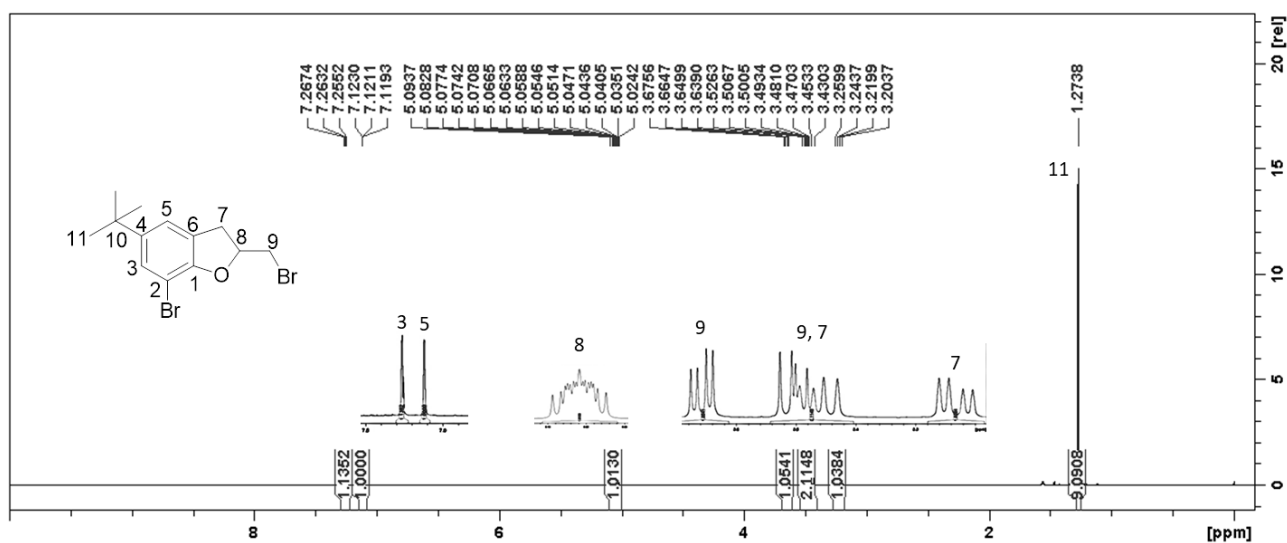
Espectro 9.9 – Espectro de massas de alta resolução do composto C6 (APCI/MS em solução de CH₃CN).



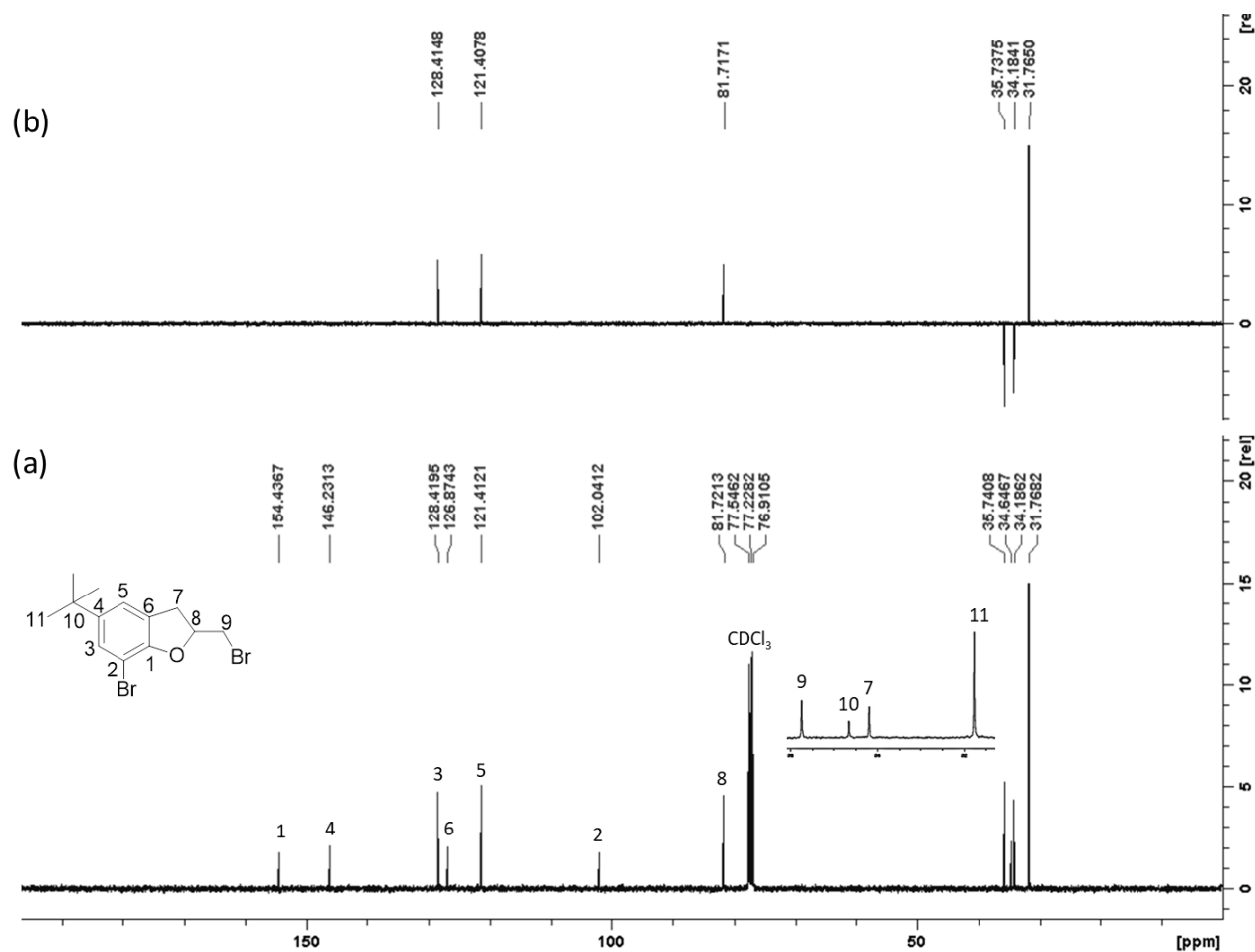
Espectro 9.10 – Espectro de RMN de ^1H do composto C7 (600 MHz, CDCl_3).



