



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos pela Reação de Diels-Alder

Adilson Beatriz

Tese apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras
de Ribeirão Preto -
Departamento de Química,
como parte das exigências para
obtenção do título de Doutor em
Ciências - Área: Química

Ribeirão Preto, SP

2001

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos pela
Reação de Diels-Alder**

Adilson Beatriz
Tese de doutoramento

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

Volume I

Ribeirão Preto, SP

2001

“Esta tese não poderia ser concluída sem o apoio e a paciência afetuosa da minha esposa, Lara, e minha filha, Fernanda, pessoas queridas que somaram uma dimensão e sentido especial em minha vida”

Agradecimentos

Um dos melhores momentos do processo de escrever uma tese é aquele em que o autor tem a oportunidade de agradecer àqueles que o ajudaram, porque raramente (e neste caso certamente não) um pesquisador faz seu trabalho sozinho.

Meus sinceros agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, meu orientador e também educador, que soube estimular, aconselhar, criticar e orientar de forma segura este trabalho até a sua conclusão, respeitando a minha liberdade e forma de trabalhar.

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela colaboração e interesse com que acompanhou este trabalho.

Ao Prof. Dr. Júlio Zukerman-Schpector, da UFSCar, pelas análises cristalográficas de Raios-X.

Ao Prof. Dr. Dênis Pires de Lima, da UFMS, pelo incentivo e pela amizade sincera.

À todos os professores do Departamento de Morfofisiologia, em especial aos professores do Laboratório de Biofisiofarmacologia/UFMS, pela minha liberação para que eu pudesse realizar este trabalho.

Aos meus amigos de Campo Grande/MS, Felipe Augusto, Humberto Sakamoto, Lara, amiga e esposa; pelos momentos de felicidade que passamos juntos em Ribeirão Preto.

Aos amigos André Klein e Glaucia Maria, pelo apoio, incentivo e interesse em minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, aos colegas do LSO/FFCLRP (Altamiro, Álvaro, Andrea Aguilar, Adriana, Ana Lúcia, Ana Elisa, Daniel Frederico, Daniel Augusto, Barbieri, Felipe, Gilberto, Giovani, Kléber Thiago, Lilian, Machado, Marcelo, Marisa, Rebeca, Ricardo, Rosângela, Susimairé, Valquíria, Vladimir), aos colegas do Departamento (Bel, Lâmia, Djalma, Virgínia e Mércia) pelo ótimo convívio do ponto de vista social e científico.

À Virgínia, pelo profissionalismo na obtenção dos espectros contidos nesta tese.

Ao Djalma, pelos espectros de IV e massas. À Mércia, pelas microanálises.

Aos amigos Daniel Frederico (Cobra Criada), Valdemar Lacerda Jr. (Goiano), Felipe Augusto e Lilian, pelas ricas discussões sobre síntese orgânica e pela convivência agradável.

Ao Kléber Thiago, pela ajuda em uma parte deste trabalho e pela dedicação e interesse que demonstrou.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Pró-Reitoria de Pós-graduação/UFMS, pelo apoio logístico e financeiro.

À CAPES (PICDT) pela bolsa concedida.

Dedico este trabalho ao meu amado pai, Carlos; que, enquanto vivo, foi um exemplo de homem bom, digno e trabalhador, e na sua ausência sua lembrança sempre será reconfortante e estimulante.

À minha querida mãe, e aos meus irmãos.

ÍNDICE

Volume I

Abreviações e Símbolos	i
Resumo	iii
Summary	v
1. Introdução.....	7
1.1. Heliangolidos.....	7
1.1.2. Métodos de Sínteses de Heliangolidos..	10
1.1.2.1. Formação de Ligação C-C	
Intramolecular.....	10
1.1.2.2. Reações de Clivagem de Anel...	11
1.1.2.3. Reações de Expansão de Anel..	16
1.1.3. Furanoeliangolidos.....	18
1.2. Sobre o Goiazensolido.....	22
2. Plano de Pesquisa.....	32
3. Objetivos.....	36
4. Discussão dos Resultados.....	38
4.1. Preparação do 3,4-Dimetoxifurano.....	38
4.2. Reação de Diels-Alder entre 3,4-DF e Benzo-	
quinona.....	40
4.3. Transformações Químicas do Aduto de Diels-Alder	41
4.3.1. Tentativas de Eliminação 1,4.....	47
4.4. Caminhos Sintéticos Alternativos: Rearranjo	

Índice

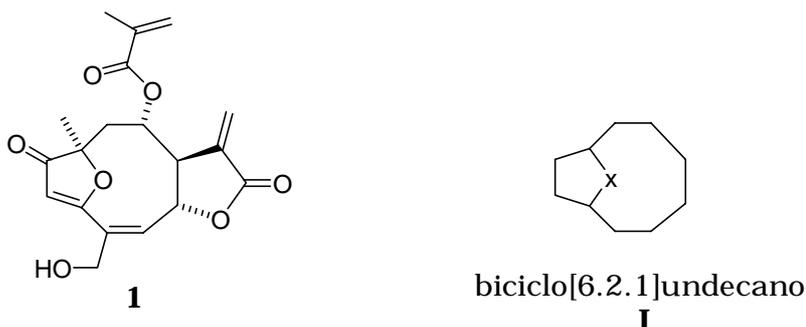
Térmico de Ciclobutanos.....	51
4.4.1. Resultados Experimentais.....	54
4.5. Caminhos Sintéticos Alternativos: Reação de Retro-aldol.....	62
4.5.1. Resultados Experimentais.....	68
4.5.1.1. Reação de Diels-Alder.....	69
4.5.1.2. Transformações Químicas do Aduto de Diels-Alder.....	69
4.5.2. Novo Método Para a Preparação do Ceto-álcool 116.....	76
4.5.2.1. Reação de Diels-Alder.....	78
4.5.2.2. Transformações Químicas dos Adutos de Diels-Alder.....	79
4.6. Sugestões para Estudos Futuros.....	81
5. Conclusão.....	85
6. Parte Experimental.....	89
7. Referências.....	145
8. Apêndice.....	154
Volume II	
9. Seção de Espectros.....	164

AcOH	Ácido acético
BB	<i>Broad Band</i>
CG	Cromatografia gasosa
CITMS	Clorotrimetilsilano
CCD	Cromatografia em camada delgada
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DMAP	4-Dimetilaminopirina
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometria de massa
Et	Etil
IV	Infravermelho
KHMDS	Hexametildisilazida de potássio
MsCl	Cloreto de mesila (cloreto de metanossulfonila)
M ⁺	Íon molecular
Me	Metil
MeLi	Metil lítio
m/z	Relação massa/carga
NOE	Efeito Nuclear Overhauser
-OMs	Grupo mesilato
PCC	Clorocromato de piridínio
Py	Piridina
-OTMS	Grupo trimetilsil-éter
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
t-BuOK	t-Butóxido de potássio
UV	Ultravioleta
3,4-DF	3,4-Dimetoxifurano
λ	Comprimento de onda

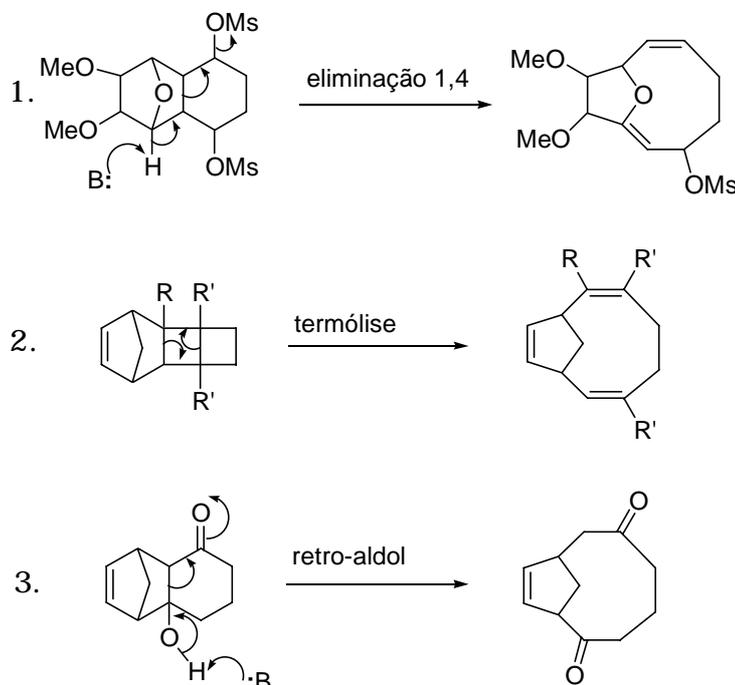
Observação: Neste texto não será dada atenção à configuração absoluta, mas apenas à configuração relativa dos vários centros assimétricos. Todas as fórmulas de substâncias dotadas de assimetria simbolizam misturas racêmicas; é representado apenas um dos enantiômeros por simplicidade. Apenas as estruturas de produtos extraídos de fontes naturais (e/ou proveniente de síntese assimétrica) e de substâncias destes derivadas constituem exceção.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver métodos para sintetizar o esqueleto carbônico básico de furanoeliangolidos. Goiazensolido (**1**) é um típico exemplo destes produtos naturais, cujo núcleo estrutural podemos considerar como sendo de um biciclo[6.2.1]undecano (**I**).

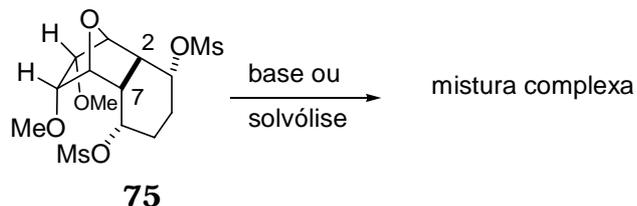


Imaginamos que este tipo de estrutura poderia ser preparado através da reação de Diels-Alder seguida da ruptura de uma ligação interna de um sistema policíclico:

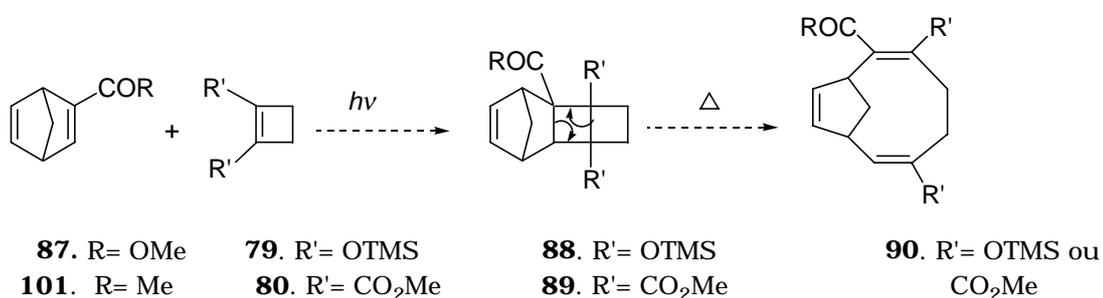


Na nossa primeira tentativa, fomos capazes de preparar o dimesilato **75**, mas a clivagem da ligação C₂-C₇ não pôde ser efetivada, nem sob condições solvolíticas, nem por tratamento com

base, somente misturas complexas foram obtidas em todas as tentativas.

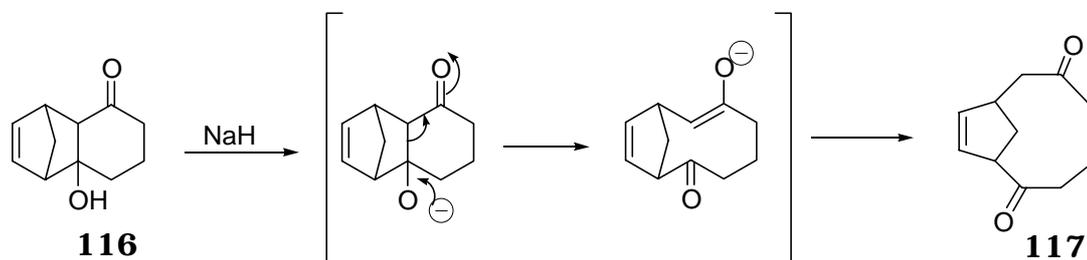


Nossa próxima abordagem foi baseada no possível rearranjo térmico de um sistema contendo dois anéis de ciclobutanos fundidos entre si (um sistema tetraciclo[6.2.1.0^{2,7}.0^{3,6}]undecano):



Entretanto, embora tenhamos conseguido preparar os compostos **87** e **101** com bons rendimentos, o produto de fotocicloadição [2 + 2] não pôde ser obtido.

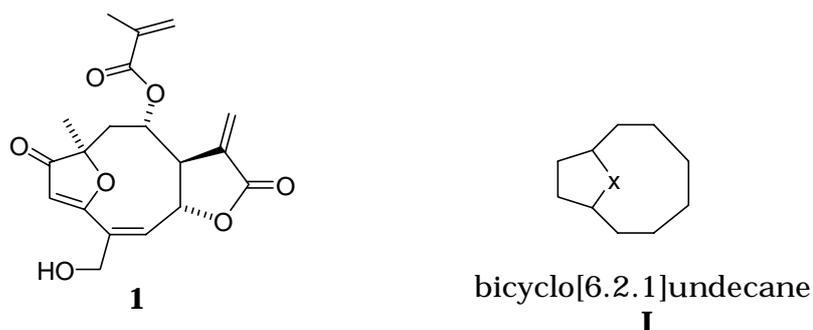
Finalmente, em nossa terceira abordagem, baseada em uma reação de retro-aldol, conseguimos obter o sistema biciclo[6.2.1]undecano **117**, pelo tratamento de **116** com NaH em tolueno aquecido até refluxo.



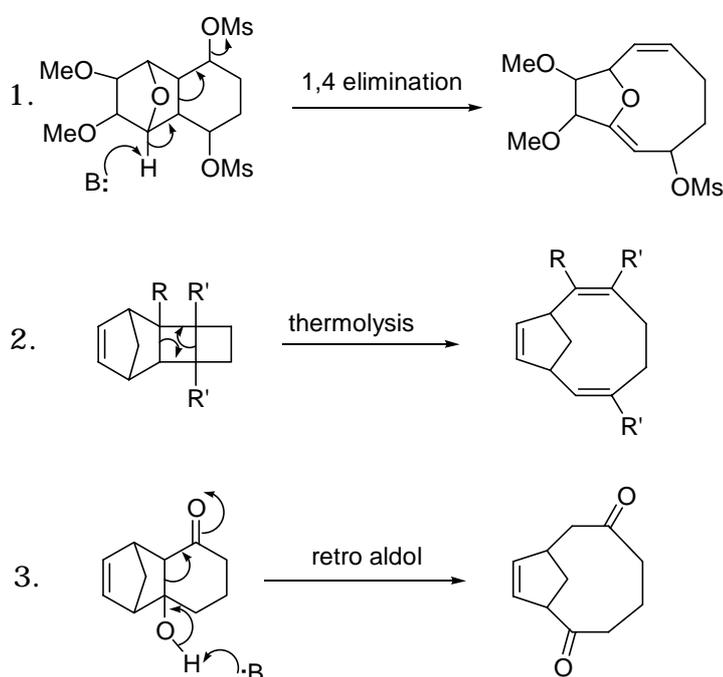
O composto **116** foi preparado por dois caminhos diferentes, ambos envolvendo reações de Diels-Alder.

SUMMARY

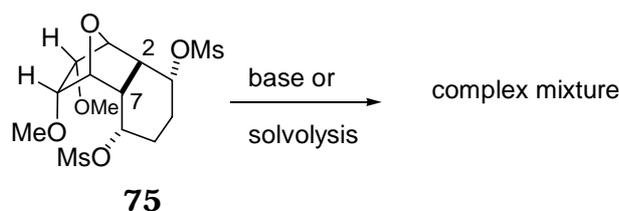
The aim of this work was to develop methods to synthesize the main carbon skeleton of the furanoheliangolides. Goyazensolide (**1**) is a typical example of these natural products, whose core structure is a bicyclo[6.2.1]undecane (**I**).



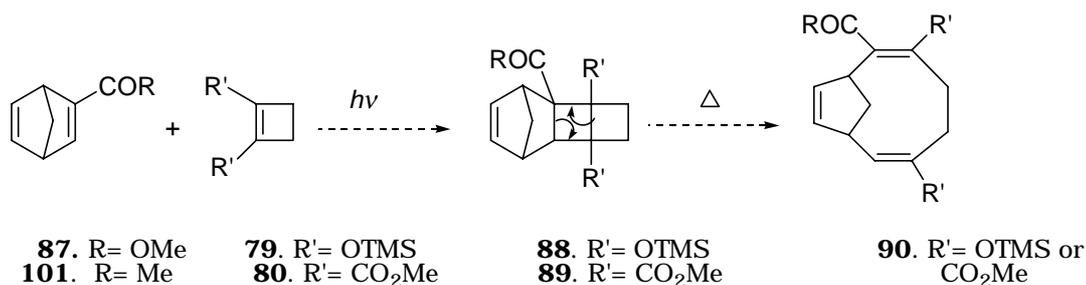
We envisioned that this framework could be prepared through the Diels-Alder reaction followed by a cleavage of an internal bond of the polycyclic ring system:



In our first attempt, we were able to prepare the dimesilate **75**, but the desired cleavage of the C₂-C₇ bond could not be effected, neither under solvolytic conditions, nor by base treatment, complex mixtures being the result in all attempts.

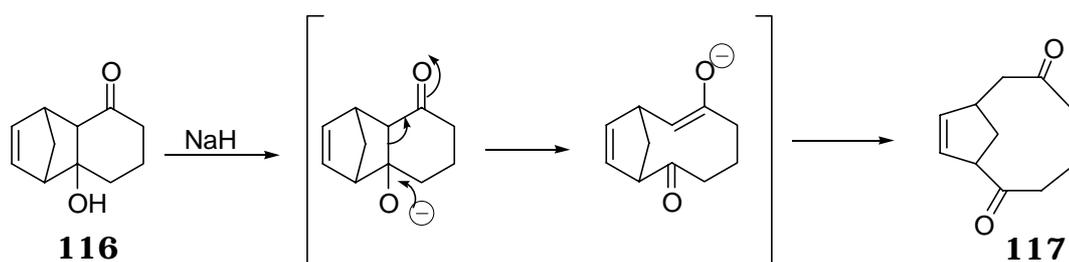


Our next approach was based in the possible thermal rearrangement of the system consisting of two fused cyclobutane rings (a tetracyclo[6.2.1.0^{2,7}.0^{3,6}]undecane ring system):



However, although compounds **87** and **101** could be prepared in good yields, no photochemical [2 + 2] cycloaddition product could be obtained from them.

Finally, in our third approach, based in a retro aldol reaction, we succeeded in preparing the desired bicyclo[6.2.1]undecane system **117** by treatment of **116** with NaH in refluxing toluene.



Compound **116** was prepared by two different ways, both involving Diels-Alder reactions.

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais, a maior fonte de inspiração para os químicos orgânicos sintéticos, constituem uma variedade tão extensa de estruturas que faz a natureza parecer, na perspectiva humana, uma fonte inesgotável de novos produtos. Essa variedade deixa atônitos até os mais criativos químicos. Não nos deve surpreender que, dentre tanta riqueza, seja possível encontrar produtos úteis para todos os fins em abundância.¹

A preparação de produtos naturais complexos representa ainda um grande desafio para o químico orgânico sintético. Esta é uma tarefa que exige criatividade, inteligência e perseverança e tem como alicerce o contínuo desenvolvimento de metodologias sintéticas e o aperfeiçoamento constante das técnicas de análise orgânica.

Neste trabalho descrevemos nossos estudos que têm como objetivo principal o desenvolvimento de métodos para a síntese do esqueleto básico de heliangolidos, mais especificamente de furanoeliangolidos.

1.1. Heliangolidos

Heliangolidos são substâncias naturais pertencentes à classe dos sesquiterpenos germacranos. Estes compostos têm recebido muita atenção na química orgânica moderna devido à sua peculiar estrutura e a seus aspectos conformacionais, sua grande ocorrência na natureza e sua função na biossíntese de outros sesquiterpenos, além de apresentarem atividades biológicas significativas.²

Os germacranos são classificados em quatro subgrupos, os quais são caracterizados por um esqueleto ciclodecadieno com as ligações duplas nas posições C-1,10 e C-4,5. A maioria dos

germacranos conhecidos possuem como sua principal característica estrutural o anel flexível (E,E)-ciclododeca-1(10)4-dieno (germacrolidos). Porém, (Z,E)-germacranos (melampolidos), (E,Z)-germacranos (heliangolidos) e (Z,Z)-germacranos (germacranolidos) são também encontrados com certa frequência na natureza (Fig. 1).^{2,3}

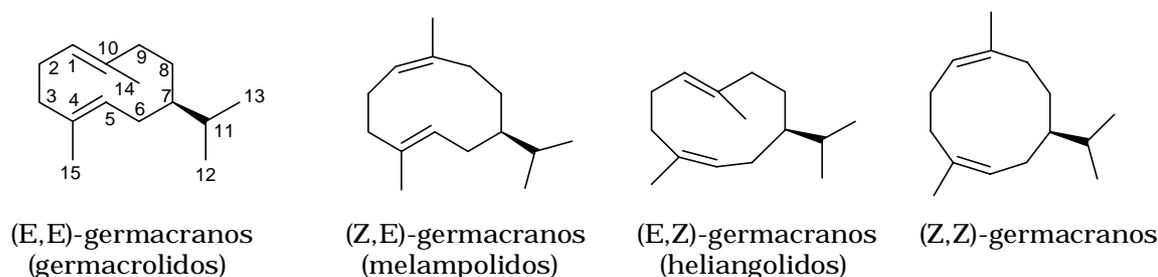


Fig. 1: Germacranos

Os sesquiterpenos germacranos que têm em sua estrutura uma γ -lactona são denominados de germacranolidos por causa da presença do núcleo lactônico.²

Muitos dos germacranos biologicamente ativos pertencem a uma mesma subclasse e são denominados de furanoeliangolidos. Estes compostos possuem uma ponte constituída por um átomo de oxigênio ligando C₃ com C₁₀. Vários exemplos desses compostos estão apresentados na figura 2. Goiazensolido (**1**), isolado de *Eremanthus goyazensis*,⁴ planta encontrada no cerrado brasileiro, e também de outras plantas,⁵ tem propriedades esquistossomicida e citotóxica. Eremantolido A (**4**) é um potente antitumoral, que foi isolado pela primeira vez de *Eremanthus elaeagnus*,⁶ outra planta brasileira.

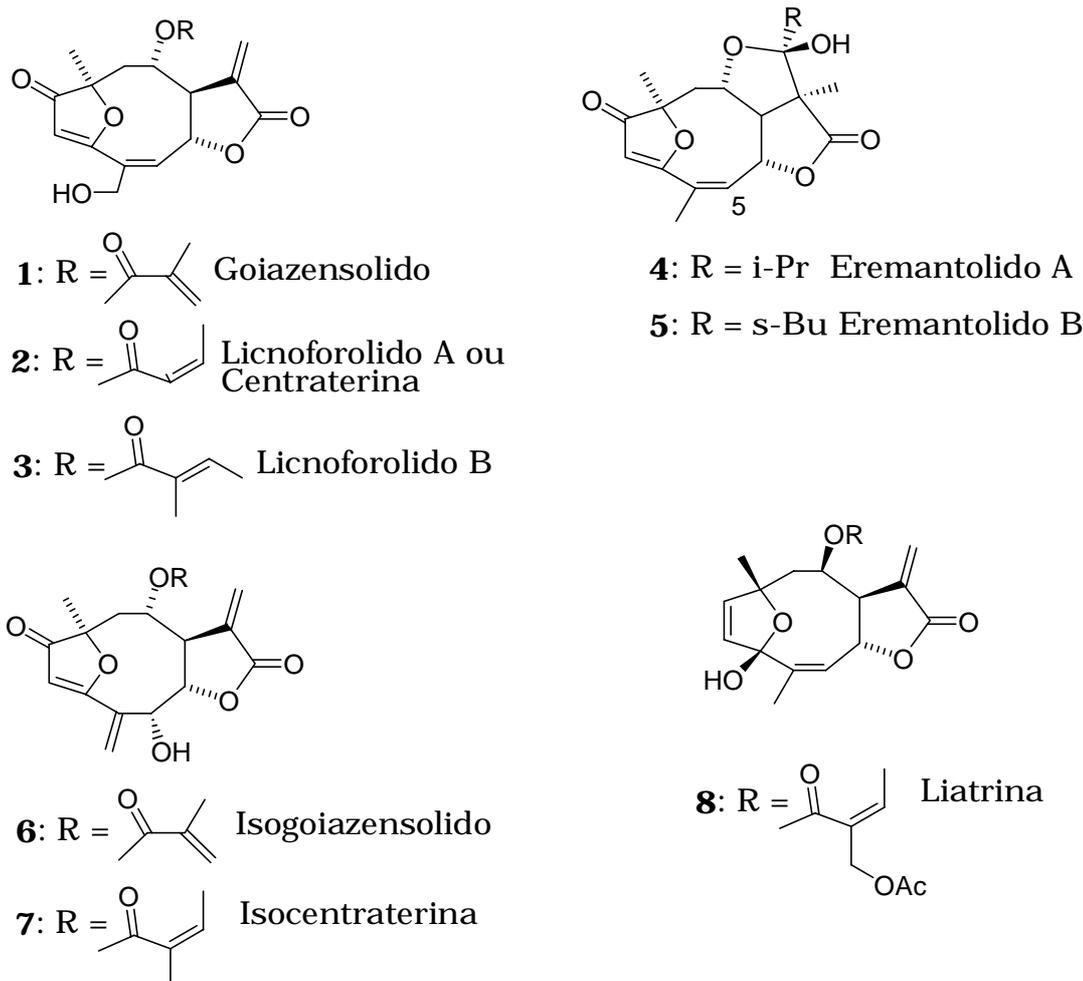


Fig. 2: Exemplos representativos de furanoelaniangolidos

Com exceção dos eremantolidos (**4** e **5**), todos os furanoelaniangolidos ativos contêm uma α -metileno- γ -lactona. É conhecido que compostos que possuem esta unidade estrutural apresentam forte atividade citotóxica. Infelizmente, também podem ser tóxicos dificultando o uso clínico.⁷ Um fato interessante é que os eremantolidos mantêm forte atividade citotóxica mesmo na ausência da unidade α -metileno- γ -lactona. McDougal e co-autores⁸ sugerem que o C₅, como parte de um sistema vinilfuranona todo conjugado, é o centro eletrofílico responsável pela atividade dos eremantolidos.

1.1.2. Métodos de Sínteses de Heliangolidos

Sínteses totais de germacranos em geral são problemáticas principalmente devido à dificuldade de preparar anéis de 10 membros. Dificuldades adicionais são introduzidas pela instabilidade térmica desses compostos, e a facilidade com que sofrem ciclização transanular. Apesar desses problemas, vários trabalhos científicos sobre sínteses de germacranos foram publicados nos últimos 40 anos.²

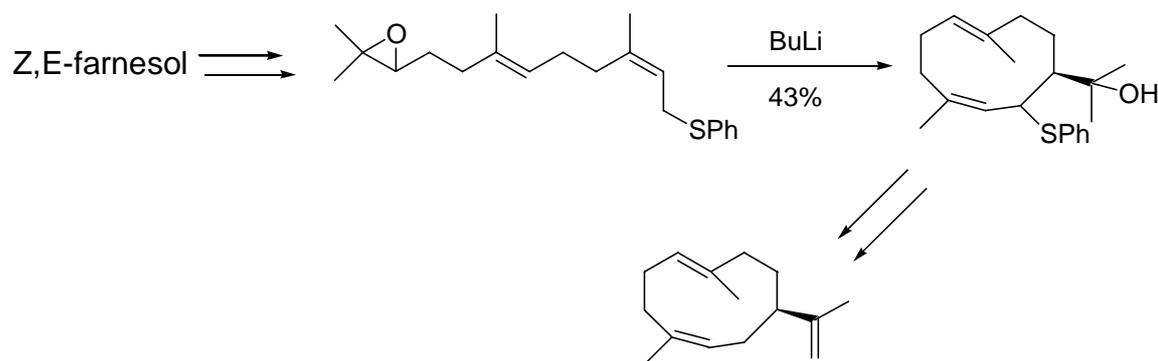
Apresentaremos aqui apenas alguns métodos mais utilizados nas sínteses de heliangolidos. As principais estratégias para a construção do esqueleto básico desses sesquiterpenos são a formação de ligação C-C intramolecular; clivagem de uma ligação central de decalinas e reação de expansão de anel.

1.1.2.1. Formação de Ligação C-C Intramolecular

Apesar da dificuldade conhecida de se preparar anéis de 10 membros, como dito anteriormente, heliangolidos têm sido sintetizados fazendo uso de precursores acíclicos funcionalizados apropriadamente com ligações duplas, diminuindo significativamente a tensão angular durante a formação do ciclo, quando comparados com alcanos correspondentes. Este fator contribui muito para que a formação de ligação C-C intramolecular seja um método bastante utilizado para a construção do esqueleto ciclodecadieno do heliangolido. Um dos métodos mais citados nas sínteses desses compostos é a ciclização intramolecular induzida por ânion de derivados de farnesol, desenvolvido por Itô e colaboradores.⁹

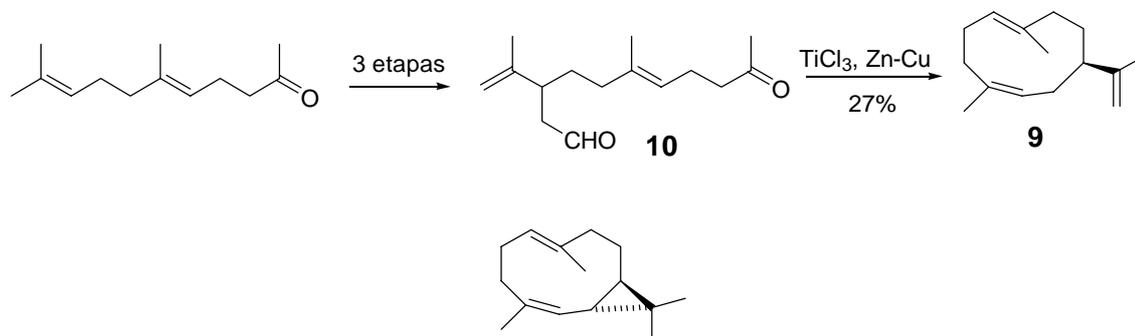
Winter e colaboradores¹⁰ utilizaram o método de Itô para a síntese do heliangolido (\pm)-helmintogermacrano (**9**) (esquema **1**).

Esquema 1

(±)-Helmintogermacrano (**9**)

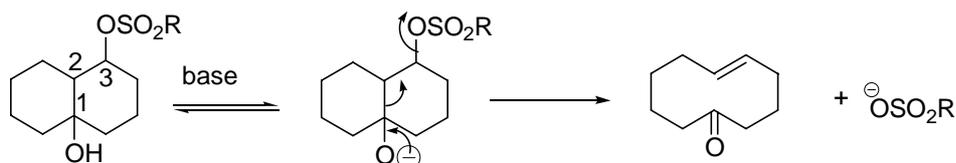
Este mesmo composto (**9**) foi sintetizado através de uma reação de McMurry do composto dicarbonílico **10**.¹¹ Lepidozena (**11**) também foi preparada utilizando a reação de acoplamento de compostos dicarbonílicos.¹²

Esquema 2

Lepidozena (**11**)

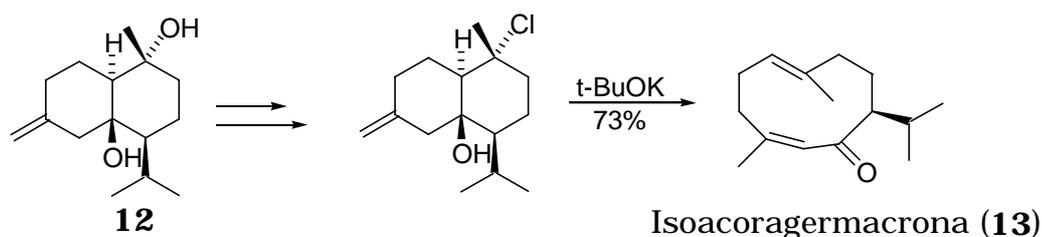
1.1.2.2. Reações de Clivagem de Anel

Fragmentação de uma ligação central de decalinas tem demonstrado ser um método muito eficiente na síntese de heliangolidos. Entre os métodos mais utilizados para a construção de anéis médios, especialmente com 10 membros, estão as reações de fragmentação de Grob:



Estudos de Wharton e colaboradores¹³ sobre decalinas funcionalizadas demonstram claramente que os aspectos estereoquímicos dos compostos envolvidos são importantes para a ocorrência do processo da fragmentação, e que a nova ligação dupla C-C é formada estereoespecificamente. No caso onde as ligações que sofrerão clivagem (C₁-C₂ e C₃-OSO₂R) estiverem numa relação *antiperiplanar* (180°), o processo de fragmentação é muito rápido (“concertado”) e o rendimento da reação é alto. Ao contrário, se esta exigência estereoelétrica não existir os compostos sofrem reação muito lenta e geralmente misturas complexas são formadas. O heliangolido isoacoragermacrona (**13**) foi sintetizado a partir do produto natural isocalamendiol (**12**) utilizando-se a reação de Wharton, obtendo-se bons rendimentos (esquema 3).¹⁴

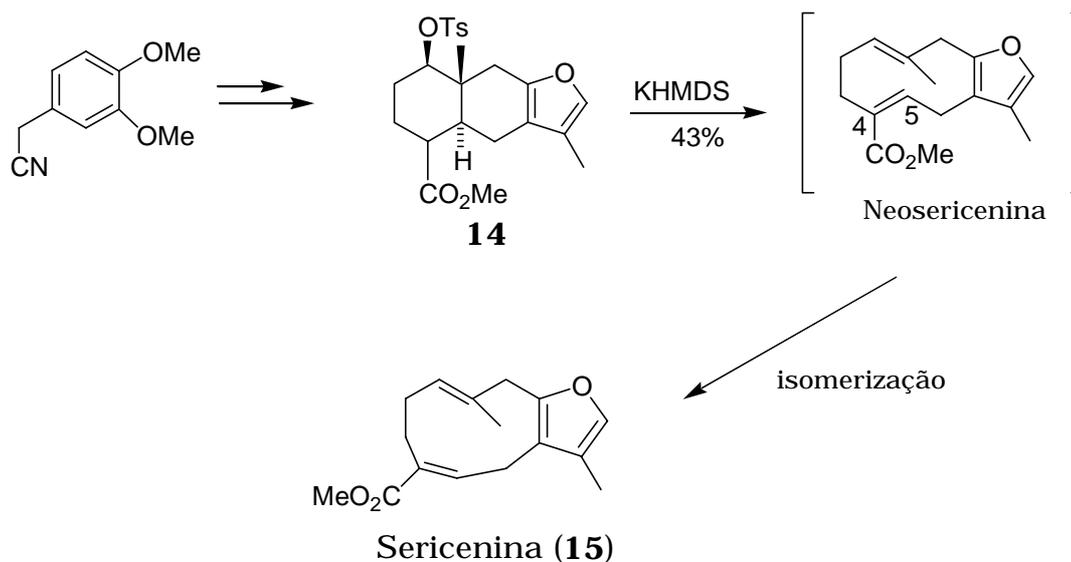
Esquema 3



Um outro tipo de reação de fragmentação de Grob, desenvolvido por Mander e colaboradores,¹⁵ envolve uma fragmentação 1,4 intranular via desprotonação em α de uma função carbonílica e foi usada para preparar sistemas ciclodecadienos funcionalizados. A síntese de (\pm)-sericenina (**15**) é o primeiro exemplo desta abordagem na síntese de heliangolidos.¹⁶ Neosericenina é formada a partir do tratamento de **14** com KHMDS,

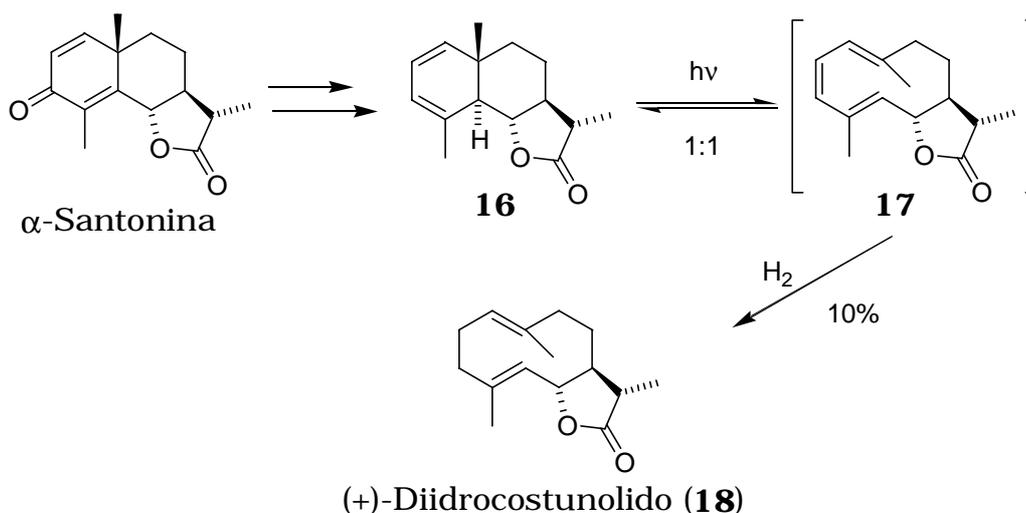
usado como base na reação de fragmentação 1,4. Isomerização da ligação dupla em C₄-C₅, em meio básico, leva à formação do heliangolido (±)-sericenina (**15**), como único produto desta reação (esquema 4).

