



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese de furanoeliangolidos a partir da reação de Diels-Alder”

Susimaire Pedersoli

Tese apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, como
parte das exigências para a obtenção do
título de Doutor em Ciências, Área: Química

RIBEIRÃO PRETO - SP

2006



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**“Estudos sobre a síntese de furanoeliangolidos
a partir da reação de Diels-Alder”**

Susimaire Pedersoli

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO - SP

2006

*Sonho que se sonha só,
é só um sonho que sonha só....
mas sonho que se sonha junto
é Realidade...*

Raul Seixas

Agradeço à *Deus*,
pela sua presença constante em minha vida.

Dedico

Aos meus pais, Augusto e Neide

Que mesmo sem entender o porquê de tanto sofrimento, forneceram suporte em todos os momentos da minha vida, independentemente das minhas escolhas. Agradeço especialmente por terem me ensinado o caminho das pedras com generosidade, sensatez, dedicação, justiça e amor.

À minha avó *Olga* pelo amor, pelo carinho e pelo cuidado que tem por mim.

Ofereço

Ao Roni

Que mostrou que amar é acima de tudo compreender.
Obrigado pelo carinho, pela paciência, pela compreensão, pela
confiança e principalmente pelo Amor que tem me dedicado
durante todos esses anos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, por todos esses anos de convívio, pela orientação, pela amizade, pela paciência e principalmente pela confiança depositada em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva e ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, pela amizade e colaboração.

À Virginia, pela amizade e pela competência na obtenção dos espectros de RMN.

Às minhas grandes amigas Adriana e Rosangela, por todos esses anos de amizade, pela força, pelo incentivo, pela confiança.

Aos meus amigos Leila e Nivaldo, pelo apoio, pela amizade e principalmente pelo carinho.

Aos meus amigos Luiz Carlos (Jamanta), Kleber, Valdemar, Claudio, Alvaro, Paulo e Francisco, por todo apoio, toda ajuda e principalmente pela paciência e amizade cultivada durante todos esses anos.

Ao Marcel, pela ajuda na realização de parte deste trabalho, pelo interesse e pela amizade.

À todos os amigos do Laboratório: Valquíria, Mirela, Érika, Felipe, Adilson, Magrelo, Vinicius, Marco (Boi), Daiane, Rodrigo (Pena), Shirlei, Ellen, Roberta, Emílio, Giovana, Fausto, André, pela amizade e pela convivência agradável.

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Bel, Sonia, Emerson, André, Mercia, Djalma, Lousane, Vera, Olímpia, pela amizade e atenção durante todos esses anos.

Às amigas da Seção de Pós-Graduação: Denise, Inês, Sonia, pela amizade, atenção e competência.

Aos Docentes do Departamento de Química, pelo aprendizado.

À todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

À CAPES pelo apoio financeiro.

ÍNDICE

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	vi
1 – INTRODUÇÃO	2
2 – OBJETIVO	18
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
3.1 – PREPARAÇÃO DOS MATERIAS DE PARTIDA	21
3.1.1 – Preparação do 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67).....	21
3.1.2 – Preparação do bromopropiolato de metila (71)	26
3.2 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE O 3,4-DIMETÓXI-2-METILFURANO (67) E BROMOPROPIOLATO DE METILA (71)	Erro! Indicador não definido.
3.2.1 – Estudo da reação de Diels-Alder por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.....	31
3.3 – TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DO COMPOSTO 85	44
3.4 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE DERIVADOS DE FURANO E BENZOQUINONA	50
3.4.1 - Estudo teórico da reação de Diels-Alder entre os furanos 67 e 81 e as quinonas 74 , 75 e 106	53
3.4.2 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 67 e a quinona 74	55
3.4.3 – Preparação do 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (75)	57
3.4.4 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 67 e a quinona 75	58
3.4.5 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 81 e a quinona 74	60
3.4.6 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 81 e a quinona 75	62
3.4.7 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 81 e o composto 111	66
3.4.8 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano 121 e a quinona 75	67
3.5 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE DERIVADOS DE FURANO E ACETILENO ..	69
3.5.1 – Estudo teórico da reação de Diels-Alder entre derivados de furano e acetileno...	70
3.5.2 – Estudo da reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67) e derivados de acetileno	72
3.5.3 – Estudo da reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetoxifurano (81) e derivados de acetileno.....	75
3.5.4 – Estudo da reação de Diels-Alder entre 2-metilfurano (125) e derivados de acetileno.....	78
3.5.5 – Estudo teórico do estado de transição e da energia relativa dos produtos para reação de Diels-Alder entre 2-metilfurano (125) e acetilenos 71 , 72 , 73 e 128	82
4 – CONCLUSÃO	90
5 – SEÇÃO DE ESPECTROS	96
6 – PARTE EXPERIMENTAL	151
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	191

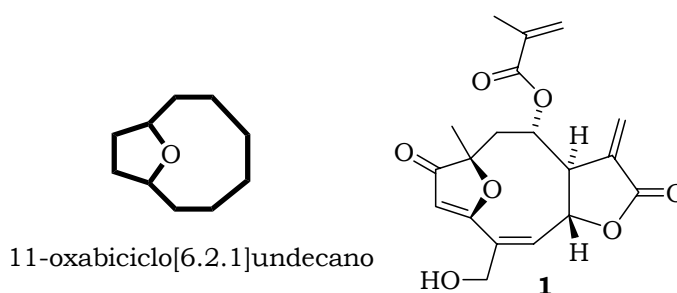
ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Ac ₂ O	Anidrido acético
BnBr	Brometo de benzila
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilítio
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potássio
B3LYP	Terceira revisão do método de Becke, usando funcional de correlação de Lee-Yang-Parr
ccd	Cromatografia em camada delgada
cc-pVDZ	Correlation consistent polarized valence double zeta
COSY	Correlated spectroscopy
DFT	Teoria funcional de densidade
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i>	Dimetilsulfóxido deuterado
Et	Grupo etila
EtOAc	Acetato de etila
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
HOMO	Highest occupied molecular orbital
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	Diisopropilamideto de lítio
Lit.	Literatura
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
Me	Grupo metila

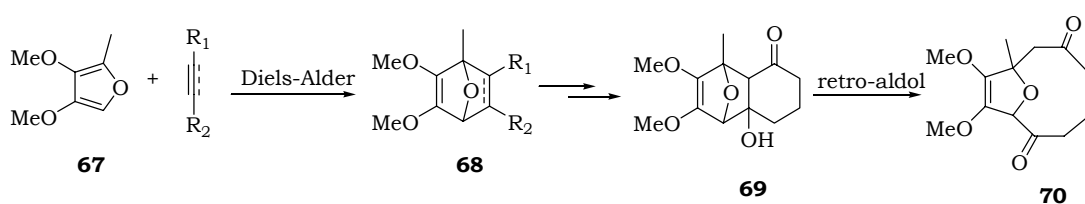
MeOH	Metanol
Na.Naf	Naftaleneto de sódio
NBS	N-Bromosuccinimida
OAc	Grupo acetóxi
OBn	Grupo benzilóxi
Ph	Grupo fenil
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN 2D	Ressonância magnética nuclear de 2 dimensões
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
¹³ C{ ¹ H}	Ressonância magnética nuclear de carbono 13 totalmente desacoplado de hidrogênio

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi iniciar o estudo de uma nova metodologia sintética para a obtenção do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano, o esqueleto estrutural básico de uma classe de produtos naturais conhecidos como furanoeliangolidos. O goiazensolido (**1**) é um exemplo desta classe de compostos, que apresentam uma grande variedade de atividades biológicas e farmacológicas, como por exemplo: antimicrobial, antitumoral, antiinflamatório e inseticida.



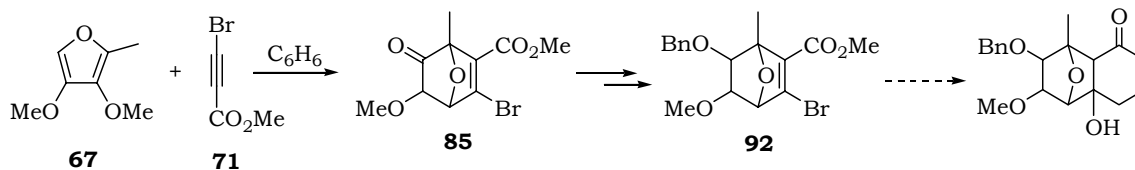
A abordagem sintética proposta envolveria a formação de um composto bicyclico através da reação de Diels-Alder com derivados de furano, seguida pela formação de um hexanel e, finalmente, ruptura de uma ligação central para formação do sistema macrocíclico.



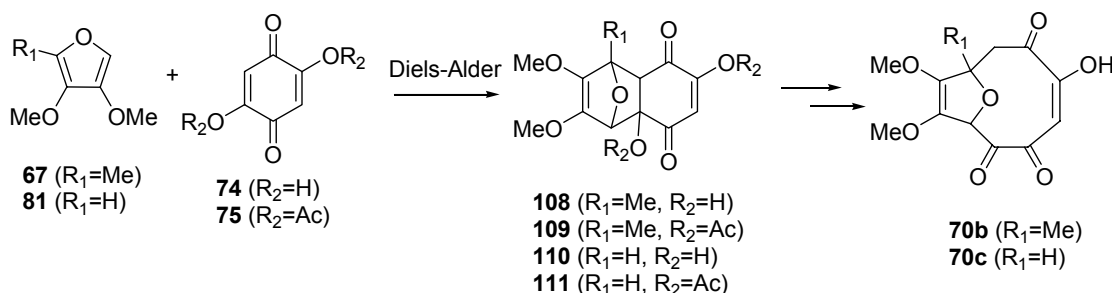
Além disso, a reação de Diels-Alder entre derivados de furano e acetileno dará origem a compostos que apresentam como esqueleto estrutural o sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, que podem ser utilizados como material de partida para a síntese de diversos produtos naturais.

Iniciamos este estudo com a reação de Diels-Alder entre o furano **67** e o bromopropiolato de metila (**71**), onde foi obtido o produto **85**, que após algumas modificações deu origem ao composto **92**. Entretanto, após

inúmeras tentativas não conseguimos transformar o composto **92** no triciclo desejado.

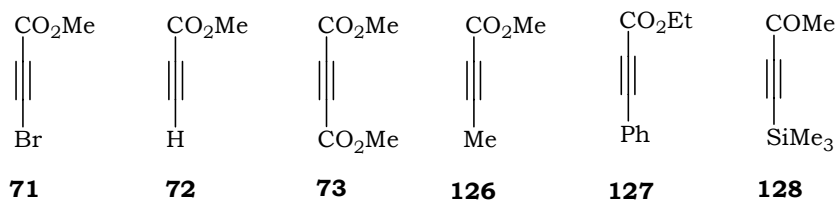
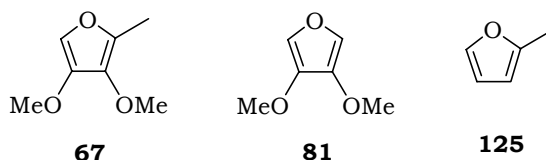


Para evitar essas transformações que se mostraram problemáticas, resolvemos estudar a reação de Diels-Alder entre derivados de furano e benzoquinonas 2,5-dissubstituídas, que dará origem aos adutos devidamente funcionalizados para serem transformados no derivado do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano.



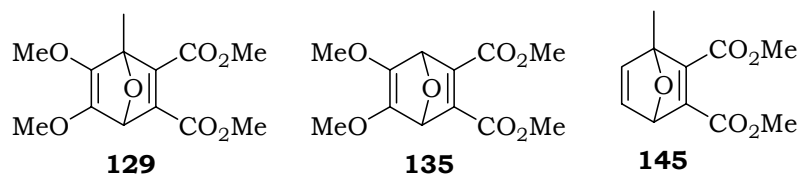
No entanto, após o estudo dessas reações de cicloadição, observamos que elas têm o equilíbrio fortemente deslocado no sentido dos materiais de partida. Somente o aduto **111** foi obtido, mas em rendimento insatisfatório, devido à sua instabilidade em solução, sofrendo rapidamente reação de *retro*-Diels-Alder. Por esse motivo, a continuidade desta metodologia sintética mostrou ser inviável.

Iniciamos então, um estudo da reação de Diels-Alder entre os furanos **67**, **81** e **125**, e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**.



Após o estudo dessas reações de Diels-Alder foi possível verificar que a maioria dos adutos derivados dos furanos **67** e **81** são instáveis no meio reacional. O furano **125** é menos reativo do que o **67** e **81**, e seus adutos se mostraram mais estáveis em solução.

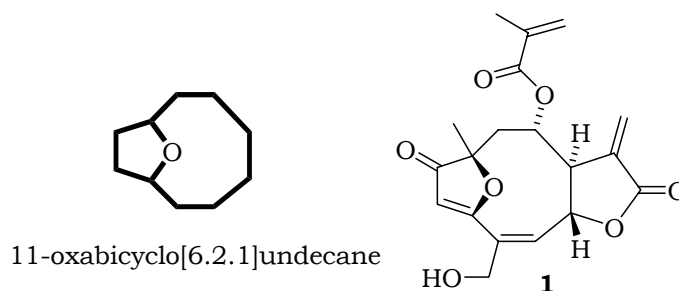
Os melhores resultados obtidos nessas reações de Diels-Alder foram usando o acetileno **73** como dienófilo, onde foram obtidos os adutos **129** e **135** com rendimento de 80% e o aduto **145** em rendimento quantitativo.



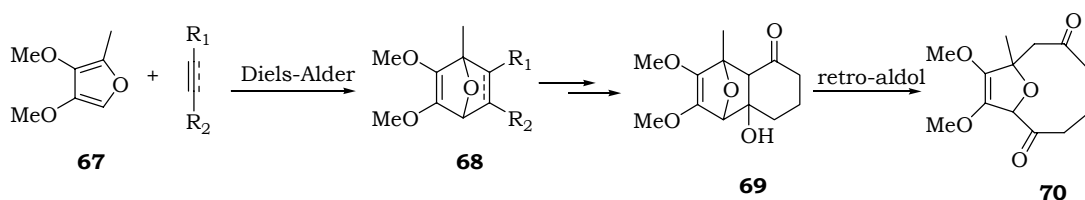
Esses adutos são intermediários importantes e bem funcionalizados, que podem ser utilizados na continuidade do estudo de desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano.

ABSTRACT

The aim of this work was to start the study of a new methodology to synthesize the 11-oxabicyclo[6.2.1]undecane system, the main carbon skeleton of the furanoheliangolides. Goyazensolide (**1**) is a typical example of this class of compounds that exhibit a wide variety of biological and pharmacological activities, for instance: antimicrobial, antitumoral, anti-inflammatory and insecticide.

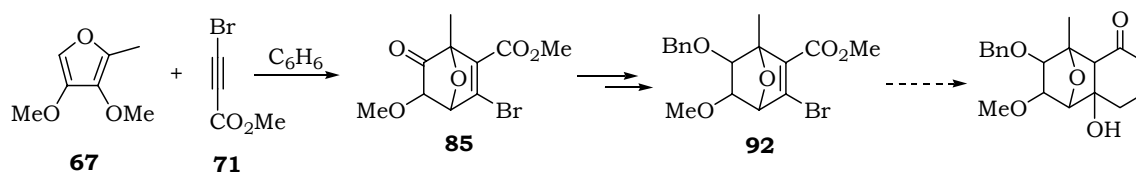


The proposed synthetic approach involves the preparation of a bicyclic compound through a Diels-Alder reaction with furan derivatives, followed by formation of a six membered ring and, finally, cleavage of the central bond to obtain of the macrocyclic system.

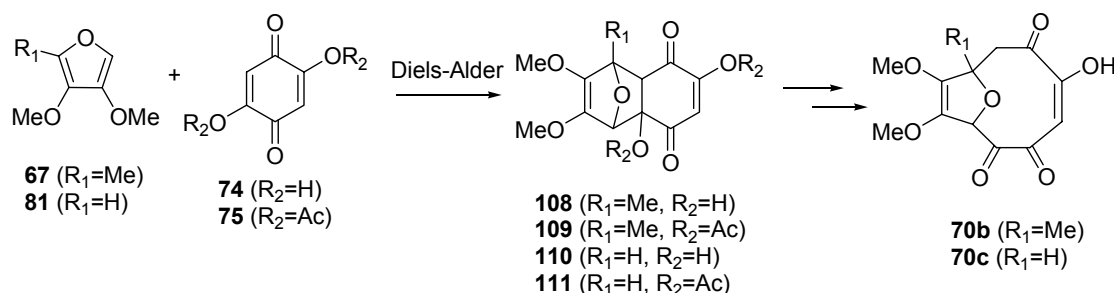


The Diels-Alder reaction between furan and acetylene derivatives gives a compound with the 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane system, that is a potential starting material for the synthesis of several natural products.

We started this study with the Diels-Alder reaction between the furan **67** and methyl bromopropiolate (**71**), and obtained the product **85** that after some modifications furnished the compound **92**. However, after various attempts we were unable to convert the compound **92** into the desired tricycle.