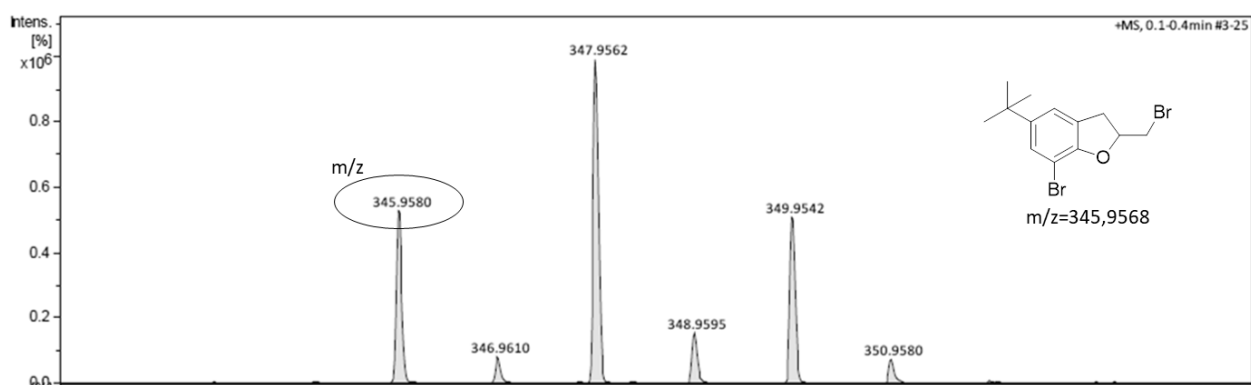
Espectro 9.11 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto C7 (150 MHz, CDCl_3).