Esquema 4



Clivagem fotolítica também é um outro método utilizado na síntese de heliangolidos. Em 1963, Corey e Hortmann¹⁷ publicaram pela primeira vez a síntese de um sesquiterpeno germacranolido. Após irradiação de luz ultravioleta no dieno conjugado **16**, derivado de α -santonina, forma-se uma mistura de equilíbrio de **16** com o seu isômero ciclodecatrieno **17**:

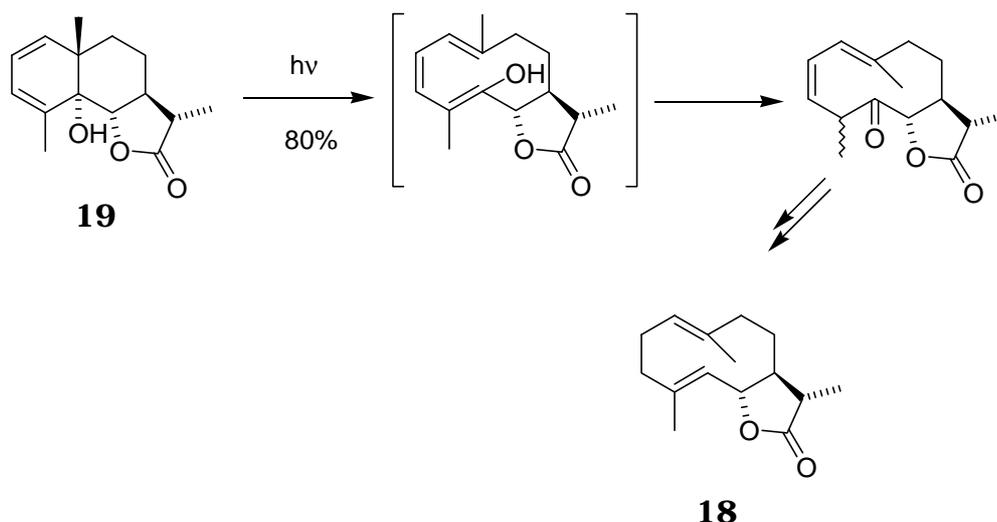
Esquema 5



Após hidrogenação desta mistura o composto (+)-diidrocostunolido **18** é obtido; mas em baixo rendimento.

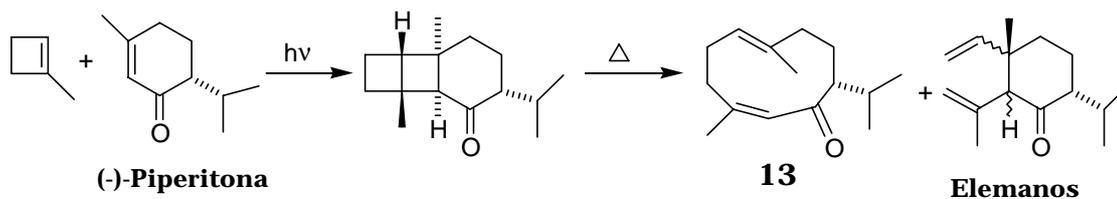
Para contornar este problema foram introduzidas modificações para evitar o equilíbrio entre **16** e **17**.¹⁸ Irradiação de luz ultravioleta no biciclo dienol **19**, também derivado de α -santonina, leva a um intermediário ciclodecatrienol o qual sofre tautomerização espontaneamente, bloqueando desta maneira o equilíbrio entre as espécies citadas anteriormente. A ciclodecadienona resultante é usada então para a transformação, após alguns passos, no composto **18**:

Esquema 6



Uma seqüência de fotoadição e termólise constitui-se em um outro método usado na síntese de germacranos em geral.^{3,19} A seqüência envolve cicloadição [2 + 2] de um derivado de 2-cicloexenona com um ciclobuteno substituído para dar um triciclo [4.4.0.0^{2,5}]decano, o qual após termólise produz um sistema 1,5-ciclododecadieno via uma reação de ciclorreversão [2 + 2]. Em altas temperaturas e/ou tempo de reação prolongado, a reação de ciclorreversão ocorre juntamente com ciclização transanular para dar decalinas *trans*-fundidas.²⁰ A reação de ciclorreversão aplicada no fotoaduto de 1-metilciclobuteno e (-)-piperitona resulta na formação do heliangolido (+)-isoacoragermacrona (**13**) como produto principal, juntamente com vários elemanos.²¹

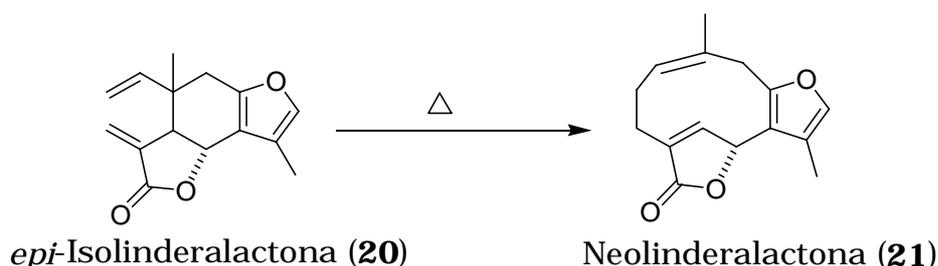
Esquema 7



1.1.2.3. Reações de Expansão de Anel (Rearranjos)

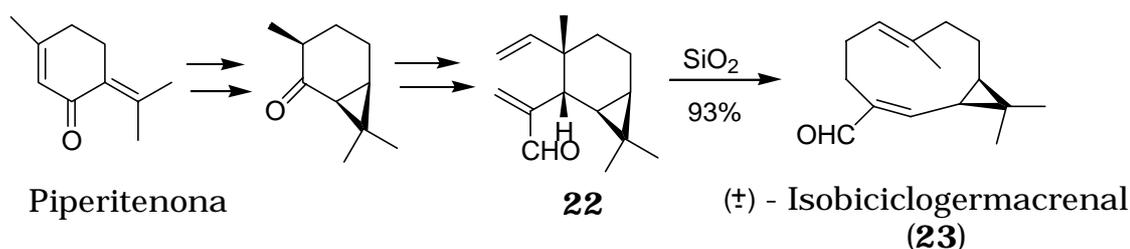
Uma das reações mais importantes para a síntese dos sesquiterpenos germacranos é o rearranjo [3,3]sigmatrópico de Cope, no qual 1,2-divinilcicloexanos são termicamente convertidos em ciclo decadienos.^{2,22} De fato, na natureza o equilíbrio entre os sesquiterpenos germacranos e elemanos como **20** demonstra muito bem este tipo de rearranjo. Geralmente, a posição do equilíbrio é determinado pelo padrão de substituição, efeitos de conjugação, fusão no anel, conformação e outros fatores. Apesar da existência deste equilíbrio de Cope, algumas poucas exceções a este comportamento geral são conhecidas. Após termólise, *epi*-isolinderalactona (**20**), um *cis*-elemano não natural, mostra completa conversão ao melampolido (\pm)-neolinderalactona (**21**).²³

Esquema 8



Silica gel induz o rearranjo de Cope do composto (**22**) produzindo o heliangolido (\pm)-isobiciclogermacrenal (**23**) em alto rendimento:²⁴

Esquema 9

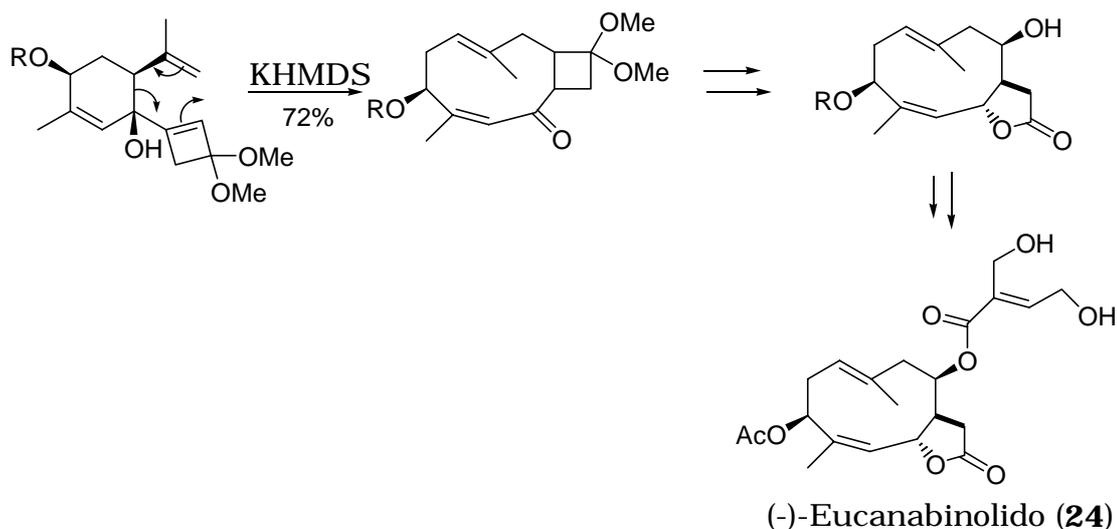


Atualmente, o rearranjo de Cope em conjugação com outras reações é considerado como um método de particular valor na síntese de produtos naturais.²²

O rearranjo irreversível de derivados de 1,2-divinilcicloexano com um grupo hidroxila em C₁ ou C₂ é conhecido como um rearranjo de oxi-Cope. O rearranjo de oxi-Cope sendo feito pelo aquecimento do substrato em um solvente com alto ponto de ebulição é geralmente acompanhado por outras reações de competição.²⁵ Sendo assim, este não é um método usual para a síntese de germacranos termolábeis. A aplicação de um rearranjo térmico de oxi-Cope em estudos sintéticos sobre furanoeliangolidos deve ser considerado como uma exceção.²⁶

A utilização de sais de sódio ou potássio de precursores de oxi-Cope, permite que o rearranjo ocorra com alto rendimento e em condições suaves. Devido a este fato, o uso do rearranjo aniônico de oxi-Cope na preparação de anéis de 10 membros funcionalizados aumentou significativamente. A síntese enantiosseletiva de (-)-eucanabinolido (**24**), um heliangolido com estrutura complexa e com uma poderosa atividade inibitória *in vivo* contra um certo tipo de carcinoma, é um dos exemplos da importância deste tipo de método.²⁷

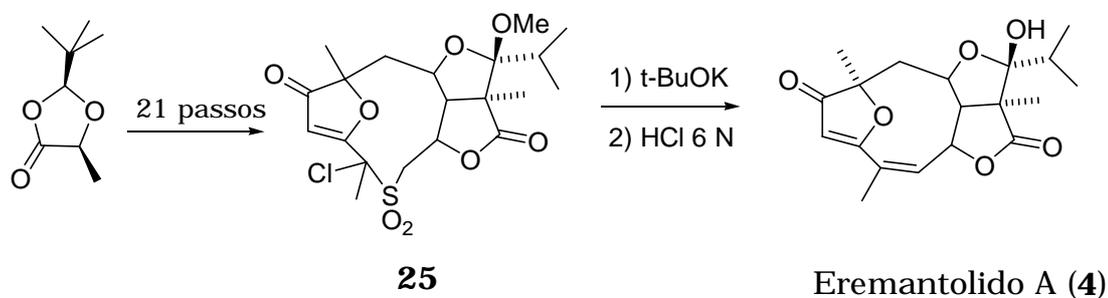
Esquema 10



1.1.3. Furanoeliangolidos

Devido à sua peculiar estrutura e por ser um potente antitumoral, o furanoeliangolido eremantolido A (**4**) e análogos foram alvos de sínteses por diversos grupos. No entanto, há somente 2 sínteses totais deste composto. Em 1991, Boeckman e colaboradores,²⁸ completaram a primeira síntese total enantiosseletiva deste produto, fazendo uso de uma reação de Ramberg-Bäcklund: tratamento de **25** com t-BuOK seguido por tratamento com HCl 6N forneceu o produto **4**:

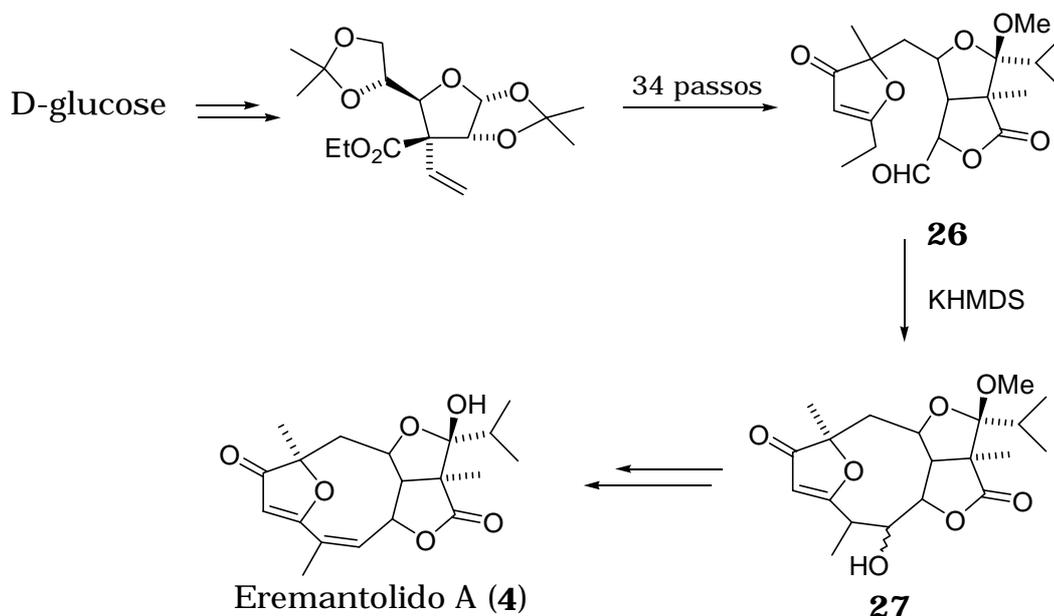
Esquema 11



Em 1995, este mesmo composto foi sintetizado por Takao e colaboradores,²⁹ utilizando D-glucose como material de partida. A

etapa-chave para a construção do esqueleto básico do furanoeliangolido consiste em uma condensação aldólica intramolecular no aldeído **26**:

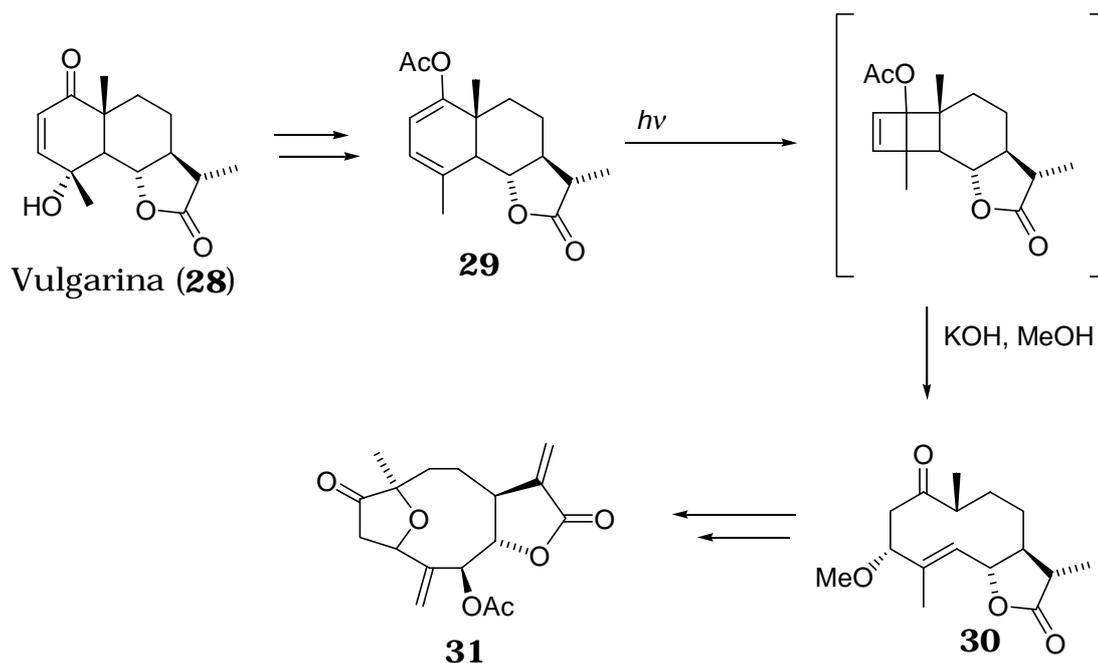
Esquema 12



Galindo e colaboradores³⁰ fizeram uma síntese parcial de furanoeliangolidos, utilizando o eudesmanolido vulgarina (**28**) como material de partida (esquema **13**). A abordagem para a síntese foi baseada na idéia de que compostos naturais desta classe podem ser formados *in vivo*, via uma hemicetalização intramolecular de hidróxi-dicetonas, seguida em alguns casos por desidratação.

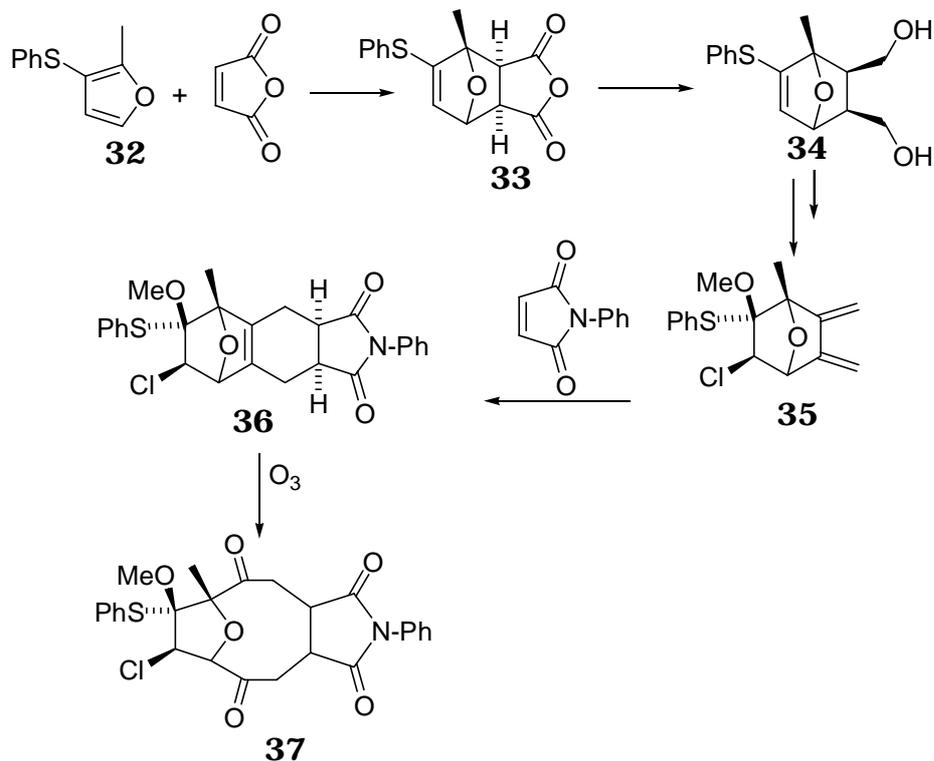
Irradiação do composto **29** (preparado a partir do produto natural **28**), e tratamento *in situ* do produto formado com hidróxido de potássio, produziu um derivado de ciclodecanona funcionalizado **30**, com rendimentos razoáveis. Transformações químicas posteriores resultaram no furanoeliangolido **31**, um análogo de isocentraterina e isogoizensolido.

Esquema 13



Uma interessante abordagem sintética para a construção do esqueleto básico de furanoeliangolidos, foi publicada por McDougal e colaboradores (esquema 14).⁸ Cicloadição entre anidrido maleico e o derivado de furano **32** produziu o cicloaduto **33**, o qual foi reduzido ao diol **34** e subsequêntemente convertido ao dieno **35**. A reação de Diels-Alder entre N-fenilmaleimida e **35** forneceu o policiclo **36**. Ozonólise da ligação dupla entre os anéis produziu a correspondente diona **37**, que possui o esqueleto básico macrocíclico de furanoeliangolidos.

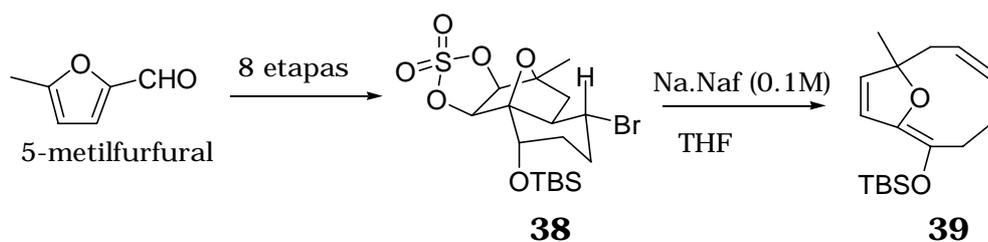
Esquema 14



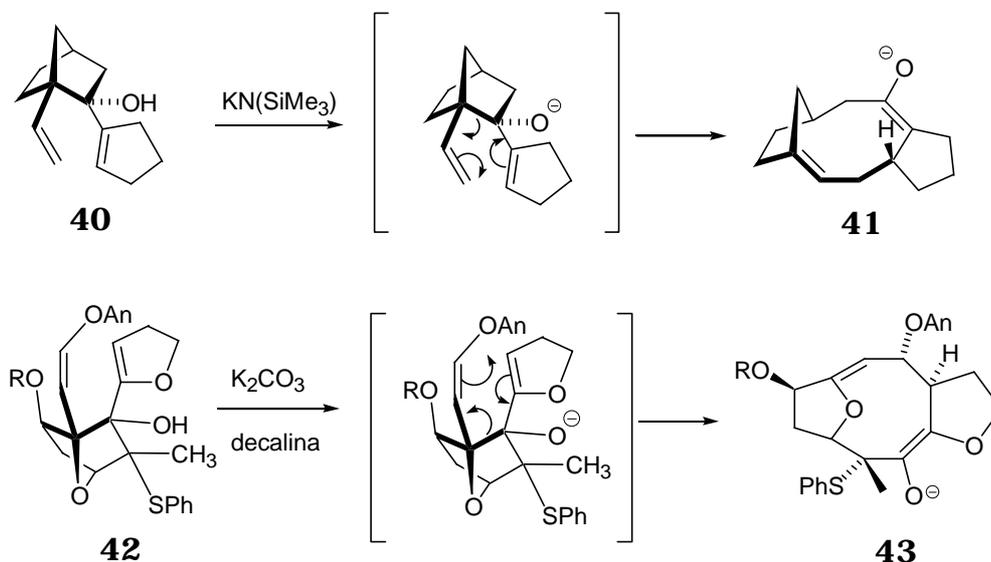
Wang e Roskamp³¹ desenvolveram um método para a construção do sistema biciclo[6.2.1]undecano, que consiste numa reação de fragmentação de Grob combinada com uma eliminação homoalílica de um sulfato cíclico (esquema 15).

O tratamento do brometo **38** com naftaleneto de sódio resultou na fragmentação desejada e na reação de eliminação, para produzir o macrociclo **39**.

Esquema 15



Estruturas semelhantes ao goiazensolido foram também preparadas por Paquette,³² fazendo uso de rearranjos [3,3] sigmatrópicos em estruturas variadas (esquema 16).

Esquema 16

Nesta abordagem de Paquette, o 7-oxanorbornano **42** foi preparado a partir de uma reação de Diels-Alder. O tratamento do composto **42** com K_2CO_3 produz um alcóxido como intermediário, que se rearranja para formar o ânion enolato **43** que é estabilizado por ressonância. Como já visto anteriormente, este tipo de rearranjo é conhecido como rearranjo aniônico oxi-Cope. Em comparação com o rearranjo de Cope convencional, esta variação é menos reversível porque o enol inicialmente formado tautomeriza para formar a cetona correspondente.³²

1.2. Sobre o Goiazensolido

O interesse do nosso grupo de Síntese Orgânica em estudar metodologias para a síntese de heliangolidos começou há poucos anos atrás com a elaboração de um projeto temático de pesquisa, que teve inicialmente como principal objetivo o estudo de transformações químicas do heliangolido goiazensolido. Estes

estudos resultaram em uma dissertação de mestrado defendida recentemente no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo¹ e os resultados foram recentemente publicados na literatura.³³

Como dito anteriormente, o goiazensolido possui uma estrutura que o classifica como um germacranolido ou, mais especificamente, como um heliangolido, segundo os autores que o isolaram inicialmente.⁴ Para sermos mais específicos ainda podemos classificar os compostos com estrutura similar à do goiazensolido como furanoeliangolidos^{8,28,29,32,34} ou ainda furoeliangolidos.³³ Em virtude da dificuldade encontrada na interpretação da representação usada para o goiazensolido na literatura original (Fig. 3),⁴ achamos pertinente fazer algumas considerações à respeito da representação da estrutura deste produto.

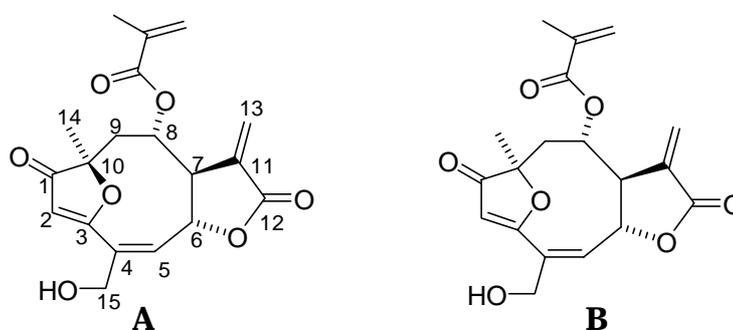


Fig. 3: Representação do goiazensolido na literatura original (A) e neste trabalho (B)

A ligação C₁₀-O do anel furânico representada como cunha, certamente com alguma intenção que estava clara na mente dos autores, causou-nos inicialmente a impressão de que o oxigênio do anel furânico estaria acima do “plano” médio do anel de 10 membros, quando na verdade ele está para baixo desse plano

médio. Somente compreendemos realmente a estereoquímica deste composto após examinar detidamente com um estereoscópio a projeção (proveniente de uma análise por raios-X) estereoscópica de um composto relacionado apresentada à página 1447 da mesma referência.

Um assessor da FAPESP, ao examinar um dos projetos de nosso laboratório, incorreu no mesmo engano, mostrando que há dificuldade real para interpretar aquela representação.

Por essa razão, neste trabalho estamos usando a representação da figura 3 (B). O carbono 10 encontra-se na junção dos anéis; basta imaginar as três ligações que pertencem a anéis como estando aproximadamente no plano do papel, e o grupo CH₃ (14) para trás do plano define completamente a estereoquímica deste centro. É uma situação muito similar ao caso de uma octalona, como representada na figura 4, cuja estereoquímica geralmente é bem compreendida por todos.

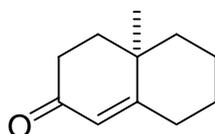


Fig. 4: Representação de uma octalona

Na figura 5 apresentamos a projeção estereoscópica da conformação mais estável do goiazensolido conforme calculada pelo programa de computador PC Model. O exame dessa figura com auxílio de um estereoscópio³⁵ dá uma idéia bem melhor da estereoquímica, além de dar também alguma informação sobre a complexa conformação desse composto.

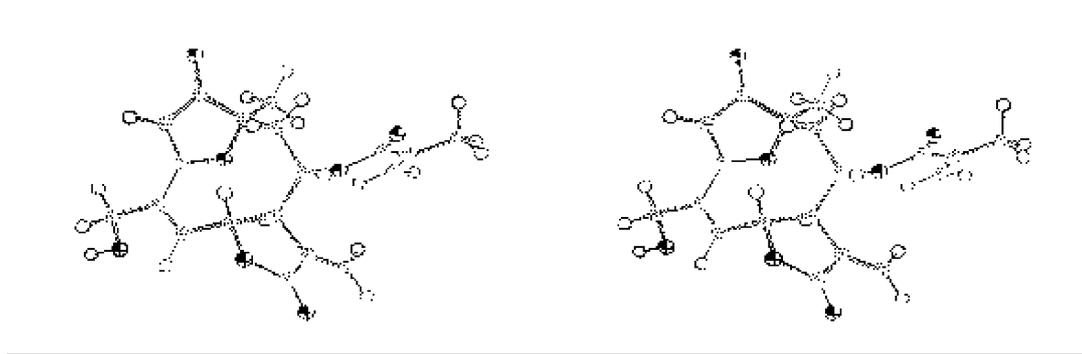
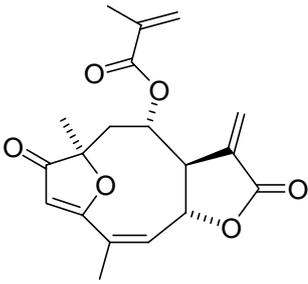
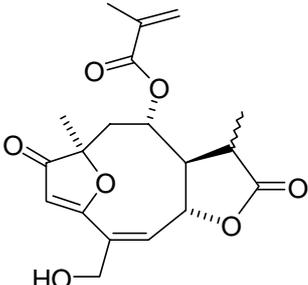
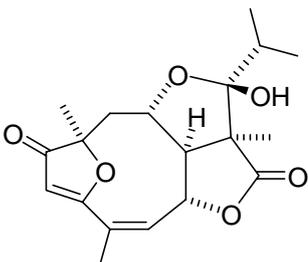
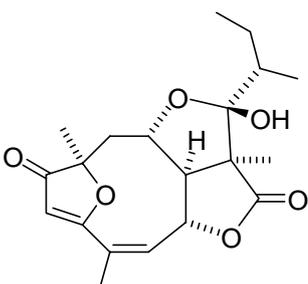


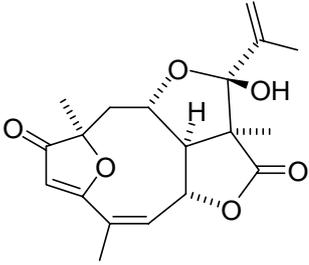
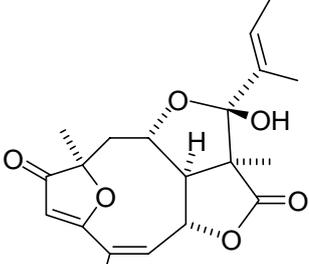
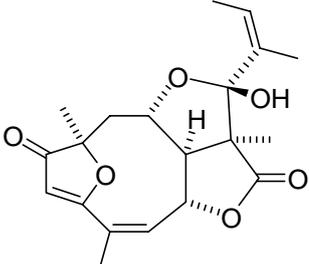
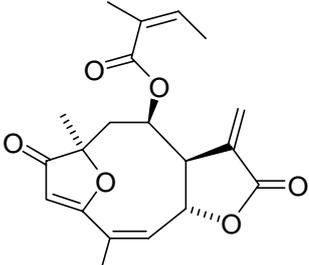
Fig. 5: Projeção estereoscópica do goiazensolido (Calculada)

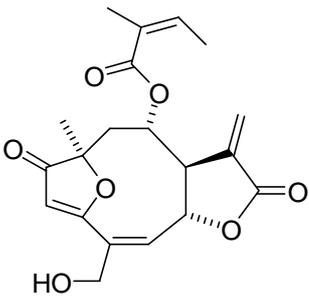
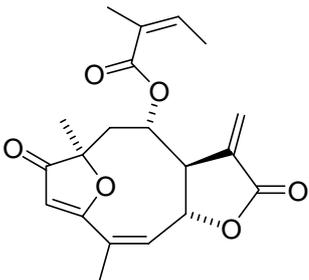
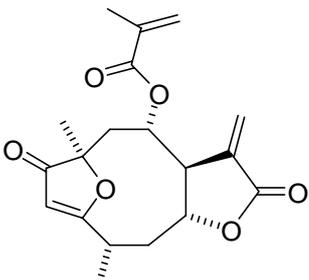
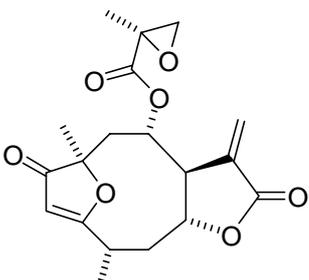
No Laboratório de Produtos Naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo foram isolados vários sesquiterpenos, vários deles apresentando atividade biológica. No Quadro 1 a seguir, apresentamos informações sobre vários destes compostos, alguns já mencionados no início deste trabalho (Fig. 2, pg. 9).

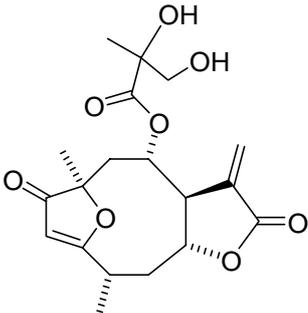
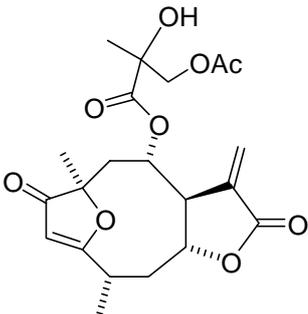
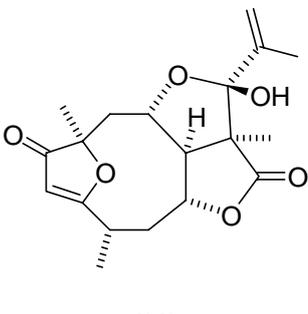
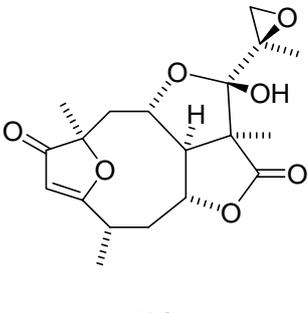
Quadro 1: Produtos isolados pelo grupo de Fitoquímica da FCFRP-USP

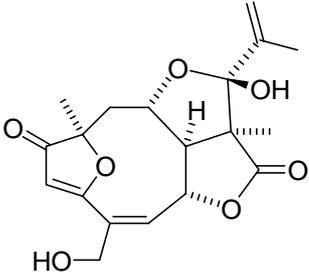
Estrutura	Nome	Origem	Atividade Biológica	Ref.
<p style="text-align: center;">1</p>	Goiazensolido	<i>Eremanthus goyazensis</i>	Esquistossomícida Citotóxico	4,36

 <p>44</p>	15-Desoxigoiazensolido	<i>Vanillos-mopsis erythropappa</i>	Anti-edematog.	4
 <p>45</p>	11(H),13-Dihydrogoiazensolido	<i>Eremanthus goyazensis</i>	Analgésica	4
 <p>4</p>	Eremantolido A	<i>Eremanthus incanus</i>	Antitumoral	37
 <p>5</p>	Eremantolido B	<i>Eremanthus incanus</i>	Antitumoral	37

 <p>46</p>	<p>Eremantolido C</p>	<p><i>Eremanthus glomerulatus</i></p>	<p>Moluscida</p>	<p>38</p>
 <p>47</p>		<p><i>Eremanthus glomerulatus</i></p>	<p>Moluscida</p>	<p>38</p>
 <p>48</p>		<p><i>Eremanthus glomerulatus</i></p>	<p>Moluscida</p>	<p>38</p>
 <p>49</p>	<p>15-Desoxibudleino A</p>	<p><i>Calea lantanoides</i></p>	<p>Inibição de larvas de <i>S. estercoralis</i> Antibacteriana Antifúngica</p>	<p>39</p>

 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>Centraterina ou Licnoforolido A</p>	<p><i>Proteopsis furnensis</i></p>		<p>5a, 40</p>
 <p style="text-align: center;">50</p>	<p>Licnofolido</p>	<p><i>Proteopsis furnensis</i></p>	<p>Antibacteriana</p>	<p>40</p>
 <p style="text-align: center;">51</p>	<p>4,5-Diidro-15- desoxigoia- zensolido</p>	<p><i>Eremanthus seidelii</i></p>		<p>4</p>
 <p style="text-align: center;">52</p>		<p><i>Eremanthus seidelii</i></p>		<p>4</p>

 <p>53</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>54</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>55</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>	Antibacteriana	4
 <p>56</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4

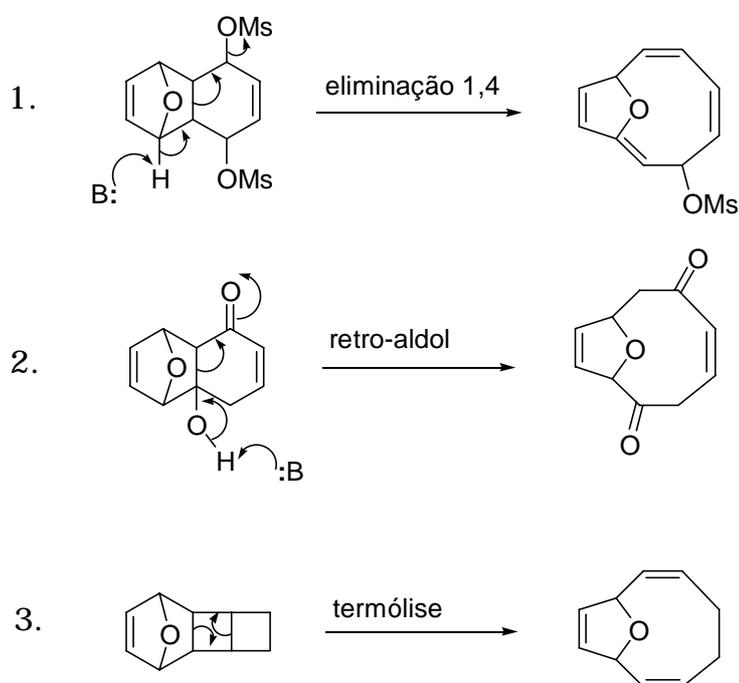
 <p>57</p>		<i>Eremanthus goyazensis</i>	Antibacteriana	4
---	--	------------------------------	----------------	---

2. Plano de Pesquisa

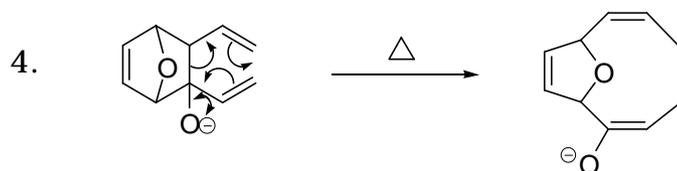
2. PLANO DE PESQUISA

Analisando a estrutura do goiazensolido sob o ponto de vista sintético e ignorando o anel lactônico, podemos dizer que se trata de um biciclo[6.2.1]undecano, tendo o átomo de oxigênio constituindo a ponte de um elemento. Imaginamos que este sistema bicíclico poderia ser preparado através da ruptura de uma ligação central de um sistema policíclico, do tipo:

Esquema 17



ou por rearranjo aniônico de oxi-Cope:

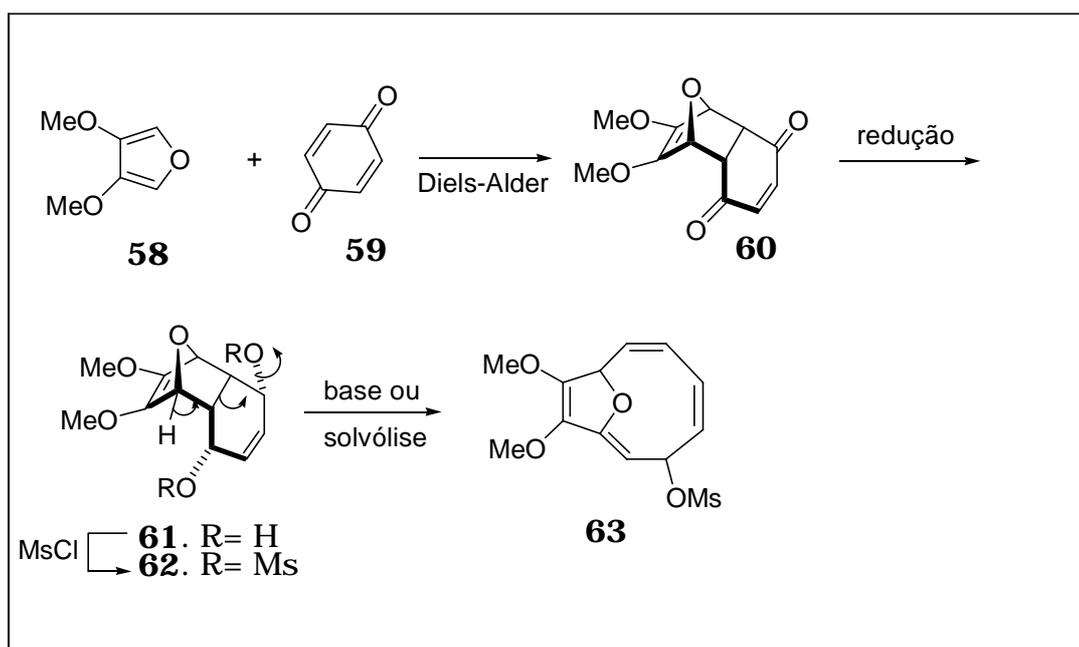


Um dos métodos mais eficientes para a preparação de compostos policíclicos é a reação de Diels-Alder. Os produtos formados freqüentemente são usados como intermediários para a

síntese de produtos naturais complexos.⁴¹ No nosso caso, uma vantagem adicional neste tipo de reação, é a possibilidade de se formar diretamente um policiclo com ponte na posição adequada para originar estruturas como as dos furanoeliangolidos, desde que se use um dieno cíclico adequadamente funcionalizado.