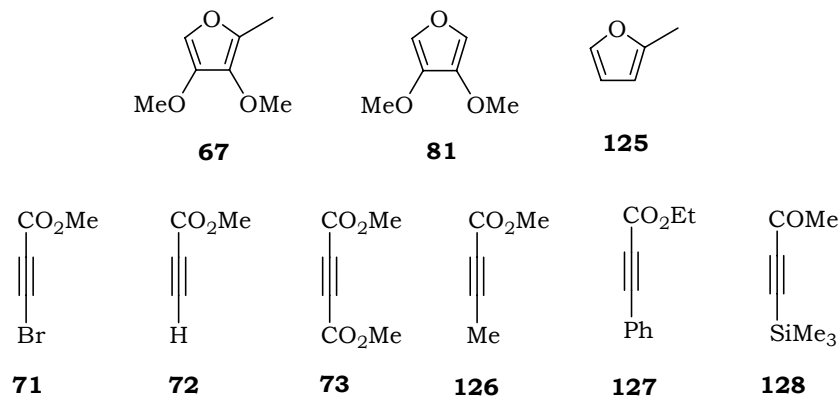


We have then decided to study the Diels-Alder reaction between furan and 2,5-disubstituted benzoquinone derivatives, that could furnish the adducts properly functionalized to be transformed in the 11-oxabicyclo[6.2.1]undecane system.



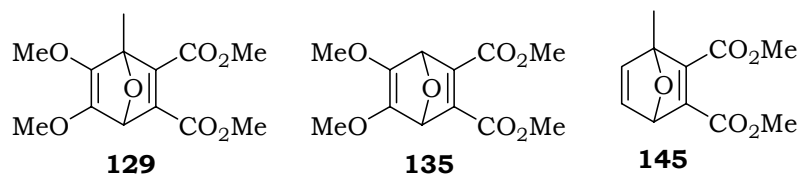
However, we observed that the equilibrium is strongly shifted towards the starting materials in these cycloaddition reactions. Only adduct **111** was obtained, but in very low yield. It is unstable in solution, because a rapid *retro*-Diels-Alder reaction takes place as soon as **111** is dissolved. This methodology has thus showed to be impracticable.

As a third alternative, we affected the study the Diels-Alder reaction between the furans **67**, **81** and **125**, and the acetylenes **71**, **72**, **73**, **126**, **127** and **128**.



We verified that most of the adducts from the furan derivatives **67** and **81** are unstable in the reaction mixture. Methylfuran **125** é less reactive, and its adducts could be obtained in better yield.

The best results were obtained using acetylene **73** as dienophile. Adducts **129** and **135** were obtained in 80% yield, and adduct **145** in quantitative yield.



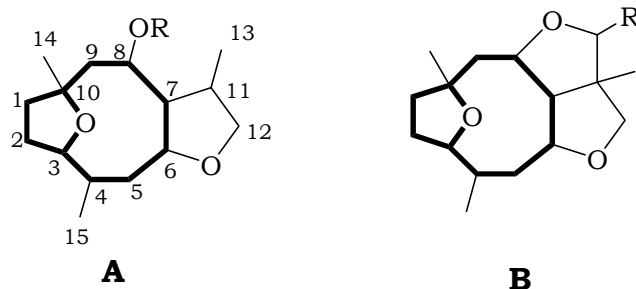
These adducts are potentially usefull intermediates, properly functionalized to be used in future studies of synthetic methodology to obtain the 11-oxabicyclo[6.2.1]undecane system.

1 - INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

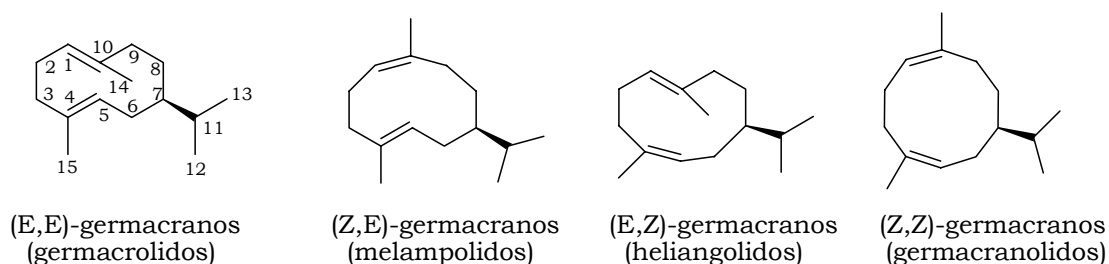
Há cerca de três décadas muitos compostos contendo em sua estrutura um sistema macrocíclico, como **A** e **B**, têm sido isolados de diversas plantas brasileiras. Estes produtos naturais pertencem à classe dos sesquiterpenos germacranos, a qual tem recebido muita atenção na química orgânica moderna devido à sua peculiar estrutura e a seus aspectos conformacionais, sua grande ocorrência na natureza e sua função na biossíntese¹ de outros sesquiterpenos, além de apresentarem atividades biológicas significativas.²

Figura 1



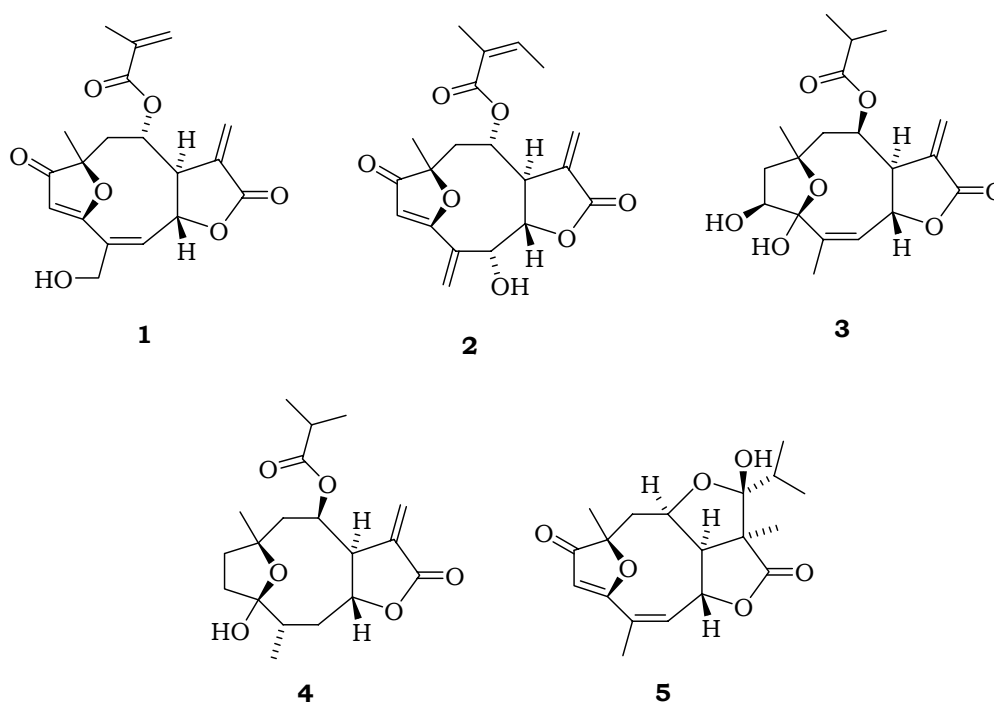
Os germacranos são classificados em quatro subgrupos, os quais são caracterizados por um esqueleto ciclodecadieno com as ligações duplas nas posições C-1,10 e C-4,5. A maioria dos germacranos conhecidos possuem como sua principal característica estrutural o anel flexível (E,E)-ciclodeca-1(10)4-dieno (germacrolidos). Porém, (Z,E)-germacranos (melampolidos), (E,Z)-germacranos (heliangolidos) e (Z,Z)-germacranos (germacranolidos) são também encontrados com certa frequência na natureza (Figura 2).¹

Figura 2



Heliangolidos que possuem ponte constituída por um átomo de oxigênio ligando C-3 com C-10 são denominados furanoeliangolidos. Esta família de compostos apresenta uma grande variação na estereoquímica e também no tipo de oxigenação, como se pode observar no goiazensolido (**1**), na isocentraterina (**2**), na tagitinina B (**3**) e na tirotundina (**4**), que são exemplos representativos dessa classe de compostos.³ Uma ciclização adicional entre o carbono α da lactona e o carbono carbonílico do éster em C-8 leva à formação da estrutura do tipo **B**; eremantolido A⁴ (**5**) é um típico exemplo e enriquece as variações presentes nesta classe de produtos naturais (Figura 3).

Figura 3



Os furanoeliangolidos pertencem à classe de compostos conhecida como lactonas sesquiterpênicas, que são encontradas e isoladas a partir de uma grande variedade de plantas. Elas são conhecidas por serem o princípio ativo de várias plantas medicinais, que apresentam uma grande variedade de atividades biológicas e farmacológicas, como por exemplo: antimicrobial, antitumoral, antiinflamatória e inseticida.² A atividade desses compostos é atribuída principalmente pela presença do sistema α -metileno- γ -lactona.²

Em virtude dessas interessantes propriedades apresentadas pelos furanoeliangolidos, muitos estudos biológicos vêm sendo realizados com esses compostos. Entretanto, a complexa estrutura macrocíclica desses produtos naturais tem dificultado a realização de suas sínteses totais. Assim, os estudos biológicos são realizados a partir dos compostos extraídos das folhas de diversas espécies de plantas^{2,5,6} como a *Eremanthus*^{6,7} e a *Lychnophora*^{8,9} (também popularmente conhecida como “arnica da serra”).

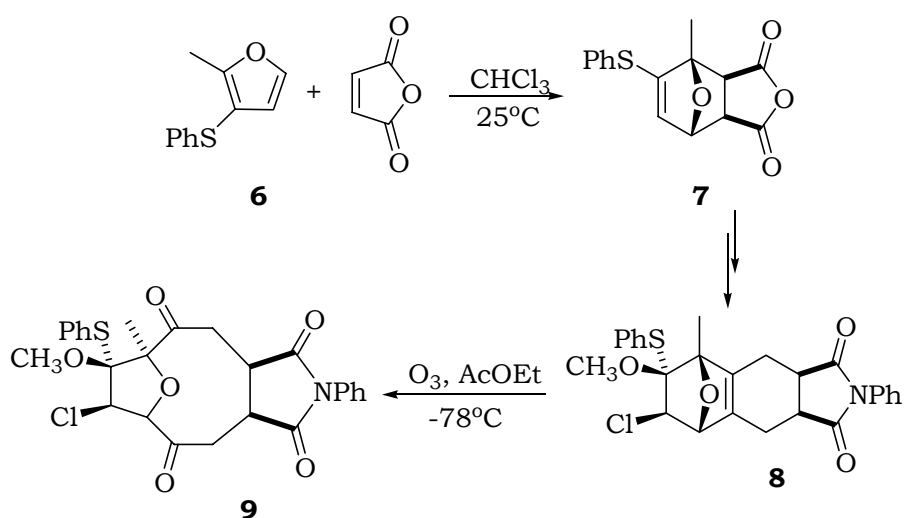
Devido ao imenso potencial fitoterápico apresentado pelos furanoeliangolidos, nos últimos anos ocorreu um grande interesse por parte dos químicos orgânicos sintéticos em desenvolver novas metodologias visando à síntese desses compostos.

O goiazensolido (**1**) é um dos furanoeliangolidos mais extensivamente estudados. Ele apresenta alta atividade antiinflamatória, sendo um dos mais potentes dessa classe de compostos². Além disso, vários estudos comprovaram sua atividade tripanocida e antitumoral.⁹ O eremantolido A (**5**) é outro representante dessa classe, sendo muito estudado, principalmente devido à sua atividade antitumoral.⁴

De um modo geral, sínteses totais de germacranos são problemáticas, principalmente devido à dificuldade de preparar anéis de 10 membros. Mais especificamente, analisando a estrutura dos furanoeliangolidos sob o ponto de vista puramente sintético, podemos dizer que se trata de um 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano. Dificuldades adicionais são introduzidas pela instabilidade térmica desses compostos e pela facilidade com que sofrem ciclização transanular.

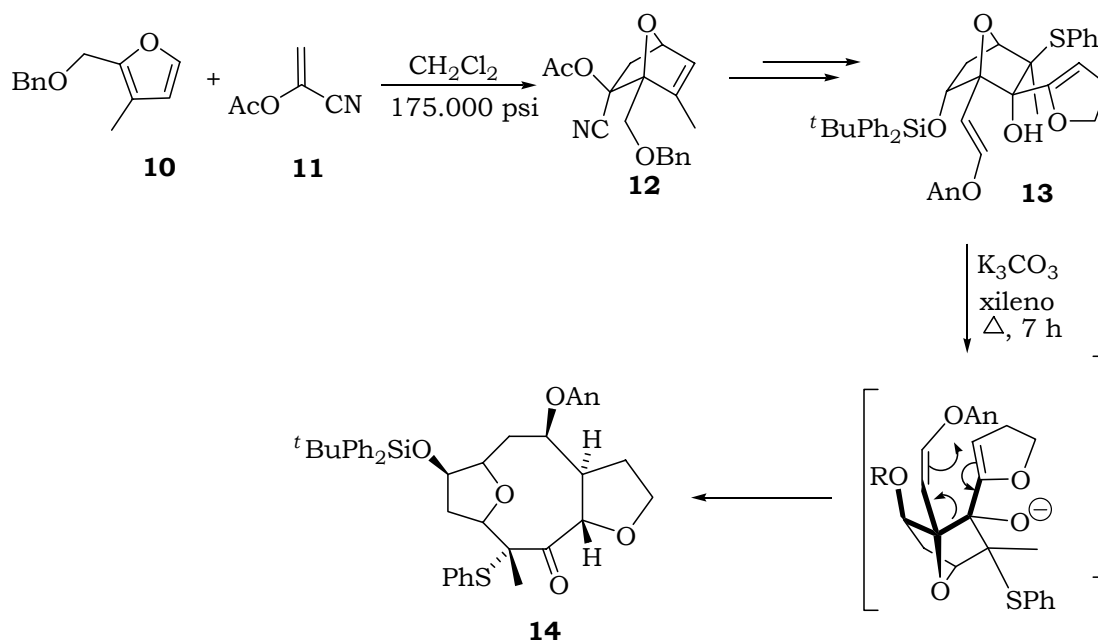
Apesar desses problemas, vários trabalhos científicos sobre sínteses de germacranos foram publicados nos últimos 40 anos.¹ Entretanto, somente em 1989 a primeira síntese do esqueleto estrutural do furanoeliangolido foi realizada por McDougal *et al.*¹⁰, a qual teve como etapa inicial a reação de Diels-Alder entre o furano **6** e anidrido maleico para preparação do aduto **7**, que após diversas transformações forneceu o composto **8**. Este, por sua vez, foi submetido a uma reação de ozonólise dando origem ao macrocíclico **9** (Esquema 1).

Esquema 1



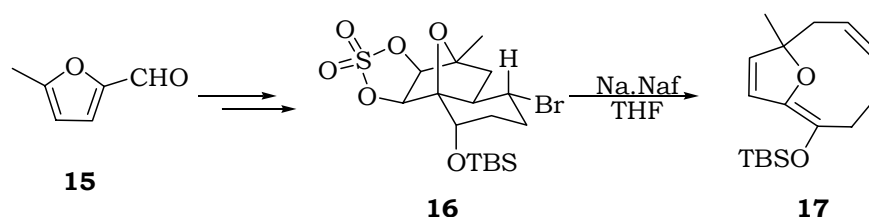
Poucos anos depois, em 1992, Brown e Paquete¹¹ publicaram uma nova metodologia para a síntese desse esqueleto estrutural que envolveu basicamente uma reação de Diels-Alder entre o furano dissustituído **10** e o acetato de 1-cianovinila (**11**), sob altas pressões, formando o aduto **12**. Este composto após várias transformações deu origem ao composto **13**, que após rearranjo aniônico de oxi-Cope originou o macrociclo **14**, conforme mostrado no Esquema 2.

Esquema 2



Neste mesmo ano, Wang e Roskamp¹² desenvolveram uma nova metodologia, que consistiu numa reação de fragmentação de Grob combinada com uma eliminação homoalílica de um sulfato cíclico. O furano **15** foi usado como material de partida, e após algumas reações forneceu o brometo **16**. O tratamento deste com naftaleneto de sódio resultou na fragmentação desejada e na reação de eliminação, para produzir o macrociclo **17** (Esquema 3).