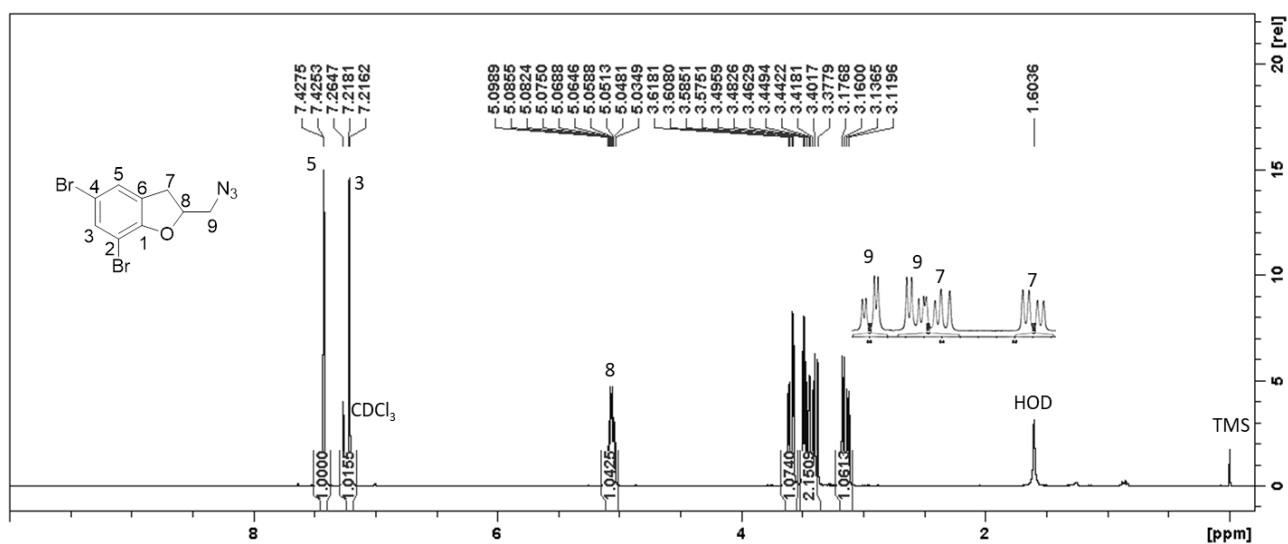
Espectro 9.12 – Espectro de RMN de ¹H do composto C8 (400 MHz, CDCl₃).



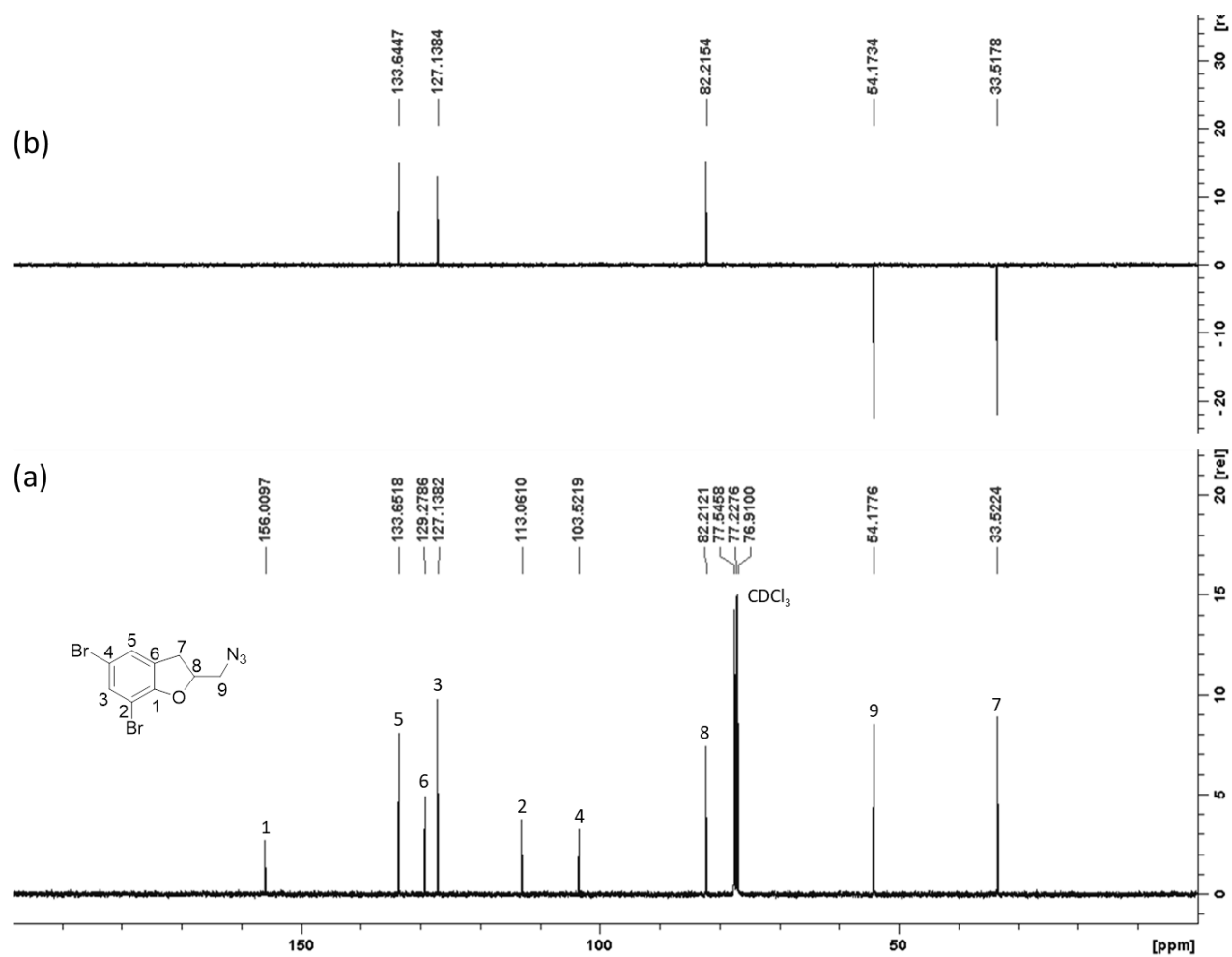
Espectro 9.13 - (a) Espectro de RMN de ¹³C e (b) subspectro dept 135 do composto C8 (100 MHz, CDCl₃).