Entre as alternativas apresentadas no esquema 17, propusemo-nos a estudar inicialmente a preparação do anel macrocíclico através da reação de Diels-Alder, seguida de ruptura de uma ligação sigma carbono-carbono em uma eliminação 1,4, conforme representado no esquema abaixo:

Esquema 18 (Projeto Inicial)



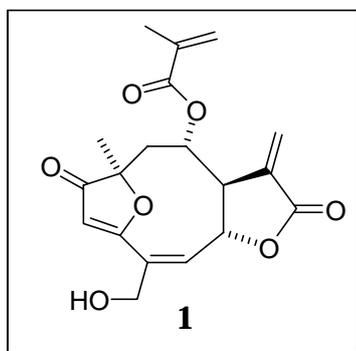
Uma reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetoxifurano (58) e benzoquinona (59) forma o produto policíclico 60.⁴² 3,4-Dimetoxifurano foi escolhido como substrato porque furano não reage com benzoquinona a não ser em condições especiais,⁴³ além de que o dimetoxifurano daria origem a produtos com estruturas mais semelhantes ao goiazensolido.

O produto dicarbonílico **60** assim obtido seria reduzido ao diol **61** que seria em seguida transformado no seu correspondente dimesilato (**62**). Este, por tratamento com base ou em condições de solvólise, poderia dar origem ao macrociclo **63**. Naturalmente, essas eliminações dependem fortemente da estereoquímica dos átomos participantes, e a preparação de diferentes estereoisômeros poderia ser necessária. Se a eliminação ocorresse da forma desejada, poderíamos refazer todas as reações com materiais de partida mais complexos, que poderiam efetivamente gerar estruturas idênticas ou muito semelhantes ao goiazensolido. Se, por outro lado, a seqüência de reações proposta não produzisse o material desejado, estudaríamos os caminhos alternativos já apresentados no esquema **17**.

3. Objetivos

3. OBJETIVOS

Neste trabalho temos como objetivo principal desenvolver métodos para a síntese da estrutura básica do heliangólido goiazensólido (**1**), um biciclo[6.2.1]undecano, fazendo uso da reação de Diels-Alder.



Goiazensólido

4. Discussão dos Resultados

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No esquema **18** (pg. 33) está representado o projeto inicial que visa a síntese do sistema biciclo[6.2.1]undecano **63**, um modelo simplificado do goiazensolido. Na etapa inicial do nosso projeto, estava prevista uma reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetoxifurano (**58**) e benzoquinona (**59**). Para realizar este primeiro passo, foi necessário sintetizar o dieno **58** não disponível comercialmente. A preparação desta matéria-prima será descrita a seguir.

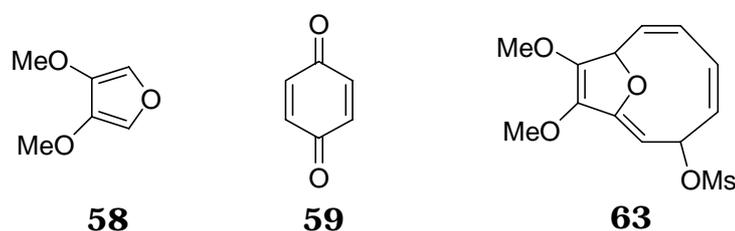
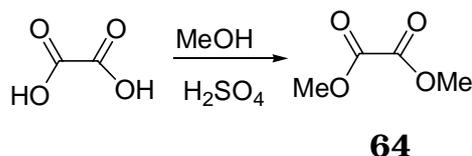


Fig. 6

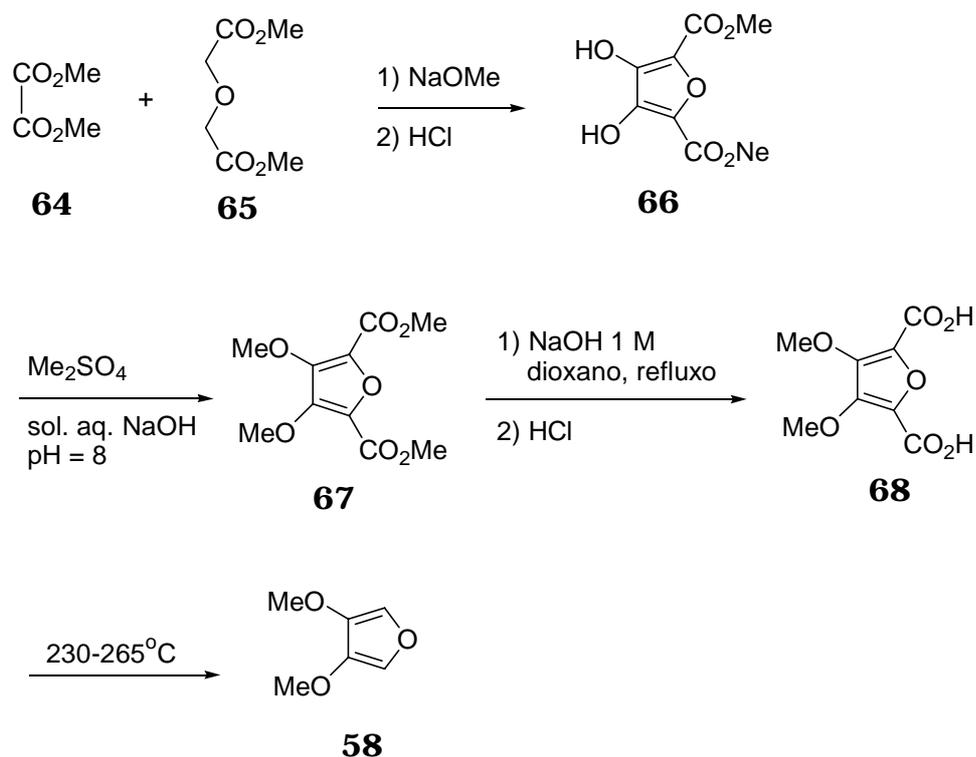
4.1 - Preparação do 3,4-Dimetoxifurano

No esquema **20** estão representadas as etapas que decidimos utilizar para a preparação do composto **58**. Não dispúnhamos, entretanto, nem do composto **64** nem de **65**, de forma que tivemos inicialmente que preparar esses dois materiais. Inicialmente, o éster **64** foi preparado através da esterificação⁴⁴ do ácido oxálico por tratamento com metanol e ácido sulfúrico concentrado. O rendimento desta reação foi de 68%.

Esquema 19

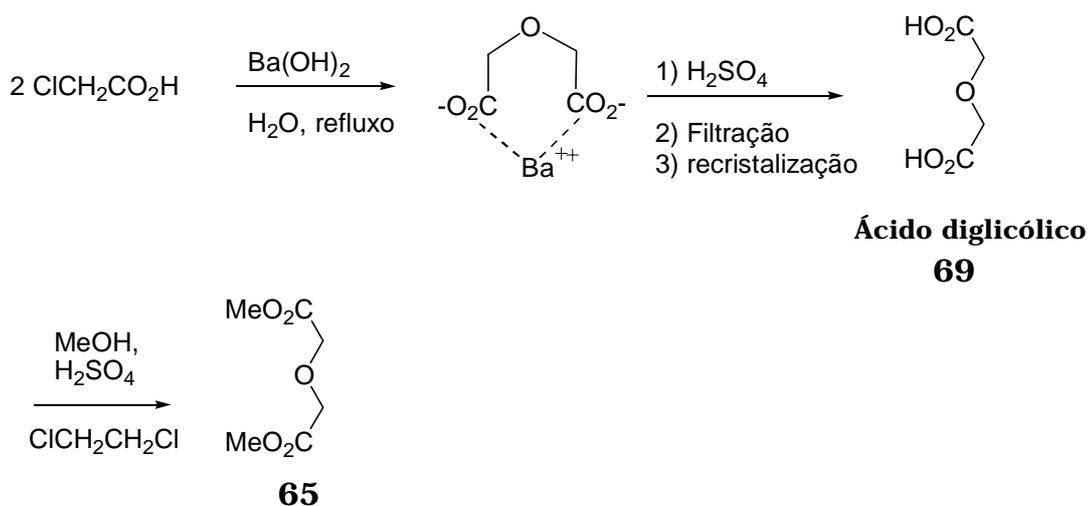


Esquema 20



Para a preparação do diéster **65** foi necessário sintetizar antes o ácido diglicólico, a partir do ácido monocloroacético,⁴⁵ conforme esquema abaixo:

Esquema 21



O diéster do ácido diglicólico foi preparado segundo método geral para preparação de ésteres metílicos, descrito por Clinton e Laskowski,⁴⁶ obtendo-se um bom rendimento de 86%.

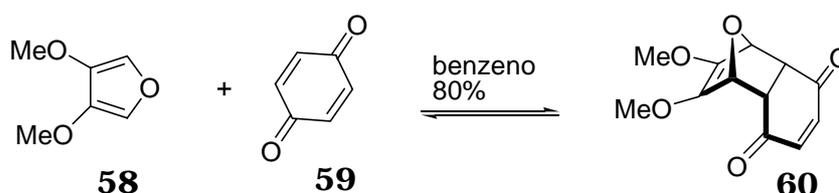
A condensação dos ésteres **64** e **65** foi efetuada segundo o procedimento de Iten e colaboradores.⁴⁷ O produto de condensação **66** foi obtido com rendimento de 46%. Este composto foi em seguida tratado com sulfato de dimetila (Me₂SO₄) e solução aquosa de NaOH. Durante o curso da reação, o pH do meio reagente foi mantido entre 7,5-8,0, adicionando-se NaOH 1 M. Com este tratamento, obtivemos o composto **67** com 80% de rendimento. Segundo o método empregado por McDonald e colaboradores,⁴⁸ o diéster **67** foi saponificado por tratamento com NaOH 1 M em dioxano sob refluxo por 5 horas. Após acidulação do meio com HCl, obtivemos o diácido **68**, com 92% de rendimento.

A descarboxilação do diácido **68** para formação do 3,4-dimetoxifurano (**58**) foi efetuada, com algumas modificações, segundo o procedimento dos autores citados acima.⁴⁸ Originalmente, os autores utilizaram banho de metal para o aquecimento necessário à descarboxilação do composto **68**. Como esses aquecimentos com banhos metálicos não são mais normalmente usados em laboratório, preferimos utilizar um sistema de destilação horizontal construído especialmente para este fim. Um balão contendo o substrato é aquecido a 235-265°C. Nesta faixa de temperatura o composto **68** sofre descarboxilação e o composto **58** formado é destilado para fora do meio reagente. O produto bruto obtido é então redistilado em um outro aparelho para destilação horizontal. O rendimento foi de 60-70%.

4.2. Reação de Diels-Alder entre 3,4-Dimetoxifurano e Benzoquinona

Benzoquinona reage com furano somente sob condições drásticas (altas pressões).⁴³ Por outro lado, a reação entre benzoquinona e 3,4-dimetoxifurano se processa suavemente à temperatura ambiente, em benzeno.⁴² Isto é devido ao fato de que os reagentes são solúveis em benzeno, enquanto que o produto da reação (**60**) é insolúvel, evitando assim a reação de retro-Diels-Alder. Quando o composto é dissolvido em clorofórmio deuterado a reação de ciclorreversão começa imediatamente, como evidenciado por espectros de RMN ¹H da mesma amostra em diferentes tempos após a dissolução.

Esquema 22



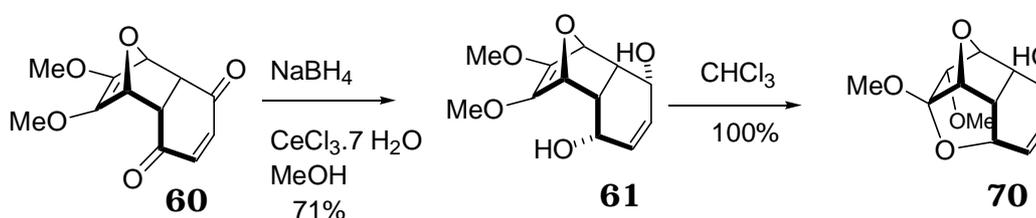
Seguindo o procedimento descrito por Hofmann e colaboradores,⁴² os compostos **58** e **59** foram solubilizados em benzeno seco e a mistura resultante foi mantida sob proteção da luz por 3 a 4 dias. Após filtração, obtivemos o aduto *endo* **60**, com 80% de rendimento. Para se obter bons rendimentos é importante que o 3,4-dimetoxifurano esteja recém-destilado e a benzoquinona recém-sublimada.

4.3. Transformações Químicas do Aduto de Diels-Alder

Como vimos, o composto **60** sofre facilmente uma reação de retro-Diels-Alder em solução. Isto se torna o principal problema para a transformação química do composto **60**: somente reações comparativamente rápidas poderiam ser feitas, caso contrário, a reação de retro-Diels-Alder se processaria mais rapidamente do que

a transformação desejada. Felizmente, a dienona **60** foi reduzida ao diol **61** por NaBH₄ na presença de CeCl₃·7H₂O em metanol a -25°C.

Esquema 23



Cloreto de cério (CeCl₃) é um eficiente catalisador na redução 1,2 regioseletiva de cetonas α,β -insaturadas por NaBH₄ em metanol.^{49,50} Em nosso laboratório foi estudada⁵⁰ a influência do CeCl₃ na estereoquímica dos produtos de reações de redução, por NaBH₄, de ciclopentanonas substituídas e também uma boa estereosseletividade foi observada nestas reações. Em nosso trabalho, utilizamos o CeCl₃ com o objetivo de evitar uma redução 1,4 da dienona **60**, que é altamente favorável sem o uso deste lantanídeo.⁴⁹ Além disso, como a estrutura do aduto de Diels-Alder **60** é do tipo *cis-endo*, tendo a face côncava (face *endo*) muito impedida estericamente, uma alta estereosseletividade foi observada nesta reação: somente o produto **61** foi isolado, com rendimento de 71%. A estrutura de **61** foi confirmada por análise cristalográfica de Raios-X (Fig. 7).⁵¹

Esperávamos que o composto **61** fosse estável, pois não tem mais estrutura favorável para reação de retro-Diels-Alder. De fato, a reação de retro-Diels-Alder não foi observada, mas para nossa surpresa, quando mantido em solução de clorofórmio, **61** sofre transformação bastante rápida para fornecer o composto tetracíclico **70** (esquema **23**).

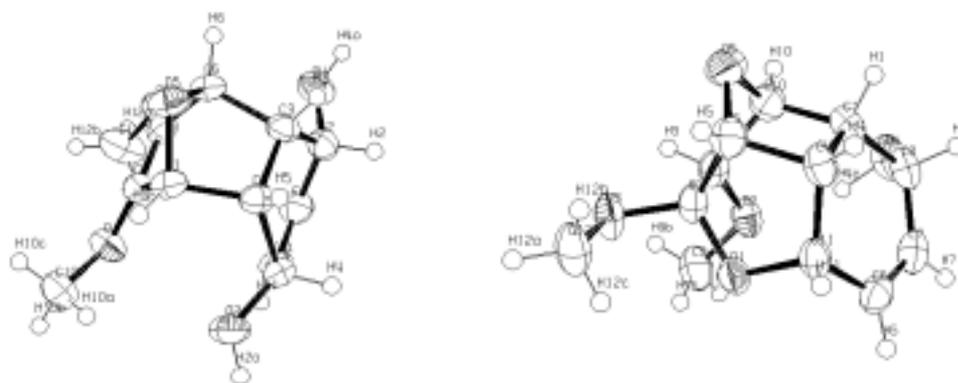
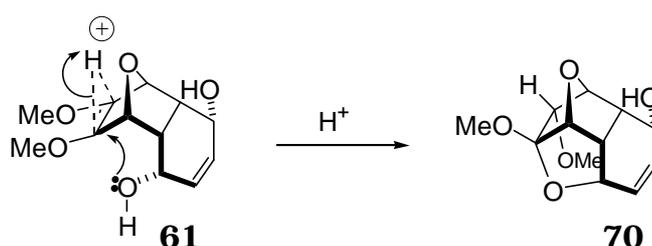


Fig. 7: Representação ORTEP⁵² dos compostos **61** e **70**, respectivamente, conforme determinado por análise cristalográfica de raios-X.

A estrutura do composto **70** foi também confirmada por raios-X (Fig. 7).⁵¹ Como o clorofórmio possui caráter levemente ácido, acreditamos que a transformação ocorra pelo mecanismo esquematizado abaixo. Para confirmar esta interpretação, verificamos que o composto **61** é estável quando dissolvido em acetato de etila, mas é rapidamente convertido em **70**, se uma pequena quantidade de ácido *p*-toluenossulfônico é adicionado na solução.

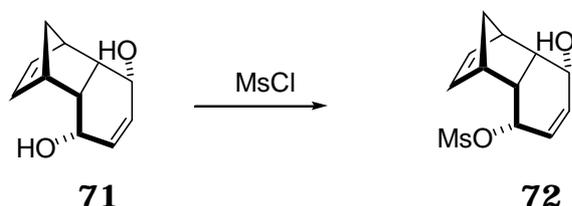
Esquema 24



O passo seguinte seria a transformação do diol **61** em seu dimesilato correspondente, para depois realizar a eliminação 1,4 com ruptura de ligação sigma entre os anéis que produziria a estrutura macrocíclica desejada. Entretanto, estudos realizados em nosso laboratório, por Souza,⁵³ com estrutura muito semelhante ao

diol alílico **61**, indicaram que seria problemático o estudo de eliminação de seu dimesilato.

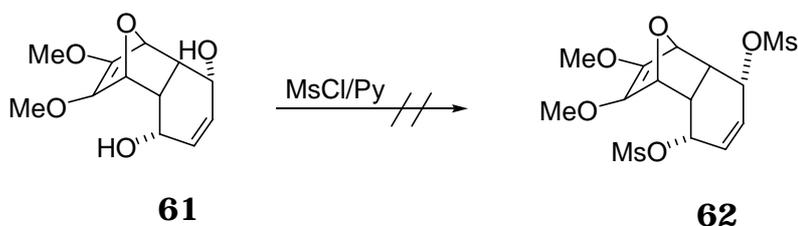
Esquema 25



Souza, em seu trabalho de mestrado, encontrou muita dificuldade em transformar o diol alílico **71** no dimesilato correspondente. A maioria das tentativas foram frustrantes, pois foram obtidas misturas complexas. O melhor resultado foi a obtenção do monomesilato **72**; entretanto, com baixos rendimentos.

Assim mesmo decidimos fazer algumas tentativas para obter o composto **62**.

Esquema 26



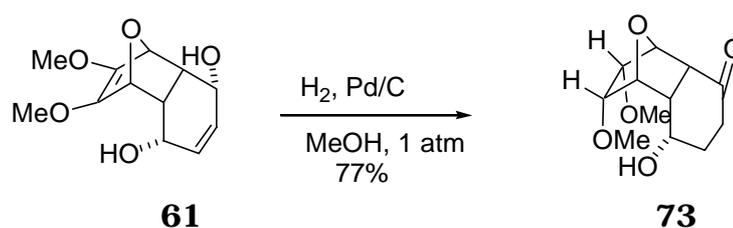
De fato, todas as tentativas de se obter o produto **62** foram infrutíferas. Misturas complexas sempre eram formadas sem que pudéssemos isolar qualquer produto de nosso interesse.

Sabe-se que álcoois alílicos são normalmente bastante reativos, uma vez que podem dar origem a carbocátions estabilizados por ressonância.⁵⁴ O cátion alílico formado pode sofrer os mais variados tipos de transformações químicas. Não nos surpreende, então, a quantidade de subprodutos que poderiam ser

formados a partir de um álcool alílico contendo várias outras funções químicas em sua estrutura.

Diante disso, julgamos conveniente reduzir as ligações duplas deste composto com hidrogênio e catalisador para obter um produto mais estável.

Esquema 27

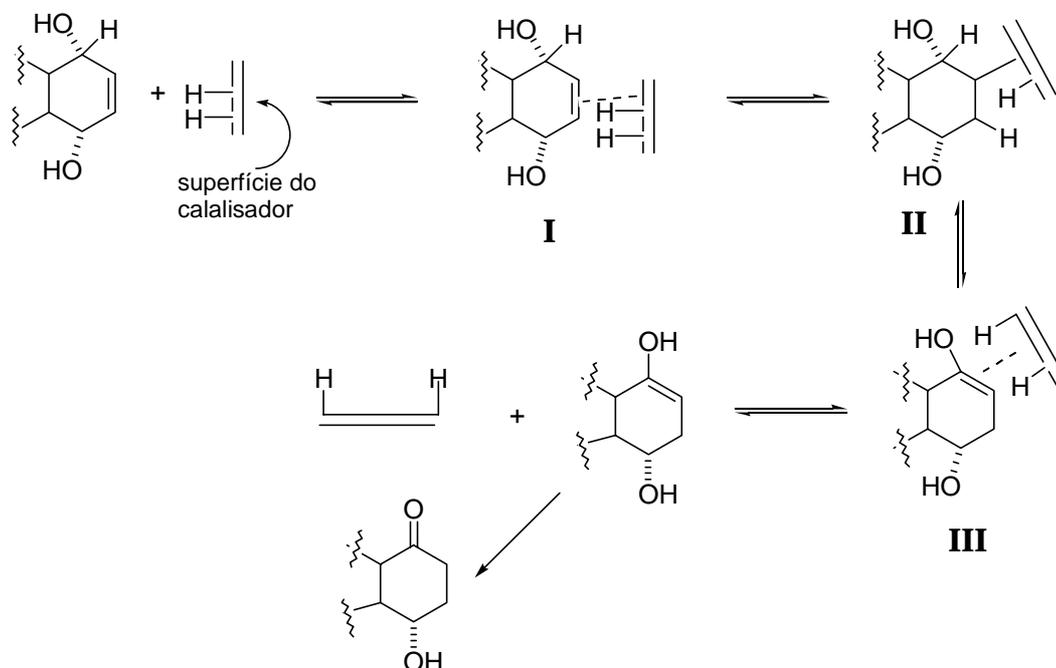


Novamente, obtivemos um resultado inesperado, pois a redução de **61** com H₂/Pd-C, à pressão ambiente, produziu o produto **73** (esquema **27**), originado de uma redução parcial acompanhada por isomerização da ligação dupla do sistema diol alílico.

A isomerização de álcoois alílicos a cetonas ou aldeídos saturados em hidrogenações catalíticas é relativamente incomum.⁵⁵ Os mecanismos gerais da migração de ligação dupla são freqüentemente encontrados na química de metais de transição.⁵⁵ Estudos sobre a isomerização de olefinas em hidrogenação catalítica, estabelecem que a transferência de átomos de hidrogênio para uma molécula adsorvida na superfície do catalisador deve ocorrer passo-a-passo. O mecanismo mais aceito para este processo, postulado por Horiuti e Polanyi,⁵⁶ está representado no esquema **28**. Basicamente, o processo consiste em uma adição 1,2 de H-Metal, para formar o intermediário II, que por sua vez pode sofrer uma eliminação para formar os intermediários I ou III. Nestas condições, a reação toda sofre um controle termodinâmico,⁵⁷ de

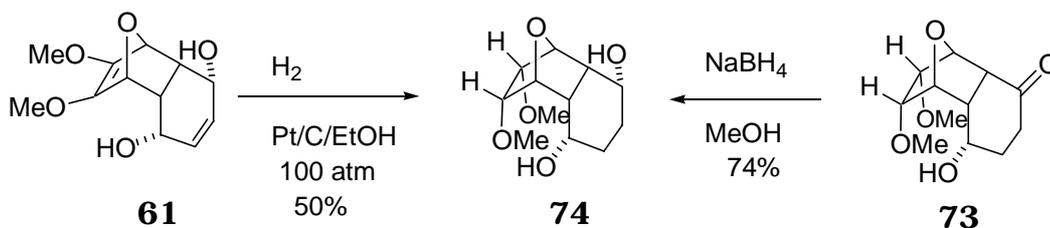
maneira que a adição dos átomos de hidrogênio não poderia ocorrer de forma simultânea.

Esquema 28



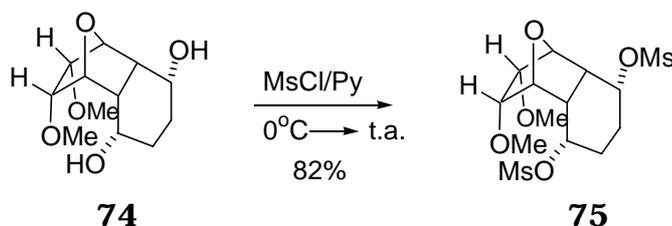
Entretanto, quando mudamos as condições da reação, o produto **74** foi obtido através do uso de Pt/C como catalisador, sob 100 atm de pressão de hidrogênio, com 50% de rendimento. A estrutura do composto **73** foi comprovada pela transformação em **74**, pelo tratamento com $NaBH_4$, obtendo-se um rendimento de 74%.

Esquema 29



Finalmente, o produto **74** foi transformado em seu dimesilato por tratamento com cloreto de mesila e piridina, obtendo-se um rendimento bruto de 82%.

Esquema 30



4.3.1. Tentativas de Eliminação 1,4

Depois da obtenção do dimesilato, como havíamos planejado, verificaríamos se esse produto sofreria a eliminação desejada ou não, através do uso de base ou em condições solvolíticas. Para verificar esta eliminação, decidimos utilizar inicialmente piridina como base e solvente da reação ao mesmo tempo.

O tratamento do dimesilato **75** com piridina aquecida até refluxo, produziu uma mistura complexa (verificada através de CCD).

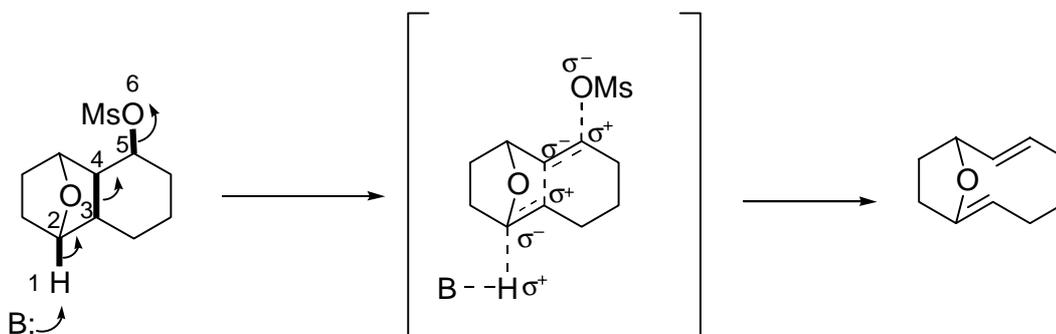
Esquema 31



Este tipo de eliminação com fragmentação é análogo à eliminação 1,2 *anti* (conhecida como E2). Como mostrado no esquema **32**, o mecanismo é estereoespecífico: todos os 6 átomos envolvidos devem estar em um mesmo plano no estado de transição.⁵⁸ As ligações H-C₂, C₃-C₄ e também C₅-OMs devem

assumir uma relação *antiperiplanar*. Se esta conformação existir, o processo todo seria simultâneo (“concertado”) e a reação de eliminação deveria ocorrer preferencialmente.

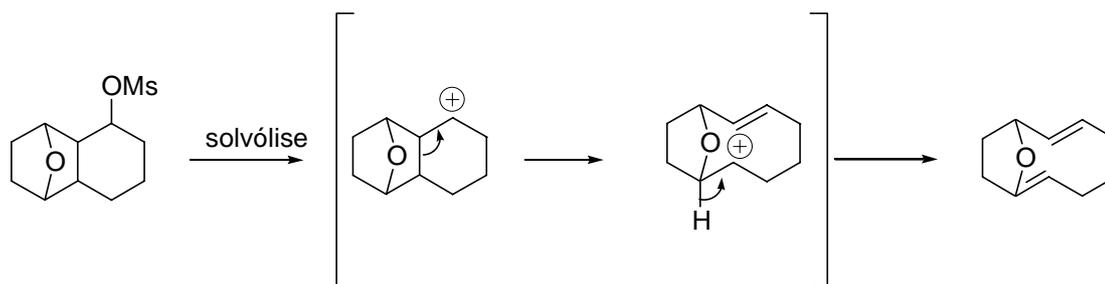
Esquema 32



Embora tenhamos dito que este tipo de reação se processa de maneira sincronizada, não podemos esquecer que inicialmente, no estado de transição, uma ligação dupla estaria se formando em um carbono cabeça-de-ponte ainda em um anel de 6 membros. Segundo a Regra de Bredt, não se pode ter uma ligação dupla num composto cíclico com pontes que envolva o carbono cabeça-de-ponte (ou seja, aquele onde a ponte está ligada) por fator de compressão estérica.⁵⁹ Este fator pode ter influenciado na reatividade do composto **75** frente a este tipo de eliminação e favoreceu outras reações indesejadas.

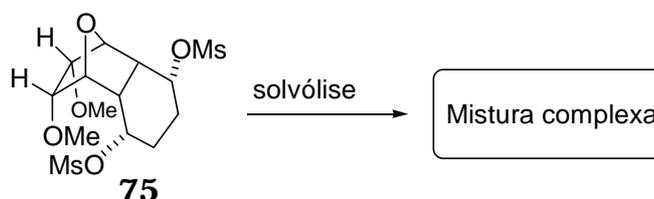
Por outro lado, se usássemos condições solvolíticas, que poderia produzir um carbocátion, o fator acima não seria mais importante, porque a ruptura da ligação entre os anéis aconteceria antes da formação da ligação dupla que envolve um carbono cabeça-de-ponte. Aqui a Regra de Bredt não se aplica mais, pois anéis de 10 membros são grandes e flexíveis o suficiente para acomodar uma ligação dupla naquela posição (esquema **33**).⁵⁸

Esquema 33



Um sistema freqüentemente utilizado para promover solvolise é aquele em que o ácido acético é o solvente. O dimesilato **75** foi então submetido a condições solvolíticas, utilizando acetato de potássio em ácido acético (0,5 M). À temperatura ambiente não houve reação e quando a mistura foi aquecida a refluxo obtivemos como resultado uma mistura complexa de produtos. Uma solução do dimesilato **75** em acetona/água na presença de acetato de potássio também foi utilizada e novamente obtivemos uma mistura de vários subprodutos.

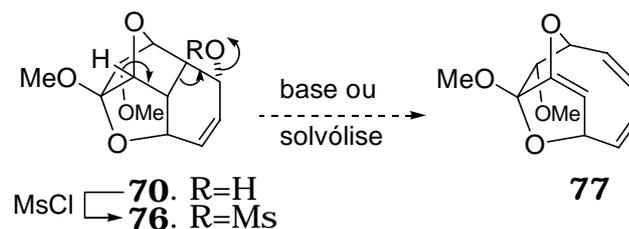
Esquema 34



Diante destes resultados, resolvemos não continuar com estes estudos e buscar outras alternativas para a preparação do anel macrocíclico desejado.

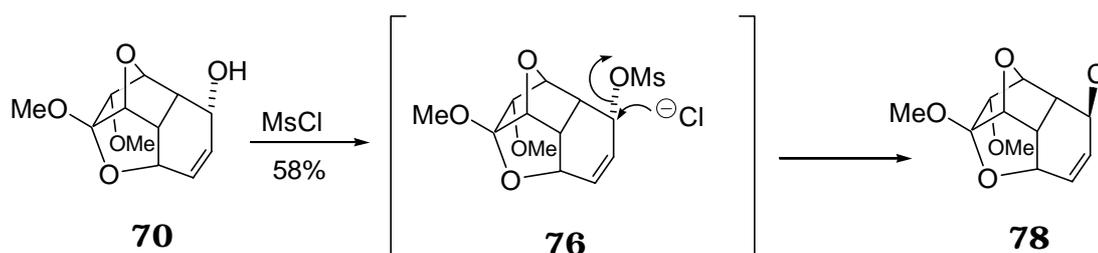
Antes disso, porém, resolvemos tentar transformar o álcool alílico **70** em seu mesilato correspondente, com o objetivo de estudar a eliminação que daria origem a uma estrutura macrocíclica como **77**:

Esquema 35



No entanto, obtivemos o produto de substituição nucleofílica **78** (58% de rendimento após purificação), que possivelmente foi formado a partir da substituição, no mesmo pote, do grupo mesilato pelo íon cloreto presente no meio reagente, tal como mostrado abaixo:

Esquema 36



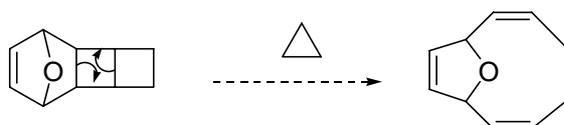
Mais uma vez pudemos constatar que a mesilação de um álcool alílico é problemática, e que mais experimentos devem ser realizados para se obter condições ótimas para a transformação desejada destes compostos.

Evidentemente, experimentação de eliminação do dimesilato **75** com outras condições solvolíticas ou tratamento com diferentes tipos de bases, poderia resultar no produto desejado. Acreditamos, porém, que isso seria pouco provável tendo em vista os resultados apresentados até aqui. Julgamos, então, ser conveniente abandonar esta proposta e buscar caminhos alternativos para obter a estrutura macrocíclica.

4.4. Caminhos Sintéticos Alternativos: Rearranjo Térmico de Ciclobutanos

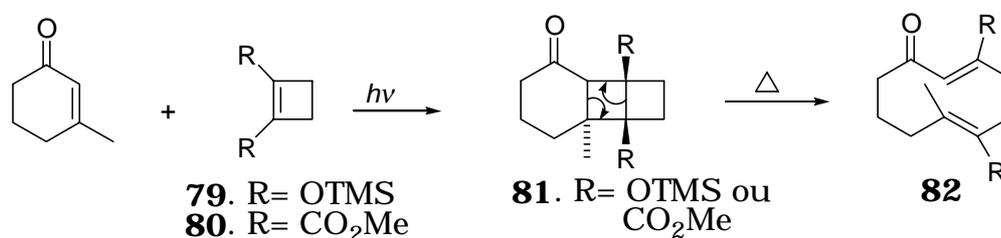
Havíamos previsto, como alternativa, o estudo da síntese do anel macrocíclico desejado através de rearranjo térmico de um sistema contendo 2 ciclobutanos fundidos entre si, resultando na formação de um macrociclo semelhante ao dos furanoeliangolidos:

Esquema 37



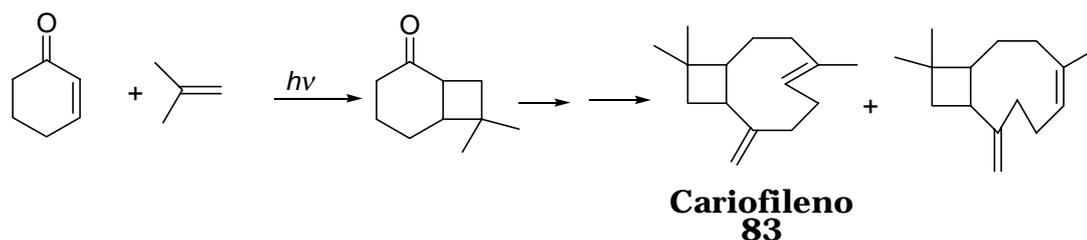
Na literatura há muitos exemplos de cicloadições fotoquímicas [2 + 2] de ciclobutenos a cetonas α,β -insaturadas para formar um sistema triciclo[4.4.0.0^{2,5}]decano (como **81**, por exemplo), o qual, através de termólise, produz um ciclodecadieno:^{3,21,60}

Esquema 38



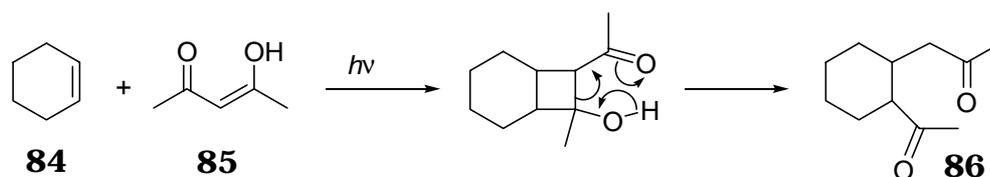
A exploração do potencial sintético da fotocicloadição teve seu início na década de 60, com Corey⁶¹ e De Mayo.⁶² A primeira aplicação deste tipo de reação como uma etapa-chave na síntese de produtos naturais foi realizada por Corey,⁶¹ em 1964, na síntese do sesquiterpeno cariofileno (**83**), cuja etapa fotoquímica está apresentada no esquema **39**.