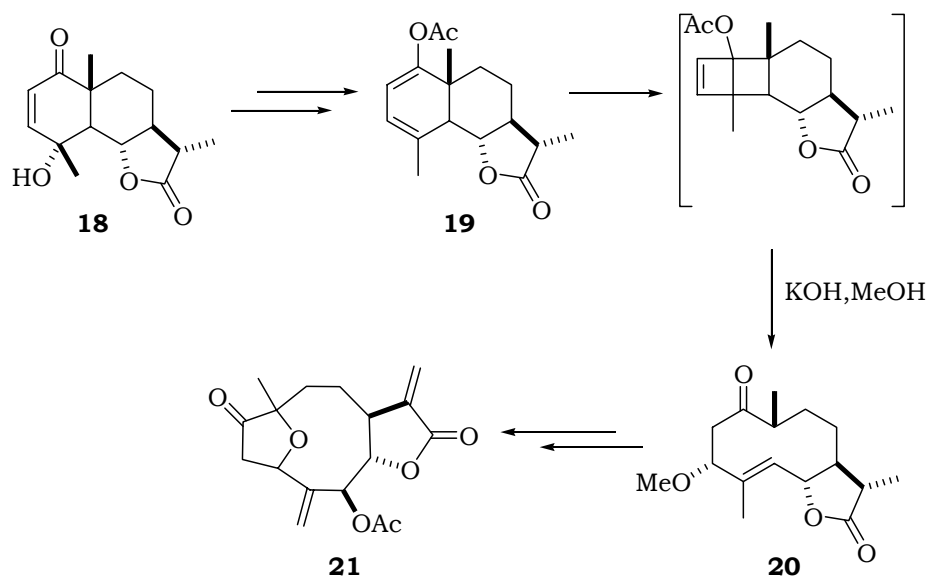
Esquema 3



Outra rota sintética desenvolvida também em 1992, foi a de Hernández *et al.*,¹³ que fizeram a síntese formal do furanoeliangolido, utilizando o eudesmanolido vulgarina (**18**) como material de partida (Esquema 4). A irradiação do composto **19** (preparado a partir do produto natural **18**), e tratamento *in situ* do produto formado com hidróxido de

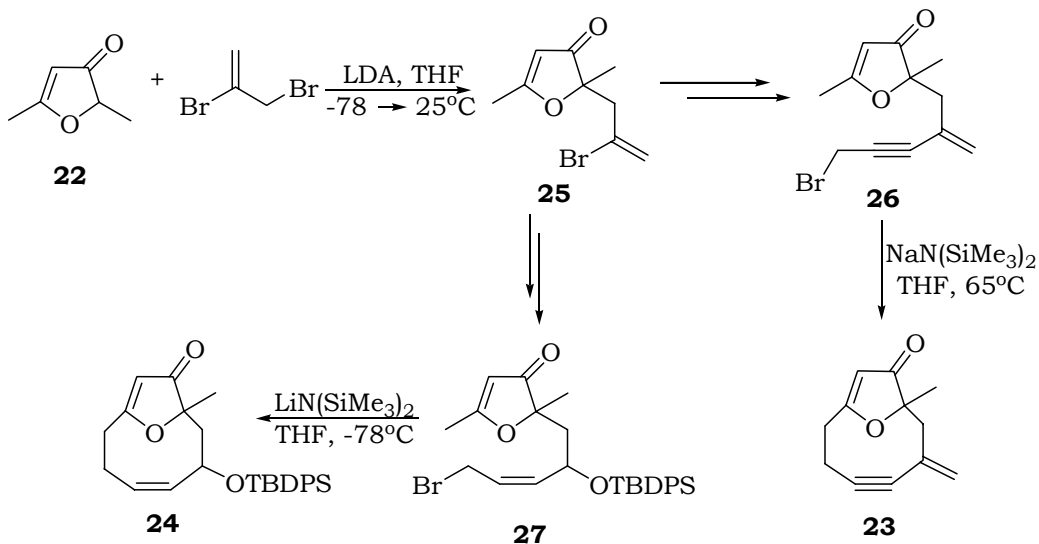
potássio, produziu um derivado de ciclodecanona **20**. Transformações químicas posteriores resultaram no furanoeliangolido **21**.

Esquema 4



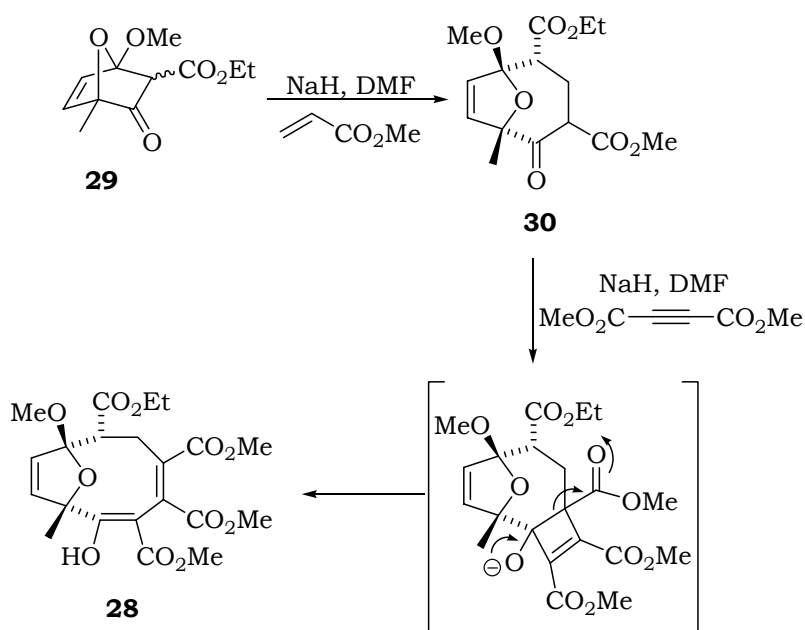
Em 1994, Caine *et al.*¹⁴ empregaram a furanona **22** como material de partida para a síntese dos biciclos **23** e **24**. Inicialmente foi realizada a reação de alquilação da furanona com 2,3-dibromopropeno via formação do enolato de lítio, dando origem a bromo furanona **25**. Este composto, após algumas transformações, forneceu os compostos **26** e **27**, que após tratamento com sal de lítio e sódio do hexametildisilazano, respectivamente, forneceu os compostos **23** e **24**, conforme mostrado no Esquema 5.

Esquema 5



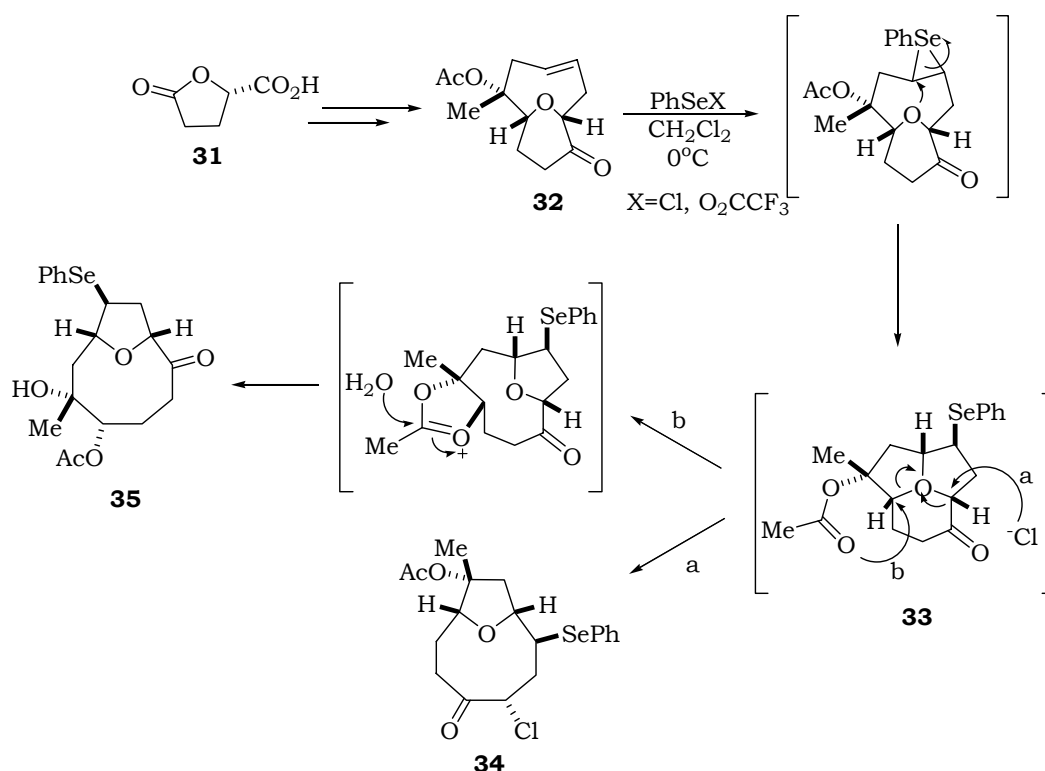
Rainer *et al.*¹⁵ publicaram em 1999 a síntese do macrociclo **28**, usando como material de partida o biciclo **29**, o qual foi preparado a partir da reação de Diels-Alder entre 2-metóxi-5-metilfurano e bromopropiolato de etila, seguida de algumas transformações.¹⁶ O biciclo **29** foi submetido a duas reações de adição de Michael consecutivas, primeiramente com acrilato de metila formando o composto **30**, e depois com acetilenodicarboxilato de dimetila, obtendo-se assim o composto **28** (Esquema 6).

Esquema 6



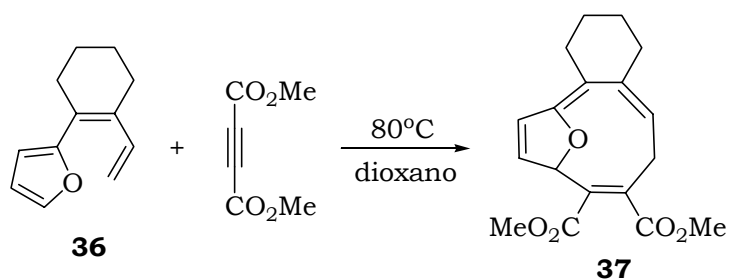
No ano seguinte, em 2000, Clark *et al.*¹⁷ desenvolveram uma nova síntese do esqueleto estrutural do furanoeliangolido, onde a γ -butirolactona **31** foi usada como material de partida, sendo transformada no biciclo **32** após algumas etapas reacionais. A etapa chave desta síntese foi a reação do composto **32** com um reagente eletrofílico de selênio (PhSeCl ou PhSeO₂CCF₃), formando o intermediário **33**, que sofre diferentes rearranjos, produzindo os compostos **34** e **35** (Esquema 7).

Esquema 7



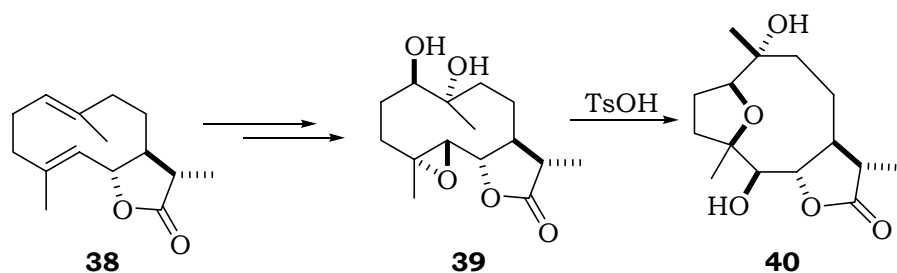
Em 2005 já foram publicadas duas sínteses formais de furanoeliodolidos. Uma foi publicada por Zhang *et al.*,¹⁸ que teve como etapa chave a cicloadição [8+2] do composto **36**, previamente preparado, com acetilenodicarboxilato de dimetila, dando origem ao composto **37**, conforme mostrado no Esquema 8. Essa reação foi realizada também com outros dienos e acetilenos, e em todos os casos os derivados do composto **37** foram obtidos.

Esquema 8



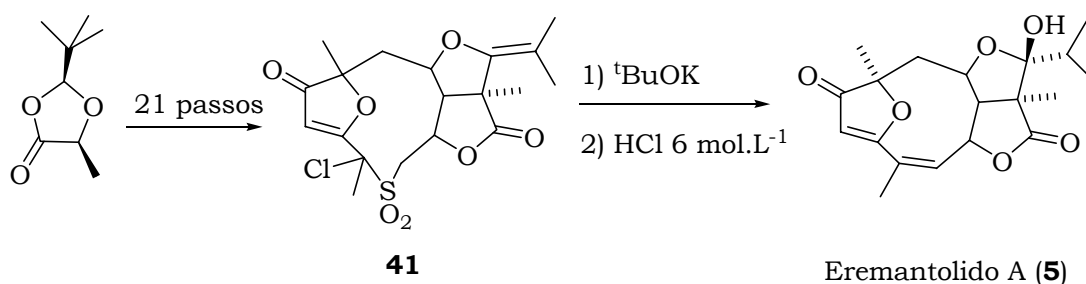
A outra síntese foi realizada por Roseles *et al.*¹⁹ que teve como material de partida o germacrolido **38**, um produto natural, que é obtido a partir do extrato da *Costus Resinoid*, disponível comercialmente. Após algumas reações, o produto natural **38** foi transformado no composto **39**. Este, por sua vez, sofreu ciclização transanular após tratamento com quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico (TsOH), gerando o macrociclo **40** (Esquema 9).

Esquema 9



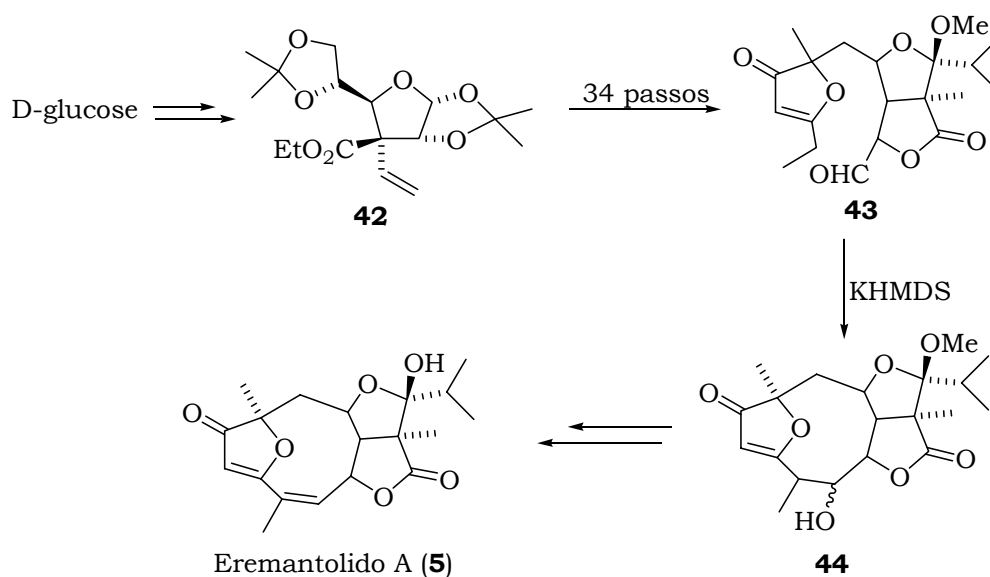
Apesar dessa série de sínteses do esqueleto base dos furanoeliangolidos terem sido realizadas nessas últimas décadas, somente o eremantolido A (**5**) teve a sua síntese total realizada. Este furanoeliangolido tem sido um dos mais intensamente estudado por diversos grupos de pesquisadores.^{10,20-23} Se observarmos a sua estrutura, veremos que ele possui um esqueleto rígido formado entre 4 anéis, e é menos funcionalizado do que, por exemplo, o goiazensolido (**1**). Apesar disso, há somente duas sínteses totais descritas na literatura. Em 1991, Boeckman *et al.*²¹ completaram a primeira síntese total enantiosseletiva do eremantolido A (**5**) (Esquema 10), fazendo uso de uma reação de Ramberg-Bäcklund, que foi realizada através do tratamento de **41** com *t*-BuOK seguido por tratamento com HCl 6 mol.L⁻¹, o que forneceu o produto natural **5**.

Esquema 10



Em 1995, este mesmo composto foi sintetizado por Takao *et al.*,²² utilizando D-glucose como material de partida. A etapa-chave para a construção do esqueleto básico do furanoeliangolido consistiu em uma condensação aldólica intramolecular no aldeído **43**, dando origem ao macrociclo **44**, que após algumas transformações forneceu o produto natural **5** (Esquema 11).

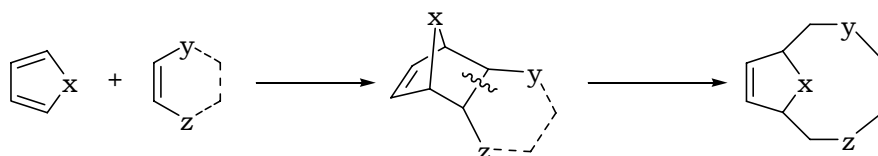
Esquema 11



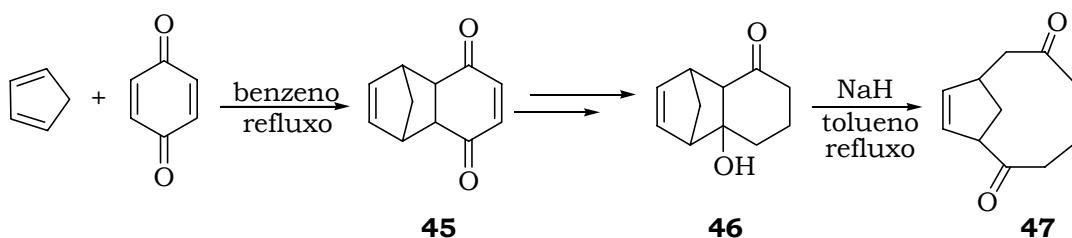
Pelos trabalhos já realizados em nosso grupo de pesquisa sabemos que é difícil manipular esses macroclicos,²³ principalmente devido a grande variedade de grupos funcionais presentes; além disso, esses compostos também são sensíveis a condições reacionais diversas e a temperaturas elevadas.