Espectro 9.14 – Espectro de massas de alta resolução do composto C8 (APCI/MS em solução de CH_3CN).



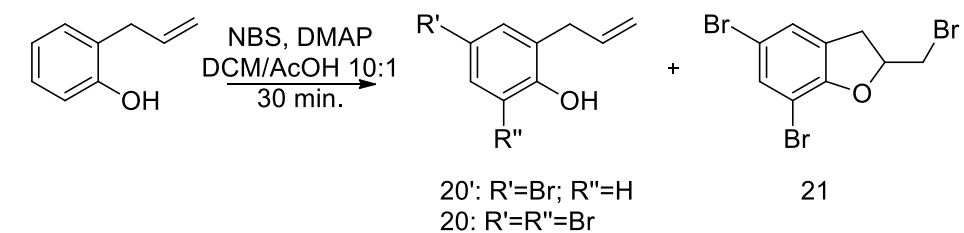
Espectro 9.15 – Espectro de RMN de ^1H do composto D1 (400 MHz, CDCl_3).



Espectro 9.16 - (a) Espectro de RMN de ^{13}C e (b) subspectro dept 135 do composto D1 (100 MHz, CDCl_3).

10 ANEXOS

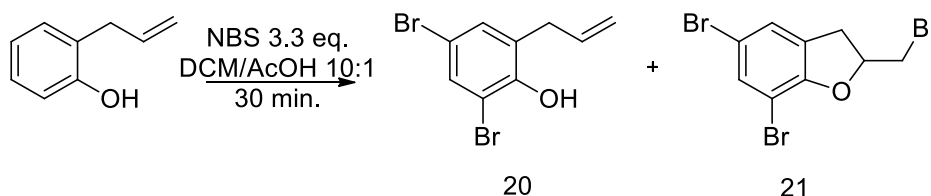
Tabela 10.1 – Resultado obtido com a utilização de NBS. Fonte: Cota, P. H. P. Síntese de bromo-2,3-di-hidrobenzofuranos congêneres de compostos naturais com potencial atividade farmacológica. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2018)



NBS (eq.)	20' (%)	20 (%)	21 (%)
1,0	47*	19*	0
2,0	0	76**	0
3,3	0	0	57**

*Rendimento calculado por RMN. **Produto isolado puro.

Tabela 10.2 - Otimização da reação utilizando diferentes catalisadores. Fonte: Cota, P. H. P. Síntese de bromo-2,3-di-hidrobenzofuranos congêneres de compostos naturais com potencial atividade farmacológica. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2018)



Catalisador	20 (%)*	21 (%)*
DMAP	13 ± 2	55 ± 1
Piridina	12 ± 1	58 ± 4
DABCO	42 ± 3	20 ± 2
Ph ₃ P	-	40 ± 2
Ph ₃ PSe	-	10 ± 1
SPPPh ₃	-	15 ± 2
DBU	-	69 ± 2
DBU**	31 ± 1	15 ± 2

**Rendimento calculado por CG, reações realizadas em duplicata.

Tabela 10.3 - Otimização da reação utilizando diferentes solventes. Fonte: Cota, P. H. P. Síntese de bromo-2,3-di-hidrobenzofuranos congêneres de compostos naturais com potencial atividade farmacológica. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2018)

Solvente	20 (%)*	21 (%)*
DCM	-	69 ± 2
Tolueno	-	58 ± 1
AcOH	52 ± 2	7 ± 2
AcOEt	-	-
CH ₃ CN	-	-

*Rendimento calculado por CG, reações realizadas em duplicata.

Tabela 10.4 - Utilização de diferentes fontes positivas de bromo. Fonte: Cota, P. H. P. Síntese de bromo-2,3-di-hidrobenzofuranos congêneres de compostos naturais com potencial atividade farmacológica. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2018)

Br+	20 (%)*	21 (%)*
NBS	-	69 ± 2
NBP	26 ± 3	-
DBD	8 ± 4	62 ± 2

*Rendimento calculado por CG, reações realizadas em duplicata.