Esquema 39



Uma variante da fotocicloadição intermolecular de uma enona a um alqueno foi apresentada por De Mayo,⁶² em 1962, a qual, usando-se a forma enólica da acetilacetona (**85**), excitada por luz ultravioleta, adicionou-se ao cicloexeno (**84**), obtendo uma γ -dicetona (**86**), conforme esquema abaixo:

Esquema 40



Esta fotoadição, conhecida como Reação de De Mayo, tem se estendido a vários tipos de compostos β -dicarbonílicos, principalmente a derivados enólicos destes compostos.⁶³ A reação de De Mayo tem sido explorada em várias rotas sintéticas, principalmente naquelas destinadas à síntese de produtos naturais, por exemplo, na construção de estruturas sesquiterpênicas.⁶⁴⁻⁶⁶

Reações de fotocicloadição $[2\pi + 2\pi]$ ocorrem pela excitação luminosa do sistema π de uma insaturação que, atacando um substrato insaturado no estado fundamental, forma um anel de ciclobutano. Contudo, os alquenos dificilmente sofrem fotocicloadições intermoleculares, via excitação direta, com eficiência, devido principalmente à alta energia necessária para excitar um elétron do orbital π ligante para o orbital π antiligante (π

→ π^*), que exige 168-143 Kcal/mol e corresponde a 170-200 nm. Além disso, comumente em fotoquímica, se trabalha com absorção de fraca intensidade na região espectral (> 250 nm).⁶³

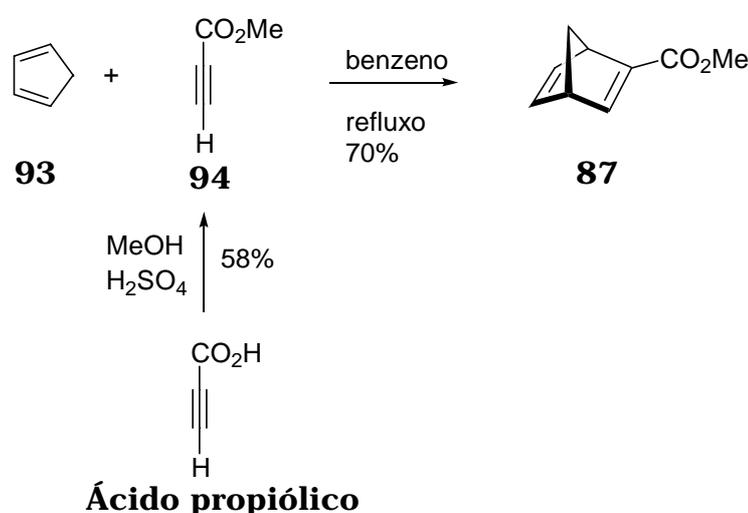
A existência de uma conjugação da ligação dupla carbono-carbono com um grupo carbonila diminui a energia necessária para se levar a insaturação ao estado singlete excitado de mais baixa energia, S_1 , além de possibilitar a geração de um estado $n-\pi$ nos elétrons não-ligantes do oxigênio da carbonila, junto com o estado excitado $\pi-\pi^*$ do sistema insaturado. Esta diferença de energia para excitar um alqueno, em relação a um alqueno conjugado com uma carbonila, permite a excitação seletiva deste último, o qual no estado excitado pode se adicionar ao alqueno.^{60,63}

Diante disto, imaginamos que seria possível realizar uma fotocicloadição [2 + 2] entre um derivado de ciclobuteno com um éster α,β -insaturado, produzindo uma estrutura contendo 2 ciclobutanos fundidos entre si, que, após termólise, geraria uma estrutura macrocíclica de 10 membros. Inicialmente, como preparação modelo, poderíamos utilizar o derivado de norbornadieno **87**. Este composto pode ser preparado facilmente pela reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno (**93**) e propiolato de metila (**94**). No esquema **41** está ilustrada nossa proposta para a síntese do macrociclo desejado.

A partir deste resultado achamos que seria perfeitamente possível realizar a fotocicloadição que tínhamos planejado.

O composto **87** foi preparado através da reação de ciclopentadieno (**93**) com propiolato de metila (**94**). O composto **94**, por sua vez, foi preparado a partir da esterificação do ácido propiólico com metanol em meio ácido.⁶⁸

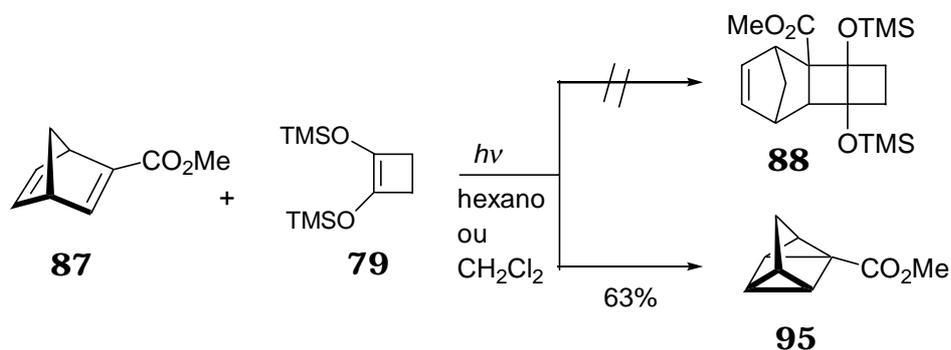
Esquema 43



Na reação para a formação do composto **87**, quando realizada em benzeno sob refluxo e excesso de ciclopentadieno, obtém-se 70% de rendimento.

Após a purificação de **87** por cromatografia de coluna de sílica gel, o mesmo foi devidamente caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C. Irradiação na mistura do éster **87** e ciclobuteno **79**, em hexano por 4 horas, deveria fornecer a estrutura policíclica **88**. Porém, obtivemos somente o produto de fotoadição [2 + 2] intramolecular **95**, um derivado do quadriciclano.⁶⁹ O produto foi purificado por cromatografia de coluna, obtendo-se 63% de rendimento.

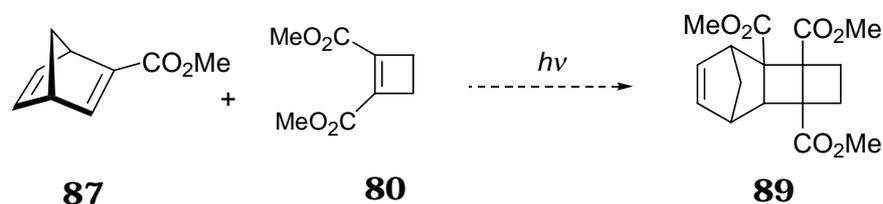
Esquema 44



Utilizamos também diclorometano como solvente e novamente resultou na formação do derivado de quadriciclano.

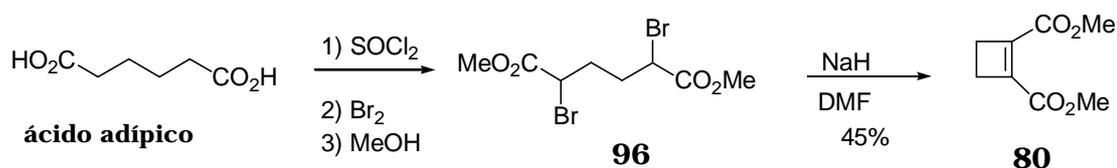
Havíamos também planejado a fotocicloadição entre o composto **87** e o éster metílico do ácido 1,2-ciclobutenodicarboxílico **80**, que poderia produzir o policiclo **89**:

Esquema 45



O composto **80** foi preparado em 4 etapas a partir do ácido adípico, conforme o esquema **46**.

Esquema 46



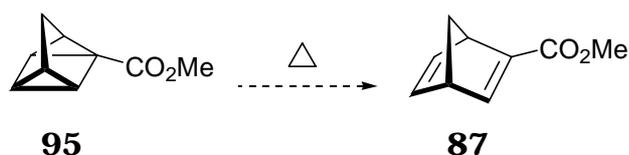
Ácido adípico foi transformado no dicloreto de acila correspondente, seguido de uma dupla α -bromação e esterificação, produzindo o composto dibromado **96**.⁷⁰ Este composto, por sua

vez, foi transformado no produto **80**, por tratamento com hidreto de sódio em DMF,⁷¹ obtendo-se 92% de rendimento bruto e 45% após a purificação por destilação horizontal.

Para o experimento fotoquímico planejado, empregamos o procedimento anterior: irradiação direta na mistura dos compostos **87** e **80**, em hexano, por 4 horas. Novamente observamos a formação do derivado de quadriciclano **95**, e também recuperamos uma parte dos materiais de partida que não reagiram neste período.

Aparentemente, a reação desejada não ocorreu porque a fotoadição intramolecular [2 + 2] para formar o derivado de quadriciclano é bem mais rápida. Esta reação de competição era prevista. Porém, se a reação de fotocicloadição intermolecular ocorresse também, poderíamos recuperar o composto **87** pela reação térmica de ciclorreversão [2 + 2] do produto **95**⁵⁸ (esquema 47) e reutilizá-lo novamente e, desta maneira, não teríamos problemas com o rendimento da reação fotoquímica.

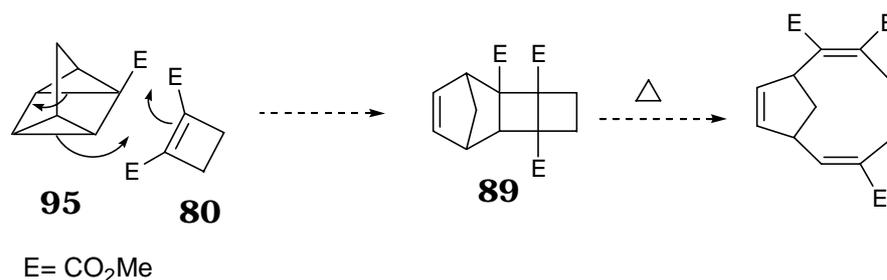
Esquema 47



Outra maneira de contornar o problema (trazido pela indesejável formação de **95**) seria aproveitando a capacidade do composto **95** de reagir termicamente com dienófilos, formando derivados de ciclobutanos. Este tipo de reação é conhecido como bis-homo-Diels-Alder.⁷²

Fazendo reagir termicamente, por exemplo, **95** com **80**, poderia ser produzido o policiclo **89** que, por termólise, geraria a estrutura na qual estamos interessados:

Esquema 48

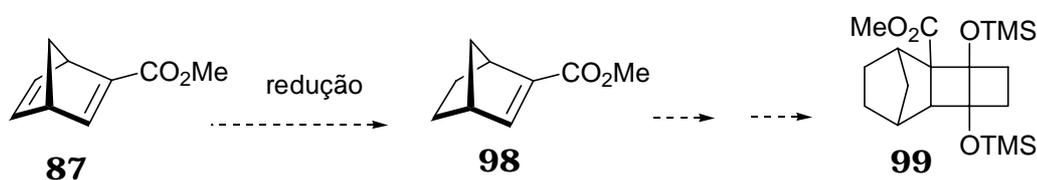


Com o objetivo de experimentar este tipo de reação, uma mistura de **95** com **80**, em benzeno, foi agitada à temperatura ambiente durante a noite; mas não houve reação. Então, decidimos aquecer a mistura reagente até refluxo, por 4 horas. Com este aquecimento o produto **95** foi totalmente convertido no norbornadieno **87** (reação térmica de ciclorreversão).

Atualmente reações deste tipo estão sendo realizadas em nosso laboratório, conduzidas por uma pesquisadora⁷³ do nosso grupo, e os resultados obtidos são animadores.

Uma alternativa que evitaria a formação do derivado de quadriciclano **95**, seria a redução regioseletiva⁷⁴ da ligação dupla sem conjugação:

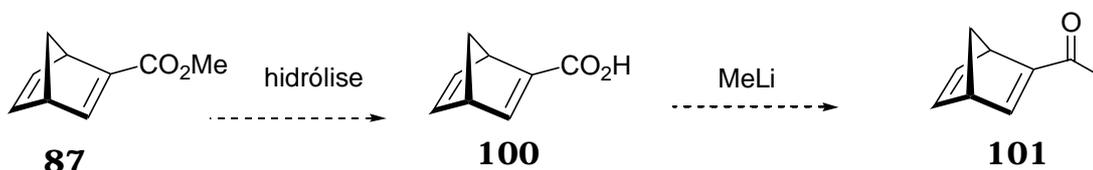
Esquema 49



Outra possibilidade: utilizar uma cetona α,β -insaturada em vez de éster. Enonas, como já mencionamos, reagem fotoquimicamente com alquenos e este tipo de reação é bem conhecida na literatura.⁶⁰

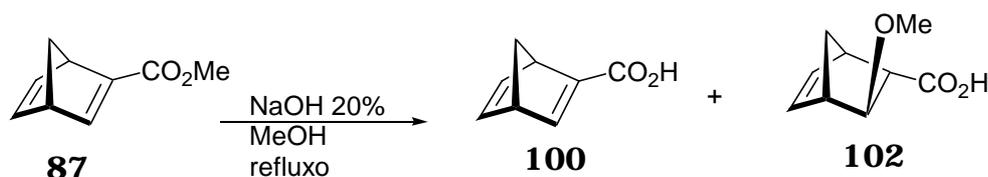
Nossa estratégia consistiu em transformar o éster **87** no seu correspondente ácido **100** que seria em seguida transformado na metil-cetona **101** por tratamento com MeLi.

Esquema 50



O tratamento do éster **87** com solução de NaOH em metanol e água⁷⁵ produziu o ácido **100** juntamente com o composto **102**; na proporção de 1:1:

Esquema 51



O composto **102** é produto de saponificação do éster combinada com uma adição 1,4 por MeO⁻ (metóxido) ou metanol. Metanol na presença de hidróxido de sódio pode estabelecer o seguinte equilíbrio químico:

Esquema 52

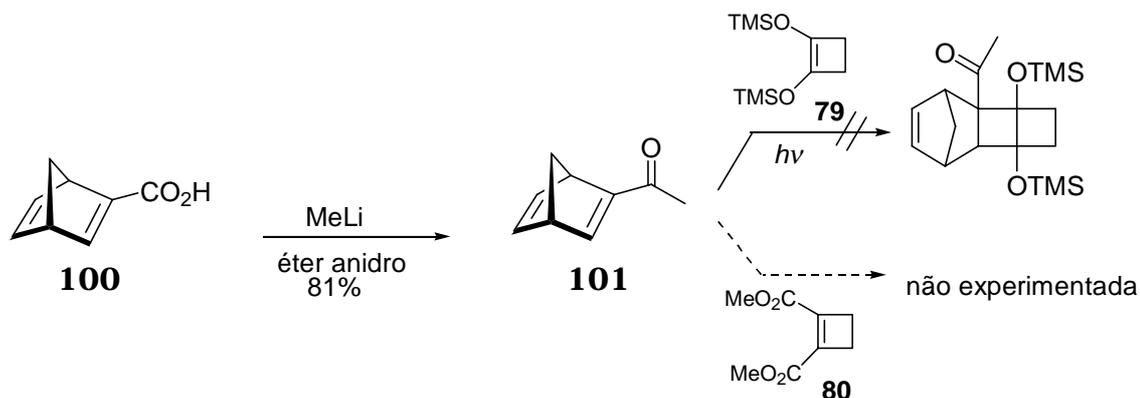


Os produtos desta reação foram separados um do outro e caracterizados adequadamente por RMN (¹H e ¹³C) e infravermelho.

Quando tratamos **87** com solução aquosa de NaOH 5% a 0°C, obtivemos somente o ácido **100**, com 90% de rendimento.

Após o tratamento do ácido **100** com CH_3Li (previamente preparado a partir de CH_3I com Li em éter) em éter anidro, obtivemos a metilcetona **101** com 81% de rendimento.

Esquema 53

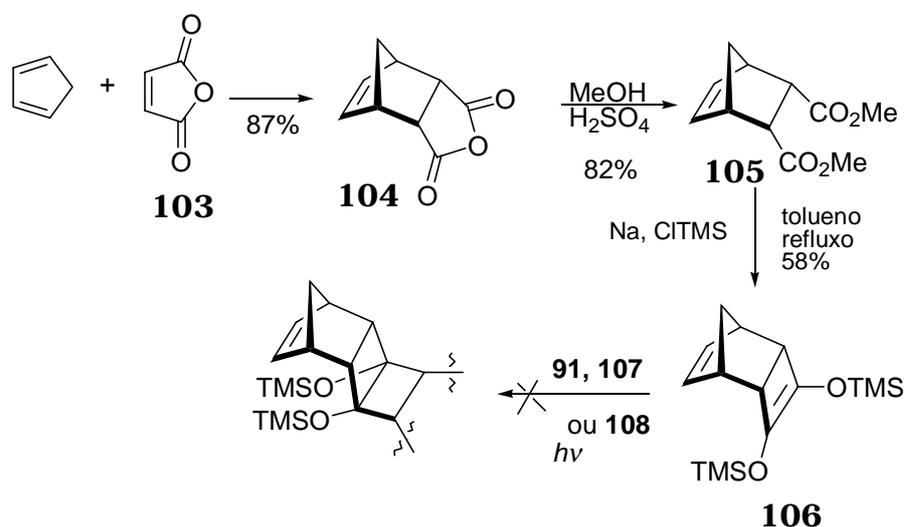


De posse da enona, realizamos então a tentativa de fotoadição [2 + 2], desta vez utilizando ciclobuteno **79**. Novamente não houve a reação esperada, mas desta vez foram recuperados os materiais de partida. Como há indicações na literatura de que esse tipo de reação ocorre facilmente apenas com ciclohexenonas ou ciclopentenonas^{60a} não realizamos a reação de **101** com **80**.

Uma outra abordagem, semelhante à anterior, foi considerada: decidimos preparar o policiclo por partes. Isto é, obter os ciclobutanos fundidos entre si, a partir de um sistema já contendo um anel de ciclobutano, como por exemplo, o composto **106** (esquema **54**), que poderia sofrer uma fotocicloadição [2 + 2] para então fornecer o outro anel de 4 membros. Como vimos inicialmente, o ciclobuteno **79** se adiciona fotoquimicamente à isoforona (**91**) para formar o policiclo **92** (esquema **42**, pg. 54). Isto nos encorajou para também tentar esta reação entre **106** com derivados enólicos de β -dicetonas e com a isoforona, uma vez que a estrutura de **106** é semelhante à **79**.

A preparação do composto **106** se resume às reações apresentadas no esquema **54**.

Esquema 54



Uma reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e anidrido maleico (**103**), forneceu o aduto anidrido **104**.⁷⁶ Em seguida o composto **104** foi tratado com metanol e ácido sulfúrico produzindo o diéster **105**, com 82% de rendimento. Reação do diéster **105** com Na (sódio metálico em pó) em tolueno (condensação de Bouveault-Blanc)⁷⁷ na presença de trimetilclorosilano produziu o derivado de ciclobuteno **106** com 58% de rendimento.

A manipulação do composto **106** é bastante complicada, pois este é instável quando exposto à umidade do ar. A reação de hidrólise deste composto ocorre facilmente.

Tendo em mente a construção do policiclo desejado, realizamos tentativas de fotocicloadição entre **106** e os compostos **107**, **108** e também isoforona (Fig. **8**). Nenhuma destas tentativas produziu o policiclo desejado, como estávamos esperando, sempre sendo possível recuperar os materiais de partida. Possivelmente, não obtivemos sucesso nesta reação devido a fatores estéricos

presentes em **106**, o que, comparativamente, não ocorre com o ciclobuteno **79**.

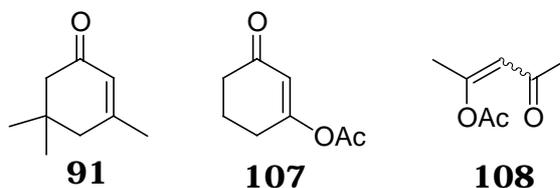
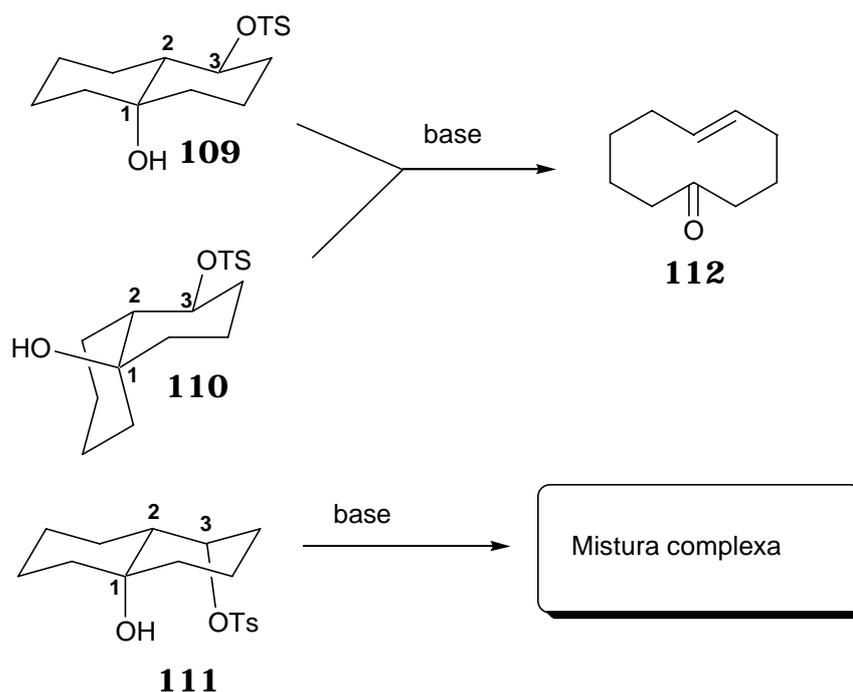


Fig. **8** – Isoforona (**91**) e derivados enólicos de β -dicetonas (**107** e **108**)

4.5. Caminhos Sintéticos Alternativos: Reação de Retro-aldol

Na parte introdutória deste trabalho vimos que reações de fragmentação de Grob (pg. 11) têm sido muito utilizadas na síntese de produtos naturais com anéis de 10 membros; especialmente heliangolidos. Vimos também que os estudos sobre decalinas funcionalizadas, realizados por Wharton e colaboradores,¹³ demonstram claramente que os aspectos estereoquímicos dos compostos envolvidos são importantes para a ocorrência do processo de fragmentação de Grob.

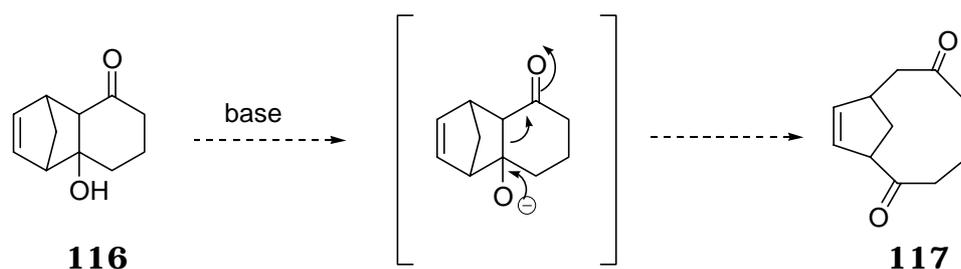
Esquema 55



Segundo estes estudos, quando as ligações C₁-C₂ e C₃-OTs (representadas no esquema 55) estiverem numa relação *antiperiplanar* (180°), a reação de fragmentação de Grob ocorrerá com alto rendimento e estereoespecificamente (como no caso dos compostos **109** e **110**). Do contrário, a reação produz uma mistura complexa (como no caso do composto **111**).

Como alternativa para a síntese do núcleo estrutural do goiazensólido, poderíamos fazer uso deste tipo de reação. Entretanto, em vez de utilizar grupos abandonadores como -OTs, halogênio, etc no processo de fragmentação do sistema policíclico, poderíamos utilizar uma ligação π como grupo de saída. Por exemplo:

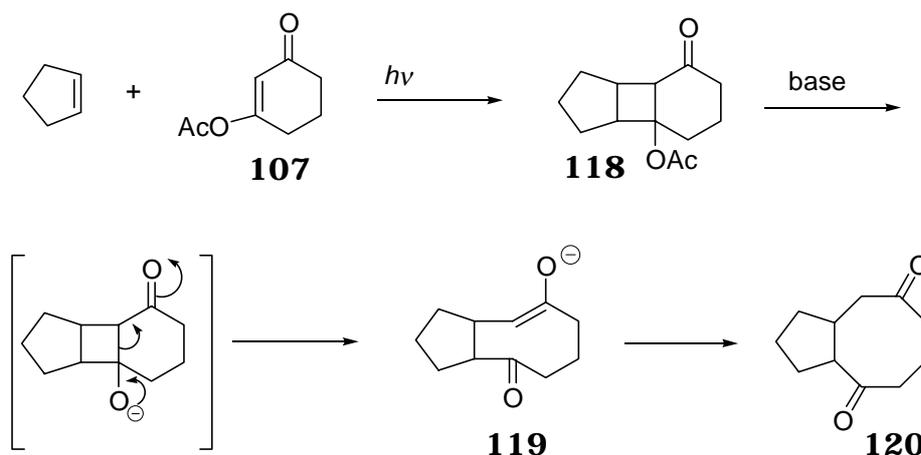
Esquema 56



Neste processo, como representado no esquema **56**, há uma ruptura de ligação sigma entre os anéis, que é similar à fragmentação de Grob e é bem conhecida como reação de retro-aldol ou retro-aldolização.⁵⁸

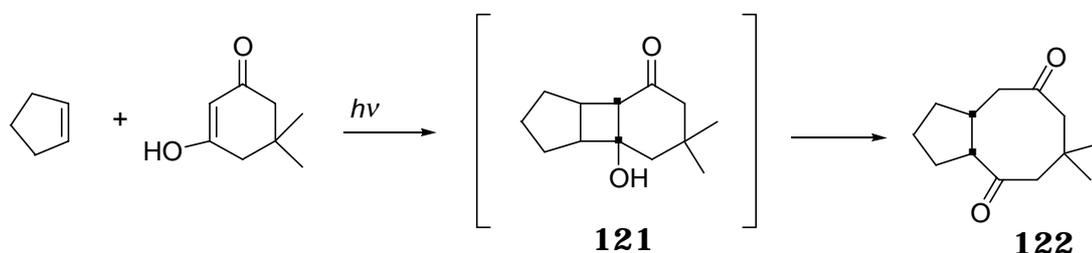
Esta estratégia sintética ainda não foi explorada visando a preparação de biciclo[6.2.1]undecano (estrutura básica dos furanoeliangolidos). Entretanto, é bem explorada na construção de anéis médios.⁷⁸ Um derivado de ciclobutanol, como **118**, mostrado no esquema **57**, quando tratado com uma base produz um alcóxido (via saponificação do éster acetato) que sofre uma reação de retro-aldol para dar o produto de clivagem **120**, após hidrólise do enolato **119**.⁷⁸ O composto **118** é produto de reação de fotocicloadição [2 + 2], conhecida como reação de De Mayo.^{63, 78, 79-81} Este tipo de reação já foi discutido resumidamente na página 52.

Esquema 57



β -Dicetonas, na sua forma enólica, reagem com alquenos^{79,80,81} para formar um ciclobutanol como intermediário (veja exemplo no esquema **58**). O produto da reação de De Mayo **121** sofre espontaneamente retro-aldolização e produz a ciclooctanodiona **122**.⁷⁹

Esquema 58



Considerando os exemplos apresentados acima, achamos que seria possível a reação mostrada no esquema **56**, a qual envolve uma reação de retro-aldol, produzindo um modelo simplificado da estrutura do goiazensólido, tendo ponte constituída por um átomo de carbono no lugar do oxigênio.

Para colocar em prática esta estratégia, o nosso desafio inicial seria a preparação das estruturas abaixo, a partir de uma reação de Diels-Alder.

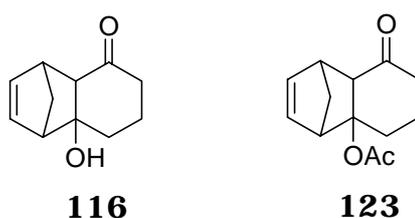
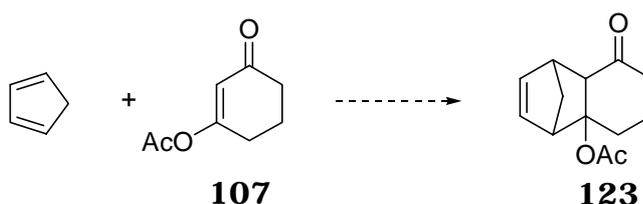


Fig. 9

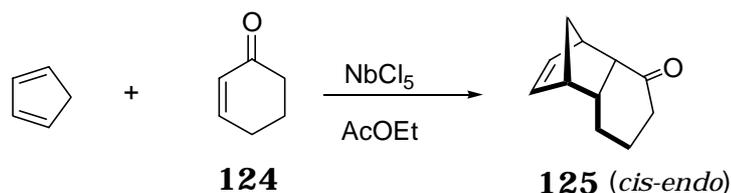
Um caminho para sintetizar diretamente o acetato **123** seria através de uma reação entre ciclopentadieno e a β -acetoxicicloexenona **107**. Entretanto, esta reação poderia não ser possível em condições que normalmente são processadas as reações de Diels-Alder.

Esquema 59



O composto **107** é um dienófilo pouco reativo para reação de Diels-Alder. Apesar de existir um grupo carbonila que ativa a dupla ligação, o efeito de ressonância que o grupo acetato em β possui com o sistema conjugado, desativa fortemente este alqueno para atuar como dienófilo neste tipo de reação. Mesmo na ausência do grupo acetato, esta reação é problemática. A cicloexenona (**124**) somente reage satisfatoriamente com ciclopentadieno quando se usa um ácido de Lewis para catalisar a reação. Em nosso laboratório, nos estudos sobre o uso de NbCl_5 como ácido de Lewis em reações orgânicas,⁸² a reação apresentada no esquema **60** não ocorreu em benzeno ou tolueno sob refluxo; mas na presença de NbCl_5 , em acetato de etila, a reação se processa com bom rendimento e com alta estereosseletividade.

Esquema 60

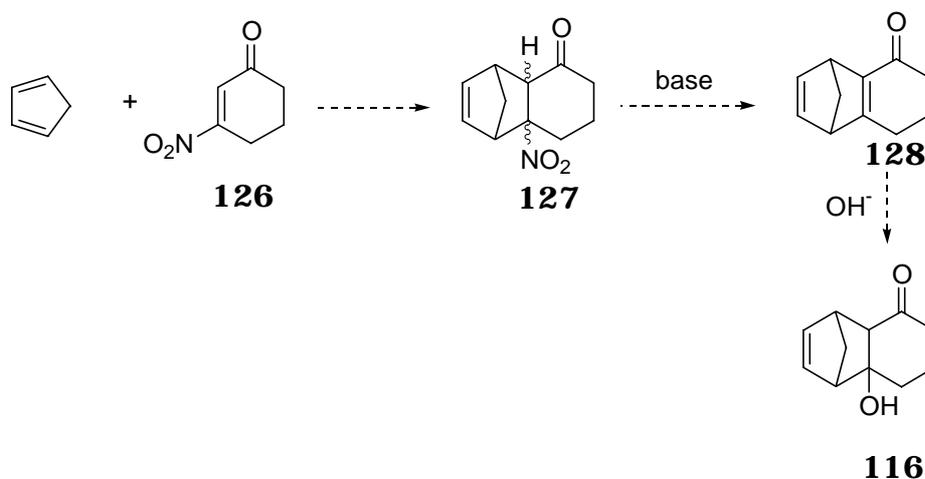


Quando se utiliza a β -acetoxicicloexenona **107** no lugar da cicloexenona, obtém-se resultados surpreendentes. Diferentes compostos são formados, a partir do composto **107**, dependendo do solvente utilizado na reação. Porém, não se observa nenhum produto de reação de Diels-Alder. Estes estudos envolvendo o uso de NbCl_5 como ácido de Lewis, estão sendo desenvolvidos por outro pesquisador⁸² do nosso laboratório.

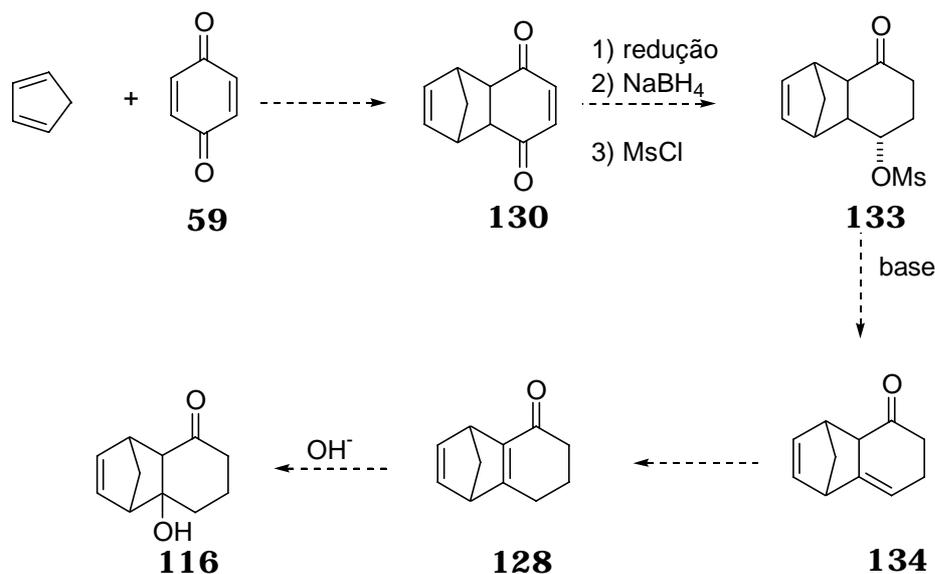
Estes resultados demonstraram claramente que deveríamos buscar outras alternativas para sintetizar a estrutura desejada.

Como solução, tínhamos 2 caminhos para a preparação do composto **116**, que estão apresentados simplificadamente nos esquemas a seguir.

Esquema 61



Esquema 62



A primeira opção envolve inicialmente a reação entre ciclopentadieno e a β -nitrocicloexenona (**126**). A síntese desta nitro olefina e sua utilização como um excelente dienófilo em reações de Diels-Alder foi primeiramente publicada por Corey e Estreicher.⁸³ Seus resultados demonstraram que estas β -nitrocicloalquenonas são equivalentes sintéticos de cicloalquinonas. Então, poderíamos obter a dienona **128** com certa facilidade, para depois transformá-la no cetol **116**. Reações de Diels-Alder entre o composto nitro e diversos dienos foram publicadas; entretanto, não encontramos nenhum registro desta reação com ciclopentadieno.

A segunda opção, mostrada no esquema **62**, envolvendo também uma reação de Diels-Alder, propõe a preparação do mesmo intermediário **128** apresentado no esquema **61**.

4.5.1. Resultados Experimentais

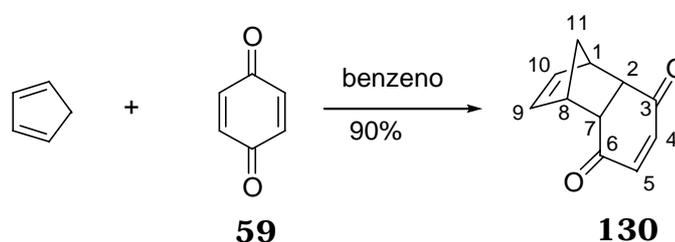
Decidimos sintetizar o cetol **116** utilizando a segunda proposta, apresentada no esquema acima, porque a primeira envolve a preparação do nitro composto **126** em várias etapas. Além

disso, a preparação do composto **130** (esquema **62**) é bem conhecida⁸⁴ e **130** tem sido utilizado como intermediário em nossas pesquisas.⁵³

4.5.1.1. Reação de Diels-Alder

O triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano (**130**) foi preparado a partir da reação entre ciclopentadieno e benzoquinona, obtendo-se 90% de rendimento (esquema **63**).

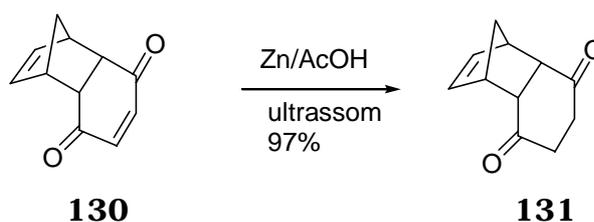
Esquema 63



4.5.1.2. Transformações Químicas do Aduto de Diels-Alder

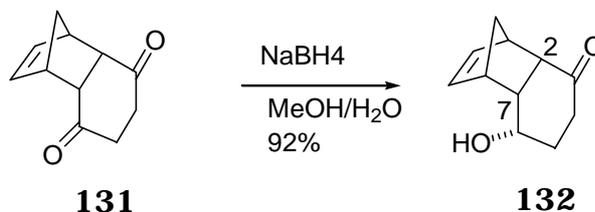
Antes do passo de redução parcial da dicetona com NaBH₄, para transformá-la no ceto-álcool correspondente, decidimos reduzir a ligação dupla conjugada presente no composto **130**; isto porque o álcool alílico que se formaria, após redução com NaBH₄, poderia ser pouco estável para as transformações químicas futuras. Os álcoois alílicos, como dito anteriormente, são bastante reativos. Então, a ligação dupla conjugada do composto **130** foi reduzida seletivamente com Zn/AcOH⁸⁵ com 97% de rendimento.

Esquema 64



Como planejado, uma das carbonilas do composto **131** foi reduzida por NaBH₄/MeOH/H₂O e forneceu o ceto-álcool **132** com 92% de rendimento (esquema **65**).⁸⁶

Esquema 65



A alta estereosseletividade observada nesta última reação é claramente devida à estrutura do tipo *cis-endo* do composto **131** (Fig. **10**). A aproximação do reagente pelo lado côncavo (a) da molécula está dificultada devido ao alto congestionamento estérico nesta região; enquanto que do outro lado (b), a aproximação do reagente é livre.