A evidente complexidade da estrutura dos furanoeliangolidos deixa claro que um domínio dos métodos sintéticos para a preparação desses materiais é um objetivo ainda muito distante. Grande volume de trabalho deve ainda ser realizado para que essas estruturas possam ser sintetizadas com facilidade e segurança.

Em nosso grupo dispusemo-nos desde alguns anos, a investigar com certa profundidade as possibilidades de preparar a estrutura biciclo[6.2.1]undecano através da reação de Diels-Alder, seguida de fragmentação da ligação entre os anéis formados (Esquema 12).

Esquema 12

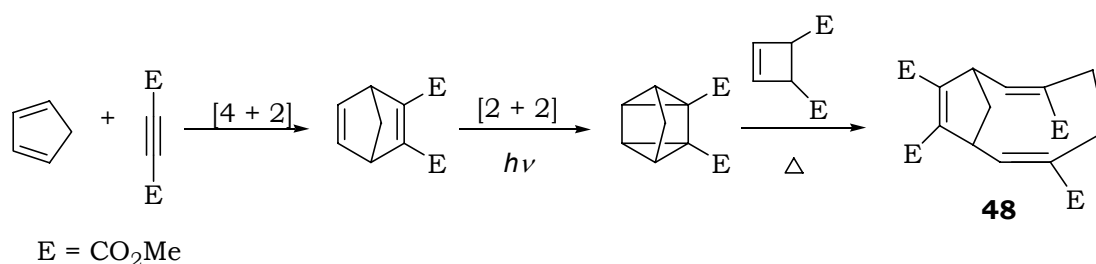
A primeira síntese do anel biciclo[6.2.1]undecano, realizada em nosso laboratório por Beatriz *et al.*,²⁴ está descrita na Esquema 13. A etapa inicial desta síntese foi a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 1,4-benzoquinona, dando origem ao aduto **45**. O ponto-chave desta estratégia foi a preparação do composto **46**, o qual possui uma estrutura apropriada para sofrer uma reação de retro-aldol, com conseqüente fragmentação da ligação central entre os anéis. De fato, o tratamento de **46** com hidreto de sódio possibilitou a fragmentação desejada, fornecendo a estrutura **47**.

Esquema 13

A preparação do anel biciclo[6.2.1]undecano também foi realizada em nosso laboratório utilizando outras reações de cicloadições, como [2 + 2] e [6 + 4].

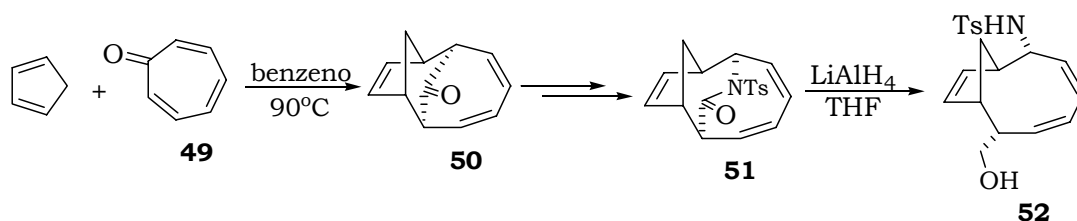
O macrociclo **48**, por exemplo, foi obtido a partir de uma série de cicloadições, seguida de um rearranjo térmico de dois ciclobutanos fundidos entre si,²⁵ conforme mostrado no Esquema 14.

Esquema 14



Uma outra estratégia estudada foi baseada na cicloadição [6 + 4] entre ciclopentadieno e tropona (**49**) (Esquema 15), que resultou na formação do policiclo **50**, o qual foi transformado no composto **51** após várias etapas.²⁶ A redução de **51** em uma solução de hidreto de lítio e alumínio em tetraidrofurano forneceu o biciclo **52** desejado.

Esquema 15



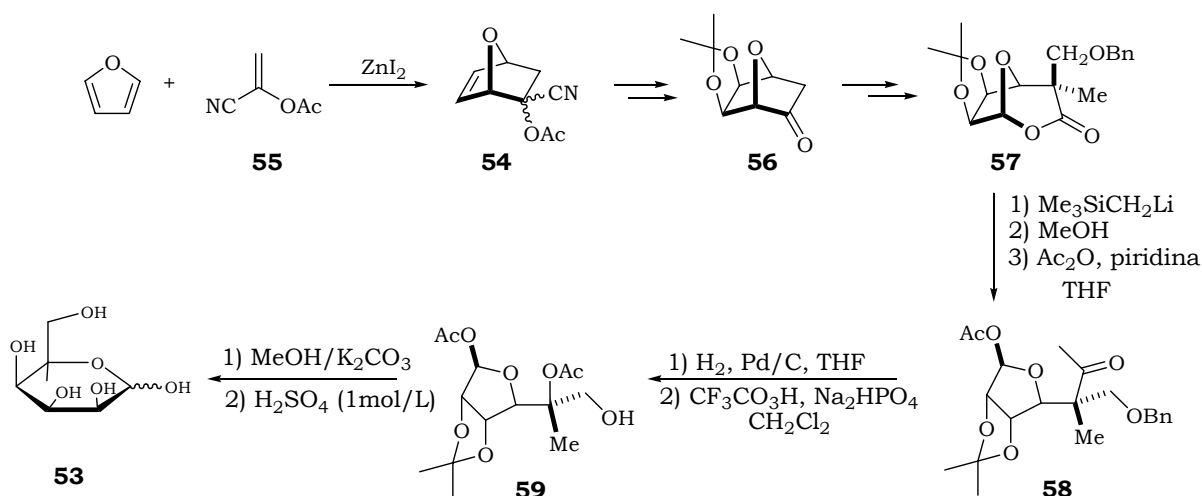
Para a preparação do anel biciclo[6.2.1]undecano foi usado o ciclopentadieno como dieno na reação de Diels-Alder. No entanto, para a síntese do anel 11-oxabiciclo[6.2.1]undecano é necessário usar derivados de furano.

A cicloadição [4+2] usando furano como dieno é uma reação clássica na Química Orgânica, sendo a primeira reação estudada por Diels e Alder há quase oitenta anos atrás.²⁷ Através desses anos, vários outros estudos foram realizados com derivados desse composto heterocíclico aromático, onde se observou que, em geral, furanos sofrem cicloadição [4+2] com uma grande variedade de dienófilos, como alcenos, alcinos e alenos.²⁸

Entretanto, muitos pesquisadores observaram que nestas reações ocorrem uma distinta diferença no que se diz respeito a rendimento, tempo reacional, condição reacional e estereosseletividade, dependendo da substituição do anel furânico e da natureza do dienófilo.²⁹

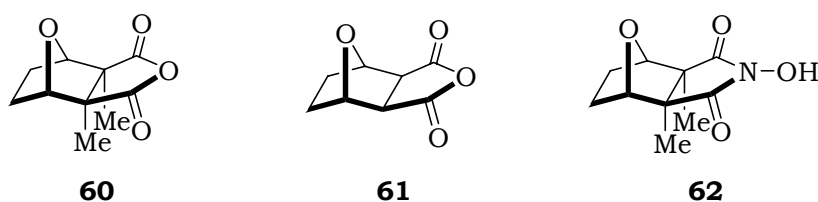
A reação de Diels-Alder usando furano como dieno, inicialmente, dá origem a um composto que apresenta o sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, o qual pode ser manipulado com impressionante seletividade, dependendo da condição reacional empregada, produzindo assim, uma grande variedade de intermediários sintéticos.³⁰ Um exemplo é a síntese da hexose (**53**), um açúcar preparado a partir do aduto de Diels-Alder (**54**), o qual foi obtido pela cicloadição entre furano e o etileno **55** (Esquema 16).³¹ O bicyclo **54** é chamado na literatura comumente de “naked sugar” e é usado como um “chiron” na síntese de vários outros açúcares.³²

Esquema 16



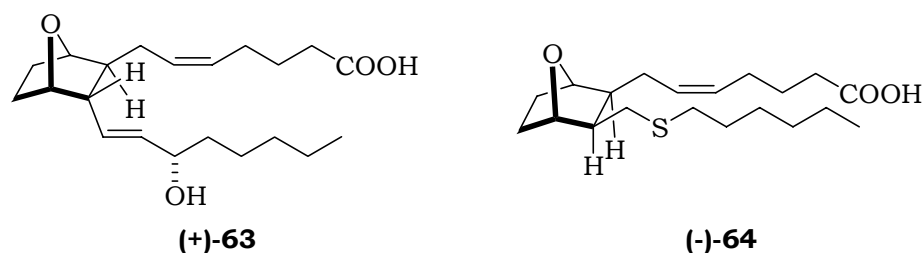
Derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano também são encontrados na natureza, e alguns destes apresentam interessantes atividades biológicas, como por exemplo a catarindina (**60**) (Figura 4), que é um potente vesicante encontrado em várias espécies de besouros, e acredita-se também que essa substância seja afrodisíaca. Análogos dessa substância como os compostos **61** e **62**, têm apresentado diversas atividades biológicas, dentre elas, atividade antitumoral.^{30,33}

Figura 4



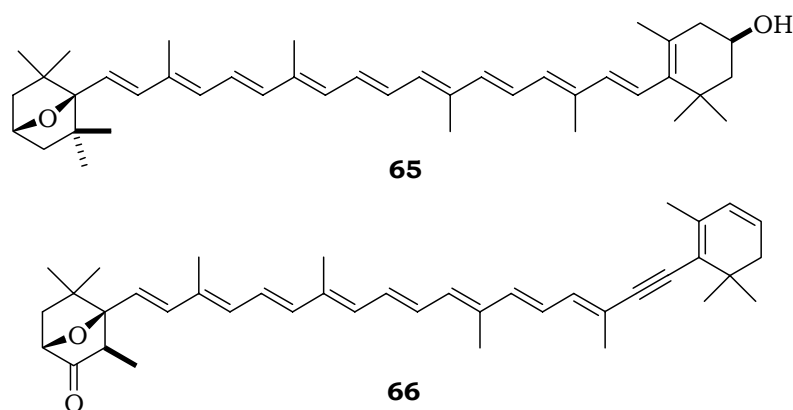
Outro grupo de produtos naturais importantes, que apresentam o sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano na sua estrutura, são os análogos de prostaglandina (+)-**63** e (-)-**64** (Figura 5), os quais têm apresentado importante atividade anticoagulante.³¹

Figura 5



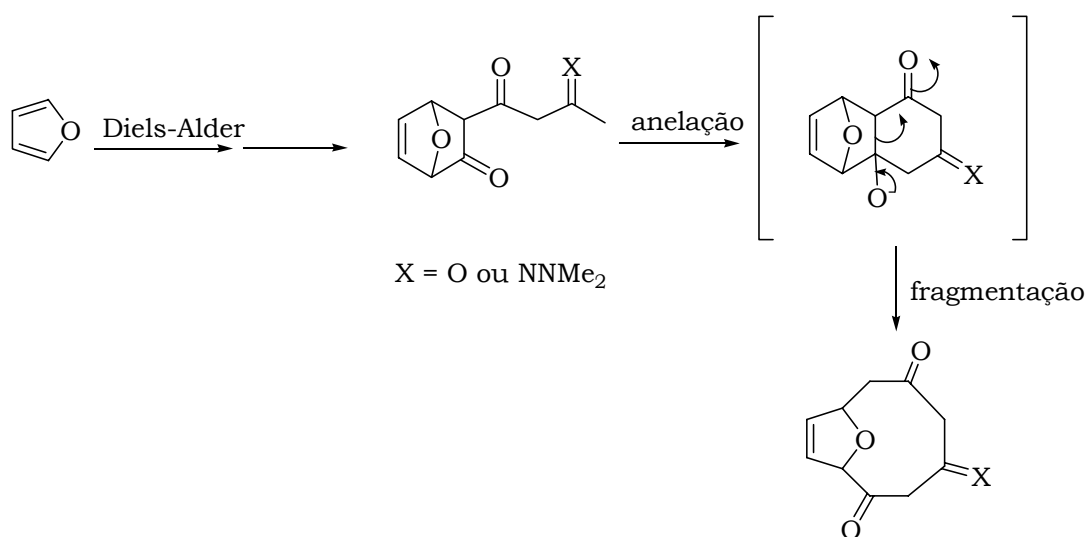
Esse sistema também está presente numa série de mono, sesqui, di e triterpenóides naturais. Além de ser o grupo final, por exemplo, da cucurbitaxantina A (**65**) e da eutreptielanona (**66**) (Figura 6), que são carotenóides extraídos da páprica vermelha (*Capsium annum*) e da alga *Eutreptiella gymnatica*, respectivamente.³⁰

Figura 6



Dentro desse contexto, resolvemos investigar a possibilidade de preparar a estrutura 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano a partir de uma seqüência de reações que envolvem basicamente uma reação de Diels-Alder, usando derivados de furano como dieno, seguida por uma reação de anelação e fragmentação, conforme apresentado de maneira resumida no Esquema 17.

Esquema 17



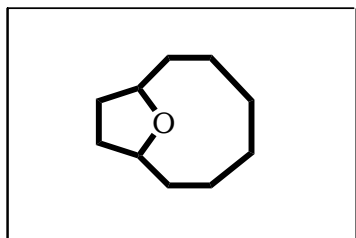
Além disso, no decorrer do trabalho, poderíamos realizar a síntese de diferentes derivados do sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, que podem ser utilizados como material de partida para a síntese de diversos produtos naturais.³⁰

2 – OBJETIVO

2 – OBJETIVO

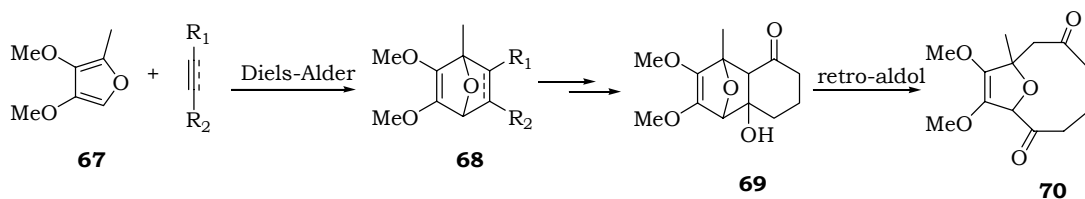
Este trabalho tem como objetivo o estudo de uma nova metodologia sintética para a obtenção do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano (Figura 7), a partir da reação de Diels-Alder com derivados de furano.

Figura 7



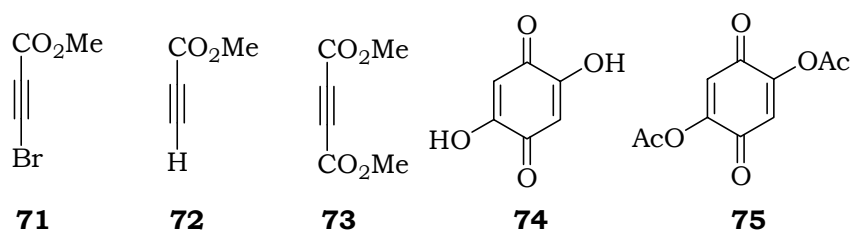
A abordagem que nos propúnhamos experimentar envolveria a formação de um composto bicíclico através da reação de Diels-Alder, seguida de formação de um novo hexanel por ciclização e, finalmente, ruptura de uma ligação central para formação do sistema macrocíclico (Esquema 18).

Esquema 18



Entre os vários dienófilos que pretendíamos estudar, alguns estão representados a seguir (Figura 8).

Figura 8



3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nossa abordagem sintética, conforme mostrada no Esquema 18, tem como etapa inicial uma reação de Diels-Alder, usando o 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) como dieno.

A propensão dos furanos para sofrerem reações de cicloadição [4+2] com diferentes sistemas π é bem conhecida e tem atraído a atenção de vários grupos de pesquisa.²⁸ É conhecido que essa classe de compostos apresenta uma grande diferença de reatividade, dependendo da natureza dos substituintes presente em sua estrutura, isto é, a presença de substituintes doadores de elétrons deixam o anel furânico mais reativo, e substituintes retiradores de elétrons deixam o anel furânico menos reativo.

Como podemos observar, o furano **67** apresenta em sua estrutura três substituintes doadores de elétrons, os quais devem ativar esse sistema o suficiente para facilitar a reação de Diels-Alder. Além disso, as metoxilas vinílicas são grupos apropriados para serem transformados, futuramente, no sistema furanona presente nos furanoeliangolidos naturais.