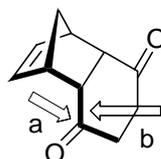


Fig. **10**: Impedimento estérico no composto **131**

Neste ponto, como havíamos planejado, teríamos que promover uma mudança do grupo -OH do composto **132** para o carbono 7 do sistema tricíclico; o produto assim obtido (composto **116**, esquemas **61** e **62**) poderia ser apropriado para uma reação de retro-aldol que efetivaria a ruptura desejada da ligação C₂-C₇. Para realizar esta mudança de posição do referido grupo -OH, decidimos tentar uma reação de desidratação do composto **132** seguida de hidratação, uma vez que existem algumas evidências de que, neste tipo de estrutura, compostos com ligação dupla *exo* ao sistema

biciclo (como **134**) formam-se mais facilmente que seus isômeros (como **135**).⁸⁷

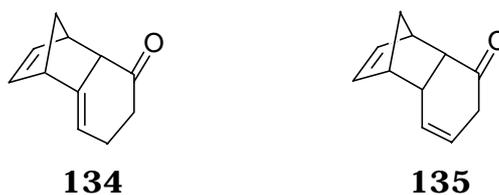
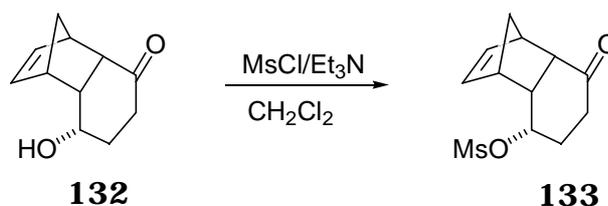


Fig. 11

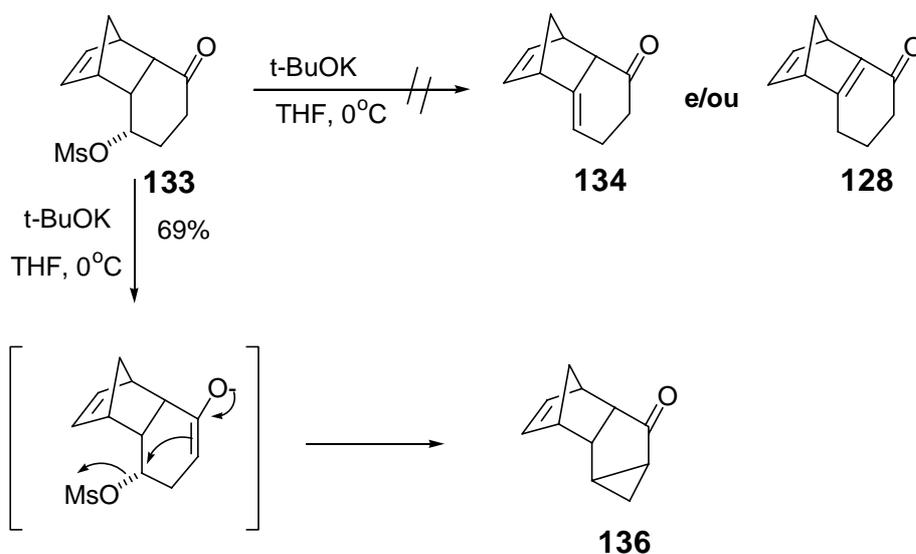
Como previsto, o álcool **132** foi transformado no mesilato correspondente (rendimento quantitativo) por tratamento com MsCl e Et₃N em diclorometano.

Esquema 66



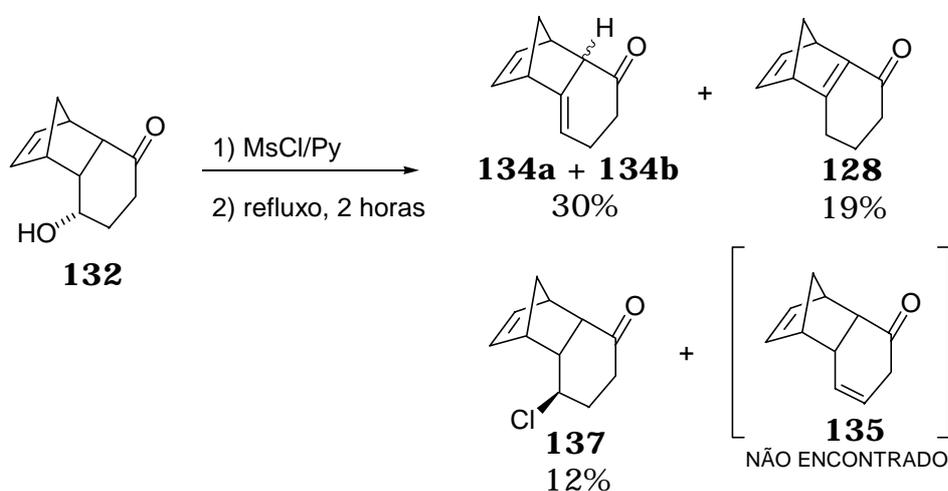
Com o objetivo de efetivar a eliminação desejada, tratamos o mesilato **133** com t-BuOK em THF a 0°C, que deveria formar o produto de eliminação **134** ou o seu isômero mais estável, **128**. Entretanto, a formação do derivado de ciclopropano **136** foi favorecida nesta reação:

Esquema 67



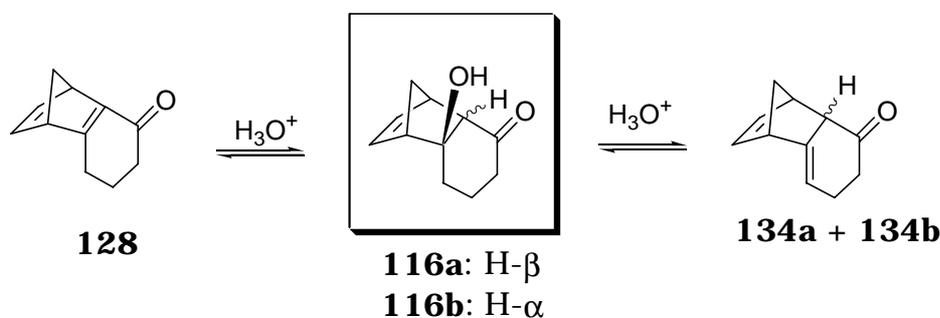
Decidimos então, tratar o ceto-álcool **132** com MsCl em piridina e depois aquecer a mistura reagente até refluxo. Com este procedimento produziu-se principalmente a olefina **134**, como uma mistura 1:1 de estereoisômeros (**134a** + **134b**), e o composto **135** não foi encontrado entre os produtos da reação (esquema **68**). O rendimento bruto desta reação foi de 94% (calculado para a formação de **134** ou **128**) e os rendimentos apresentados no esquema correspondem aos produtos purificados por cromatografia de coluna.

Esquema 68



O passo seguinte seria a transformação de **134** em **128**, o qual nós esperávamos que seria mais estável devido à conjugação. Porém, esta transformação não foi necessária. De fato, uma considerável quantidade do composto **128** foi formada na reação de eliminação. Através de cromatografia de coluna de sílica gel isolamos os compostos **134** (como uma mistura epimérica de **134a** + **134b**), **128** e **137**. Os produtos **134** (como mistura de isômeros) e **128** puderam ser transformados no produto de hidratação **116**, por um simples tratamento com acetona/água/ácido *p*-toluenossulfônico (esquema **69**). Sob estas condições, tanto **134** como **128** são transformados na mesma mistura de equilíbrio da qual o composto **116** (como uma mistura 80:20 de estereoisômeros **116a** e **116b**) pôde ser isolado em 55-60% de rendimento. Os compostos **134** (7%, mistura epimérica 1:1 de **134a** + **134b**) e **128** (10%) puderam ser recuperados por cromatografia de coluna.

Esquema 69



Os álcoois **116a** e **116b** foram ainda separados um do outro por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando uma mistura ternária de solventes (hexano/éter/ $CHCl_3$). Cada isômero foi caracterizado apropriadamente por RMN (1H e ^{13}C), incluindo a determinação da estereoquímica relativa por experimentos de NOE.

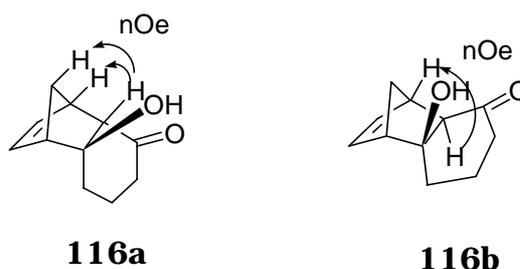
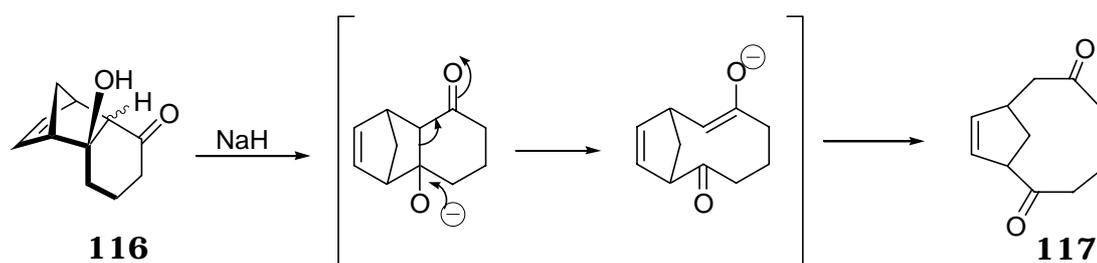


Fig. 12

Finalmente, o tratamento de cada isômero do composto **116** com NaH, em tolueno sob refluxo, induziu uma reação de retroaldol e formou o produto bicíclico desejado **117**, com 75% de rendimento após a purificação em coluna cromatográfica (esquema 70).

Esquema 70



Nas figuras **13** e **14** estão representadas duas projeções estereoscópicas³⁵ da conformação mais estável para o composto **117**, calculado pelo programa PCModel 7.0.⁸⁸

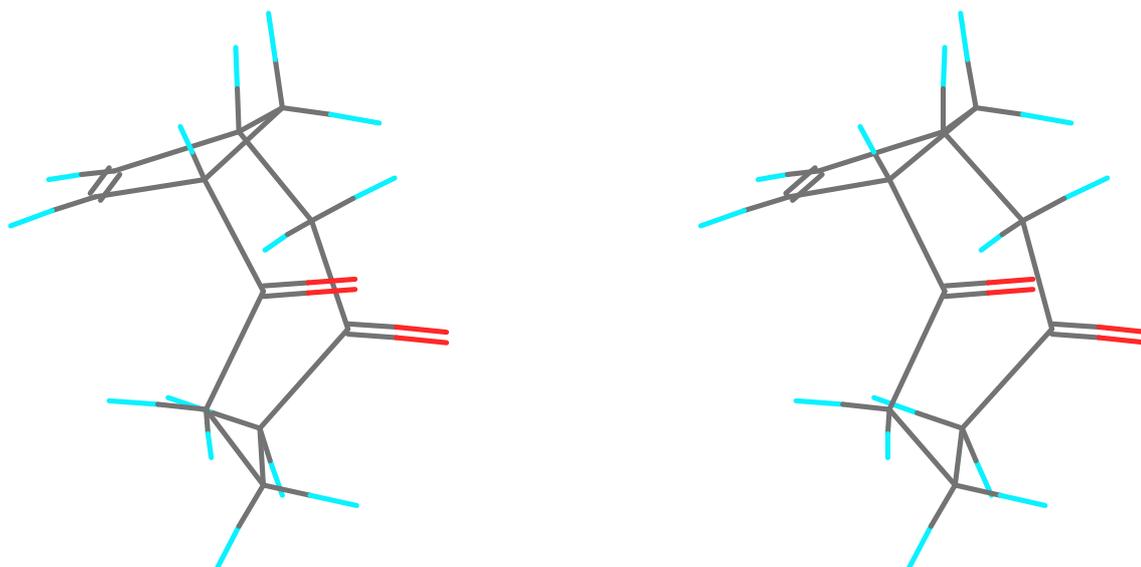


Figura 13: Projeção estereoscópica do composto **117** (calculada)

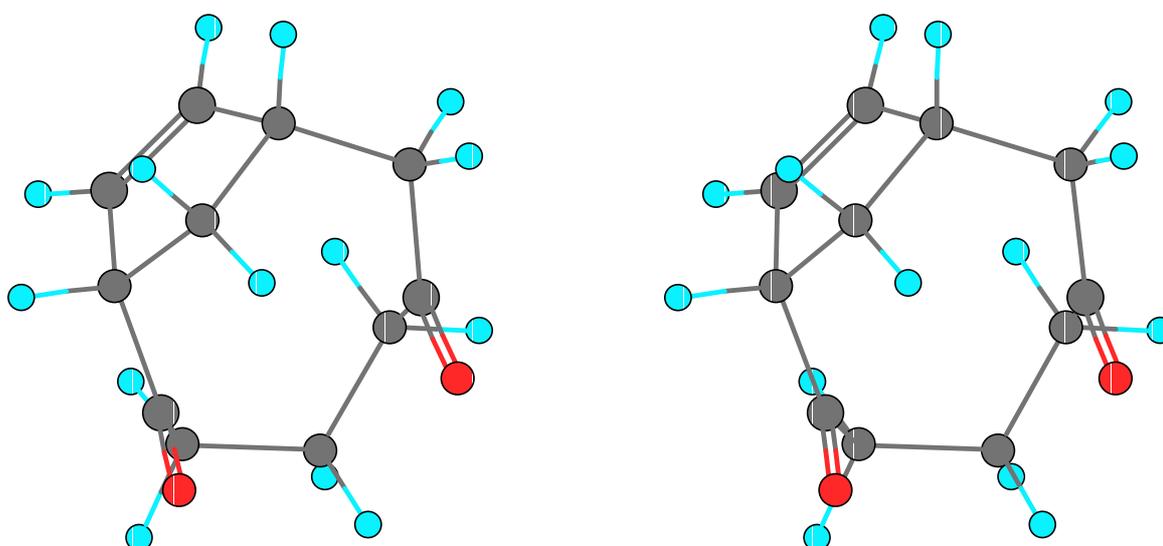
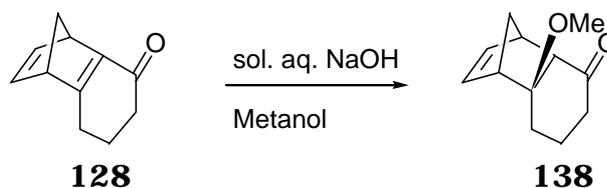


Figura 14: Outra projeção estereoscópica do composto **117**, vista de outro ângulo (calculada)

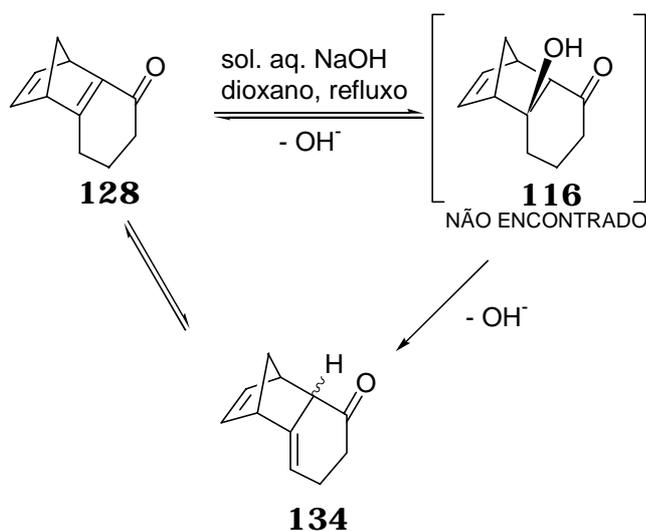
Nós também experimentamos o tratamento de **128** com uma solução de NaOH em metanol/água, no qual poderia ocorrer uma adição nucleofílica de OH^- seguida de uma reação de retro-aldol no mesmo pote; este tratamento, entretanto, forneceu somente o produto metoxilado **138**:

Esquema 71



Quando utilizamos solução de NaOH em um solvente não nucleofílico (dioxano), recuperamos o material de partida e também houve a formação do isômero **134**. Concluimos que pode ter havido a adição nucleofílica desejada, seguida de eliminação 1,2 (esquema **72**). A busca de condições apropriadas para este tipo de reação deve ser realizada em trabalhos futuros, a fim de viabilizar a adição conjugada de OH⁻ em substratos sensíveis a ácidos.

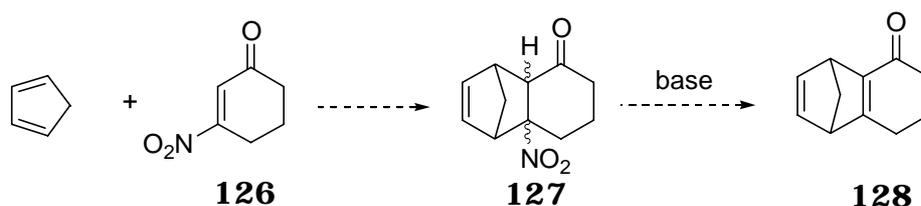
Esquema 72



4.5.1.3. Novo Método para a Preparação do Ceto-álcool 116

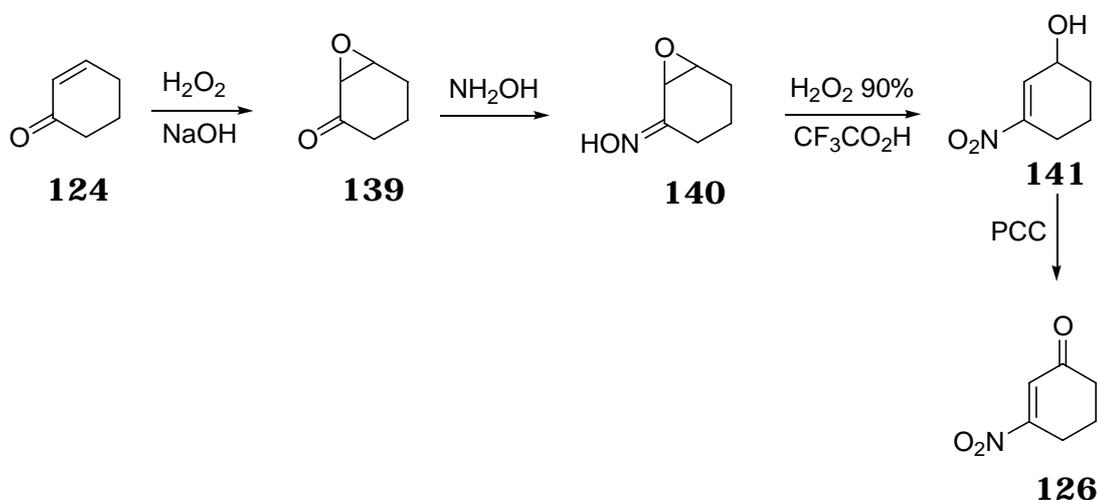
Uma rota alternativa, proposta antes (esquema **61**), foi desenvolvida para obter o mesmo intermediário **128** usado no método anterior. Nossa nova estratégia consistiu em uma reação de Diels-Alder seguida de eliminação de HNO₂, promovida por base.

Esquema 73



A nitro olefina **126** precisou ser sintetizada porque não é disponível comercialmente. Na literatura encontramos dois métodos para a sua preparação. Um destes métodos, reportado por Corey,⁸³ como mostrado no esquema **74**, envolve o uso de H₂O₂ 90%, necessário para preparar o ácido trifluoroperoxiacético, que desse modo converte a oxima **140** no nitro composto **141**. H₂O₂ 90% não é facilmente disponível e também é potencialmente explosivo.

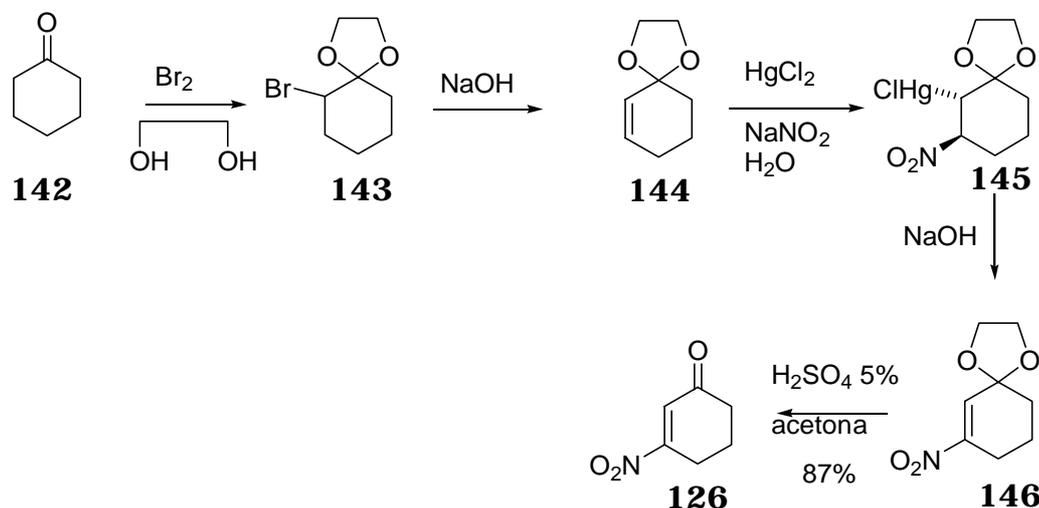
Esquema 74



Nós decidimos utilizar um segundo método, descrito por Vankar e Bawa,⁸⁹ mostrado no esquema **75**, que consiste na preparação do cetal olefínico **144**, obtido a partir da ciclohexanona,⁹⁰ que após o tratamento com HgCl₂/NaNO₂ sofre uma nitromercuração regioespecífica para dar o composto nitromercurial **145**. A reação de eliminação de **145**, catalisada por base, produz o

composto **146**, que após hidrólise com ácido sulfúrico resulta na formação da 3-nitrocicloexenona **126**.

Esquema 75



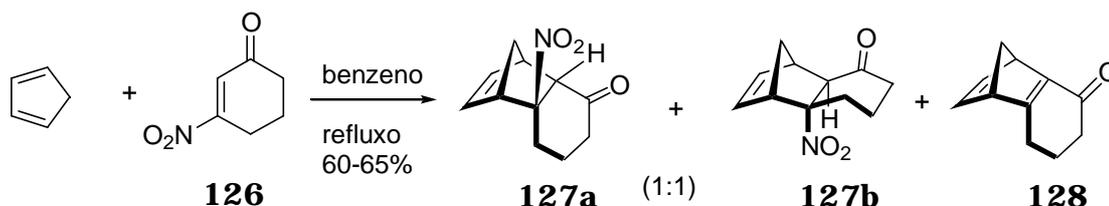
Na última etapa desta rota sintética encontramos dificuldade na hidrólise do nitroacetal **146**. Originalmente, os autores utilizam ácido sulfúrico 5% e indicam que o produto de hidrólise é formado em 30 minutos. Entretanto, só obtivemos total conversão do acetal **146** na cetona correspondente, quando utilizamos acetona como solvente na reação (H_2SO_4 aquoso a 5%/acetona, 1:1). O rendimento global desta rota sintética foi de cerca de 22%.

4.5.1.3.1. Reação de Diels-Alder

Tendo em mãos o dienófilo **126**, realizamos a reação de Diels-Alder deste com ciclopentadieno (esquema **76**), que resultou em 2 produtos de cicloadição (juntamente com pequena quantidade de **128**) na proporção de 1:1 (verificado por RMN ^1H da mistura): composto **127a** (*cis-endo*) e o composto **127b** (*cis-exo*), com rendimento entre 60-65%. Cada estereoisômero foi separado um do outro por cromatografia de coluna, obtendo-se rendimentos de 34% e 31% para **127a** e **127b**, respectivamente. Os estereoisômeros

foram caracterizados adequadamente por espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , incluindo a estereoquímica relativa utilizando experimentos de NOE (Fig. 15, pg. 82). A enona **128**, produzida na reação, foi isolada com 10% de rendimento.

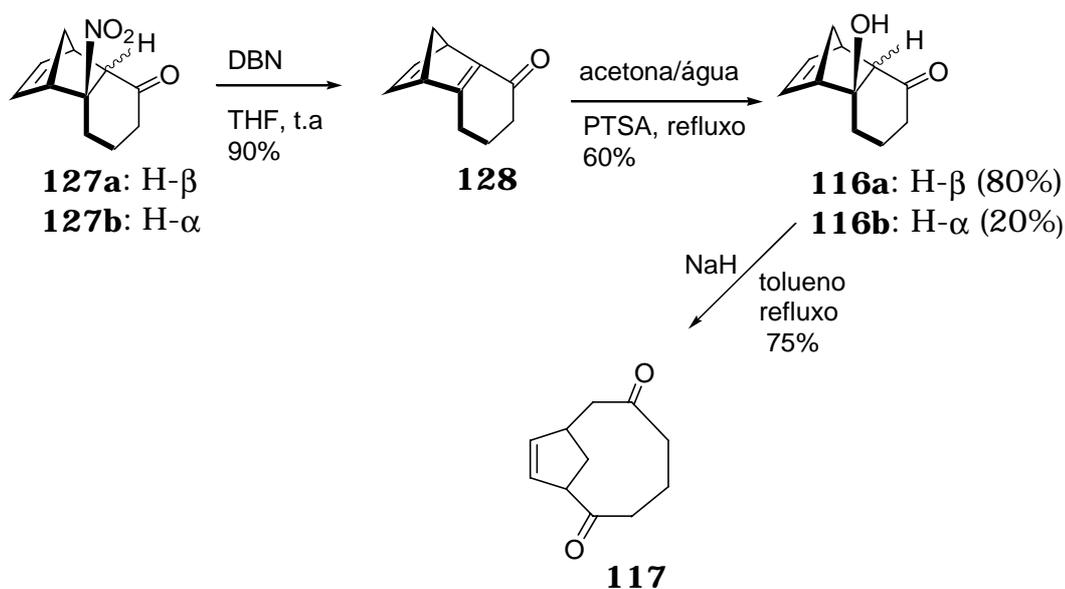
Esquema 76



4.5.1.3.2. Transformações Químicas dos Adutos de Diels-Alder 127a e 127b.

O tratamento dos adutos de Diels-Alder **127a** ou **127b** com 1,5 equivalentes de 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) à temperatura ambiente forneceu rapidamente a cetona α,β -insaturada **128**, com rendimento de 90% após purificação por cromatografia de coluna de sílica gel.

Esquema 77



Como já descrito anteriormente, a enona **128** foi transformada no produto de hidratação **116**, através de um simples tratamento com uma mistura de acetona/água/ácido *p*-toluenossulfônico aquecida até refluxo. O composto **116** foi obtido com rendimentos em torno de 60% na forma de uma mistura epimérica de **116a** (80%) e **116b** (20%). Cada isômero foi convertido no produto de reação de retro-aldol **117** por tratamento com NaH em tolueno sob refluxo, com rendimento igual ao experimento anterior (75%), após purificação.

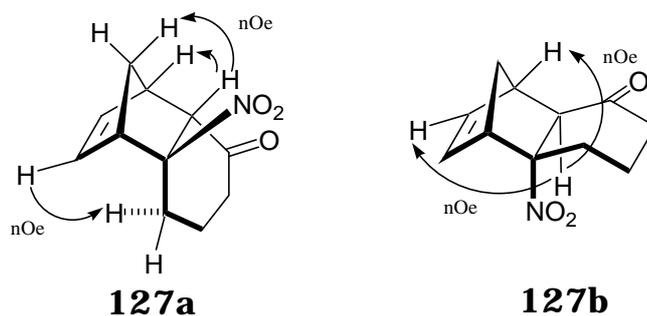
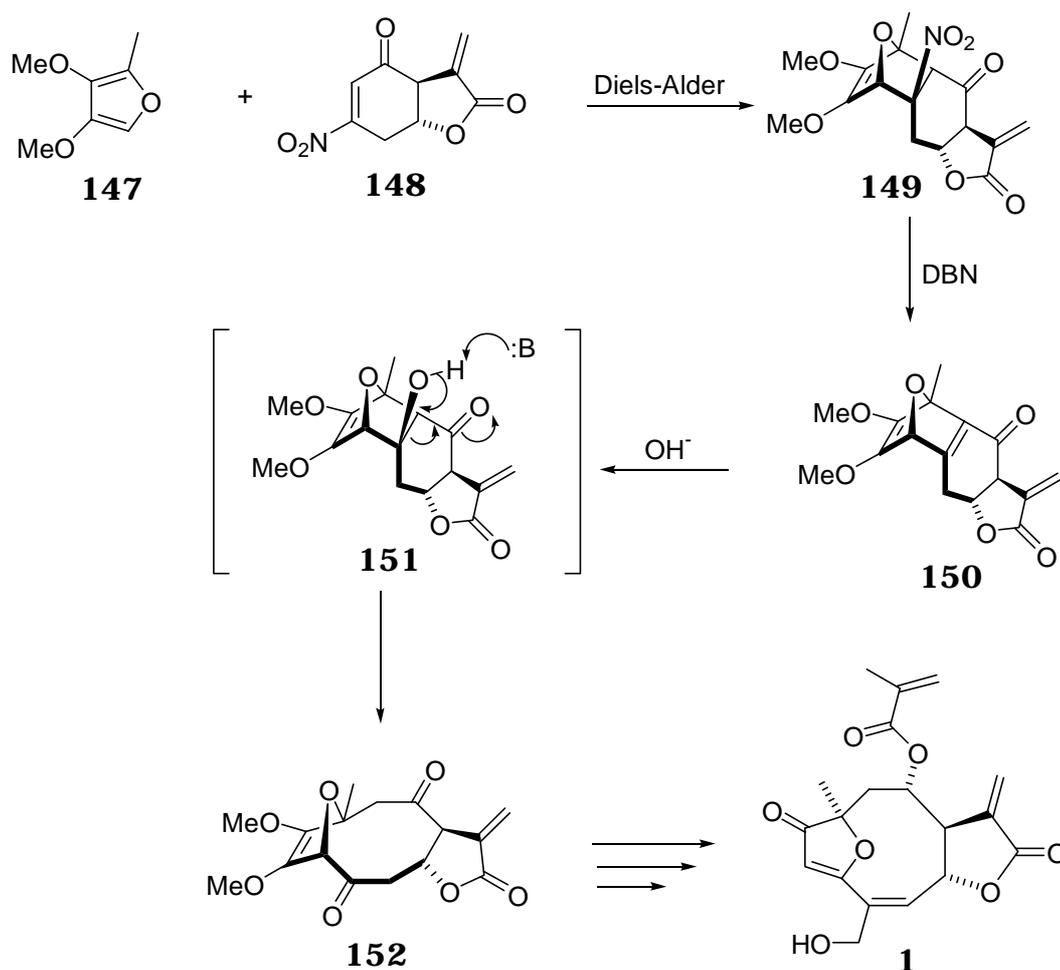


Fig. 15

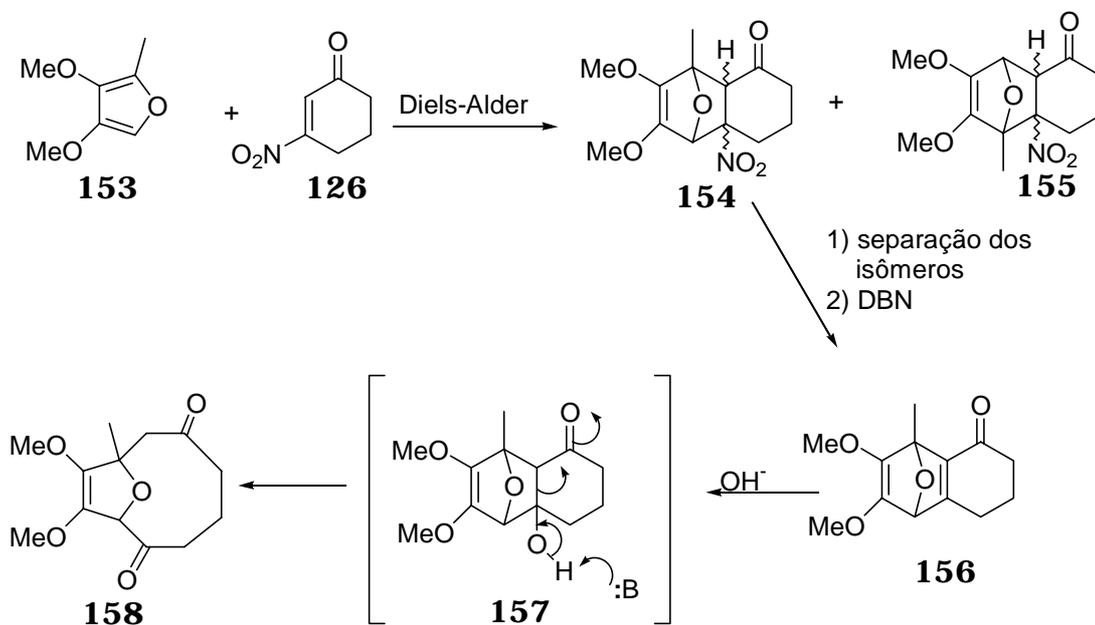
4.6. Sugestões para Estudos Futuros

Com base nos resultados obtidos até aqui, acreditamos que esta metodologia pode ser estendida para a síntese do furanoeliangolido goiazensolido (**1**), utilizando materiais de partida mais complexos, que efetivamente podem gerar estruturas idênticas ou muito semelhantes ao sesquiterpeno **1**. Por exemplo:

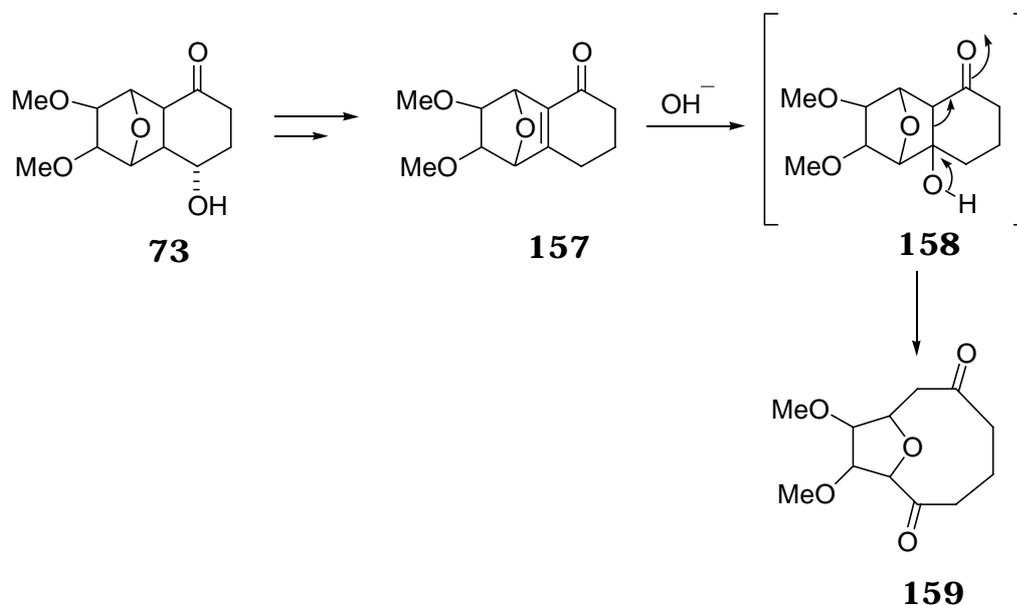


Para aplicar esta metodologia, devemos avaliar e realizar estudos mais detalhados com o objetivo de esclarecer vários pontos; tais como: (1) se é possível obter o composto **151** através de uma adição de Michael, em meio básico; (2) se o composto **150** sofre ou não epimerização em condições básicas e principalmente (3) se a reação de Diels-Alder ocorre ou não com a orientação apropriada,

cuja etapa é o *ponto chave* para a própria viabilidade desta rota sintética. Acreditamos que alguns destes pontos podem ser esclarecidos realizando estudos com substratos mais simples. Por exemplo:

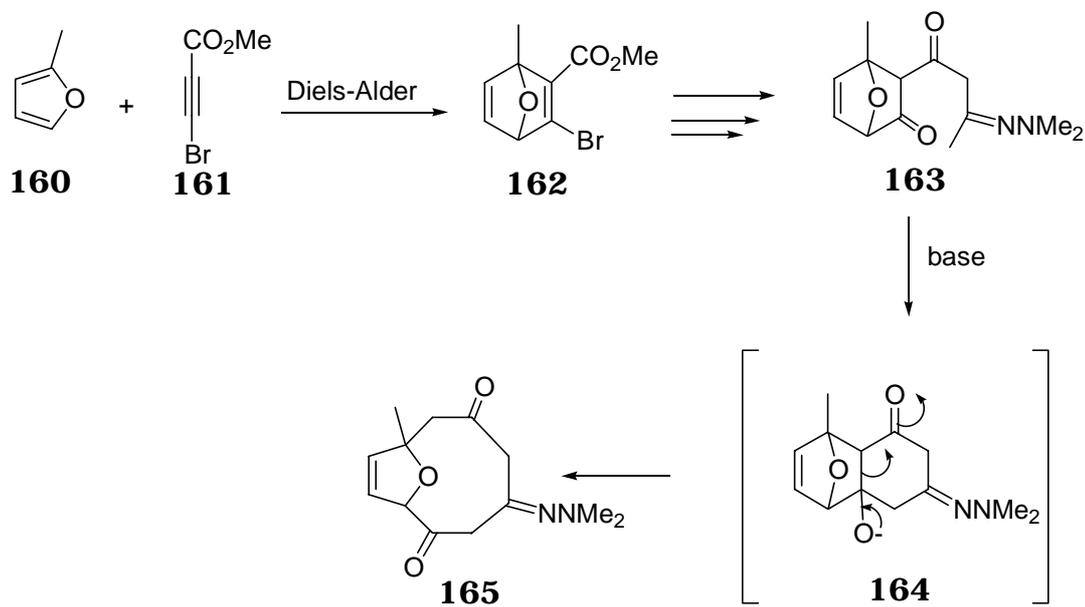


Ou ainda aproveitar o substrato **73**, que foi sintetizado em bom rendimento durante nossos estudos:



Finalmente, fundamentados pelos resultados obtidos neste trabalho, podemos considerar como viável e também interessante

para a síntese de furanoeliangolidos, uma seqüência de reações: Diels-Alder-anelação-retro-aldol, tal como resumido abaixo:

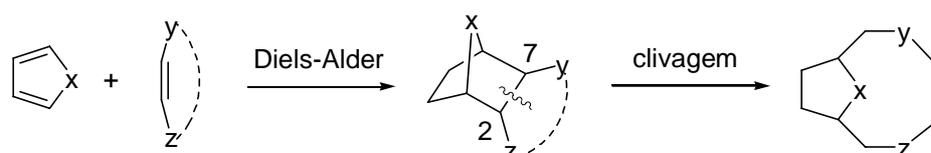


5. Conclusão

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram estudadas metodologias para a síntese da estrutura básica de furanoeliangolidos.

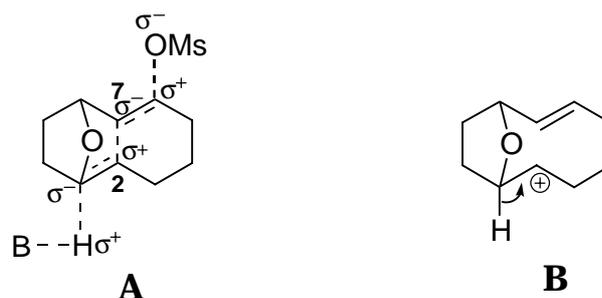
Nossa abordagem consistiu basicamente no uso da reação de Diels-Alder para construir um composto policíclico, seguida de uma clivagem da ligação central dos anéis.