Devido à variedade de dienófilos possíveis, resolvemos utilizar primeiramente o bromopropilato de metila (**71**), que é um dienófilo suficientemente ativado pelos grupos $-Br$ e $-COOMe$ e apresenta boa reatividade com furanos.^{34,35}

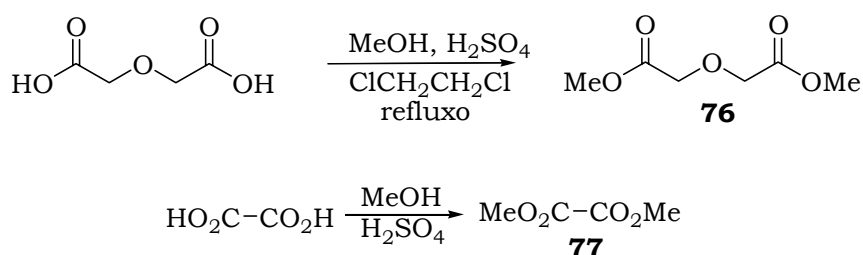
Entretanto, como esses compostos não são disponíveis comercialmente foi necessário sintetizá-los, conforme metodologia relatada na literatura.^{35,36}

3.1 – PREPARAÇÃO DOS MATERIAS DE PARTIDA

3.1.1 – Preparação do 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67)

Para a obtenção do 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**), foi realizada inicialmente a esterificação do ácido diglicólico³⁷ em ácido sulfúrico, metanol e dicloroetano. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 18 horas, obtendo-se o diglicolato de metila (**76**) com rendimento de 72%. Em seguida foi realizada a esterificação do ácido oxálico,³⁸ também em ácido sulfúrico e metanol, onde a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, e depois foi armazenada na geladeira por 24 horas. Após várias recristalizações o oxalato de metila (**77**) foi obtido com rendimento de 50% (Esquema 19).

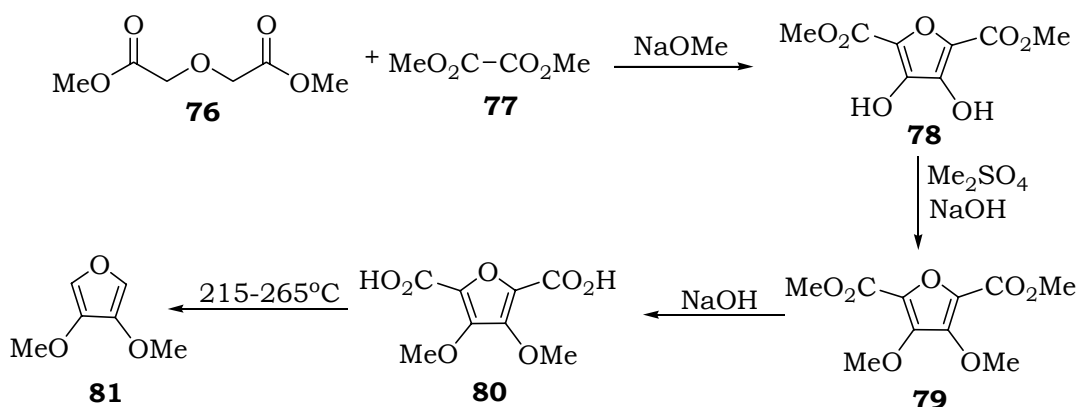
Esquema 19



A próxima etapa foi a reação de condensação entre o diglicolato de metila (**76**) e o oxalato de metila (**77**) (Esquema 20),³⁶ utilizando solução metanólica de metóxido de sódio como base. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 4 horas e em seguida foi armazenada por 7 dias à temperatura ambiente. Após esse período, o composto **78** foi obtido com rendimento de 76%.

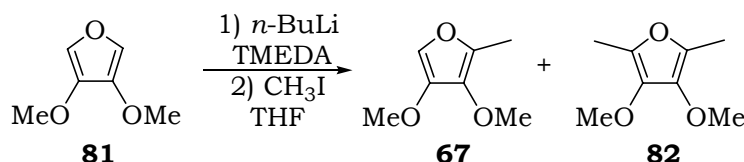
Em seguida, os grupos OH do composto **78** foram convertidos em grupos metoxila pela reação com sulfato de dimetila em solução aquosa de hidróxido de sódio (Esquema 20). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 18 horas à temperatura ambiente, obtendo-se o composto **79** com rendimento de 72%.

Esquema 20



O grupo éster do composto **79** foi hidrolisado para ácido pela reação com solução aquosa de hidróxido de sódio. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 5 horas, obtendo-se o ácido **80** com 99% de rendimento. A reação de descarboxilação do ácido **80** foi realizada à temperatura de 215-265 °C, a qual forneceu o 3,4-dimetoxifurano (**81**) com 76% de rendimento.

Esquema 21



Na literatura³⁹ está descrita a síntese do 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) a partir do 3,4-dimetoxifurano nas seguintes condições reacionais: 3,5 equivalentes de *n*-BuLi e 2 equivalentes de TMEDA em THF. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas, com elevação da temperatura de -50 °C até 0 °C. Em seguida foram adicionados 4 equivalentes de iodeto de metila e a temperatura foi elevada até a temperatura ambiente, permanecendo mais 2 horas sob agitação. Após esse período, a temperatura foi novamente elevada até refluxo e mantida sob agitação por um período adicional de 2 horas. A mistura reacional foi extraída e o produto bruto destilado, fornecendo uma mistura do material de partida (**81**) e produtos **67** e **82**, na proporção 1:10:2, os quais foram purificados por cromatografia gasosa preparativa.

Inicialmente, como não tínhamos à disposição o agente complexante TMEDA, realizamos a reação como descrita na literatura, mas com algumas modificações, tais como: sem adição de TMEDA, deixando sob agitação à temperatura ambiente ao invés de refluxo após adição do iodeto de metila, e a purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel.

A reação foi acompanhada por ccd, onde foi constatado que após 6 horas sob agitação à temperatura ambiente todo o material de partida havia sido consumido. A mistura reacional foi então extraída e armazenada na geladeira sem solvente até o outro dia, para purificação. Após esse período, constatamos que a cor do material obtido, que antes era levemente amarela, havia se tornado extremamente escura. Por análise de ccd verificamos que ainda havia o produto formado na reação, mas também vários outros subprodutos, que poderiam ser de decomposição e/ou polimerização.

A purificação por cromatografia em coluna foi realizada e após análise de RMN ¹H foi constatado a presença da mistura dos produtos **67** e **82** na proporção 2:1. A mistura foi obtida em rendimento de 10%.

A reação foi então repetida nas mesmas condições, mas agora mantendo a mistura reacional sob agitação até o dia seguinte. A reação foi extraída e o produto bruto obtido foi analisado por RMN ¹H, onde foi constatado que havia formado uma mistura dos produtos **67** e **82** na mesma proporção obtida anteriormente. No entanto, após purificação por cromatografia em coluna, foi obtida a mistura dos furanos em 80% de rendimento. Novamente os furanos foram armazenados sem solvente no freezer por algumas horas e constatamos que todo o produto havia se decomposto.

Uma observação feita durante esses experimentos foi de que quando os furanos **67** e **82** ficam dissolvidos em algum solvente orgânico, eles não se decompõem tão rapidamente como ocorre na ausência de solvente, podendo ser estocados durante 2 ou 3 dias.

Outro fato verificado foi que a purificação por cromatografia em coluna não é eficiente para completa separação dos dois furanos. Por esse motivo, resolvemos realizar um estudo dessa reação de alquilação, variando algumas condições reacionais, a fim de se otimizar a obtenção do furano **67** monoalquilado.

Inicialmente, as variações realizadas foram em relação às condições reacionais (tempo e temperatura) e ao uso de TMEDA. Todas as reações foram realizadas em THF, mantendo constantes as seguintes condições: quantidade de *n*-BuLi (3,5 equivalentes), temperatura para formação do diânion (de -50 a 0 °C), quantidade de iodeto de metila (2,0 equivalentes) e tempo reacional após a adição de iodeto de metila (18 horas). As quantidades utilizadas de *n*-BuLi e de CH₃I foram as mesmas descritas na literatura³⁹ para a síntese desse composto. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para a preparação do composto **67**.

	TMEDA (equiv.)	Tempo reacional para formação do ânion (horas)	Temperatura após adição de CH ₃ I (°C)	Proporção 67:82
1	0	3,0	25	2:1
2	0	3,0	10	6:1
3	2,0	2,0	25	2,5:1
4	2,5	2,0	25	2:1
5	2,0	2,0	0	1:1
6	2,5	3,0	10	8:1

A partir desses resultados foi possível concluir que quando se mantém constante a quantidade de TMEDA e o tempo reacional o fator determinante para maior proporção de **67** é a temperatura após adição de CH₃I, (experimentos 1 e 2; 3 e 5). Entretanto, quando se mantém constante o tempo reacional e a temperatura de adição, a quantidade de TMEDA é o fator determinante (experimento 2 e 6). Os rendimentos obtidos nesta série de reações variaram de 75 a 89%.

Resolvemos, então, realizar uma outra série de reações para preparação do furano **67**, variando agora o número de equivalentes do *n*-BuLi, o tempo reacional para formação do ânion e a temperatura da mistura reacional após adição de CH₃I. As condições reacionais mantidas constantes foram: quantidade de TMEDA (2,5 equivalentes), tempo reacional para formação do ânion (3 horas), variação da temperatura durante a formação do ânion (-50 a 0 °C) e tempo reacional após adição do CH₃I (18 horas).

Tabela 2: Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para a preparação do furano **67**.

	<i>n</i> -BuLi (equiv.)	Temperatura após adição de CH ₃ I (°C)	Proporção 67:82	Rendimento (%)
1	3,0	10	6:1	66
2	2,0	10	5:1	52
3	1,0	10	5:1	30
4	3,0	25	2:1	75
5	2,0	25	2:1	40
6	1,0	25	1:1	22

Analisando esses resultados podemos verificar que diminuindo o número de equivalentes de *n*-BuLi, a proporção dos produtos **67:82** não varia muito, no entanto, o rendimento diminui consideravelmente. A variação da temperatura da mistura reacional de 10 para 25°C, após adição de CH₃I, fez com que a proporção do produto dialquilado (**82**) aumente em relação ao produto monoalquilado (**67**) desejado.

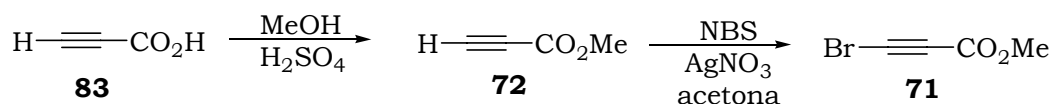
Após essa série de reações, podemos concluir que a melhor condição reacional encontrada para obtenção do furano **67** é: 3,5 equivalentes de *n*-BuLi, 2,5 equivalentes de TMEDA, variação da temperatura da mistura reacional para formação do ânion de -50 a 0 °C, tempo reacional para formação do ânion de 3 horas, 2,0 equivalentes de CH₃I e temperatura da mistura reação após adição de CH₃I de 10 °C. A reação foi repetida nestas condições e os furanos **67** e **82** foram obtidos na proporção de 8:1. A mistura foi obtida em rendimento de 95%

3.1.2 – Preparação do bromopropiolato de metila (71)

Para a obtenção do bromopropiolato de metila (**71**), foi realizada inicialmente a esterificação do ácido propiólico (**83**)³⁵ em solução metanólica de ácido sulfúrico, que foi mantida sob agitação por 48 horas à temperatura ambiente (Esquema 22). Após esse período a mistura reacional foi extraída, o solvente removido por destilação fracionada e o produto purificado por destilação com *short-path*, onde o propiolato de metila (**72**) foi obtido com rendimento de 50%. Verificamos que quando a reação permaneceu sob agitação por um período de 72 horas o rendimento aumentou para 77%.

O bromopropiolato de metila (**71**)³⁵ foi preparado a partir da reação do propiolato de metila (**72**) em acetona, com quantidade equimolar de NBS e usando nitrato de prata como catalisador (Esquema 22). Inicialmente foi realizado o procedimento idêntico ao descrito na literatura; no entanto, como a quantidade que estava sendo preparada era bem menor do que a descrita, não foi possível destilar o produto da mistura reacional.

Esquema 22



Por isso foi necessário fazer a filtração do sólido presente na mistura reacional ao invés de separá-lo por destilação. A acetona foi removida a 10 °C num rotaevaporador, e o resíduo foi purificado por destilação horizontal, obtendo o produto **71** com 82% de rendimento. Após análises de RMN ¹H foi constatada a presença de bromoacetona como contaminante, decorrente da reação da acetona com o NBS.

3.2 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE O 3,4-DIMETÓXI-2-METILFURANO (67) E BROMOPROPIOLATO DE METILA (71)

Não foi encontrado na literatura nenhum uso do 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) em reações orgânicas. Assim, além de todo desafio que envolve essa pesquisa, há também o de estudar o comportamento deste furano em reações de cicloadição [4+2].

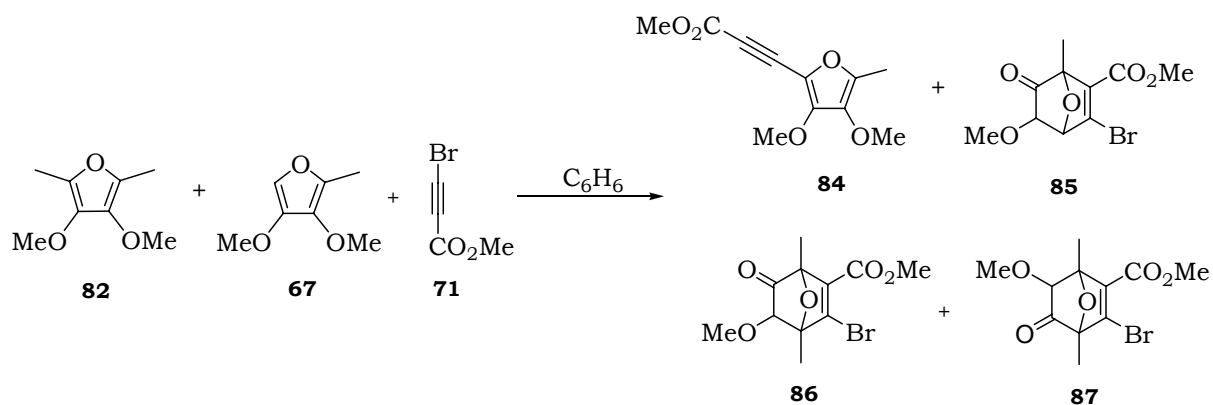
Como já pudemos observar durante a sua síntese, o furano **67** é muito reativo tornando-se instável quando em alta concentração, e necessitando de certos cuidados durante seu manuseio. Além disso, verificamos que ocorre também a formação de um subproduto dialquilado, durante sua preparação.

Devido à dificuldade de separação e a instabilidade dos furanos **67** e **82**, o estudo da reação de Diels-Alder foi realizada com a mistura dos mesmos.

Primeiramente, a reação de Diels-Alder entre a mistura dos furanos **67** e **82** e o acetileno **71** foi realizada com excesso de 10% do dienófilo em benzeno seco à temperatura ambiente. Após 10 minutos sob agitação, constatamos por ccd que todo furano havia sido consumido e vários produtos haviam sido formados. Análise de RMN ¹H do produto bruto não foi muito elucidativa, devido ao grande número de sinais presentes no espectro.

A purificação da mistura reacional foi realizada por cromatografia em coluna e foram separadas três frações principais. Após análise de RMN ¹H e ¹³C constatamos que duas frações se tratavam dos compostos **84** e **85**. A terceira fração, no entanto, concluímos ser os compostos **86** e **87**, correspondente do composto **85** oriundos do furano **82**. Esses compostos foram obtidos com rendimentos de 2% (**84**), 42% (**85**) e 36% (da mistura de **86** e **87**) (Esquema 23).

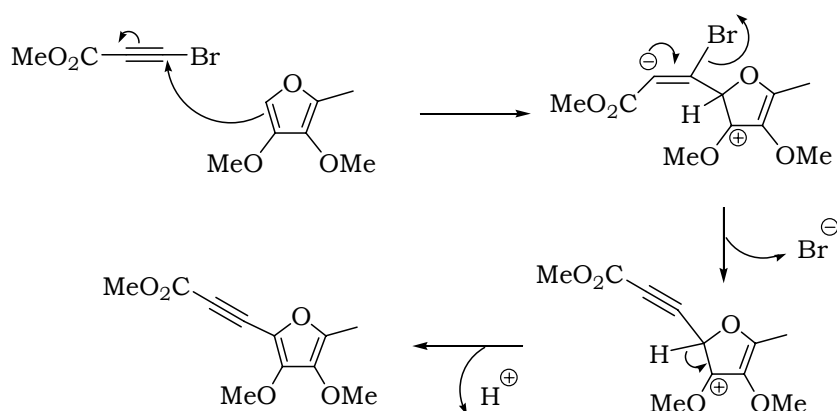
Esquema 23



Como a reação havia se processado muito rapidamente à temperatura ambiente, decidimos repeti-la diminuindo a temperatura para $0^\circ C$. Neste caso foi necessário trocar o solvente da reação, uma vez que o benzeno a essa temperatura não seria adequado. A reação foi realizada em THF e após 1 hora de reação constatamos que todo material de partida havia sido consumido, ocorrendo a formação dos mesmos produtos da reação anterior, no entanto, com rendimentos inferiores.

O composto **84** é um produto obtido através da reação de adição conjugada (nucleofílica) do anel furano ao bromopropiolato de metila (**71**), conforme mecanismo indicado no esquema 24.

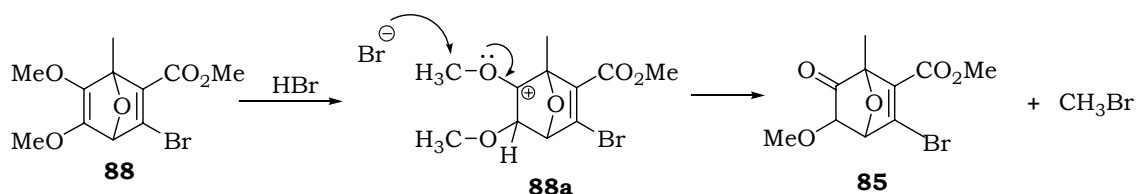
Esquema 24



Em nenhuma das reações realizadas foi observado a presença do aduto **88** esperado. Indicando assim que as metoxilas vinílicas presentes neste aduto são muito sensíveis à presença de ácido. E como podemos

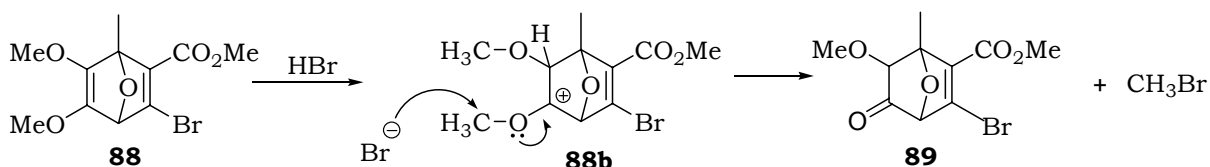
observar, durante a formação do composto **84** ocorre a liberação de HBr. Com isso, o meio reacional torna-se ácido o suficiente para ocorrer a hidrólise das metoxilas e dar origem ao composto **85** (Esquema 25).

Esquema 25



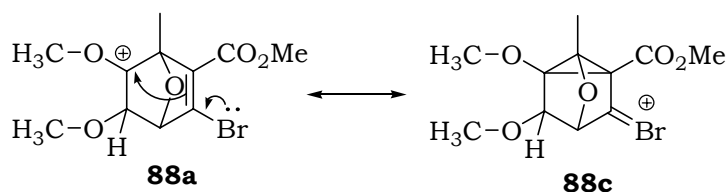
Era de se esperar que a protonação da dupla ligação também pudesse ocorrer no outro carbono da dupla, dando origem ao composto **89** (Esquema 26). Contudo, após inúmeras tentativas não foi possível isolar da mistura reacional, o composto **89**, e nem observar a sua formação por análise de RMN ^1H do produto bruto da reação.

Esquema 26



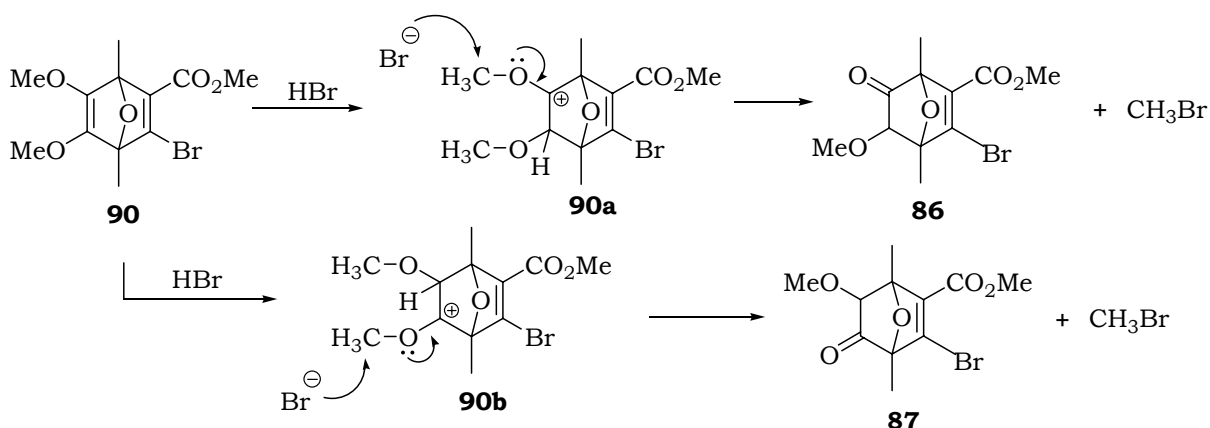
Quando comparamos os carbocátions **88a** e **88b** podemos observar que **88a** pode ser mais bem estabilizado, pois além dos efeitos mesoméricos, há a estabilização conferida pela formação de um íon não clássico **88c** (Esquema 27). Como conseqüência, temos a formação somente do composto **85**.

Esquema 27



O aduto **90**, proveniente da reação de Diels-Alder entre o furano **82** e o bromopropiolato de metila (**71**), também sofre reação de hidrólise nas metoxilas vinílicas, dando origem aos compostos **86** e **87** (Esquema 28).

Esquema 28



Estes compostos foram obtidos na forma de mistura de difícil separação, as análises de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas com a mistura dos mesmos, onde foi possível observar que os compostos **86** e **87** estão em proporções diferentes (3:1). No entanto, através dos valores dos deslocamentos químicos não foi possível concluir qual dos compostos foi obtido em maior proporção. Pela possível estabilidade do carbocátion **90a**, análogo ao carbocátion **88a**, acreditamos que o composto **86** esteja em maior proporção.

A reação de Diels-Alder foi repetida em benzeno e à temperatura ambiente, sendo o produto bruto analisado por RMN ¹H, em benzeno deuterado, devido a seu caráter neutro. Esta análise não foi muito elucidativa, mas foi possível verificar uma peculiar diferença, quando comparado com a análise realizada em clorofórmio deuterado.

3.2.1 – Estudo da reação de Diels-Alder por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Como a reação de Diels-Alder entre o furano **67** e o acetileno **71** é consideravelmente rápida, resolvemos fazer um estudo dessa reação dentro do tubo de ressonância e acompanhar o seu andamento por espectros de RMN ^1H obtidos ao longo do tempo. Assim, tentamos acompanhar o processo da reação de Diels-Alder e verificar a formação dos produtos **84**, **85**, **86** e **87**.

Inicialmente o experimento foi realizado tendo como solvente CDCl_3 . Os espectros de hidrogênios foram obtidos com 1 scan à temperatura de 24 °C, sendo o primeiro espectro obtido o mais rápido possível (aproximadamente 3 minutos após a mistura dos reagentes), o segundo espectro foi obtido após 1 minuto, o terceiro após 2 minutos, o quarto após 4 minutos, e assim por diante. Esse experimento foi realizado com a mistura dos furanos **67** e **82** na proporção de 1:1.

Como os valores de deslocamento químico, em CDCl_3 , dos reagentes e dos produtos eram conhecidos, foi possível obter os valores das integrais dos sinais de interesse em todos os espectros obtidos. As integrais foram obtidas em relação ao sinal do solvente (o pequeno sinal correspondente ao solvente não deuterado, CHCl_3), pois este fica constante durante todo o experimento.

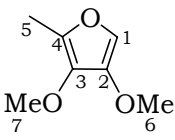
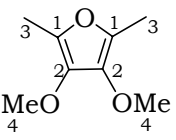
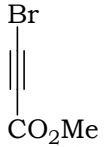
Os valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos reagentes estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos reagentes ao longo do tempo.

Tempo	H-1	H-6	H-5	H-3	H-1
(seg)	(6,81 ppm)	(3,71 ppm)	(2,18 ppm)	(2,16 ppm)	(3,79 ppm)
0	2,56	8,39	8,89	16,96	51,90
44	2,52	8,65	8,67	16,18	51,59
136	2,19	7,32	7,80	15,05	47,00
290	1,97	6,34	7,32	13,41	43,27
563	1,77	5,84	6,80	12,35	41,37
1047	1,50	5,54	5,81	11,14	39,13
2064	1,16	4,54	4,73	8,88	35,37
4156	0,62	2,32	3,14	5,84	29,83
6107	0,40	1,83	2,50	4,11	26,68
8059	0,26	1,17	1,91	3,02	24,94
72000	0,00	0,52	0,81	0,54	19,42

A partir dos valores das integrais, foi possível obter os valores da variação de concentração relativa dos reagentes, os quais estão mostrados na Tabela 4.

Tabela 4: Valores da variação da concentração relativa dos reagentes ao longo do tempo.

Tempo (seg)	 67	 82	 71
0	0,00	0,00	0,00
44	-0,04	-0,03	-0,23
136	-0,37	-0,32	-1,63
290	-0,59	-0,59	-2,88
563	-0,79	-0,77	-3,51
1047	-1,06	-0,97	-4,26
2064	-1,40	-1,35	-5,51
4156	-1,94	-1,85	-7,36
6107	-2,16	-2,14	-8,41
8059	-2,30	-2,32	-8,99
72000	-2,56	-2,74	-10,83

Com esses valores foi traçado o respectivo Gráfico da variação da concentração versus tempo da reação, podendo assim acompanhar o consumo dos reagentes (Gráfico 1 e 2).

Gráfico 1: Variação da concentração relativa dos reagentes ao longo do tempo

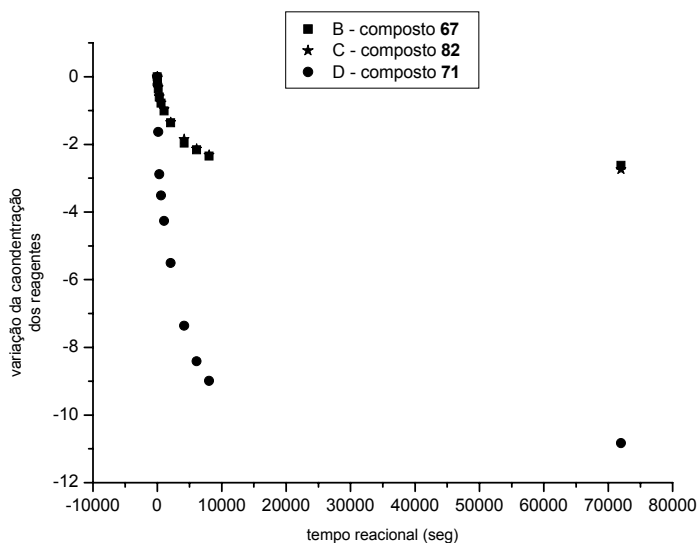
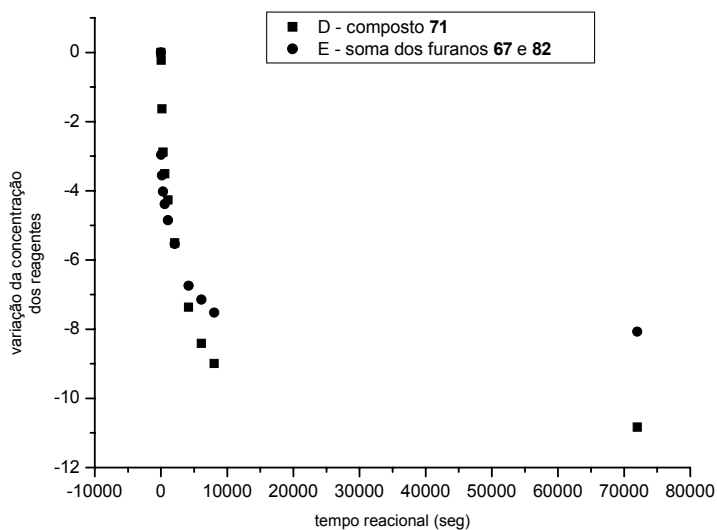


Gráfico 2: Variação da concentração relativa dos reagentes ao longo do tempo (soma dos furanos)



Sabendo-se que a proporção dos furanos **67** e **82** é de 1:1 na mistura reacional, e analisando o Gráfico 1, observamos que os furanos estão sendo consumidos com a mesma velocidade durante o experimento. No entanto, no Gráfico 2 podemos observar que inicialmente, o composto **71** está sendo consumido com a mesma velocidade de consumo dos dois

furanos, indicando que este reagente está sendo consumido somente na reação de Diels-Alder. Porém, observamos que nos últimos pontos do Gráfico o composto **71** é consumido numa proporção maior do que a soma das concentrações dos furanos, com isso podemos concluir que ele deve estar sofrendo alguma outra reação paralela ainda não conhecida.

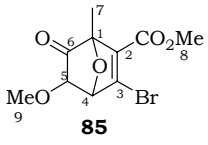
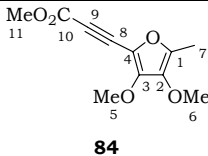
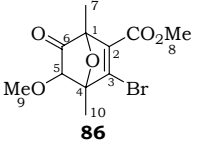
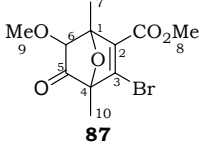
Os valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos produtos da reação de Diels-Alder (Esquema 23) estão mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos produtos formados ao longo do tempo.

Tempo (seg)	H-7 1,67(ppm)	H-7 2,22 (ppm)	H-7 1,64 (ppm)	H-7 1,53 (ppm)
0	0,07	0,16	0,14	0,13
44	0,08	0,21	0,18	0,14
136	0,10	0,24	0,20	0,14
290	0,12	0,49	0,27	0,15
563	0,14	0,56	0,34	0,15
1047	0,17	0,67	0,60	0,23
2064	0,37	0,97	0,96	0,33
4156	0,67	0,99	1,45	0,48
6107	0,91	1,02	1,71	0,61
8059	1,07	1,01	2,02	0,64
72000	2,54	1,03	2,78	0,94

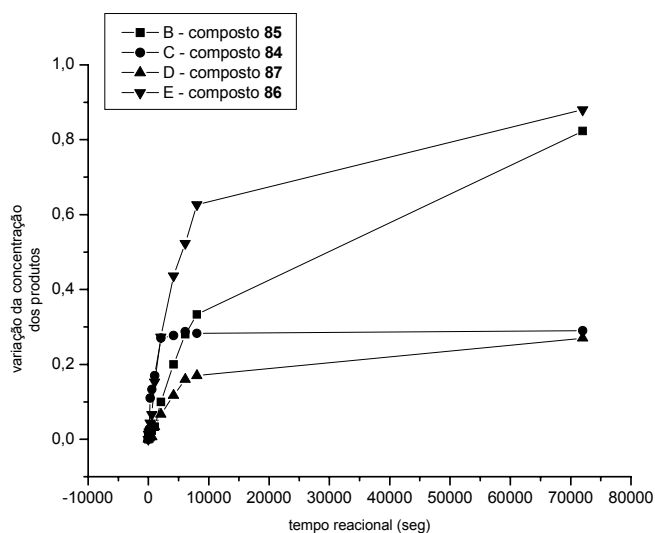
A partir dos valores das integrais, foram obtidos os valores de variação de concentração relativa dos produtos da reação de Diels-Alder (Tabela 6).

Tabela 6: Valores da variação da concentração relativa dos produtos formados ao longo do tempo.

Tempo (seg)				
0	0,00	0,00	0,00	0,00
44	0,00	0,02	0,01	0,00
136	0,01	0,03	0,02	0,00
290	0,02	0,11	0,04	0,01
563	0,02	0,13	0,07	0,01
1047	0,03	0,17	0,15	0,03
2064	0,10	0,27	0,27	0,07
4156	0,20	0,28	0,44	0,12
6107	0,28	0,29	0,52	0,16
8059	0,33	0,28	0,63	0,17
72000	0,82	0,29	0,88	0,27

A partir desses valores foi obtido o Gráfico da variação da concentração dos produtos versus tempo da reação (Gráfico 3), podendo assim acompanhar a formação de cada produto.

Gráfico 3: Variação da concentração dos produtos formados ao longo do tempo



No Gráfico 3 podemos observar no último ponto que os compostos **85** e **86** são formados, praticamente, na mesma concentração no final da reação, mas não com a mesma velocidade, o mesmo acontecendo também com os compostos **84** e **87**. Esta afirmação só pôde ser feita porque os furanos **67** e **82** estão na proporção 1:1 no início da reação.

Nos espectros obtidos não se observou nenhum sinal que poderia caracterizar a presença dos adutos **88** e **90**, assim, podemos concluir que a reação desses adutos com ácido para formação dos compostos **84**, **85**, **86** e **87** é praticamente instantânea e simultânea.

Após esses resultados resolvemos fazer novamente esse experimento nas mesmas condições, mas usando como solvente C_6D_6 , devido a seu caráter neutro.

Para isso foi necessário obter os espectros de RMN 1H dos materiais de partida **67**, **82**, e **71** e dos compostos **84**, **85**, **86** e **87** em C_6D_6 para podermos determinar com precisão os seus valores de deslocamentos.

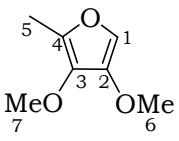
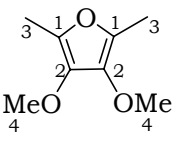
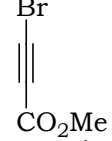
O experimento em C_6D_6 foi realizado com a mistura dos furanos **67** e **82** na proporção de 5:1.

Após a realização desse experimento, foi possível observar a formação de um novo composto, o qual é o produto principal da reação. Analisando os valores de deslocamento químico constatamos que esse composto era o aduto **88**, no entanto, observamos também a formação dos compostos **84** e **85** em quantidades menores.