De um modo geral, não encontramos problemas para efetuar as reações de Diels-Alder. A clivagem, por outro lado, mostrou-se uma operação de difícil execução.

No primeiro caso, em que a clivagem ocorreria através de uma eliminação 1,4 envolvendo o hidrogênio da cabeça-de-ponte, apenas misturas complexas foram obtidas nas tentativas de eliminação, tanto por solvólise como por tratamento com base.

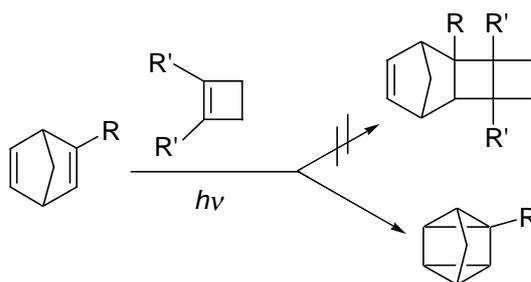
Acreditamos que, no caso do tratamento com base, o problema principal que impede a reação desejada de ocorrer, poderia ser a dificuldade para formação da dupla na cabeça-de-ponte de um anel que ainda seria de 6 membros (o que seria o caso mesmo que a reação fosse “concertada”), que contraria a regra de Bredt.



Já em condições solvolíticas, onde a ruptura da ligação C₂-C₇ poderia ocorrer *antes* da formação da dupla, esse problema não existiria, pois a dupla na cabeça-de-ponte não introduz tensão significativa quando o anel é grande (veja a fórmula do goiazensolido). A reação desejada pode não ter ocorrido devido à baixa estabilidade de um carbocátion intermediário, como **B**.

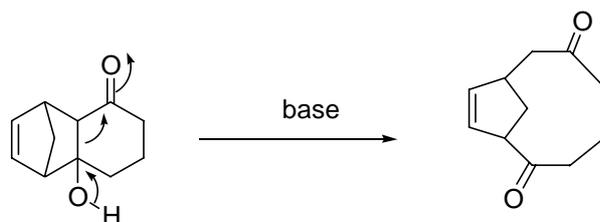
No caso da segunda alternativa que experimentamos, a dificuldade não ocorreu na ruptura das ligações desejadas, mas na reação de fotoadição [2 + 2].

Um dos problemas que encontramos foi a formação de um derivado de quadriciclano, resultado de uma fotoadição intramolecular [2 + 2], quando R = CO₂Me.



Outro fator que poderia estar contribuindo para não ocorrer a reação fotoquímica desejada, é o fato de que os substratos que usamos não satisfizeriam as exigências estruturais para reações deste tipo; existem inúmeros exemplos de reações de fotocicloadição [2 + 2] na literatura, contudo, parece que estas reações somente ocorrem com ciclopentenonas ou ciclohexenonas, ou ainda com derivados enólicos de β -dicetonas.

Na terceira abordagem, o uso de uma reação de retro-aldol permitiu a clivagem da ligação desejada e provou ser uma excelente estratégia para preparar anéis médios.



Acreditamos que a metodologia que utilizamos para preparar o macrociclo desejado possui aspectos gerais importantes. Além da própria clivagem da ligação C₂-C₇, é de extrema importância a formação das duas carbonilas naquelas posições para futuras transformações; comparando a posição dessas carbonilas com os substituintes existentes no goiazensolido podemos perceber o quanto elas poderão ser úteis em transformações futuras.

Por fim, consideramos que este método desenvolvido poderia ser estendido para a síntese de furanoeliangolidos, partindo de materiais mais complexos.

6. Parte Experimental

6. PARTE EXPERIMENTAL

- Todas as substâncias dotadas de assimetria foram sintetizadas na forma racêmica.
- Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN ¹H**, 300 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300. Os deslocamentos químicos (δ) são relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete; s. l. = singlete largo; d = dublete; t = triplete; q = quadruplete; qt = quintuplete; dd = duplo dublete; ddd = duplo duplo dublete; dq = duplo quadruplete; dt = duplo triplete; td = triplo dublete e m = multiplete). O número de hidrogênios foram deduzidos da integral e a constante de acoplamento J é dada em hertz (Hz).
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (**RMN ¹³C**, 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300 e foram traçados, de acordo com a conveniência, utilizando as seguintes técnicas:
BBBroad Band

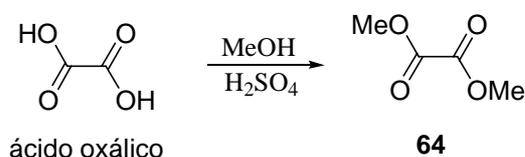
DEPT *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*
- Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrômetro Perkin Elmer modelo

1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.

- Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho HP-GC/MS SYSTEM 5988A por injeção de amostra através de um cromatógrafo gasoso (coluna capilar HP-5 de 25 m, 0,53 mm de diâmetro e espessura do filme de 0,23 µm de diâmetro, ligeiramente apolar), utilizando-se energia de ionização de 70 eV. Os íons fragmentados foram descritos como relação entre massa e carga (m/z) e abundância relativa expressa em porcentagem (%).
- As microanálises foram realizadas em um analisador elementar CE Instruments, Modelo EA 1110 (CHNS-O).
- As cromatografias gás-líquido (C.G.L.) foram efetuadas em um cromatógrafo Varian GC 3400 com uma coluna capilar de sílica fundida (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro) contendo DB 1701 (fase sólida de espessura 0,25 µm) operando na faixa de temperaturas de 50-200°C.
- As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 da Merck®.
- Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.
- Para a destilação horizontal empregou-se um aparelho de destilação evaporativa horizontal Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno.

- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Buchler e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 30 mmHg.
- Para a reação com sonicação foi utilizado um aparelho de ultrassom Branson[®] ultrasonic cleaner, modelo B1200R (50/60 Hz, 117 volts).
- Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁹¹
- Todas as microanálises e também a maioria dos espectros foram realizadas com material cuidadosamente purificado.

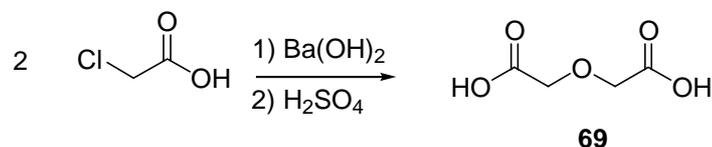
6.1. Etano-1,2-dioato de dimetila (Oxalato de dimetila) (64):



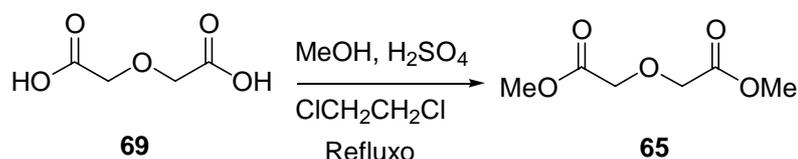
Procedimento:⁴⁴ Ácido oxálico (90,0 g, 1,00 mol) foi solubilizado em metanol (100 mL) e a solução resultante foi agitada fortemente e ácido sulfúrico concentrado (35 mL) foi adicionado vagarosamente. Após toda a adição do ácido, o meio reagente foi filtrado rapidamente com sucção e a fase líquida foi armazenada à temperatura ambiente por 24 horas. Os cristais formados foram filtrados e a fase líquida foi armazenada sob refrigeração por mais 24 horas e filtrou-se como anteriormente. Os cristais foram reunidos e solubilizados em metanol quente (100 mL) e filtrado rapidamente a vácuo. Após 3 dias o produto formado foi filtrado com sucção e colocado sob vácuo em dessecador contendo sílica gel. Rendimento: 68%. **Ponto de fusão:** 50-55°C.

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 3,9 (s).

6.2. Ácido 2-(carboximetóxi) acético (Ácido diglicólico) (69):



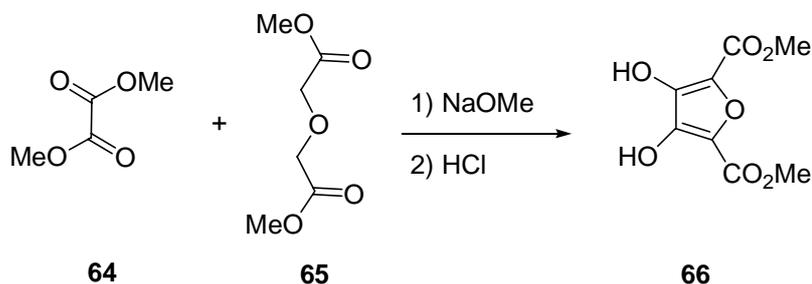
Procedimento:⁴⁵ Hidróxido de bário (170 g, 1,00 mol, recristalizado de água) foi misturado com água quente (200 mL). A mistura foi resfriada até cerca de 50°C e adicionou-se ácido monocloroacético (50,0 g, 0,53 mol) em grandes porções. A mistura resultante foi aquecida até refluxo por 1 hora. Após resfriamento, a mistura foi filtrada com sucção, coletando-se um precipitado branco (diglicolato de bário) e lavando-o com água fria. Ao sólido branco foi adicionado água (40 mL) e ácido sulfúrico (13,7 g de H₂SO₄ para 36 g de diglicolato de bário). Após filtração com sucção, a fase líquida foi aquecida até secar completamente e o resíduo foi recristalizado de água. Rendimento: 35%. **Ponto de Fusão:** 140-143°C (Lit.:⁴⁵ 142-145°C).

6.3. 2-[(Metoxicarbonil)metóxi] acetato de metila (Diglicolato de dimetila) (65):

Procedimento:⁴⁶ Ácido diglicólico (90,0 g, 0,67 mols), dicloroetano (380 mL), metanol (125 mL) e ácido sulfúrico concentrado (4,50 mL) foram misturados e a solução resultante foi mantida em refluxo por 16 horas. Após este período, resfriou-se o meio reagente e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 40 mL), água (2 x 40 mL), a fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado a 120°C (15 mmHg), obtendo-se um líquido incolor que posteriormente cristalizou-se. Rendimento: 86%. **Ponto de Fusão:** 35-36°C (Lit.:⁴⁶ 35-40°C).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (s, 6H); 4,28 (s, 4H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 51,98; 68,08; 170,14.

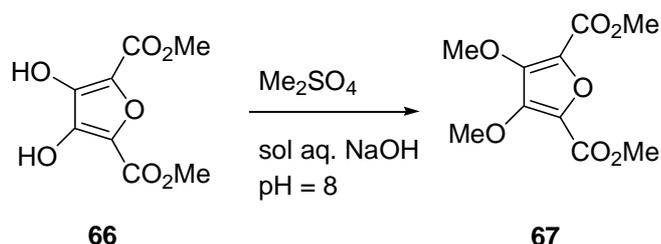
6.4. 3,4-Di-hidroxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (**66**):

Procedimento:⁴⁷ Os compostos **64** (8,00 g, 67,0 mmols) e **65** (11,0 g, 67,0 mmols) foram solubilizados em metanol absoluto (20 mL) e, sob atmosfera de N₂ e agitação, adicionou-se lentamente metóxido de sódio em metanol (previamente preparado a partir de 3,42 g de Na em 30 mL de metanol absoluto). A agitação foi mantida por cerca de 4 horas e o meio reagente foi armazenado por 6 dias, a temperatura ambiente e protegido da luz. Após este período, o sólido formado foi triturado e resfriado com banho de água e gelo, adicionou-se lentamente, com agitação, HCl diluído (1:1) frio, até pH ácido. Após 2 horas de agitação, a mistura foi filtrada a vácuo e o sólido lavado com água fria. A seguir o produto sólido foi colocado sob vácuo em dessecador contendo sílica gel, por 48 horas. Rendimento: 46%. **Ponto de Fusão:** 225-228°C (Lit.:⁴⁷ 243-245°C).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*): δ 3,81 (s).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*): δ 52,66; 128,35; 144,50; 159,79.

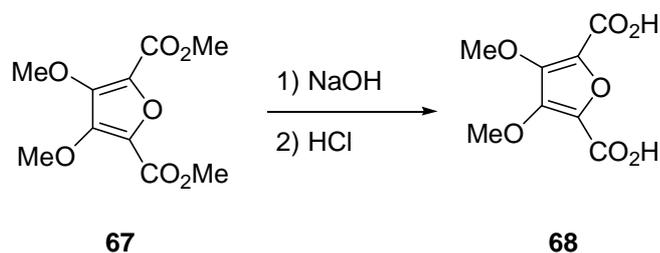
6.5. 3,4-Dimetoxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (67):



Procedimento:⁴⁷ O composto **66** (3,00 g, 13,8 mmols) foi dissolvido em uma solução previamente preparada de 1,2 g de NaOH em 9,7 mL de água. A seguir, a solução foi resfriada com água e gelo e Me₂SO₄ (3,80 g, 30,1 mols) foi adicionado gota-a-gota. A mistura reagente foi então agitada à temperatura ambiente e o pH foi mantido entre 7,5-8,5, com adição de NaOH 2 N, por um período de 12 horas. Após este período, a mistura foi filtrada com sucção e o sólido lavado com água fria. A seguir o produto foi deixado sob vácuo em dessecador contendo sílica gel por 24 horas. Rendimento: 79%. **Ponto de Fusão:** 81-82°C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,93 (s, 6H); 4,10 (s, 6H).

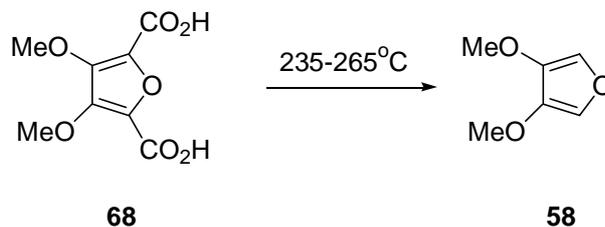
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 52,12; 61,89; 131,65; 147,13; 158,08.

6.6. **Ácido 3,4-dimetoxifurano-2,5-dicarboxílico (68):**

Procedimento:⁴⁸ Para uma solução do composto **67** (2,60 g, 10,9 mmols) em dioxano (4,0 mL) foi adicionado sol. aquosa de NaOH 1 N (56 mL) e a solução resultante foi mantida em refluxo durante 5 horas. Após este período, a mistura reagente foi resfriada com água e gelo e acidulada com solução aquosa diluída de HCl (1:1) fria. O sólido foi filtrado com sucção e lavado com água fria. O ácido foi então colocado em dessecador contendo sílica gel, por 48 horas. **Rendimento: 92%. Ponto de Fusão: 210-213°C.**

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 4,08 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 62,36; 133,89; 148,46; 160,55.

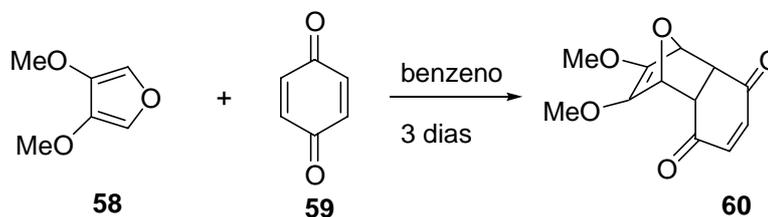
6.7. 3,4-Dimetoxifurano (**58**):

Procedimento:⁴⁸ Triturou-se o ácido **68** (2,00 g, 9,26 mmols) e aqueceu-se rapidamente, em um aparelho para destilação horizontal, à temperatura de 235-265°C. Um líquido marrom foi coletado e posteriormente foi redistilado a vácuo (25°C/0,3 mmHg), obtendo-se um líquido oleoso incolor. Rendimento: 60%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 6H); 6,96 (s, 2H)

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 58,36; 123,28; 141,83.

6.8. *rel*-(1S,2S,7R,8R)-9,10-Dimetóxi-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (60):



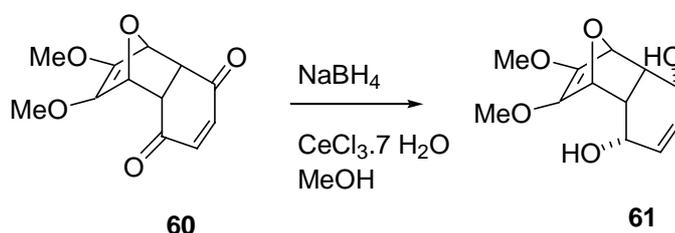
Procedimento:⁴² 3,4-Dimetoxifurano (1,00 g, 7,81 mmols) e *p*-benzoquinona (0,84 g, 7,81 mmols) foram dissolvidos em benzeno seco (4,0 mL), a solução resultante foi protegida da luz e mantida a temperatura ambiente por 3 dias. O produto amarelo cristalino então formado, foi separado por filtração e lavado com éter etílico gelado. A fase líquida foi diluída com éter etílico (10 mL), resfriada para -10°C por 5 minutos, e uma segunda produção do composto amarelo cristalino foi coletada. Rendimento: 80%. **Ponto de Fusão:** 89-93°C (lit.:⁴² 90-91°C, recristalizado de metanol).

IV (KBr) ν_{\max} 1685, 1667, 1454, 1342, 1281, 1221, 1133, 996 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,46 (m, 2H); 3,63 (s, 6H); 5,14 (m, 2H); 6,64 (s. l., 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 49,40 (CH); 58,50 (CH_3); 80,30 (CH); 136,5 (CH); 141,30 (C); 195,50 (C=O).

6.9. *rel*-(1S,3S,7S,2R,6R,8R)-9,10-Dimetóxi-11-oxatriciclo [6.2.1.0^{2,7}] undeca-4,9-dieno-3,6-diol (**61**):



Procedimento:⁵⁰ Para uma solução do composto **60** (590 mg, 2,50 mmols) em metanol (50 mL), resfriado para -25°C , foi adicionado $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (1,90 g, 5,10 mmols) seguido de, após vigorosa agitação por 5 minutos, NaBH_4 (250 mg, 6,61 mmols). Quando a mistura reagente tornou-se incolor (cerca de 1 minuto) o resfriamento foi removido e a mistura reagente foi agitada por um período adicional de 10 minutos. Adicionou-se 5 ml de água e agitou-se por mais 5 minutos. Após a remoção da maior parte do solvente sob vácuo, o resíduo foi misturado com água e o produto foi extraído com diclorometano (5 x 30 mL). Após secagem com MgSO_4 anidro e concentração sob vácuo, um produto branco cristalino foi obtido. O produto foi recristalizado de CH_2Cl_2 por evaporação lenta do solvente, obtendo-se cristais incolores. Rendimento: 71%. **Ponto de Fusão:** $144\text{-}145^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr) ν_{max} 3470, 3384, 2934, 2832, 1684, 1456, 1092, 1072 cm^{-1} .

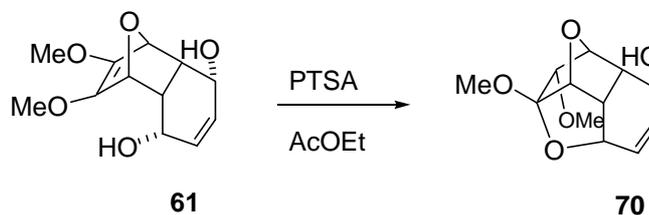
RMN-¹H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,72 (m, 2H); 3,58 (s, 6H); 4,27 (m, 2H); 4,59 (m, 2H); 4,81 (d, 2H, $J = 3,8 \text{ Hz}$); 5,32 (s. l., 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 43,90 (CH); 57,10 (CH_3); 64,90 (CH_3); 78,60 (CH); 130,17 (CH); 136,07 (C).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %) 240 [M⁺] (1); 207 (1); 165 (3); 149 (20); 128 (100); 113 (2); 65 (6); 91 (14).

Análise Elementar: Calculado para C₁₂H₁₆O₅: C, 59,99%; H, 6,71%. Encontrado: C, 60,21%; H, 6,79%.

6.10. *rel*-(1*S*,2*S*,12*S*,4*R*,5*R*,6*R*,8*R*,11*R*)-5,6-Dimetóxi-3,7-dioxatetra-ciclo[6.4.0.0^{2,7}.0^{4,12}]dodeca-9-en-11-ol (**70**):



Procedimento: Para uma solução do produto **61** (400 mg, 1,66 mmols) em acetato de etila (2,0 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (10,0 mg, 0,0581 mmols) e a mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se cerca de 15 mL de acetato de etila e a fase orgânica resultante foi lavada com sol. aquosa de NaHCO₃ (2 x 5 mL). Após secagem com MgSO₄ e remoção do solvente sob vácuo, foi obtido cristais brancos que foram recristalizados de CHCl₃ por evaporação lenta do solvente, produzindo cristais largos incolores. Rendimento: 99%.

Ponto de Fusão: 103-105°C

IV (KBr) ν_{\max} 3470, 3025, 2910, 2875, 1420, 1073, 1030, 992 cm⁻¹.

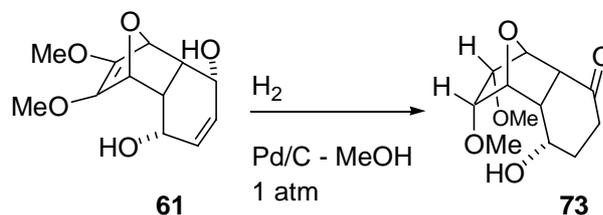
RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,65 (dt, 1H, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = J_3 = 5,7$ Hz); 2,75 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 10$ Hz, $J_3 \cong 5,0$ Hz, $J_4 \cong 1,2$ Hz); 3,38 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,42 [d, 1H, $J \cong 10$ Hz (OH)]; 3,58 (dt, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 \cong 1,0$ Hz); 4,46 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 10$ Hz, $J_3 = 3,5$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz); 4,48 (t, 1H, $J \cong 5,0$ Hz); 4,55 (dt, 1H $J_1 = J_2 = 5,0$ Hz, $J_3 = 1$ Hz); 4,94 (dt, 1H, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 \cong 1,0$ Hz, $J_3 \cong 1,0$ Hz); 5,88 (dd, 1H, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz); 5,94 (ddd, 1H, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 38,45 (CH); 42,30 (CH); 50,90 (CH₃); 57,06 (CH₃); 63,52 (CH); 67,35 (CH); 77,44 (CH); 82,94 (CH); 85,19 (CH); 109,91 (C); 124,63 (CH); 134,15 (CH).

CG/MS *m/z* (Intensidade relativa, %) 180 (2); 149 (10); 131 (10); 120 (27); 91 (100); 74 (75); 59 (27); 45 (46).

Análise Elementar: Calculado para C₁₂H₁₆O₅: C, 59,99%; H, 6,71%. Encontrado: C, 59,78%; H, 6,69%.

6.11. *rel*-(6S,8S,10S,1R,2R,7R,9R)-6-Hidróxi-9,10-dimetóxi-11-oxa-triciclo[6.2.1.0^{2,7}] undecano-3-ona (**73**):



Procedimento: O composto **61** (70,0 mg, 0,291 mmols) foi dissolvido em metanol (10 mL) e agitado sob atmosfera de hidrogênio, a temperatura ambiente e pressão atmosférica, na presença de Pd/C 5% (10 mg), por 6 horas. A mistura reagente foi filtrada através Celite®, e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica gel, eluindo com acetato de etila/CH₂Cl₂ (6:4), produzindo um produto branco cristalino. Rendimento: 77%. **Ponto de Fusão:** 113-115°C.

IV (KBr) ν_{max} 3438, 2992, 2929, 1690, 1200, 1155 cm⁻¹.

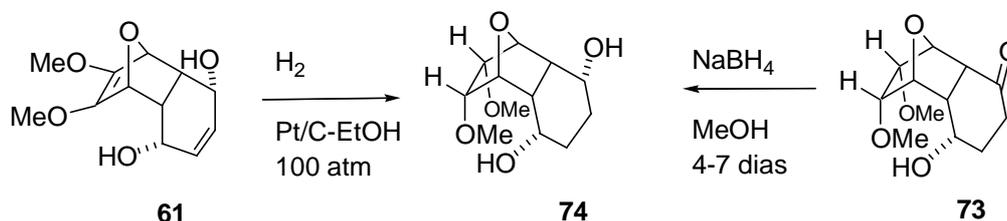
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,88 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 5,0$ Hz, $J_3 = 13$ Hz, $J_4 = 3,5$ Hz); 2,18 (ddd, 1H, $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 13$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz); 2,47 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 17,5$ Hz, $J_4 \cong 1,0$ Hz); 2,72 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 13$ Hz, $J_3 = 12$ Hz, $J_4 = 3,5$ Hz); 2,88 (dd, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz); 3,07 (ddd, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz); 3,17 (s, 3H); 3,43 [d, 1H, $J = 12$ Hz (OH)]; 3,48 (s, 3H); 3,73 (dd, 1H, $J_1 = 8,5$, $J_2 = 5,0$ Hz); 3,80 (dd, 1H, $J_1 = 8,5$, $J_2 = 5,0$ Hz); 4,22 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, $J_3 = 9,5$ Hz, $J_4 = 5,0$ Hz); 4,65 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz); 5,18 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,43 (CH₂); 39,65 (CH₂); 43,14 (CH); 48,99 (CH); 58,25 (CH₃); 58,73 (CH₃); 68,36 (CH); 76,22 (CH); 78,43 (CH); 80,92 (CH); 85,08 (C); 206,96 (C=O).

CG/MS *m/z* (Intensidade relativa, %) 210 [M⁺ - CH₃OH] (8); 169 (98); 151 (8); 137 (36); 101 (100); 85 (36); 55 (23); 45 (48).

Análise Elementar: Calculado para C₁₂H₁₈O₅: C, 59,49%; H, 7,49%. Encontrado: C, 59,39%; H, 7,39%.

6.12. *rel*-(1*S*,3*S*,7*S*,9*S*,2*R*,6*R*,8*R*,10*R*)-9,10-Dimetóxi-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano-3,6-diol (**74**):



Procedimento: Método A (A partir do composto **61**): O composto **61** (41,0 mg, 0,170 mmols) foi dissolvido em etanol (2 mL); Pt/C 5% (8 mg) foi adicionado e a mistura reagente foi agitada sob atmosfera de hidrogênio a 100 atm e a temperatura ambiente por 6 horas. A mistura reagente foi então filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com acetato de etila/CH₂Cl₂ (6:4). Rendimento: 50%.

Método B (A partir do composto **73**): Uma solução do composto **73** (40,0 mg, 0,166 mmols) em metanol (4 mL) foi resfriada para 0°C e NaBH₄ (30,0 mg, 0,793 mmols) foi adicionado em pequenas porções. A mistura reagente foi agitada por 4 dias a temperatura ambiente. A maior parte do solvente foi então removido sob vácuo, o resíduo foi diluído com solução aquosa de HCl 10% e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e água. Após secagem com MgSO₄ anidro e remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com acetato de etila/CH₂Cl₂ (6:4). Rendimento: 74% de um sólido cristalino. **Ponto de Fusão:** 79-80°C.

IV (KBr) ν_{\max} 3383, 3276, 2920, 1457, 1392, 1346, 1289, 784 cm⁻¹.

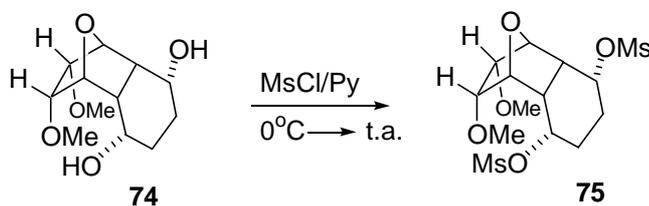
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,57 (ddd, 2H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 3,0 Hz, J₃ = 2,0 Hz); 3,49 (s, 6H); 3,92 (dd, 2H, J₁ = 3,5 Hz, J₂ = 2,0 Hz); 4,14 (m, 2H); 4,67 (ddd, 2H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 3,5 Hz, J₃ = 2,0 Hz); 5,47 [d, 2H, J = 7,0 Hz (OH)].

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,50 (CH₂); 45,56 (CH); 59,45 (CH₃); 64,35 (CH); 78,24 (CH); 81,87 (CH).

CG/MS *m/z* (Intensidade relativa, %) 153 (9); 126 (24); 109 (34); 101 (68); 87 (56); 71 (45); 45 (100); 41 (87).

Análise Elementar: Calculado para C₁₂H₂₀O₅: C, 59,00%; H, 8,25%. Encontrado: C, 58,92%; H, 8,33%.

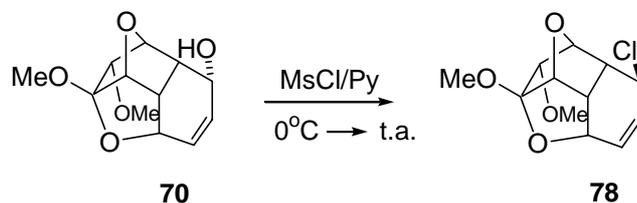
6.13. *rel*-(1S,3S,7S,9S,2R,6R,8R,10R)-9,10-Dimetóxi-11-oxatri - ciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano-3,6-dimesilóxi (75):



Procedimento: Uma solução do composto **74** (15,0 mg, 0,0624 mmols) em piridina (0,80 mL) foi resfriada para 0°C e, sob atmosfera de nitrogênio e agitação, cloreto de mesila (0,050 mL, 0,750 mmols) foi adicionado lentamente à mistura. O meio reagente foi então agitado por 12 horas. Inicialmente a 0°C e depois à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se 0,5 mL de água destilada no meio reagente e agitou-se por mais 10 minutos. O produto foi extraído com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa. de CuSO₄ 15% e água novamente, secada com MgSO₄ anidro o solvente evaporado sob vácuo. Rendimento: 82% (bruto).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,05 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,01 (s, 6H); 3,14 (m, 2H); 3,48 (s, 6H); 3,94 (m, 2H); 4,73 (m, 2H); 5,14 (m, 2H).

6.14. *rel*-(1S,2S,8S,4R,6R,11R,12R)-11-Cloro-5,6-dimetóxi-3,7-dioxatetraciclo[6.4.0.0^{2,6}.0^{4,12}] dodeca-9-eno (**78**):



Procedimento: Uma solução do composto **70** (50,0 mg, 0,208 mmols) em piridina (1,00 mL) foi resfriada para 0°C e, sob atmosfera de nitrogênio e agitação, cloreto de mesila (0,030 mL, 0,400 mmols) foi adicionado lentamente à mistura. O meio reagente foi então agitado por 12 horas. Inicialmente a 0°C e depois à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se 0,5 mL de água destilada no meio reagente e agitou-se por mais 10 minutos. O produto foi extraído com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa. de CuSO₄ 15% e água novamente, secada com MgSO₄ anidro o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (1:1). Rendimento: 60%. **Ponto de Fusão:** 83-86°C.

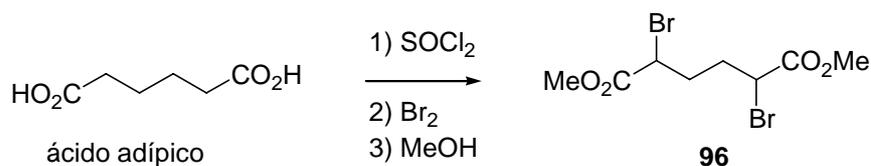
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,80 (m, 1H); 2,87 (td, 1H, J₁ = J₂ = 10 Hz, J₃ = 5,0 Hz); 3,33 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 3,54 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 4,45 (t, J = 4,5 Hz); 4,51 (dd, 1H, J₁ = 5,0 Hz, J₂ = 2,5 Hz); 4,60 (m, 1H); 4,97 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 5,86 (m, 1H); 6,00 (dd, 1H, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 4,2 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 37,12 (CH); 39,02 (CH); 50,12 (CH); 51,35 (CH); 57,82 (CH); 75,48 (CH); 77,12 (CH); 84,63 (CH); 87,39 (CH); 109,97 (C); 123,31 (CH); 126,97 (CH).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 223 [$M^+ - Cl$] (13); 169 (20); 149 (33); 121 (48); 103 (50); 91 (100); 77 (61); 45 (48); 29 (33).

Análise Elementar: Calculado para $C_{12}H_{15}ClO_4$: C, 55,71%; H, 5,84%. Encontrado: C, 55,94%; H, 5,64%.

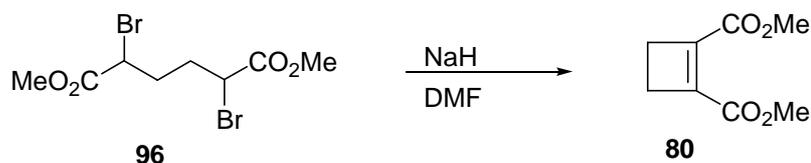
6.15. 2,5-Dibromoexano-1,6-dioato de dimetila (96):



Procedimento:⁷⁰ Em um balão de 3 bocas de 100 mL, com um condensador de refluxo adaptado, um funil de adição, e um agitador mecânico foi colocado ácido adípico (10 g, 68,5 mmols) e cloreto de tionila (12,2 mL, 168 mmols). A mistura foi agitada e aquecida suavemente sobre um banho de vapor durante 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi destilado por aquecimento em um banho à vapor, e a última porção do reagente foi removida sob pressão reduzida. Para o cloreto de ácido, agitado mecanicamente e aquecido sobre um banho à vapor, foi adicionado tão rápido quanto a reação se processa (25,0 g, 8,05 mL, 156 mmols) de bromo seco. O conteúdo do balão foi agitado e aquecido por mais 2 horas, e em seguida foi adicionado em metanol (50 mL), o qual foi previamente colocado em um balão provido com um condensador de refluxo e um agitador mecânico. A reação foi controlada por um resfriamento externo, e deixada durante à noite a temperatura ambiente e então foi vertida em água fria (50 mL). A camada aquosa foi decantada e extraída com 4 porções de 20 mL de éter, depois lavado primeiro com 2 porções de 10 mL de uma solução de bissulfito de sódio 2% , e então com 2 porções de 10 mL de solução de carbonato de sódio 3% e finalmente com várias porções de água. A solução etérea foi secada com carbonato de potássio (1,75 g), o solvente foi destilado em coluna de fracionamento. O composto foi recristalizado de éter por 5 vezes, obtendo-se assim um sólido branco. **Ponto de fusão:** 73-76°C.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 2,10 (m,2H); 2,31 (m, 2H); 3,80 (s, 6H); 4,30 (m, 2H).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 315 (13); 235 (31); 179 (39); 140 (34); 115 (46); 99 (43); 44 (100).

6.16. Ciclobut-1-eno-1,2-dicarboxilato de dimetila (**80**):

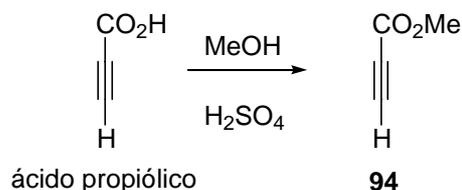
Procedimento:⁷¹ Para uma solução do composto **96** (1,0 g, 3 mmols) em DMF seco (7,0 mL), sob atmosfera inerte de N₂ e resfriada em um banho de gelo, foi adicionado NaH 57% (0,264 g, 6,2 mmols). Depois de alguns minutos de agitação vigorosa, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu com agitação até a mistura ter tomado uma coloração amarela. Após esse período foi adicionado (12 mL) de éter. O precipitado de brometo de sódio e o hidreto de sódio sem reagir foi removido por filtração. O filtrado então extraído com 4 porções de 3 mL de salmoura para remover o DMF. A camada aquosa obtida foi lavada várias vezes com mais éter. As soluções etéreas foram combinadas e secadas com MgSO₄. O éter foi então removido à pressão reduzida, restando um resíduo líquido avermelhado- marrom. O produto foi destilado em um aparelho de destilação horizontal (65-100°C, 0,1 mmHg).

IV (filme) ν_{\max} : 2952, 1738, 1436, 1364, 1267 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (s, 4H); 3,80 (s, 6H)

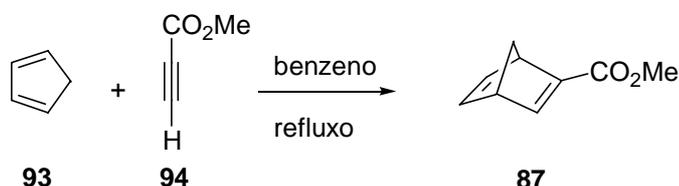
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 51,89 (CH₃); 142,50 (C); 161,64 (C=O).

6.17. Prop-2-inoato de metila (Propiolato de metila) (94):



Procedimento:⁶⁸ Ácido propiólico (4,0 g, 57,14 mmols) foi dissolvido em álcool metílico (8,5 mL). A solução foi resfriada a 0°C e adicionado (1,2 g, 0,67 mL) de ácido sulfúrico concentrado gota à gota. A mistura permaneceu sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente, quando foi vertida em um béquer contendo 10 mL de água e gelo. A extração foi realizada com 5 porções de 15 mL de éter etílico e a fase etérea obtida lavada com 5 porções de 10 mL de carbonato de sódio a 10%, para a remoção do ácido propiólico. A fase orgânica foi secada com cloreto de cálcio e o solvente destilado através de coluna de fracionamento. O resíduo foi destilado em *short-path* a 92,5- 95°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,60 (s, 3H); 2,81 (s, 1H).

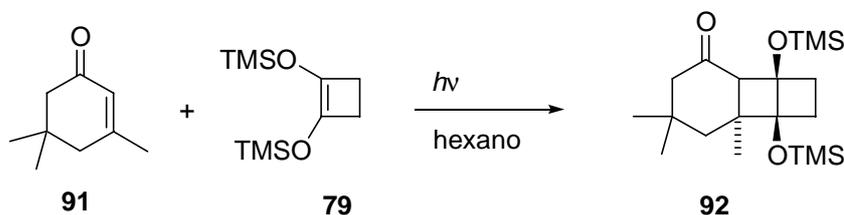
6.18. *rel*-(1S,4R)-Biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-carboxilato de metila (87):

Procedimento: Ao propiolato de metila (2,0g; 23,6 mmols) em benzeno seco foi adicionado ciclopentadieno (2,9 mL, 35,3 mmols) e a mistura resultante foi aquecida até refluxo. Após 2 horas do início do refluxo foi adicionado mais 1,6 mL (19,5 mmols) de ciclopentadieno. Novamente após 2 horas mais 1,6 mL de ciclopentadieno. Após 2 horas mais 1,2 mL (14,6 mmols) de ciclopentadieno. Ficou em refluxo por mais 2 horas, totalizando 8 horas em refluxo. Após esse período, o meio reagente foi guardado sob refrigeração durante a noite. Em seguida o solvente foi evaporado e o composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano/éter (30:1), obtendo um líquido oleoso claro. Rendimento: 68%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,09- 2,12 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,88 (m, 1H); 6,71 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,2 Hz); 6,89 (dd, 1H, J₁ = 5,0 Hz, J₂ = 3,2 Hz); 7,66 (d, 1H, 3,2 Hz).

RM-¹³C (75 MHz (CDCl₃) δ: 49,96; 51,22; 51,46; 74,25; 141,65; 143,57; 149,36; 155,73; 165,24.

6.19. *rel*-(1*S*,5*S*,2*R*)-2,5-Bis(1,1-dimetil-1-silaetoxi)-1,9,9-trimetiltriciclo[4.4.0.0^{2,5}]decano-7-ona (**92**):

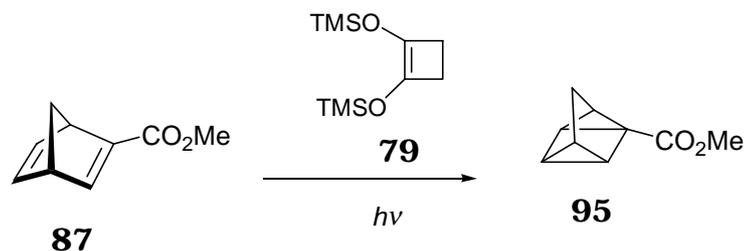


Procedimento: Isoforona (0,50 mmols, 0,075 mL) e 1,2-(trimetilsilóxi)ciclobuteno (1,00 mmols, 0,25 mL) foram misturados em hexano (0,5 mL) e N₂ foi borbulhado na cubeta de quartzo por 5 minutos. Foi irradiada luz de ultravioleta (297 nm, lâmpada de mercúrio), por 4 horas. Após este período, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando Hexano/AcOEt (1:1) como eluente, obtendo-se um óleo incolor e viscoso.

CUIDADO! NUNCA OLHAR PARA A LÂMPADA ACESA! – o experimento deve ser feito em local completamente vedado.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s, 9 H); 0,10 (s, 9H); 0,82 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,09 (s, 3 H); 1,1-1,21 (m, 1H); 1,82 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 12,5$ Hz, $J_3 = 3,0$ Hz); 1,95-2,35 (m, 6H); 2,43 (s. l., 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 1,86; 22,25; 25,84; 27,61; 32,54; 34,01; 35,29; 41,43; 45,65; 54,69; 60,13; 82,62; 86,19; 211,07.

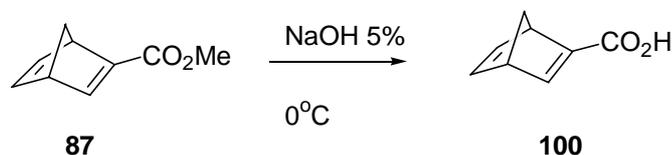
6.20. *rel*-(4S,2R) Tetraciclo[3.2.0.0^{2,7}.0^{4,6}]heptano-6-carboxilato de metila (95)

Procedimento: Para uma solução dos compostos **87** (80 mg, 0,53 mmols) e **79** (243,2 mg, 1,05 mmols, \approx 0,28 mL) em diclorometano (4 mL), em uma cubeta de quartzo, borbulhou-se N₂ livre de oxigênio por 5 minutos. Em seguida, irradiou-se luz ultravioleta (lâmpada de Hg) por 4 horas, em uma capela totalmente vedada e com o exaustor ligado, afim de refrigerar o sistema (CUIDADO! NUNCA OLHAR PARA A LÂMPADA ACESA! – o experimento deve ser feito em local completamente vedado). Após este período, o solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/AcOEt (9:2). Óleo incolor. Rendimento: 63%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (ddt, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, $J_3 = 1,4$ Hz); 1,65 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 6,3$ Hz, $J_3 = 2,3$ Hz); 1,97 (ddd, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz); 2,13 (dt, 1H, $J_1 = 11,3$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,4$ Hz); 2,16 (dt, 1H, $J_1 = 11,3$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,4$ Hz); 2,25 (dt, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,4$ Hz); 2,40 (ddd, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz); 3,65 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 13,63 (CH); 15,51 (CH); 23,14 (CH); 27,91 (C); 30,58 (CH); 31,77 (CH₂); 35,36 (CH); 51,34 (CH₃); 173,53 (C=O).

6.21. **Ácido** *rel*-(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico (**100**):



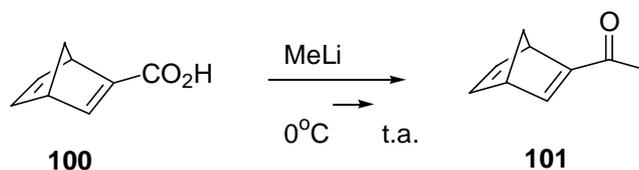
Procedimento: Foi adicionado solução aquosa de NaOH 5% (9,5 mL) ao composto **87** (702,8 mg, 4,68 mmols). A mistura foi resfriada para 0°C e agitou-se por 4 horas e, mais um tempo adicional de 2 horas à temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se 15 mL de água. Lavou-se a solução aquosa com éter de petróleo (5 x 5 mL). Acidificou-se a solução aquosa com HCl concentrado, e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 20 mL). Após secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro e remoção do solvente sob vácuo, obteve-se um sólido branco amorfo. Rendimento: 91 %. **Ponto de fusão:** 84- 91°C.

IV (KBr) ν_{\max} : 2996, 1670, 1423, 918, 751, 707 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,13-2,20 (m, 2H); 3,74 (s. l., 1H); 3,89 (s. l., 1H); 6,73 (dd, 1H, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz); 6,92 (dd, 1H, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz); 7,82 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 9,80 (s. l., 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 49,77; 51,87; 74,49; 141,54; 143,80; 148,94; 159,23; 169,79.

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 91 [$M^+ - CO_2$] (100); 66 (41); 65 (37); 62 (24); 50 (12); 45 (13); 39 (31).

6.22. 1-(*rel*-(1S,4R)-Biciclo[2.2.1.]hepta-2,5-dien-2-il)etano-1-ona (101):

Procedimento: Para uma solução do composto **100** (150 mg, 1,10 mmols) em éter etílico anidro (10 mL), resfriada para 0°C e sob agitação, adicionou-se lentamente MeLi 1,02 M (2,7 mL, 2,75 mmols). Após toda a adição do MeLi, retirou-se o banho de gelo e a mistura reagente foi agitada por 1,5 horas. Adicionou-se uma mistura de gelo picado com cloreto de amônio (ou solução gelada saturada de cloreto de amônio), a mistura foi agitada por mais 5 minutos. O produto foi extraído com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram combinadas e lavadas com água e solução saturada de NaCl. Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido sob vácuo. Rendimento 80%.

IV (filme) ν_{max} : 2962, 1739, 1709, 1422, 1219, 1096, 530 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,06-2,10 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 6,73 (ddd, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz, $J_3 \approx 1,0$ Hz); 6,87 (ddd, 1H, $J_1 \approx 5,0$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz, $J_3 \approx 0,5$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 26,28; 48,48; 51,75; 73,44; 141,78; 143,75; 156,87; 158,38; 194,48.

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %) 134 [M⁺] (10); 91 (34); 66 (31); 43 (100); 39 (33); 15 (21).

6.22. ***rel*-(6S,7S,1R,2R)-4-Oxatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (104):**



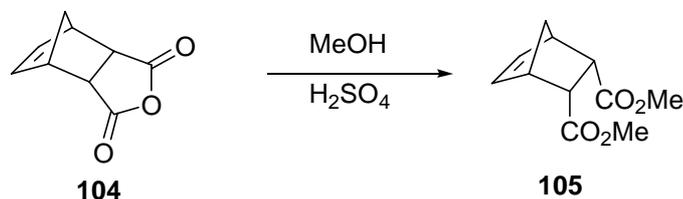
Procedimento:⁷⁶ Para uma solução de anidrido maleico (9,80 g, 0,10 mols) em acetato de etila (33 mL), foi adicionado éter de petróleo (33 mL) e a mistura reagente foi resfriada para 0°C e ciclopentadieno (6,61 g, 0,1 mols) foi adicionado lentamente. A mistura reagente foi agitada a 0°C por 10 minutos. O resfriamento externo foi retirado e agitou-se por mais 45 minutos. O solvente foi removido com vácuo e o resíduo sólido foi dissolvido em acetato de etila e hexano (50 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi armazenada em *freezer* por 24 horas. O produto sólido foi filtrado e mantido em dessecador contendo sílica gel. Uma segunda recristalização da fase líquida foi realizada da mesma maneira. Rendimento: 87%. **Ponto de Fusão:** 158-160°C.

IV (KBr) ν_{\max} 2992, 1840, 1768, 709 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,59 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 1,78 (dt, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz); 3,49 (m, 2H); 3,62 (dd, 2H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz); 6,30 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 45,87 (CH); 46,90 (CH); 52,55 (CH_2); 135,34 (CH); 171,37 (C=O).

6.23. *rel*-(3S,4S,1R,2R)-Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato de dimetila (**105**):



Procedimento: Uma solução do aduto anidrido **104** (5,0 g, 30,4 mmols) em MeOH (13 mL), foi agitada por 5 minutos. Adicionou-se H₂SO₄ concentrado (1,30 mL) gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada por 20 horas. Evaporou-se o excesso de MeOH e o resíduo foi solubilizado em éter etílico (40 mL) . A fase orgânica foi lavada solução saturada de NaHCO₃ (4 x 5 mL). Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo e o produto foi destilado em *short-path*. Um líquido incolor foi obtido. Rendimento: 82 %.

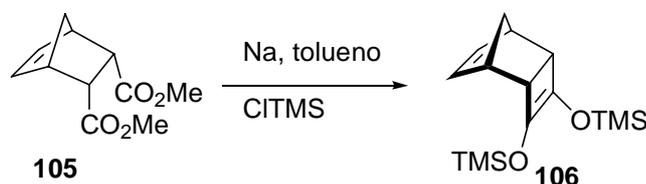
IV (KBr) ν_{\max} : 2962, 1743 cm⁻¹.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 1,45 (dt, 1H $J_1 = 8,5$ Hz , $J_2 = J_3 = 1,7$ Hz); 3,15 (s. l. , 2H); 3,30 (s. l., 2H); 3,59 (s , 6H); 6,23 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 1,7$ Hz).

RMN - ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 46,33 (CH); 48,04 (CH); 48,66 (CH₂); 134,93 (CH); 172,83 (C=O).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %) 179 [M⁺-OCH₃](7); 145 (28); 119 (20); 113 (62); 91 (18); 66 (100); 39 (9); 15 (7).

6.24. **1-[rel-(1S,2S,5R,6R)-4-(1,1-Dimetil-1-silaetoxi)tríciclo [4.2.1.0^{2,5}]nona-3,7-dien-3-iloxi]-1,1-dimetil-1-silaetano (106):**

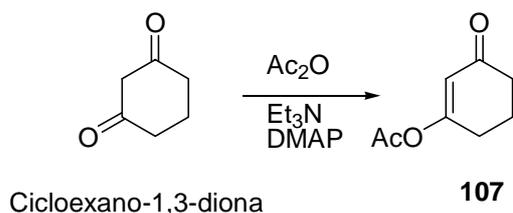


Procedimento:⁷⁷ Para uma mistura de sódio pulverizado e tolueno (80 mL), adicionou-se CITMS (11,2 mL, 9,56 g, 88,0 mmols) através de um funil de adição. Em seguida adicionou-se o diéster **105** (4,20 g, 20,0 mmols). A mistura resultante foi refluxada por 2,5 horas sob forte agitação. A mistura reagente foi filtrada em funil de vidro sinterizado, sob atmosfera de N₂. O solvente foi então destilado em um sistema de destilação fracionada a 40°C/15 mmHg. O produto foi destilado a 100-110°C/1 mmHg. Um líquido viscoso e incolor foi obtido. Rendimento: 58 %).

RMN-¹H (300 Hz, CDCl₃): δ 0,16 (s, 18H); 1,53 (dt, 1H, J₃ = 8,3 Hz, J₂ = J₃ = 1,5 Hz); 1,91 (dt, 1H, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = J₃ = 1,5 Hz); 2,54 (m, 2H); 2,70 (d, 2H, J = 3,2 Hz); 5,86 (t, 2H J₁ = J₂ = 1,9 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 0,33 (CH₃); 41,05 (CH); 42,20 (CH); 54,14 (CH₂); 125,91 (C); 131,47 (CH).

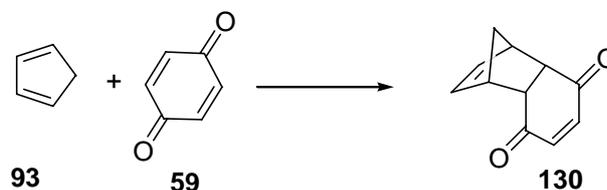
6.25. Acetato de 3-oxociclohex-1-enila (107):



Procedimento: Para 100 mg (1,78 mmols) da diona foram adicionados anidrido acético (1 mL), trietilamina (0,4 mL) e DMAP (1 mg) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, por 6 horas. Após este período, adicionou-se água (10 mL) e agitou-se por mais 5 minutos. Éter etílico (30 mL) foi adicionado. A fase aquosa foi separada e a fase etérea foi lavada com HCl 10% (3 x 10 mL), sol. aquosa saturada de NaHCO₃ e sol. aquosa saturada de NaCl. Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro o solvente foi evaporado com vácuo. Rendimento: 60%

RMN-¹H (300 Hz, CDCl₃): δ 2,05 (qt, 2H, J = 6,2 Hz); 2,15 (s, 3H); 2,39 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 2,54 (td, 2H, J₁ = 6,2 Hz, J₂ = 1,0 Hz); 5,89 (s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,76 (CH₂); 27,77 (CH₃); 27,83 (CH₂); 36,23 (CH₂); 116,1₂ (CH); 166,92 (C); 169,46 (C=O); 199,08 (C=O).

6.26. *rel*-(1S,2S,7R,8R)-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (130):

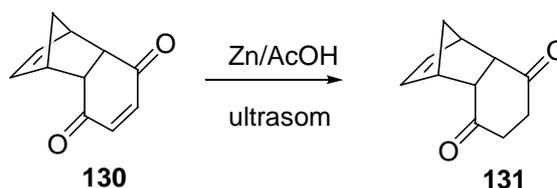
Procedimento:⁸⁴ Para uma solução de benzoquinona (22 g, 203 mmols) em benzeno seco (200 mL) foi adicionado ciclopentadieno (14,6 g, 221 mmols). A mistura resultante foi aquecida a refluxo por 3 horas. Após resfriamento da mistura reagente o solvente foi removido com vácuo e o produto foi recristalizado de hexano. Rendimento: 90%. **Ponto de Fusão:** 62-64°C.

IV (KBr) ν_{\max} 2986, 1662, 1298 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (dt, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz); 1,55 (dt, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz); 3,20 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 6,09 (t, 2H, $J = 1,8$ Hz); 6,60 (s, 2H);

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 43,41 (CH); 46,29 (CH); 49,82 (CH_2); 67,70 (CH); 131,34 (CH); 136,65 (CH).

6.27. *rel*-(1S,2S,7R,8R)-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (131):

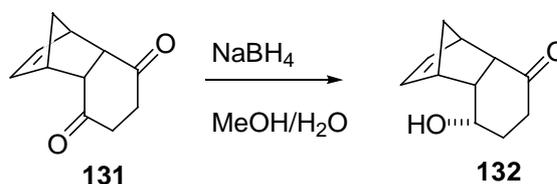


Procedimento:⁸⁵ Para uma solução do composto **130** (2,08 g, 11,48 mmols) em ácido acético glacial (15 mL) foi adicionado Zn em pó (1,5 g) e a mistura resultante foi sonicada por um período de 2 horas. Após este período, CCD indicou a presença de material de partida; então adicionou-se mais 1,5 g de Zn em pó e mais 15 mL de ácido acético e sonicou por mais 2,5 horas. A mistura foi então filtrada e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). O filtrado foi colocado em funil de separação juntamente com sol. aquosa saturada de NaCl. A mistura foi vigorosamente agitada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ainda lavada com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavada com água (100 mL), sol. aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e água novamente (100 mL). Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo. O produto apresentou-se como óleo amarelado. Rendimento: 97%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 1,49 (dt, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = J₃ = 1,7 Hz); 2,31 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 3,25 (s. l., 2H); 3,45 (m, 2H); 6,19 (t, 2H, J = 2 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 37,65 (CH₂); 47,13 (CH); 48,43 (CH₂); 51,56 (CH); 136,35 (CH); 209,25 (C=O).

6.28. *rel*-(1S,2S,6S,7R,8R)-6-Hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (**132**):

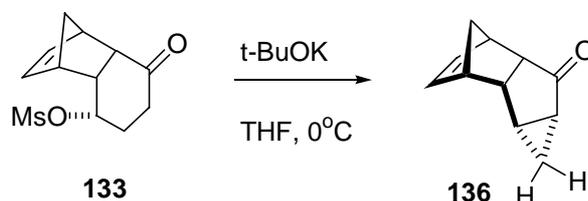


Procedimento:⁸⁶ Uma solução do composto **131** (250 mg, 1,41 mmols) em uma mistura de metanol (4,0 mL) e água (0,7 mL) foi resfriada para 0°C por meio de banho de gelo e água. Para esta mistura fria foi adicionado NaBH₄ (15 mg, 1,56 mmols). Após toda a adição do agente redutor, o banho de gelo e água foi removido e a mistura reagente foi agitada por 2,5 horas. Ácido acético glacial (0,05 mL) foi adicionado, seguido da adição de água gelada (3 mL). O produto foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo. O produto foi obtido como um óleo levemente amarelo. Rendimento: 92%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 1,45 (dt, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = J₃ = 1,9 Hz); 1,76-1,96 (m, 2H); 2,11-2,31 (m, 2H); 2,35 (s. l., 1H); 2,82-2,95 (m, 2H); 3,12 (s. l., 1H); 3,30 (s. l., 1H); 4,33 (m, 1H); 6,17 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 2,8 Hz); 6,24 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 3,1 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,73 (CH₂); 35,77 (CH₂); 45,04 (CH); 45,56 (CH); 45,85 (CH); 49,89 (CH); 51,39 (CH₂); 67,48 (CH); 134,96 (CH); 136,67 (CH); 213,12 (C=O).

6.29. *rel*-(2S,7S,8S,1R,3R,5R)-Tetraciclo[6.2.1.0^{2,7}.0^{3,5}]undec-9-en-6-ona (**136**):

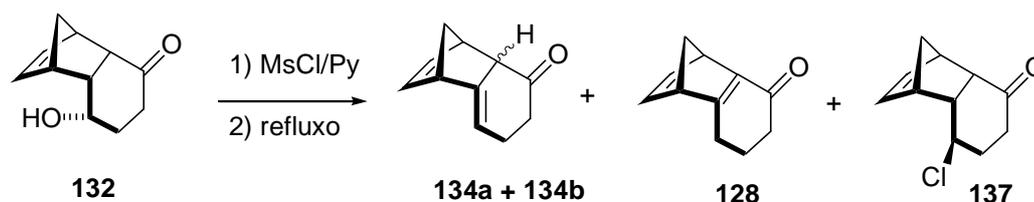


Procedimento: Para uma solução do mesilato **133** (150 mg, 0,580 mmols) em THF seco, resfriada para 0°C, foi adicionado t-BuOK (140 mg, 1,36 mmols). A mistura resultante foi agitada por 3 horas. Adicionou-se água (15 mL) na mistura reagente e a maior parte do THF foi removido com vácuo. Hexano (20 mL) e água (15 mL) foram adicionados ao resíduo. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com hexano (3 x 15 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (2 x 5 mL). Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo. Rendimento: 69%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,64 (td, 1H, J₁ = J₂ = 10 Hz, J₃ = 5,0 Hz); 1,47 (dt, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = J₃ = 1,5 Hz); 1,56 (dt, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = J₃ = 1,8 Hz); 1,76 - 1,86 (m, 2H); 1,95 (dt, 1H, J₁ = 5,0 Hz, J₂ = J₃ = 4,0 Hz); 2,94 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,12 (dd, 1H, J₁ = 11 Hz, J₂ = 4,0 Hz); 3,30 (m, 1H); 6,12 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,1 Hz); 6,23 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,2 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 6,84 (CH₂); 21,03 (CH); 31,99 (CH); 41,31 (CH); 43,44 (CH); 46,77 (CH); 55,87 (CH₂); 58,43 (CH); 136,10 (CH); 137,62 (CH); 214,29 (C=O).

6.30. *rel*-(1S,2S,8R) (134a) e *rel*-(1S,2R,8R)-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-6,9-dien-3-ona (134b), *rel*-(1S,8R)-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),9-dien-3-ona (128) e *rel*-(1S,2S,6S,7R,8R)-6-Clorotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (137):



Procedimento: Para uma solução do composto **132** (500 mg, 2,8 mmols) em piridina (3 mL), resfriada para 4°C, foi adicionado cloreto de mesila (0,25 mL, 3,35 mmols) lentamente. A mistura foi agitada por 3 horas. Após este período, a mistura reagente foi refluxada por mais 4 horas. Após um pequeno resfriamento a solução escura foi tratada com água (10 mL) e agitou-se até atingir a temperatura ambiente. Água foi adicionada e os produtos foram extraídos com éter etílico (3 x 20 mL). As fases etéreas foram combinadas e lavada com água, CuSO₄ 15%. Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo e os produtos foram purificados por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com Hexano/AcOEt (9:1) Rendimentos: **134** [mistura epimérica 1:1] (30%), **128** (19%) e **137** (12%).

Composto 134: IV (filme) ν_{\max} : 2992, 2917, 2872, 1717, 1451, 729 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da mistura: δ 1,26 (dt, 1H, $J_1 \cong 10$ Hz, $J_2 \cong J_3 \cong 1,5$ Hz); 1,56 (dt, 1,12H, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 1,63-1,70 (m, 2,07H); 1,91 (ddd, 1,14H, $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, $J_3 = 7,0$

Hz); 2,10-2,58 (m, 8,48H); 3,10 (dd, 1,06H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 3,27-3,39 (m, 3,93H); 5,75 (dt, 1,04H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 \cong J_3 \cong 3,0$ Hz); 5,86 (dt, 0,9H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 \cong J_3 \cong 2,5$ Hz); 6,02 (dd, 1,04H, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz); 6,10 (dd, 1,0H, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 6,14 (dd, 0,9H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 6,28 (dd, 0,9H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), deslocamento ao qual representa o mesmo carbono nos 2 diferentes estereoisômeros estão agrupados entre parênteses: δ (22,76; 23,32, CH_2); (36,88; 37,45, CH_2); (40,76; 42,36, CH); (47,14; 48,40, CH); (49,99; 51,17, CH_2); (54,89; 55,66, CH); (114,75; 116,50, CH_2); (134,63; 134,80, CH); (135,50; 137,44, CH); (143,03; 143,10, C); (212,32; 212,60, $\text{C}=\text{O}$).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 160 [M^+] (69); 142 (9); 117 (100); 104 (61); 91 (58); 78 (33); 66 (50); 39 (47).

Composto 128: IV (filme) ν_{max} : 2932, 2557, 1717, 1658, 1608, 1557, 1375, 1291, 813, 720, 589 cm^{-1}

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,90-2,08 (m, 2H); 2,05 (dt, 1H, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 2,11 (dt, 1H, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 2,20 (dddd, 1H, $J_1 = 16,6$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz, $J_4 = 0,8$ Hz); 2,34 (ddd, 1H, $J_1 = 19,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz); 2,38 (ddd, 1H, $J_1 = 17$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz); 2,67 (dt, 1H, $J_1 = 19,5$ Hz, $J_2 = J_3 = 5,6$ Hz); 3,54 (m, 1H), 3,95 (s. l., 1H); 6,71 (dd, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz); 6,84 (dd, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 23,56 (CH_2); 27,02 (CH_2); 37,40 (CH_2); 46,42 (CH); 54,74 (CH); 71,53 (CH_2); 140,44 (CH); 144,21 (CH); 148,04 (C); 180,77 (C); 194,42 ($\text{C}=\text{O}$).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 160 [M^+] (71); 145 (12); 117 (100); 104 (78); 91 (58); 66 (64).

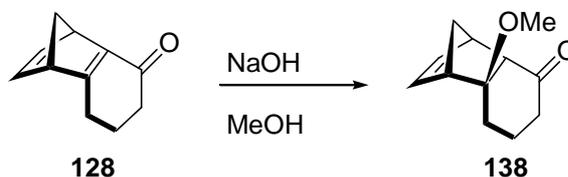
Composto 137: Ponto de Fusão: 41-43°C. **IV** (KBr) ν_{\max} : 2977, 2872, 1705, 1460, 1333, 1240, 788, 737 cm^{-1} .

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 1,52 (dt, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = J_3 = 2,0$ Hz); 2,09 (dd, 1H, $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, $J_3 = 7,0$ Hz); 2,16-2,28 (m, 2H); 2,47 (m, 1H); 2,83-2,97 (m, 2H); 3,16 (s. l., 1H); 3,31 (s. l., 1H); 3,38 (ddd, 1H, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 10$ Hz, $J_3 = 4,0$ Hz); 6,10 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz); 6,24 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 32,41 (CH_2); 38,54 (CH_2); 44,91 (CH); 45,59 (CH); 47,82 (CH_2); 50,80 (CH); 53,41 (CH); 60,50 (CH); 134,38 (CH); 138,71 (CH); 211,72 (C=O).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 161 [$M^+ - \text{Cl}$] (21); 131 (6); 119 (5); 102 (2); 91 (9); 66 (100); 51 (5); 39 (11).

6.31. *rel*-(1S,2S,7S,8R)-7-Metoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (**138**):

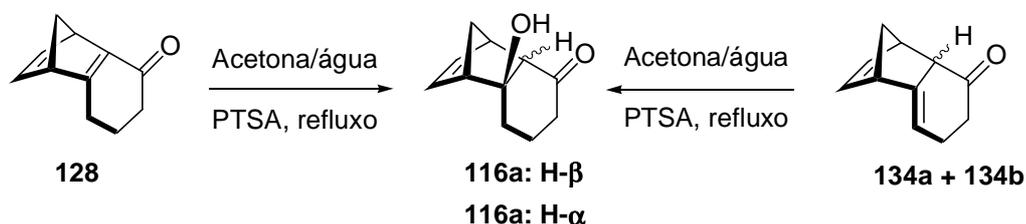


Procedimento: Para uma solução do substrato **128** (73,0 mg, 0,450 mmols) em MeOH (0,50 ml), foi adicionado NaOH 20% (0,20 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Adicionou-se HCl 20% até pH neutro. O produto foi extraído com éter etílico (3 x 15 mL). Após secagem da fase etérea com MgSO₄ anidro o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/Acetato de etila (8:2). Rendimento: 10% (o rendimento pode ser alto se o tempo da reação for de apenas 5 minutos, em vez de 30 minutos).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 1H); 1,51 (dt, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = J₃ = 1,7 Hz); 1,66 (m, 1H); 1,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 1,95 – 2,10 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,54 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 3,06 (m, 1H); 3,20 (s. l., 1H); 3,27 (s, 3H); 5,92 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 3,5 Hz); 6,25 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 2,7 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,08 (CH₂); 28,02 (CH₂); 38,87 (CH₂); 43,46 (CH); 45,38 (CH₂); 47,27 (CH); 49,30 (CH); 62,54 (CH₃); 87,10 (C); 134,09 (CH); 139,87 (CH); 213,92 (C=O).

6.32. *rel*-(1S,2S,7S,8R) (116a) e *rel*-(1S,7S,2R,8R)-7-Hidroxitriciclo [6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (116b):



Procedimento: Para uma solução do composto **128** ou **134** (100 mg, 0,62 mmols) em acetona/água (1:1, 8 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo. (Tempo do refluxo: Para o **composto 128**: 7 horas. Para o **composto 134**: 27,5 horas). A acetona foi removida com vácuo. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada ao resíduo e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo e o produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com Hexano/Éter etílico/Clorofórmio (6:2,5:1,5). Rendimento: **116a** (54%), **116b** (6%).

Composto 116a: IV (filme) ν_{max} : 3441, 2692, 2887, 965, 733 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (td, 1H, $J_1 = J_2 = 13,5$ Hz, $J_3 = 3$ Hz); 1,51 (dt, 1H, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,6$ Hz); 1,6 (m, 1H); 1,81-2,00 (m, 3H); 2,2 (m, 1H); 2,34 (ddt, 1H, $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, $J_3 = J_4 = 1,6$ Hz); 2,50 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 2,68 (m, 1H); 2,85 (s. l., 1H); 3,35 (s. l., 1H); 5,96 (dd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz); 6,12 (dd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,19 (CH₂); 35,75 (CH₂); 38,89 (CH₂); 43,82 (CH); 45,78 (CH₂); 54,12 (CH); 61,57 (CH); 81,63 (C); 134,91 (CH); 138,27 (CH); 214,57 (C=O).

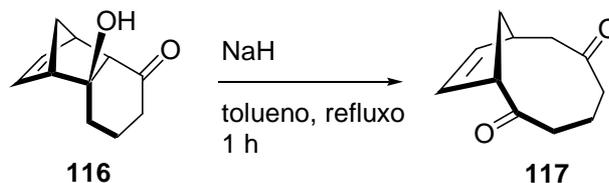
CG/MS *m/z* (Intensidade relativa, %): 160 [M⁺ - H₂O] (11); 132 (6); 113 (100); 66 (59); 55 (7); 39 (10).

Composto 116b: Ponto de Fusão: 77-80°C. **IV** (KBr) ν_{\max} : 3441, 2962, 2887, 1692, 1455, 733 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 1,48 (td, 1H, J₁ = J₂ = 13,5 Hz, J₃ = 3,2 Hz); 1,56 (ddt, 1H, J₁ = 9,5 Hz, J₂ = 3,5 Hz, J₃ ≅ J₄ ≅ 2,0 Hz); 1,81 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 1,89 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,19-2,4 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,76 (tt, 1H, J₁ = J₂ = 3,0 Hz, J₃ = J₄ = 1,5 Hz); 6,28 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,0 Hz); 6,49 (d, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,2 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,38 (CH₂); 35,79 (CH₂); 38,69 (CH₂); 45,20 (CH); 48,33 (CH₂); 53,04 (CH); 61,69 (CH); 82,00 (C); 134,18 (CH); 139,27 (CH); 213,54 (C=O).

CG/MS *m/z* (Intensidade relativa, %): 160 [M⁺ - H₂O] (12); 132 (6); 113 (100); 66 (59); 55 (7); 39 (10).

6.33. *rel*-(1R,8R)-Biciclo[6.2.1]undec-9-ene-2,6-diona (**117**):

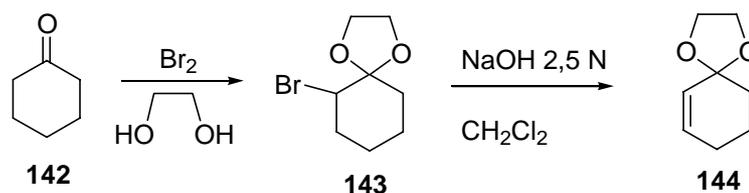
Procedimento: Para uma solução do substrato **116** (100 mg, 0,56 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionado NaH 55-60% (30 mg). A mistura resultante foi refluxada por 1 hora. Após o resfriamento da mistura reagente éter etílico (80 mL) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 15 mL). A fase aquosa foi lavada novamente com éter etílico (20 mL). As fases etéreas foram combinadas e lavadas com água e solução saturada de NaCl. Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo. O resíduo (88,5 mg) foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/éter etílico/CHCl₃ (5,5:3:1,5). Sólido branco. Rendimento: 75%. **Ponto de Fusão:** 100-110°C.

IV (KBr) ν_{max} : 2932, 1701, 1443, 1367, 1219, 754 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,91 (dd, 1H, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 12$ Hz); 1,9 (m, 1H); 2,13 (ddd, 1H, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 \cong 5,0$ Hz, $J_3 \cong 5,0$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz); 2,17 (d, 1H, $J = 14$ Hz); 2,43-2,53 (m, 3H); 2,55-2,75 (m, 3H); 3,2 (m, 1H); 3,39 (ddd, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 \cong J_3 \cong 3,0$ Hz, $J_4 \cong 2,0$ Hz); 5,90 (dt, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = J_3 = 2,0$ Hz); 6,06 (dt, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = J_3 = 2,0$ Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21,20 (CH₂); 33,15 (CH₂); 36,91 (CH₂); 40,73 (CH₂); 42,27 (CH); 48,36 (CH₂); 58,33 (CH); 130,86 (CH); 137,54 (CH); 211,86 (C=O); 218,35 (C=O).

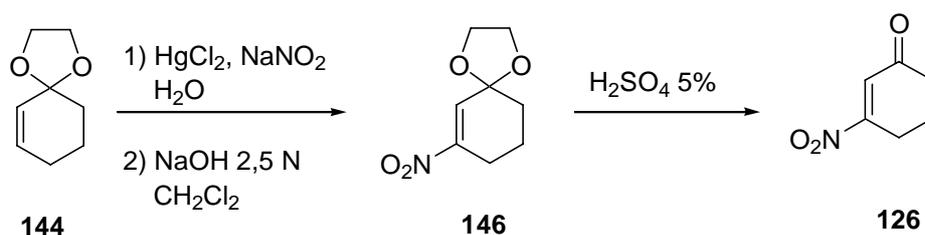
CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 149 [$M^+ - HCO$] (57); 123 (9); 113 (9); 66(100); 55 (56); 43 (56); 29 (13).

6.34. 1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-6-eno (**144**):

Procedimento:⁹⁰ Para uma solução de ciclohexanona (19,6 g, 0,2 mols) em etilenoglicol (200 mL) foi adicionado uma pequena quantidade de Br₂ (≈1 mL). Após um período de 20 minutos, a mistura reagente foi resfriada para 15 a 20°C, por um banho externo de água e gelo e o restante de bromo (9,5 mL) foi adicionado aos poucos em quantidade suficiente para manter uma coloração levemente avermelhada. Após toda a adição do bromo a mistura reagente foi agitada por um período de 1,5 horas adicionais. O conteúdo reacional foi colocado, aos poucos, em uma mistura de NaHCO₃ (50 g) e hexano (200 mL). A mistura resultante foi agitada por 20 minutos e água (250 mL) foi adicionada. A fase orgânica foi separada e secada com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido com vácuo. Em seguida foi adicionado MeOH (100 mL) e NaOH (25 g, 0,62 mols) ao resíduo. A mistura resultante foi refluxada por 18 horas. Após o resfriamento da mistura reagente, uma solução aquosa saturada de NaCl (200 mL) foi adicionada ao meio reagente e o produto foi extraído com hexano (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido com vácuo. Rendimento: 80 % (a partir de **142**).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,6-2,1 (m, 6H); 3,91 (m, 4H); 5,58 (m, 1H); 5,98 (dt, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = J₃ = 3,5 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,79 (CH₂); 24,00 (CH₂); 33,56 (CH₂); 64,47 (CH₂); 105,69 (C); 127,57 (CH); 132,83 (CH).

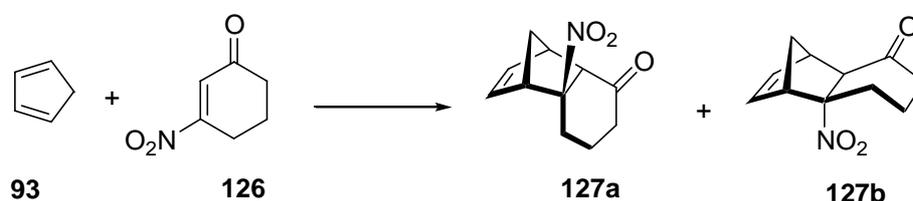
6.35. 3-Nitrociclohex-2-en-1-ona (**126**):

Procedimento:⁸⁹ Para uma solução de NaNO_2 (13,8 g, 0,2 mols) em água (50 mL) foram adicionados, sob agitação, HgCl_2 (27,16 g, 0,1 mols) e o composto **144** (15,0 g, 0,1 mols). A mistura resultante foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. O produto nitro mercurial foi filtrado, o sólido foi lavado com água e armazenado por 24 horas em dessecador contendo sílica gel. Em seguida o composto foi dissolvido em diclorometano (25 mL) e tratado com NaOH 1,5 N a temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi filtrada com sucção e o sólido foi lavado com CH_2Cl_2 . A fase líquida foi lavada com água e com solução aquosa saturada de NaCl . Após secagem com Na_2SO_4 o solvente foi removido com vácuo. O resíduo foi solubilizado em acetona (5 mL) e H_2SO_4 aquoso 5% (5 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 2 horas. Rendimento: 28% (a partir de **144**).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (qt, 2H, $J = 6,20$ Hz); 2,52 (t, 2H, $J = 6,40$); 2,92 (td, 2H, $J_1 = J_2 = 6,20$ Hz, $J_3 = 1,60$ Hz); 6,94 (t, 2H, $J = 1,60$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 20,94 (CH_2); 24,39 (CH_2); 37,03 (CH_2); 126,03 (CH); 164,13 (C); 198,52 (C=O).

6.36. *rel*-(1S,2S,7S,8R)-7-Nitrotríciclo[6.2.1.0.2,7]undec-9-en-3-ona (**127a**) e *rel*-(1S,2R,7R,8R)-7-Nitrotríciclo[6.2.1.0.2,7]undec-9-en-3-ona (**127b**):



Procedimento: (Método A – sem solvente): Composto nitro **126** (750 mg, 5,30 mmols) foi misturado com ciclopentadieno (660 mg, 10,0 mmols). A mistura resultante foi agitada por 2 dias e adicionou-se mais ciclopentadieno (500 mg, 7,57 mmols) e agitou-se por mais 2 dias adicionais. Ciclopentadieno remanescente foi removido com vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia de coluna de sílica gel e por recristalização: Primeira etapa: Cromatografia de coluna eluindo com hexano/AcOEt (7:3): Coletou-se as frações e foram reunidas em 2 partes: Da parte mais apolar obteve-se o isômero *endo* (**127a**). Da 2^a. parte (mais polar) o isômero *exo* (**127b**) cristalizou-se e foi separado. Recromatografou-se o resíduo da segunda parte, eluindo com hexano/acetato de etila (7:3) separando-se o isômero *endo*. Rendimento: **127a** (*endo*): 34%, óleo levemente amarelo.

127b (*exo*): 31%, sólido cristalino incolor. **Ponto de Fusão:** 87-88°C.