Como o furano **82** estava em baixa concentração, não foi possível analisar a formação dos seus produtos **86** e **87**, pois seus sinais estavam numa região do espectro onde há vários sinais sobrepostos.

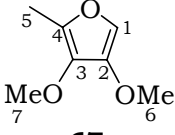
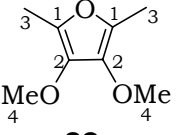
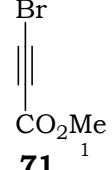
O tratamento dos dados foi realizado da mesma maneira que o experimento anterior. Na Tabela 7 estão descritos os valores das integrais relativas obtidos dos reagentes.

Tabela 7: Valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos reagentes ao longo do tempo.

				
Tempo	H-1	H-7	H-4	H-1
(seg)	(6,79 ppm)	(3,77 ppm)	(3,70 ppm)	(3,30 ppm)
0	48,31	162,73	58,84	245,63
51	46,36	159,97	58,31	239,97
142	40,48	137,81	51,19	209,74
294	33,84	113,65	42,92	174,27
565	29,21	98,56	37,68	154,20
1076	25,35	85,73	33,33	139,73
2067	21,20	71,61	30,08	129,68
4019	15,54	53,32	23,78	115,04
5971	11,91	41,71	20,41	105,13
7893	9,41	33,78	18,51	100,41
9847	7,49	27,40	16,32	36,46
64638	0,07	3,57	6,50	35,05

A partir dos valores das integrais, foi possível obter os valores de variação de concentração relativa dos reagentes, mostrado na Tabela 8.

Tabela 8: Valores da variação da concentração relativa dos reagentes ao longo do tempo.

Tempo (seg)	 67	 82	 71
0	0,00	0,00	0,00
51	-1,43	-0,09	-1,89
142	-8,07	-1,28	-11,97
294	-15,41	-2,66	-23,79
565	-20,24	-3,53	-30,48
1076	-24,31	-4,26	-35,30
2067	-28,74	-4,80	-38,65
4019	-34,62	-5,85	-43,53
5971	-38,37	-6,41	-46,84
7893	-40,94	-6,73	-48,41
9847	-42,96	-7,09	-69,73
64638	-50,65	-8,73	-70,20

Com esses valores foi construído o respectivo Gráfico da variação da concentração dos reagentes versus tempo da reação.

Gráfico 4: Variação da concentração dos reagentes ao longo do tempo.

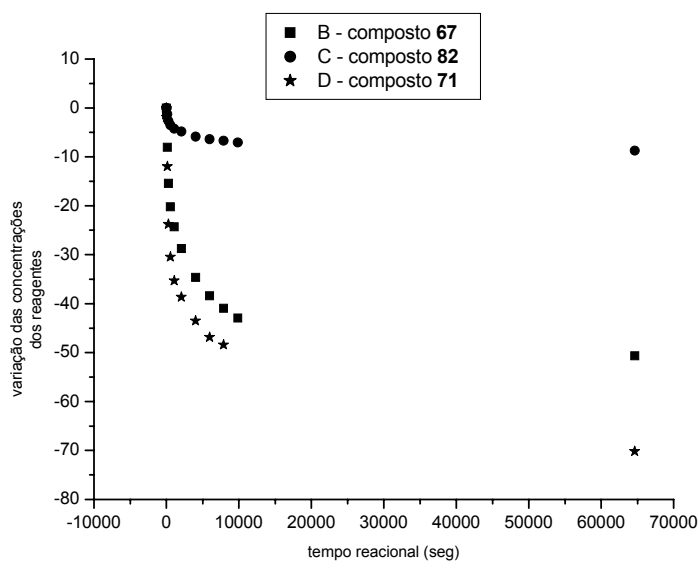
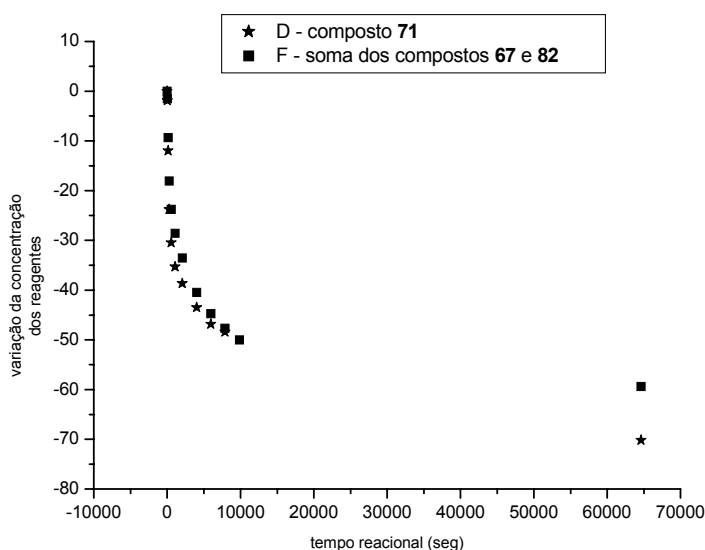


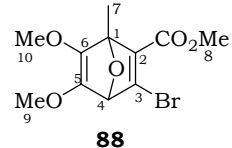
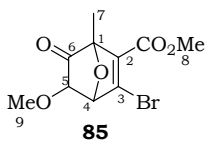
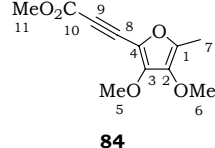
Gráfico 5: Variação da concentração dos reagentes ao longo do tempo (soma dos furanos).



Analisando o Gráfico 4 observamos que os furanos **67** e **82** estão sendo consumidos com velocidades diferentes durante o experimento, isso porque eles não estão na mesma proporção como anteriormente. No Gráfico 5 podemos observar o mesmo efeito ocorrido no Gráfico 2, isto é, que no início da reação o composto **71** está reagindo na mesma velocidade que a soma das concentrações dos dois furanos, e após um certo tempo ele é consumido numa proporção maior do que a soma das concentrações dos furanos. No entanto, no Gráfico 5 a diferença mais acentuada entre as concentrações ocorre somente no último ponto.

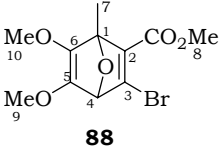
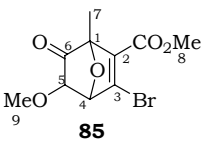
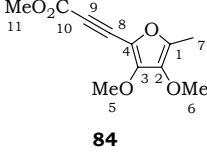
Os valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos produtos da reação de Diels-Alder estão mostrados na Tabela 9

Tabela 9: Valores das integrais relativas obtidos para os respectivos valores de deslocamento químico dos produtos formados ao longo do tempo.

Tempo (seg)	 88		 85		 84	
	H-8 (3,65ppm)	H-7 (2,07ppm)	H-5 (4,48ppm)	H-8 (3,11ppm)	H-11 (3,84 ppm)	H-7 (1,93ppm)
0	6,10	3,73	0,38	2,24	3,28	1,82
51	7,38	5,21	0,30	2,42	3,56	2,33
142	7,69	6,11	0,45	3,86	3,69	2,76
294	8,62	7,31	0,85	3,32	4,22	2,76
565	10,88	8,89	1,08	3,79	4,91	3,97
1076	14,11	12,37	1,51	6,22	6,47	5,26
2067	21,00	19,36	2,35	7,95	8,76	8,44
4019	29,43	28,3	3,48	11,89	13,15	12,21
5971	34,01	32,69	4,07	14,22	15,33	15,35
7893	37,33	35,91	4,67	16,56	17,34	16,98
9847	39,04	37,65	5,02	17,17	18,55	18,40
64638	37,07	36,29	6,74	23,10	23,98	23,91

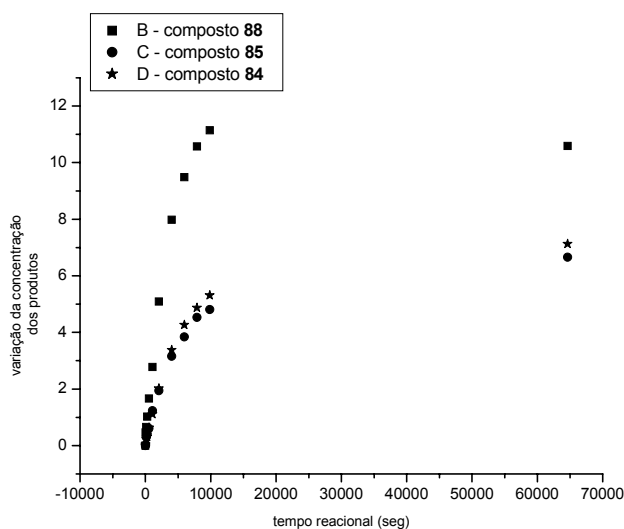
A partir dos valores das integrais foram obtidos os valores de variação de concentração relativa dos produtos da reação de Diels-Alder (Tabela 10).

Tabela 10: Valores da variação da concentração relativa dos produtos formados ao longo do tempo.

Tempo (seg)	 88	 85	 84
0	0,00	0,00	0,00
51	0,46	0,01	0,04
142	0,66	0,30	0,23
294	1,02	0,41	0,31
565	1,66	0,61	0,63
1076	2,78	1,23	1,11
2067	5,09	1,94	2,02
4019	7,98	3,16	3,38
5971	9,48	3,84	4,26
7893	10,57	4,53	4,87
9847	11,14	4,81	5,31
64638	10,59	6,66	7,13

A partir desses valores foi obtido o Gráfico da variação da concentração dos produtos versus tempo da reação (Gráfico 6), onde foi possível acompanhar a formação de cada produto.

Gráfico 6: Variação da concentração relativa dos produtos formados ao longo do tempo.



Pelo Gráfico 6 podemos observar que os compostos **84** e **85** são formados praticamente na mesma concentração. Podemos observar também, que o produto principal formado é o composto **88**. Um resultado interessante desse Gráfico é a constatação da formação do composto **85** a partir do composto **88**, pela reação com o ácido (HBr) liberado na reação de adição conjugada (composto **84**).

No experimento anterior, devido à acidez do solvente usado (CDCl_3) e ao HBr liberado, o meio reacional tornou-se fortemente ácido e por isso não foi possível observar a formação do aduto **88**, mas apenas o composto **85**, já hidrolisado.

No entanto, neste experimento realizado em solvente neutro (C_6D_6) a acidez do meio reacional é proveniente exclusivamente do ácido (HBr) liberado na reação de adição, pois, pelo gráfico 6, podemos observar que o composto **85** é formado em quantidade equimolar ao composto **84**. Assim, baixo rendimento (2%) obtido após purificação do composto **84** em coluna, provavelmente se deve ao fato deste composto ser instável em meio ácido e se decompor.

Após a realização desses dois experimentos, podemos concluir que a reação sofrida pelo aduto **88**, para dar origem ao composto **85** é rápida e fortemente catalisada pela acidez do meio reacional, não sendo possível observar o aduto no experimento realizado em CDCl_3 . No entanto, no experimento realizado em C_6D_6 , conseguimos observar nos espectros de RMN ^1H a formação do aduto **88** como produto principal da reação. Além disso, pela formação simultânea dos compostos **85** e **84**, pudemos confirmar que a reação de hidrólise sofrida pelas metoxilas vinílicas do aduto **88** ocorre devido à presença de HBr (liberado na reação de adição conjugada) no meio reacional.

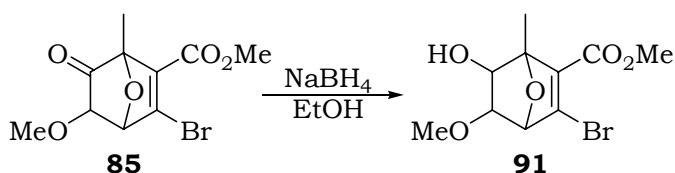
3.3 – TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DO COMPOSTO 85

Como não esperávamos obter o composto **85**, mas sim o aduto **88**, resolvemos fazer algumas transformações no composto obtido para dar continuidade à rota sintética.

A principal modificação que deveria ser feita no composto **85** seria a transformação da carbonila da cetona num grupo funcional estável à diferentes condições reacionais. Entendemos que a melhor opção seria reduzir a cetona a álcool e em seguida transformá-lo num éter benzílico, o qual esperamos que não sofresse nenhuma reação indesejável ao longo da rota.

A redução da cetona do composto **85** foi realizada com boroidreto de sódio⁴⁰ em etanol, à temperatura ambiente, onde se obteve o composto **91** com 75% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27

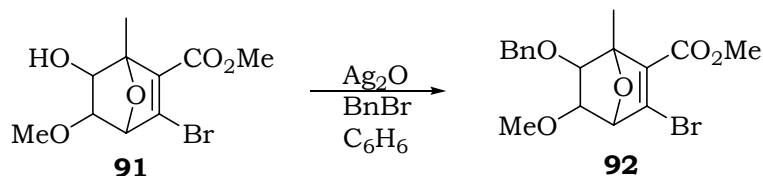


Inicialmente tentamos fazer a proteção do álcool **91** usando, como base, hidreto de sódio em THF,⁴¹ seguida da adição de cloreto de benzila à temperatura ambiente. No entanto, o que se obteve após 3 horas de reação foi uma mistura de vários produtos que não continha o material desejado. A reação foi repetida, mas mantendo a mistura reacional a 0°C. Contudo, após 5 horas de reação constatamos por ccd que a mesma mistura de produtos havia sido formada. Tentamos isolar algum produto através de purificação por coluna cromatográfica, mas isso não foi possível.

Verificamos na literatura que um método mais suave para preparação de éteres benzílicos seria através da reação com óxido de prata e brometo de benzila em benzeno.⁴² Essa reação foi realizada com o álcool **91** e mantendo a mistura reacional sob agitação por 24 horas à temperatura

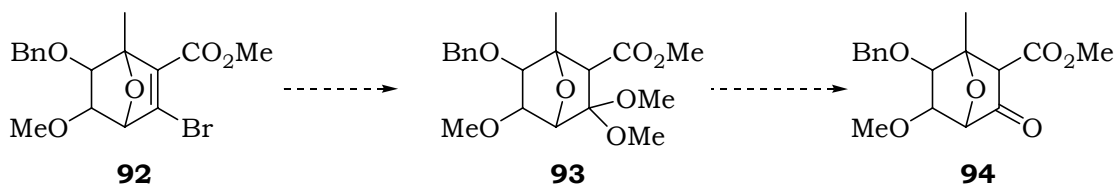
ambiente. O composto **92** foi obtido com 64% de rendimento (Esquema 28). A reação foi repetida, mantendo a mistura reacional sob agitação por 72 horas, onde o composto **92** foi obtido com 89% de rendimento.

Esquema 28



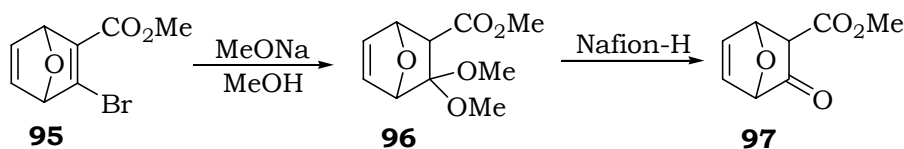
Uma vez obtido o composto **92** com resultados satisfatórios, passamos para a próxima etapa da síntese que é a adição de 3 carbonos ao composto **92**, para que pudéssemos fazer a reação de ciclização e obter o triciclo correspondente ao intermediário **69** (Esquema 18). Antes disso, porém, seria necessário transformar o brometo vinílico em um cetal, para posterior hidrólise deste grupo para dar origem à cetona correspondente, como Esquematizado no Esquema 29.

Esquema 29



Leroy³⁵ descreveu essa seqüência reacional para o aduto **95**: a preparação do cetal foi realizada através da reação do aduto **95** com solução metanólica de metóxido de sódio, com temperatura em torno de 30 °C e mantendo sob agitação por 15 horas, fornecendo o cetal **96** com rendimento de 45-55%. Este, por sua vez, foi submetido à hidrólise usando Nafion-H como catalisador, dando origem à cetona **97** com 83% de rendimento (Esquema 30).

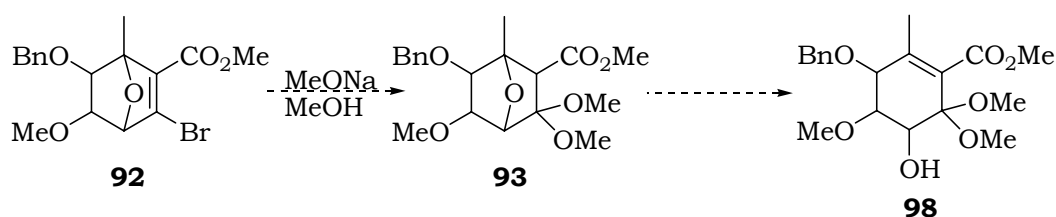
Esquema 30



O composto **92** foi submetido às mesmas condições reacionais realizadas por Leroy, mas à temperatura de 0°C. A reação foi acompanhada por ccd, onde se constatou que após 9 horas, a essa temperatura, o material de partida não havia reagido. A temperatura foi então elevada até 10 °C, permanecendo sob agitação por mais 12 horas. Após esse período, a reação foi extraída e verificamos por análise de RMN ¹H que o material não havia sofrido nenhuma reação. A reação foi repetida à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 12 horas, e por ccd constatamos que nada havia mudado. Resolvemos então elevar a temperatura até refluxo, onde após 3 horas verificamos que todo material de partida havia sido consumido. Por análise de RMN ¹H do produto bruto extraído constatamos que houve a formação de vários produtos de difícil identificação.