Composto 127a: IV (filme) ν_{\max} 2963, 2872, 1701, 1535, 1459, 1442, 1349, 1323, 738 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (dt, 1H, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz, $J_3 = 5,2$ Hz); 1,35 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz); 1,57 (dt, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 =$

$J_3 = 2,3$ Hz); 1,76 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 2,00 (dt, 1H, $J_1 = 18,0$ Hz, $J_2 = J_3 = 9,0$ Hz); 2,41 (dddd, 1H, $J_1 = 18,0$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, $J_3 = 3,2$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz); 2,55 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,87 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 6,06 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz); 6,33 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 18,68 (CH_2); 33,87 (CH_2); 37,71 (CH_2); 44,77 (CH); 45,94 (CH_2); 52,82 (CH); 55,69 (CH); 101,17 (C); 132,90 (CH); 141,44 (CH); 209,79 (C=O).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 159 [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{NO}_2$] (9); 131 (54); 117 (23); 105 (42); 91 (100); 66 (78); 55 (81); 39 (61).

Composto 127b: **IV** (KBr) ν_{max} 2948, 2872, 1705, 1535, 1463, 1357, 1221, 725 cm^{-1} .

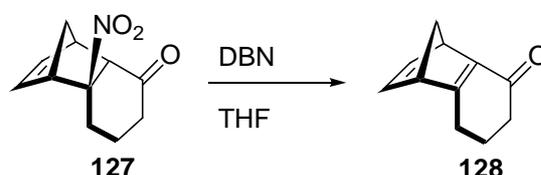
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz); 1,64 (ddt, 1H, $J_1 = 9,7$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, $J_3 = J_4 = 1,5$ Hz); 1,75 (ddd, 1H, $J_1 = 14,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, $J_3 = 4,8$ Hz); 1,81 – 2,00 (m, 2H); 2,34 (ddd, 1H, $J_1 = 18,5$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, $J_3 = 8,2$ Hz); 2,64 (ddt, 1H, $J_1 = 18,5$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = J_4 = 2,0$ Hz); 2,72 (m, 1H); 3,15 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 3,35 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 6,02 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz); 6,39 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 18,08 (CH_2); 28,02 (CH_2); 38,87 (CH_2); 43,46 (CH); 45,38 (CH_2); 47,27 (CH); 49,30 (CH); 62,54 (CH_3); 87,10 (C); 134,09 (CH); 139,87 (CH); 213,92 (C=O).

CG/MS m/z (Intensidade relativa, %): 143 (10); 117 (27); 105 (39); 91 (100); 77 (46); 66 (49); 55 (58); 39 (41).

(Método B): Para uma solução do nitro composto **126** (100 mg, 0,71 mmols) em benzeno anidro (0,5 mL) foi adicionado 2 equivalentes de ciclopentadieno recém-destilado. A mistura resultante foi agitada e aquecida até refluxo por 3 horas. Após este período, adicionou-se mais 2 eq. de ciclopentadieno e novamente a mistura foi aquecida até refluxo por mais 4 horas. A mistura reagente foi analisada por cromatografia gasosa, que indicou o desaparecimento do nitro composto **126** e o aparecimento dos produtos de Diels-Alder *endo* e *exo*, na proporção de 1:1. Após a remoção do solvente e de ciclopentadieno remanescente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/AcOEt (7:3), sem a separação dos isômeros. Rendimento da mistura após purificação: 62%.

6.37. *rel*-(1S,8R)-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),9-dien-3-ona
(128):



Procedimento: (A partir do nitrocomposto **127**): Para uma solução do nitrocomposto **127** (30,0 mg, 0,140 mmols) em THF anidro (1,0 mL), foi adicionado uma solução de DBN em THF [(0,5 mL) preparado com 0,2 mL de DBN e 1,0 mL de THF]. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O produto foi extraído com éter etílico (2 x 10 mL). As fases etéreas foram combinadas e lavadas com HCl 5%, água e solução aquosa saturada de NaHCO₃, seguida de solução aquosa saturada de NaCl. Após a secagem com MgSO₄ o solvente foi removido com vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/AcOEt (8:2). Rendimento: 95%

7. Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Heleno, V. C. G. *Estudo de Transformações Químicas em Produtos Naturais Polifuncionalizados*. **1999** (Dissertação de Mestrado, Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo).
2. Para uma revisão mais completa sobre a síntese de germacranos, veja: Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2146.
3. Lange, G. L.; Huggins, M. A.; Neidert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *49*, 4409.
4. Vichnewski, W.; Takahashi, A. M.; Nasi, A. M. T.; Gonçalves, D. C. R. G.; Dias, D. A.; Lopes, J. N. C.; Goedken, V.L.; Gutiérrez, A. B. e Hers, W. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1441.
5. (a) Lunardello, M. A.; Tomaz, J. C.; Vichnewski, W.; Lopes, J. L. C. *J. Braz. Chem Soc.* **1995**, *6*, 307. (b) Da Costa, F. B.; Dias, D. A.; Lopes J. L. C.; Vichnewski, W. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 261.
6. Raffauf, R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6884.
7. Howie, G. A.; Manni, P. E.; Cassady, J. M. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 840.
8. McDougal, P. G.; Oh, Y.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 91.
9. (a) Kodama, M.; Matsuki, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1121. (b) Kodama, M.; Yokoo, S.; Yamada, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3121.
10. Winter, R. E. K.; Dorn, F.; Arigoni, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4786.

11. McMurry, J. E., Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2171.
12. (a) McMurry, J. E.; Bosch, G.K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2167. (b) McMurry, J. E.; Bosch, G. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885.
13. (a) Wharton, P.S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4781. (b) Wharton, P. S.; Hiegel, G. A.; Coombs, R. V. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3217. (c) Wharton, P. S.; Hiegel, G. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3254. (d) Wharton, P. S.; Baird, M. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2932.
14. Iguchi, M.; Nishiyama, A. Yamamura, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4295.
15. Brown, J, M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3984.
16. Honan, M. C.; Balasuryia, A.; Cresp, T. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4326.
17. Corey, E. J. Hortmann, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4033.
18. Fujimoto, Y.; Shimizu, T.; Tatsumo, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2041.
19. Wender, P. A.; Lechleiter, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 267.
20. (a) Wender, P. A.; Hubbs, J. C.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 365. (b) Wender, P. A.; Letendre, L.J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 367.
21. Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4475.
22. Nowicki, J. *Molecules* **2000**, *5*, 1033.
23. (a) Gopalan, A.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1756. (b) Gopalan, A.; Magnus, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2317.
24. Magari, H.; Hirota, H.; Takahashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1196.

25. Página 2137 da referência 2.
26. Brown, D. S.; Paquette, L. A.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4512.
27. Still, W. C.; Murata, S.; Revial, G.; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 625.
28. Boeckman, R. K. Jr.; Yoon, S. K.; Hechendon, D. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682.
29. Takao, K.; Ochiai, H.; Yoshida, K.; Hashizuka, T.; Koshimura, K.T.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8179.
30. Hernández, A. S.; Afonso, M. M.; Gonzáles, A. G.; Galindo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4747.
31. Wang, W.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631.
32. Paquette, L. A. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *9*.
33. da Silva, G. V. J.; Heleno, V. G. C.; Constantino, M. G. *Molecules* **2000**, *5*, 908.
34. Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7001.
35. Para a construção de um estereoscópio veja em: Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Pelisson, M. M. M. *Química Nova* **1998**, *21*, 662.
36. Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C.; da Silva, G. V. J. *Synthesis*, **1986**, 157.
37. Herz, W.; Kumar, N.; Vichnewski, W.; Blount, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2503.
38. Barros, D. A.; Lopes, J. L. C.; Vichnewski, W.; Lopes, J. N. C.; Kulanthaivel, P.; Herz, W. *Planta Medica* **1985**, *51*, 38.
39. Vichnewski, W.; Goulart, E. G.; Herz, W. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 464.
40. Vichnewski, W.; Semir, J.; Leitão Filho, H. F.; Nakashima, C.; Lunardello, M. A.; Gutierrez, A. B.; Herz, W. *Rev. Latinoamericana de Química* **1990**, *21*, 28.

41. (a) Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. J.; Zukerman-Schpector, J. *Synth. Commun.*, no prelo. (b) Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A.; López, A. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 4. (c) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289. (d) Winkler, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167.
42. Hofmann, A. A.; Wyrsh-Walraf, I.; Iten, P. X.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2211.
43. (a) Jurczac, J.; Kozluk, T.; Filipek, S. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 222. (b) Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis* **1985**, 1.
44. *Org. Synt. Col.* **1959**, II, 414.
45. O ácido diglicólico foi preparado seguindo o procedimento descrito em: *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1905**, *343*, 121.
46. Clinton, R.O.; Laskowski, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70.
47. Iten, P. X.; Hofmann, A. A.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 430.
48. McDonald, E.; Suksamrarn, A.; Wylie, R. D. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 1893.
49. Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
50. Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; da Silva, G. V. J.; Barbieri, E. *Química Nova* **1998**, *21*, 719.
51. Zukerman-Schpector, J.; Constantino, M. G.; Beatriz, A.; Caracelli, I.; da Silva, G. V. J. *Two polycyclic compounds derived from a Diels-Alder reaction*, submetido para publicação em *Acta Crystallographica Section C*.
52. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
53. Souza, A. X. *Estudos Sobre a Síntese de Anulenos pela Reação de Diels-Alder*. **1999** (Dissertação de mestrado, Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo).

54. Smith, M. B. *Organic Synthesis*. Nova Iorque. McGraw-Hill, **1985**, p. 1282-1285 (carbocátions alílicos).
55. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*. Londres. Academic Press, **1985**.
56. House, H. O. *Modern Synthetic Reaction*. 2^a. ed. Benjamin: Menlo Park, CA. **1972**, p.20-21.
57. Frederico, D. *Estudos Sobre a Síntese Assimétrica de γ -Butirolactonas*. **1998** (Dissertação de mestrado, Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo).
58. March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4^a. ed. Nova Iorque. Wiley-Interscience. **1992**, pg.160 (tensão em anéis médios); pg. 939 (retro-aldol); pg.983 (eliminações).
59. Romero, J. R. *Fundamentos de Estereoquímica dos Compostos Orgânicos*. Ribeirão Preto. Holos, **1998**, p.88.
60. (a) Weedon, A. C., "Enone Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis", em Horspool, W. M., Editor, "Synthetic Organic Photochemistry", Plenum Press, New York, **1984**, pg. 61-143. (b) Audenhove, M. V.; Keukeleire, D.; Vandevale, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1979.
61. Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 84, 485.
62. Mayo, P. de; Takeshita, H. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 440.
63. Corbellini, V. A.; Holleben, M. L. A. von. *Química Nova* **1995**, 18, 351.
64. Baldwin, S. W.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3969.
65. Takeshita, H.; Mori, A.; Nakamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3152.

66. Holleben, M. L. A. von. *Aproveitamento de Olefinas Naturais em Síntese Orgânica: A Utilização de (R)-(+)-Limoneno como Substrato na Fotocicloadição de Acetil-acetona enolizada numa Nova Rota para a Obtenção de Estruturas Sesquiterpenóides*. **1985** (Tese de doutoramento, Instituto de Química, UFRJ).
67. Procedimento similar ao descrito na referência 60b.
68. Carvalho, I. *Estudos Sobre a Síntese de Compostos de *Otoba parvifolia**. **1991** (Tese de doutoramento, Instituto de Química/USP).
69. Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4273.
70. *Org. Synt. Coll.* Vol.3, pg. 623.
71. McDonald, R. N.; Reitz, R.R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2418.
72. Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3927.
73. Watanabe, L. Y. *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos e Anulenos pela Reação de Diels-Alder* (Tese de doutoramento, em andamento, Departamento de Química da FFCLR/USP).
74. Bartlett, P. D.; Blakeney, A. J.; Kimura, M.; Watson, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1383.
75. Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Petraghani, N. *J. Org. Chem.* **1980**, *51*, 253.
76. Roberts, R. M.; Gilbert, J. C.; Rodervwald, L. B.; Wingrove, A. S. *Modern Experimental Organic Chemistry*. New York. Holt, Rinehard and Winston. **1969**, pg. 145.
77. A síntese do composto **106** foi realizada conforme procedimento geral descrito por: Rühlmann, K. *Synthesis* **1971**, 236.
78. Galatsis, P.; Ashbourne, K. J.; Manwell, J. J.; Wendling, P.; Dufault, R. Hatt, K. L.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1491.
79. Pauw, J. E.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5485.

80. Tada, M.; Harada, H.; Miura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 839.
81. Nozaki, H.; Kurita, M.; Mori, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1821.
82. Lacerda Jr., V. *Cloretos de Nióbio como Ácido de Lewis em Síntese Orgânica*. (Tese de doutoramento, em andamento, Departamento de Química da FFCLRP/USP).
83. Corey, E. J.; Estreicher, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *29*, 603.
84. Albrecht, W. *Ann.* **1906**, *31*, 384.
85. Marchand, A. P.; Reddy, G. M. *Synthesis* **1991**, 198.
86. Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *53*, 14895.
87. Marchand, A. P.; Dong, G. Z.; Shukla R.; Prasad, A. D.; Bott, S. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14895.
88. PCModel, version 7.0, Serena Software, P.O. Box 3076, Bloomington, IN, 474-23976.
89. Vankar, Y. D.; Bawa, A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1253.
90. Garbisch, Jr., E. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109.
91. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª. edição, Pergamon Press Ltd: Oxford, **1980**.
92. Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5ª edição, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1994**.
93. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Jr. *Introduction to Spectroscopy*. 2nd edition. Saunders College publishing: Orlando, USA, **1996**.
94. Gottlieb, O. R. *Introdução a Espectroscopia de Ressonância Magnética Protônica*. UFRRJ: Rio de Janeiro, **1968**.
95. Kalinowski, H.; Berger, S.; Braun, S. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons: New York, **1991**.

-
96. Wehrli, F. W.; Marchand, A. P.; Wehrli, S. *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*. 2nd edition. John Wiley & Sons: New York, **1988**.
 97. Levy, G. C.; Lichter, R. L.; Nelson, G. L. *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2nd edition. John Wiley & Sons: New York, **1980**.
 98. Programa de computador para Windows-95/98, desenvolvido em nosso laboratório para auxiliar na análise de espectro de massas. Consultar: <http://artemis.ffclrp.usp.br>

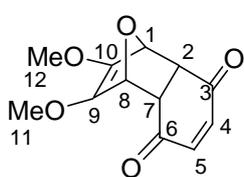
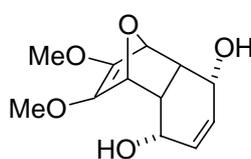
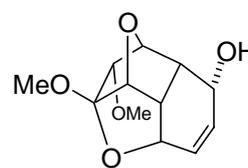
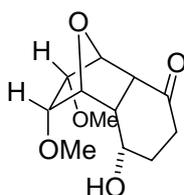
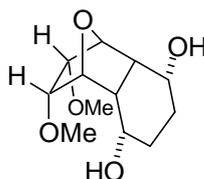
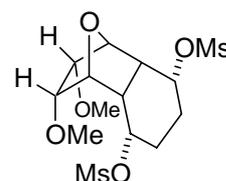
8. Apêndice

Apêndice

8. APÊNDICE

Nesta seção apresentamos dados de RMN de ^1H e ^{13}C para apenas alguns dos principais compostos sintetizados (os espectros estão apresentados na *Seção de Espectros, Vol. II*), organizados em tabelas para facilitar a comparação entre os vários compostos.

Sistemas Oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano e Derivados

**60****61****70****73****74****75**

Quadro 2: Dados de RMN ^1H (300 MHz) para os compostos **60**, **61**, **70**, **73**, **74** e **75**.

Composto δ [m, J (Hz)]						
No. H	60	61 (DMSO- <i>d</i> ₆)	70	73	74	75
1	5,14 (m, 2H)	4,59 (m, 2H)	4,48 (t, 1H, $J_{\equiv} 5$)	5,18 (t, 1H, $J= 5,0$)	4,67 (ddd, 2H, $J_1=5,5$; $J_2= 3,5$; $J_3= 2,0$)	4,73 (m, 1H)
2	3,46 (m, 2H)	2,72 (m, 2H)	2,75 (ddt, 1H, $J_1=J_2= 10$, $J_3= 5$, $J_4\equiv 1,2$)	2,88 (dd, 1H, $J_1= 12,0$; $J_2= 5,0$)	2,57 (ddd, 2H, $J_1= 5,5$; $J_2= 3,0$; $J_3= 2,0$)	3,14 (m, 2H)
3	-	4,27 (m, 2H)	4,46 (ddt, 1H, $J_1=J_2= 10$, $J_3=3,5$, $J_4 1,5$)	-	4,14 (m, 2H)	5,14 (m, 2H)
4	6,64 (s, 2H)	5,32 (s. l., 2H)	5,88 (dd, 1H, $J_1= 10$, $J_2= 3,5$)	2,47 (ddt, 1H, $J_1=J_2= 3,5$;	2,0 (m, 2H)	2,81 (m, 2H)

Apêndice

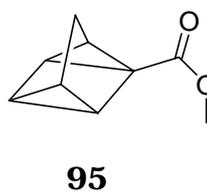
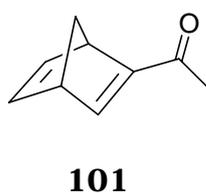
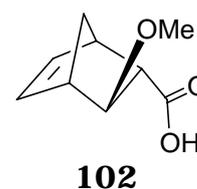
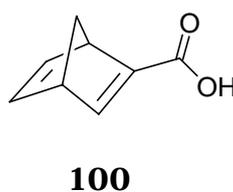
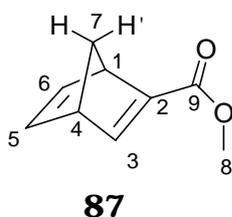
				$J_3 = 17,5; J_4 \cong 1,0$		
4'	-	-	-	2,18 (ddd, 1H, $J_1 = 17,5;$ $J_2 = 13,0;$ $J_3 = 5,0$)	1,60 (m, 2H)	2,05 (m, 2H)
5	6,64 (s, 2H)	5,32 (s. l., 2H)	5,94 (ddd, 1H, $J_1 = 10, J_2 = 5,$ $J_3 = 1,5$)	2,72 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 13,0;$ $J_3 = 12,0;$ $J_4 = 3,5$)	2,0 (m, 2H)	2,81 (m, 2H)
5'	-	-	-	1,88 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 5,0;$ $J_3 = 13,0; J_4 = 3,5$)	1,60 (m, 2H)	2,05 (m, 2H)
6	-	4,27 (m, 2H)	4,55 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 5, J_3 = 1$)	4,22 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12,0;$ $J_3 = 9,5; J_4 = 5,0$)	4,14 (m, 2H)	5,14 (m, 2H)
6'	-	-	-	-	-	-
7	3,46 (m, 2H)	2,72 (m, 2H)	2,65 (dt, 1H, $J_1 = 10, J_2 = J_3 = 5,7$)	3,07 (ddd, 1H, $J_1 = 12,0; J_2 = 9,5; J_3 = 5,0$)	2,57 (ddd, 2H, $J_1 = 5,5;$ $J_2 = 3,0; J_3 = 2,0$)	3,14 (m, 2H)
8	5,14 (m, 2H)	4,59 (m, 2H)	4,94 (dt, 1H, $J_1 = 5,7, J_2 \cong 1,$ $J_3 = 1$)	4,65 (t, 1H, $J = 5,0$)	4,67 (ddd, 2H, $J_1 = 5,5;$ $J_2 = 3,5; J_3 = 2,0$)	4,73 (m, 2H)
9	-	-	-	3,80* (dd, 1H, $J_1 = 8,5; J_2 = 5,0$)	3,92 (dd, 2H, $J_1 = 3,5;$ $J_2 = 2,0$)	3,94 (m, 2H)
10	-	-	3,58 (dt, 1H, $J_1 = 5, J_2 = 1$)	3,73* (dd, 1H, $J_1 = 8,5; J_2 = 5,0$)	3,92 (dd, 2H, $J_1 = 3,5;$ $J_2 = 2,0$)	3,94 (m, 2H)
11	3,63 (s, 6H)	3,57 (s, 6H)	3,40 (s, 3H)	3,48 (s, 3H)	3,49 (s, 6H)	3,48 (s, 6H)
12	3,63 (s, 6H)	3,57 (s, 6H)	3,38 (s, 3H)	3,17 (s, 3H)	3,49 (s, 6H)	3,48 (s, 6H)
-OH	-	-	3,42 (d, $J = 10$)	3,43 (d, 1H, $J = 12,0$)	5,47 (d, 2H, $J = 7$)	-
OMs	-	-	-	-	-	3,01 (s, 3H)

Apêndice

Quadro 3: Dados de RMN ^{13}C (75 MHz) para os compostos **60**, **61**, **70**, **73** e **74**.

Composto δ					
No. C	60	61 (DMSO- d_6)	70	73	74
1	80,25	78,58	77,44*	76,22*	78,24
2	49,43	43,94	38,45	48,99	45,56
3	195,49	64,90	63,52**	206,96	64,35
4	136,53	130,71	124,63***	39,65	28,50
5	136,53	130,71	134,15***	28,43	28,50
6	195,49	64,90	67,35	68,36	64,35
7	49,43	43,94	42,30	43,14	45,56
8	80,25	78,58	85,19*	78,43*	78,24
9	141,33	136,07	109,91	85,08	81,87
10	141,33	136,07	82,94*	80,92	81,87
11	58,42	57,13	57,06	58,73	59,45
12	58,42	57,13	50,90	58,25	59,45

Sistemas Biciclo[2.2.1]heptano e Derivados



Apêndice

Quadro 4: Dados de RMN ^1H (300 MHz) para os compostos **87**, **100**, **102**, **101** e **95**.

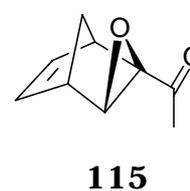
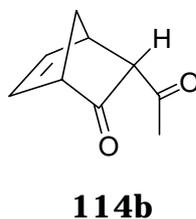
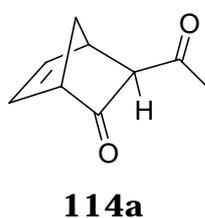
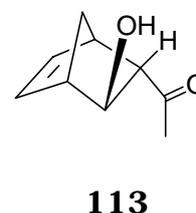
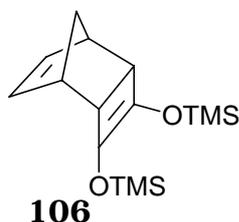
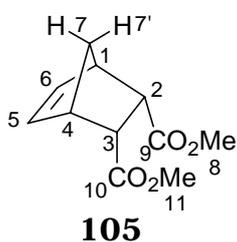
Composto δ (m, J(Hz))					
No. H	87	100	101	102	95
1	3,88 (m, 1H)	3,89 (m, 1H)	3,98 (m, 1H)	2,87 (m, 1H)	2,25 (dt, 1H, $J_1 = 4,9$; $J_2 = J_3 = 1,4$)
2	-	-	-	2,63 (dd, 1H, $J_1 \cong 2,0$; $J_2 = 3,5$)	-
3	7,66 (d, 1H, $J = 3,2$)	7,82 (d, 1H, $J = 3,0$)	7,62 (d, 1H, $J = 3,0$)	3,55 (dd, 1H, $J_1 = 1,6$; $J_2 \cong 2,0$)	1,97 (ddd, 1H, $J_1 = 6,3$; $J_2 = 4,9$; $J_3 = 1,5$)
4	3,70 (m, 1H)	3,74 (m, 1H)	3,74 (m, 1H)	3,04 (m, 1H)	1,56 (ddt, 1H, $J_1 = 6,3$; $J_2 = 4,9$; $J_3 = 1,4$)
5	6,71 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$; $J_2 = 3,2$)	6,73 (dd, 1H, $J_1 = 4,7$; $J_2 = 3,3$)	6,73 (ddd, 1H, $J_1 = 5,0$; $J_2 = 3,1$; $J_3 \cong 1,0$)	6,00 (dd, 1H, $J_1 = 6,0$; $J_2 = 3,0$)	1,65 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 6,3$; $J_3 = 2,3$)
6	6,89 (dd, 1H, $J_1 = 5,0$; $J_2 = 3,2$)	6,92 (dd, 1H, $J_1 = 4,7$; $J_2 = 3,3$)	6,87 (ddd, 1H, $J_1 = 5,0$; $J_2 = 3,1$; $J_3 \cong 0,5$)	6,15 (dd, 1H, $J_1 = 6,0$; $J_2 = 3,0$)	2,40 (ddd, 1H, $J_1 = 4,9$; $J_2 = 2,3$; $J_3 = 1,5$)
7	2,09-2,12 (m, 2H)	2,13-2,20 (m, 1H)	2,08-2,10 (m, 2H)	1,57 (dq, 1H, $J_1 = 8,5$; $J_2 = J_3 = J_4 = 1,6$)	2,13 (dt, 1H, $J_1 = 11,3$; $J_2 = J_3 = 1,4$)
7'	2,09-2,12 (m, 2H)	2,13-2,20 (m, 1H)	2,08-2,10 (m, 2H)	1,74 (d, 1H, $J = 8,5$)	2,16 (dt, 1H, $J_1 = 11,3$; $J_2 = J_3 = 1,4$)
8	3,71 (s, 3H)	-	2,25 (s, 3H)	-	3,65 (s, 3H)
-OH	-	9,80 (s.l., 1H)	-	-	-
10 (-OMe)	-	-	-	3,32 (s, 3H)	-

Apêndice

Quadro 5: Dados de RMN ^{13}C (75 MHz) para os compostos **87**, **100**, **102**, **101** e **95**.

Composto δ					
No. C	87	100	101	102	95
1	51,21*	51,89*	51,75	47,19*	15,51*
2	149,35	148,96	158,38	43,74*	27,91
3	155,72	159,24	156,87	84,68	30,58**
4	51,45*	49,79*	48,48	52,36	23,14
5	141,65**	141,56	141,78*	137,72**	35,36**
6	143,56**	143,82	143,75*	134,43**	13,51*
7	74,24	74,50	73,45	46,68	31,71
7'	74,24	74,50	73,45	46,68	31,71
8	49,96*	-	26,28	-	51,34
9	165,24	169,81	194,47	179,42	173,53
10 (C ₃ -OMe)	-	-	-	57,23	-

Outros



Apêndice

Quadro 6: Dados de RMN ^1H (300 MHz) para os compostos **105**, **106**, **113**, **114a**, **114b** e **115**.

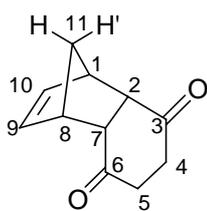
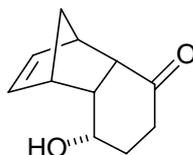
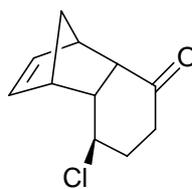
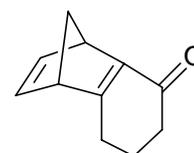
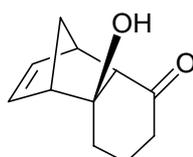
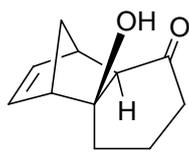
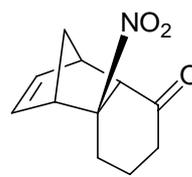
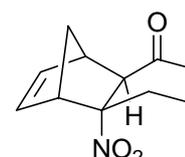
Composto δ [m, J(Hz)]						
No. H	105	106	113 ^a	114 ^{a,b} (<i>exo</i>)	114 ^{a,b} (<i>endo</i>)	115 ^a
1	3,30 (s. l., 2H)	2,54 (m, 2H)	2,70 (m, 1H)	3,20 (m, 1H)	3,35 (m, 1H)	3,16 (dt, 1H, $J_1=$ $J_2= 4,0;$ $J_3= 1,5$)
2	3,15 (s. l., 2H)	2,70 (d, 1H, $J=$ 3,2)	2,65 (t, 1H, $J=$ 3,0)	3,23 (d, 1H, $J=$ 2,6)	3,00 (d, 1H, $J=$ 3,6)	-
3	3,15 (s. l., 2H)	2,70 (d, 1H, $J=$ 3,2)	4,05 (t, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx$ 1,5)	-	-	3,68 (s, 1H)
4	3,30 (s. l., 2H)	2,54 (m, 2H)	3,05 (m, 1H)	3,08 (dt, 1H, $J_1 \approx$ 3,5; $J_2 \approx$ 1,5 H; $J_3 \approx$ 1,5)	3,00 (?, 1H)	2,98 (dt, 1H, $J_1=J_2=$ 3,0; $J_3=$ 1,5)
5	6,23 (t, 1H, $J_1=J_2=$ 1,7)	5,86 (t, 2H, $J_1=J_2=$ 1,9)	5,99 (dd, 1H, $J_1 \approx$ 5,5; $J_2 \approx$ 3,0)	6,75 (dd, 1H, $J_1= 5;$ $J_2= 2,6$)	6,50 (dd, 1H; $J_1 =$ 5,5 Hz; J_2 = 3,0 Hz)	6,34 (dd, 1H, $J_1=$ 5,5; $J_2=$ 3,0)
6	6,23 (t, 1H, $J_1=J_2=$ 1,7)	5,86 (t, 2H, $J_1=J_2=$ 1,9)	6,03 (dd, 1H, $J_1 \approx$ 5,5; $J_2 \approx$ 3,0)	5,85 (dd, 1H, $J_1= 5;$ $J_2= 3,5$)	6,16 (dd, 1H; $J_1 =$ 5,5 Hz; J_2 = 3,0 Hz)	6,67 (dd, 1H, $J_1=$ 5,5; $J_2=$ 3,0)
7	1,35 (d, 1H, $J=$ 8,5)	1,53 (dt, 1H, $J_1=$ 8,3; $J_2=J_3=$ 1,5)	1,86 (d, 1H, $J=$ 8,5)	2,03 (d, 1H, $J=$ 9,5)	2,16 (m, 1H)	1,69 (dt, 1H, $J_1=$ 8,5 $J_2=J_3= 1,5$ Hz)
7'	1,45 (dt, 1H, $J_1=$ 8,5; $J_2=J_3$ 1,7)	1,91 (dt, 1H, $J_1=$ 8,3; $J_2=J_3=$ 1,5)	1,63 (dq, 1H, $J_1=$ 8,5; $J_2 \approx$ $J_3 \approx 1,5;$ $J_4 \approx 1,5$)	1,81 (d, 1H, $J=$ 9,5)	2,10 (m, 1H)	1,39 (d, 1H, $J =$ 8,5)
8	3,39 (s, 6H)	-	-	2,20 (s, 3H)	2,25 (s, 3 H)	2,05 (s, 3H)

Apêndice

9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	3,39 (s, 6H)	-	-	-	-	-
-OH	-	-	-	-	-	-
-OTMS		0,16 (s, 18H)	-	-	-	-

^aCompostos sintetizados em nosso laboratório, colocados aqui somente para efeito de comparação dos valores de δ .

^bDados de RMN da mistura de 114a + 114b, obtidos do mesmo espectro.

Sistemas Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano**131****132****137****128****116a****116b****127a****127b**

Apêndice

Quadro 7: Dados de RMN ^1H (300 MHz) para os compostos **131**, **132**, **137**, **128**, **116a**, **116b**, **127a** e **127b**.

Composto δ (m, J(HZ))								
No. H	131	132	137	128	116a	116b	127a	127b
1	3,45 (m, 2H)	3,30 (m, 1H)	3,31 (m, 1H)	3,95 (m, 1H)	3,15 (m, 1H)	3,40 (m, 1H)	3,35 (m, 1H)	3,50 (m, 1H)
2	3,25 (s.l., 2H)	2,82-2,95 (m, 2H)	2,85 (dd, 1H, $J_1=11$; $J_2=3,0$)	-	2,50 (d, 1H, $J=4,0$)	1,01 (d, 1H, $J=3,0$)	3,87 (d, 1H, $J=4,0$)	3,15 (d, 1H, $J=3,0$)
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	2,65 (m, 2H)	1,76-1,96 (m, 2H)	2,91 (ddd, 1H, $J_1=16$; $J_2=11$; $J_3=3,4$)	2,67 (dt, 1H, $J_1=19,0$; $J_2=J_3=5,6$)	2,35 (ddt, 1H, $J_1=18$; $J_2=6,0$; $J_3=J_4=1,6$)	2,55 (m, 1H)	2,41 (dddd, 1H, $J_1=18$; $J_2=5,5$; $J_3=3,2$; $J_4=1,5$)	2,64 (ddt (1H, $J_1=18,5$; $J_2=7,0$; $J_3=J_4=2,0$))
4'	2,31 (m, 2H)	2,11-2,31 (m, 2H)	2,47 (m, 1H)	2,34 (dt, 1H, $J_1=19,0$; $J_2=J_3=5,5$)	1,90 (td, 1H, $J_1=J_2=18$; $J_3=7,0$)	2,30 (m, 1H)	2,00 (dt, 1H, $J_1=18$; $J_2=J_3=9,0$)	2,34 (ddd, 1H, $J_1=18,5$; $J_2=10$; $J_3=8,2$)
5	2,65 (m, 2H)	2,11-2,31 (m, 2H)	2,00-2,25 (m, 3H)	1,98 (m, 1H)	2,15 (m, 1H)	2,28 (m, 1H)	1,76 (m, 1H)	1,81-2,00 (m, 2H)
5'	2,31 (m, 2H)	1,76-1,96 (m, 2H)	2,00-2,25 (m, 3H)	2,00 (m, 1H)	1,65 (m, 1H)	1,90 (m, 1H)	1,77 (m, 1H)	1,81-2,00 (m, 2H)
6	-	4,33 (m, 1H)	3,38 (ddd, 1H, $J_1=11$; $J_2=10$; $J_2=4,0$)	2,20 (ddd, 1H, $J_1=17$; $J_2=10$; $J_3=5,0$)	1,80-1,97 (m, 1H)	2,12 (m, 1H)	2,55 (m, 1H)	2,72 (m, 1H)
6'	-	-	-	2,38 (ddd, 1H, $J_1=17$; $J_2=$	1,21 (td, 1H, $J_1=J_2=13,5$;	1,50 (m, 1H)	1,34 (dt, 1H, $J_1=15$; $J_2=$	1,75 (ddd, 1H, $J_1=14$; $J_2=$

Apêndice

				7,5; J ₃ = 5,0)	J ₃ = 3,0)		11,6; J ₃ = 5,2)	12,4; J ₃ = 4,8)
7	3,25 (s.l., 2H)	2,82-2,95 (m, 2H)	2,00-2,25 (m, 1H)	-	-	-	-	-
8	3,45 (m, 2H)	3,12 (m, 1H)	3,16 (m, 1H)	3,53 (m, 1H)	2,68 (ddd, 1H, J ₁ = 3,5; J ₂ =1,5; J ₃ = 0,5)	2,76 (m, 1H)	3,58 (m, 1H)	3,35 (m, 1H)
9	6,19 (t, 2H, J= 2,0)	6,17 (dd, 1H, J ₁ = 5,6; J ₂ = 2,8)	6,10 (dd, 1H, J ₁ = 5,8; J ₂ = 2,0)	6,71 (dd, 1H, J ₁ = 5,0; J ₂ = 3,1)	5,96 (dd, 1H, J ₁ = 5,5; J ₂ = 3,5)	6,27 (dd, 1H, J ₁ = 5,0; J ₂ = 3,0)	6,06 (dd, 1H, J ₁ = 5,6; J ₂ = 2,8)	6,02 (dd, 1H, J ₁ = 5,8; J ₂ =3,1)
10	6,19 (t, 2H, J= 2,0)	6,24 (dd, 1H, J ₁ = 5,6; J ₂ = 3,1)	6,23 (dd, 1H, J ₁ = 5,8; J ₂ = 2,0)	6,84 (dd, 1H, J ₁ = 5,0; J ₂ = 3,1)	6,12 (dd, 1H, J ₁ = 5,5; J ₂ = 2,7)	6,49 (dd, 1H, J ₁ = 5,0; J ₂ = 3,2)	6,33 (dd, 1H, J ₁ = 5,6; J ₂ = 3,5)	6,39 (dd, 1H, J ₁ = 5,8; J ₂ = 2,8)
11	1,38 (d, 1H, J= 8,7)	1,32 (d, 1H, J= 8,4)	1,51* (dt, 1H, J ₁ =9,0; J ₂ =J ₃ = 2,0)	2,05 (dt, 1H, J ₁ = 6,6; J ₂ =J ₃ = 1,6)	1,89 (d, 1H, J= 8,5)	1,56 (ddt, 1H, J ₁ = 9,5; J ₂ = 3,0; J ₃ =J ₄ = 1,6)	1,57 (dt, 1H, J ₁ = 9,6; J ₂ =J ₃ = 2,3)	1,64 (ddt, 1H, J ₁ =9,7; J ₂ =3,0; J ₃ =J ₄ = 1,5)
11'	1,49 (dt, 1H, J ₁ = 8,7; J ₂ =J ₃ = 1,7)	1,45 (dt, 1H, J ₁ = 8,4; J ₂ =J ₃ = 1,9)	1,32* (d, 1H, J= 9,0)	2,11 (dt, 1H, J ₁ = 6,6; J ₂ =J ₃ = 1,6)	1,51 (dt, 1H, J ₁ = 8,5; J ₂ =J ₃ = 1,5)	1,32 (d, 1H, J= 9,5)	1,35 (d, 1H, J= 9,6)	1,40 (d, 1H, J= 9,7)
-OH		2,35 (s. l., 1H)	-	-	2,85 (s. l., 1H)	1,55 (s. l., 1H)	-	-

Apêndice

Quadro 8: Dados de RMN ^{13}C (75 MHz) para os compostos **131**, **132**, **137**, **128**, **116a**, **116b**, **127a** e **127b**.

Composto δ								
No. C	131	132	137	128	116a	116b	127a	127b
1	51,56	45,85	45,59	46,42	54,12	53,04	52,82	52,20
2	47,13	49,89	53,41	148,04	61,57	61,69	55,69	54,27
3	209,25	213,12	211,72	194,42	214,57	213,54	209,79	209,51
4	37,65	35,77	38,54	37,40	38,89	38,69	37,71	37,64
5	37,65	21,73	32,41	23,56	18,19	18,38	18,68	18,30
6	209,25	67,48	60,50	27,02	35,75	35,79	33,87	35,56
7	47,13	45,56	50,80	180,77	81,63	82,00	101,17	100,45
8	51,56	45,04	44,85	54,74	43,82	45,20	44,77	44,62
9	136,35	134,96	134,48	144,21*	134,91	134,18	141,44	138,59*
10	136,35	136,67	138,71	140,44*	138,27	139,27	132,90	134,26*
11	48,43	49,89	47,78	71,53	45,78	48,33	45,94	47,22