Uma possível explicação para este resultado é que, mesmo se o produto **93** tivesse sido obtido após elevação da temperatura até refluxo, como ele possui um hidrogênio ácido susceptível ao ataque por base, ele poderia ser transformado no composto **98** (Esquema 31), que também é sensível à presença de base, podendo sofrer outras reações em meio alcalino.

Esquema 31

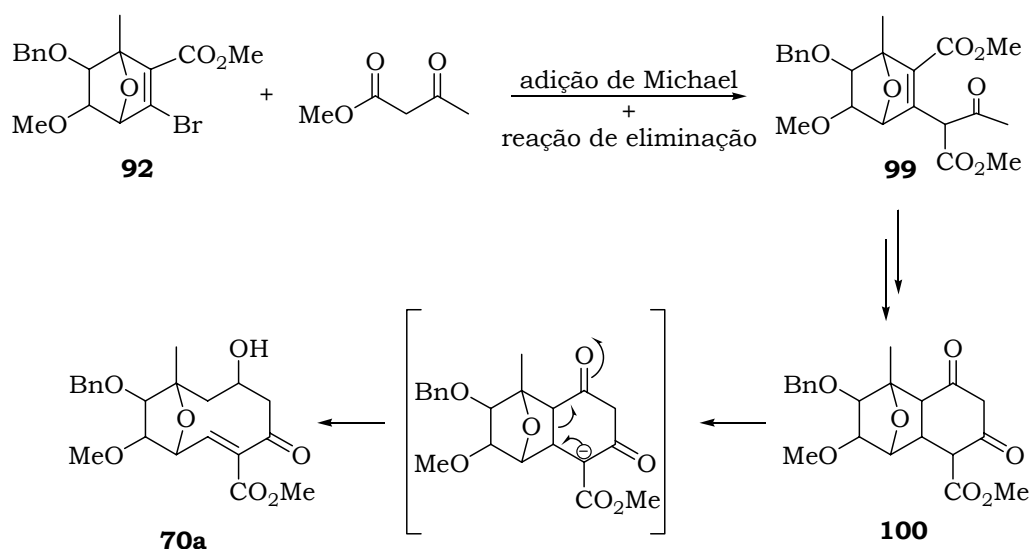


No entanto, não insistimos nesta preparação porque alguns testes realizados em nosso laboratório³⁴ com compostos semelhantes ao **93** não obtiveram resultados satisfatórios na reação de hidrólise do cetal para obtenção da cetona correspondente.

Resolvemos então, ao invés de fazer a reação de substituição seguida pela reação de adição do grupo metóxido para se obter o cetal, fazer uma adição de Michael, usando como ânion o enolato do acetoacetato de metila, o qual já possui os três carbonos necessários.

Com essa mudança na rota sintética obteríamos como intermediário o composto tricíclico **100**, o qual não tem grupos funcionais apropriados para sofrer a reação de *retro*-aldol, que havíamos proposto para preparação do macrociclo **70** (Esquema 18). Entretanto, o composto **100** é capaz de sofrer a reação de *retro*-Michael dando origem ao macrocíclico **70a**, conforme mostrado no Esquema 32.

Esquema 32



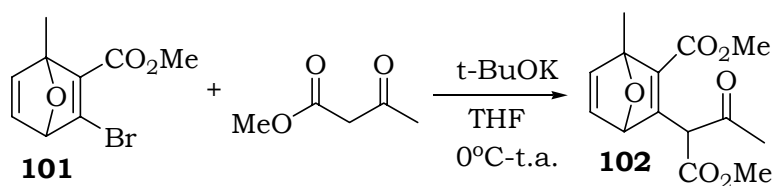
Inicialmente tentamos fazer a adição de Michael³⁴ preparando o enolato do acetoacetato de metila com *t*-BuOK em THF a 0°C e adicionando-o sobre o composto **92** na mesma temperatura. A temperatura foi elevada lentamente até a temperatura ambiente e a mistura reacional permaneceu sob agitação durante 3 horas. O composto bruto foi analisado por RMN ¹H e constatamos que o material de partida não havia sido consumido. A reação foi repetida nas mesmas condições, mas permanecendo sob agitação por 24 horas. Após esse período foi constatado por ccd que o composto **92** novamente não reagiu. Essa reação foi realizada também sob refluxo, mas o resultado foi a decomposição do material de partida.

Resolvemos então fazer esta reação utilizando outras bases, como K₂CO₃, trietilamina e piperidina,⁴³ no entanto, em todas as reações realizadas não foi obtido o produto de adição. Na maioria das vezes, o

composto **92** não reagiu com o enolato, e nos casos em que a temperatura foi elevada ocorreu a decomposição do material de partida.

Contudo estes resultados são inesperados devido ao fato de que essa adição de Michael ocorre bem com o composto **101**³⁴ (Esquema 33), o qual apresenta o mesmo sítio reacional do composto **92**. O composto **102** foi obtido com 82% de rendimento após permanecer 3 horas sob agitação.

Esquema 33

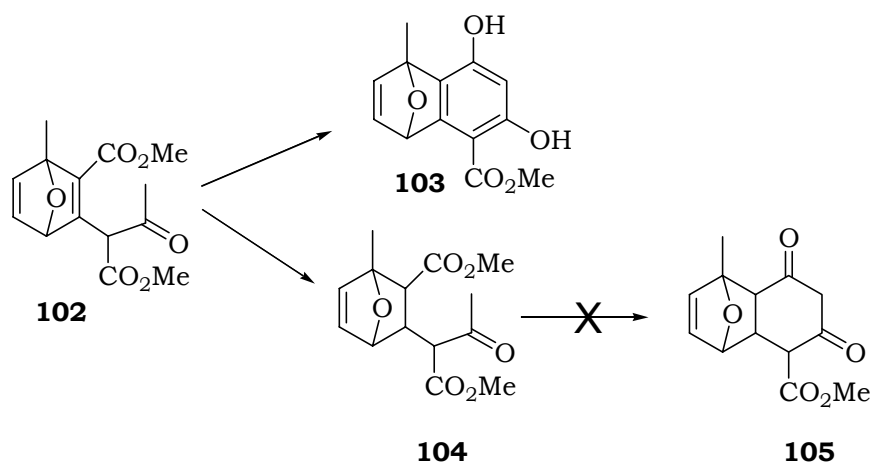


Devido à semelhança entre os compostos **92** e **101** era esperado que o resultado da adição de Michael fosse semelhante e, no entanto, com o composto **92** não foi possível fazer essa adição.

Uma alternativa para resolver este problema seria a substituição do grupo benzila por um outro grupo protetor para verificar a influência deste grupo durante a reação de Michael.

Contudo, o composto **102** foi preparado por um outro pesquisador que deu continuidade à rota sintética,^{34,44} descrita no Esquema 32. Este composto foi submetido à reação de ciclização onde o produto obtido foi o aromático **103**. Foi realizada então, a redução da dupla ligação α -carbonílica do composto **102** para evitar a aromatização do composto ciclizado (Esquema 34). Uma vez obtido o composto **104**, foram realizadas várias reações na tentativa de se obter o composto ciclizado **105**, mas não se obteve nenhum resultado satisfatório.

Esquema 34



Assim, pela dificuldade de preparação do composto **92**, pelos problemas encontrados na reação de condensação para adição de 3 carbonos, pelos resultados infrutíferos na reação de ciclização do composto **104**, obtidos por outro pesquisador de nosso laboratório, resolvemos abandonar esta metodologia sintética.

3.4 - REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE DERIVADOS DE FURANO E BENZOQUINONA

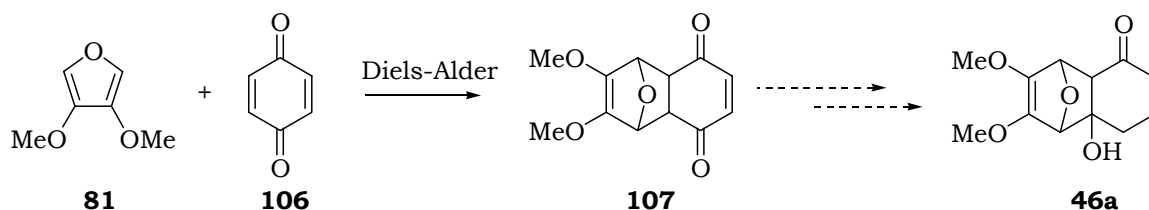
Uma classe de dienófilos muito comum em reações de Diels-Alder são os derivados de 1,4-benzoquinona, no entanto, na maioria dos casos esses compostos reagem com derivados de furano somente sob condições severas (altas pressões).⁴⁵ Além disso, os adutos, quando formados, são instáveis em solução, devido à facilidade de sofrerem reação de *retro*-Diels-Alder.^{46,46}

Por outro lado, a reação entre 1,4-benzoquinona (**106**) e 3,4-dimetoxifurano (**81**) se processa suavemente em benzeno e à temperatura ambiente.⁴⁷ Isso ocorre porque os reagentes são solúveis em benzeno, enquanto que o produto da reação é insolúvel, precipitando no meio reacional. Em consequência disto, o equilíbrio é deslocado no sentido da formação do produto, evitando-se assim a reação de *retro*-Diels-Alder. Entretanto, quando o aduto é dissolvido em clorofórmio deuterado a reação de ciclorreversão começa imediatamente, como pôde ser evidenciado por espectros de RMN ¹H obtidos da mesma amostra em diferentes tempos após a dissolução.⁴⁷

Como já mencionado anteriormente (Esquema 13), o biciclo[6.2.1]undecano **47** foi sintetizado, em nosso laboratório, a partir da reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 1,4-benzoquinona (**106**). Neste trabalho a etapa chave foi a mudança do grupo hidroxila para a junção dos anéis, possibilitando posterior reação de *retro*-aldol.²⁵

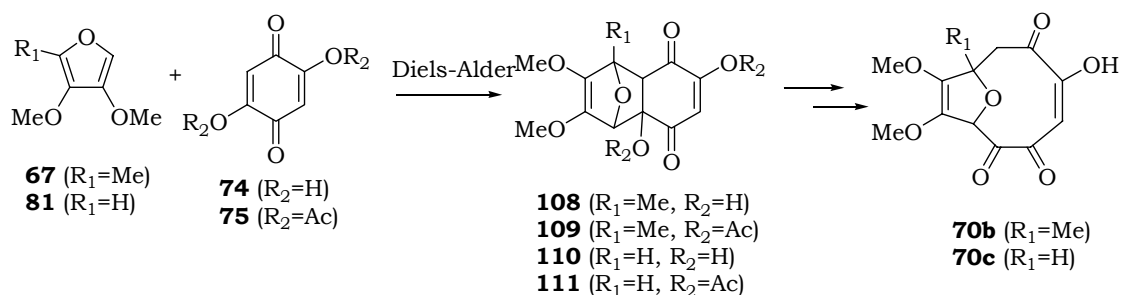
Com objetivo de sintetizar o sistema 11-oxabiciclo[6.2.1]undecano, o aduto **107** (*endo*) (Esquema 35) foi preparado em nosso laboratório seguindo o procedimento descrito por Hofmann *et al.*⁴⁷ O intuito era transformar o aduto **107** no composto **46a**, semelhante ao composto **46** (Esquema 13), que possui uma estrutura apropriada para sofrer a reação de *retro*-aldol. No entanto, após várias tentativas isso não foi possível, devido às inúmeras reações indesejadas sofridas pelos derivados do aduto **107**.⁴⁸

Esquema 35



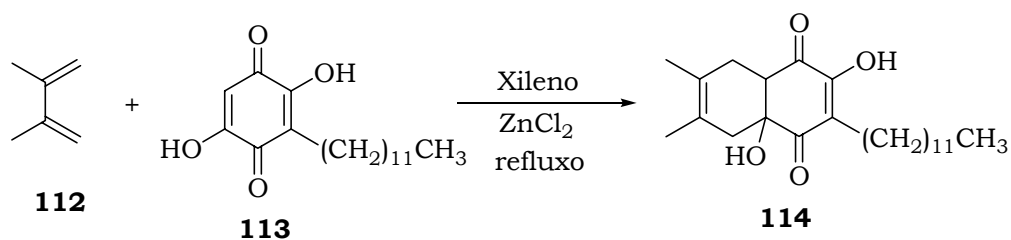
Para evitar essas transformações que se mostraram bastante problemáticas, é possível utilizar benzoquinonas substituídas, como a 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) e seu derivado **75**. Com isso, as reações de Diels-Alder entre os derivados de furano (**67** e **81**) e as benzoquinonas substituídas (**74** e **75**) dariam origem aos adutos (**108**, **109**, **110** e **111**) com estruturas devidamente funcionalizadas para sofrerem a reação de retroaldol (derivados do composto **46a**) e assim poderíamos obter o derivado do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano (**70b**, **70c**) (Esquema 36).

Esquema 36



Na literatura⁴⁸ está descrita a reação de Diels-Alder entre 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**112**) e o composto **113**, um produto natural derivado da 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**). Essa reação foi realizada em xileno à temperatura de refluxo, usando $ZnCl_2$ como catalisador, e após 48 horas sob agitação, o aduto **114** foi extraído, purificado e obtido com 70% de rendimento (Esquema 37).

Esquema 37



Dentro deste contexto, resolvemos estudar a reação de Diels-Alder entre derivados de furanos (**67** e **81**) e quinonas (**74** e **75**), para verificar o comportamento dessas reações e de seus adutos.

Um grande número de trabalhos tem sido realizado nos últimos anos com o objetivo de estudar a reação de Diels-Alder sob o ponto de vista teórico,⁴⁹ a fim de se compreender melhor os efeitos estereoeletrônicos que estão envolvidos.

Apesar da diversidade de trabalhos publicados que seguem essa linha de pesquisa, encontramos somente um trabalho na literatura^{46c} que estuda a reação de Diels-Alder entre furanos e benzoquinonas. Este determinou experimentalmente a energia de ativação da reação e a constante de velocidade da reação de *retro*-Diels-Alder.

Desta maneira, resolvemos fazer um estudo teórico das energias eletrônicas envolvidas (orbitais HOMO e LUMO) nas reações de Diels-Alder entre os furanos **67** e **81** e as quinonas **74**, **75** e **106**, em paralelo com o estudo experimental.

3.4.1 - Estudo teórico da reação de Diels-Alder entre os furanos **67** e **81** e as quinonas **74**, **75** e **106**

Uma vez que sabemos das condições reacionais da reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a 1,4-benzoquinona (**106**), e da reação de *retro*-Diels-Alder sofrida pelo aduto **107**, podemos utilizar essas informações como parâmetro de comparação para as outras reações estudadas.

Todos os cálculos teóricos foram realizados utilizando o método híbrido DFT/B3LYP juntamente com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), implementados no programa GAUSSIAN03 revisão-B.05.⁵⁰

Inicialmente foram otimizadas as geometrias dos compostos **67**, **81**, **106**, **74** e **75**; e em seguida foram calculadas as energias dos orbitais HOMO e LUMO, mostradas na Tabela 11.

Tabela 11: Energia dos orbitais HOMO e LUMO (em Hartree)

composto	E_{HOMO}	E_{LUMO}
67	-0,20951	-0,01011
81	-0,22132	-0,00884
106	-0,28699	-0,14523
74	-0,27342	-0,13250
75	-0,29721	-0,14554

A partir desses valores de energia foram calculadas as diferença de energia dos orbitais HOMO dos dienos e LUMO dos dienófilos (ΔE), além de algumas propriedades eletrônicas, como: potencial químico ($\mu \sim (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})/2$), dureza química ($\eta \sim E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) e eletrofilicidade global ($\omega = \mu^2/2\eta$).⁵⁰

A eletrofilicidade global (ω) pode ser entendida como sendo uma medida do quanto um dienófilo está propenso a adquirir uma carga adicional (como por exemplo a aproximação do sistema doador π do dieno durante a formação do estado de transição na reação de Diels-Alder). Podemos então, caracterizar como um bom dienófilo, o composto que tiver um alto valor de μ (em modulo), um baixo valor de η e conseqüentemente, uma alta eletrofilicidade global.

Os valores das propriedades globais e dos ΔE obtidos para os compostos **67**, **81**, **106**, **74** e **75** estão mostrados nas Tabelas 12 e 13, respectivamente.

Tabela 12: Propriedades globais (μ e η em Hartree; ω em eV)

composto	μ	η	ω
67	-0,1098	0,1994	0,82
81	-0,1151	0,2125	0,85
106	-0,2161	0,1418	4,48
74	-0,2033	0,1417	3,97
75	-0,2224	0,1497	4,49

Tabela 13: Diferença de energia dos orbitais HOMO dos dienos e LUMO dos dienófilos (ΔE) (kcal/mol)

Dienófilo	Dieno 81	Dieno 67
106	47,7	40,3
74	55,7	48,3
75	46,3	38,9

Analisando os valores das propriedades eletrônicas dos sistemas, podemos concluir que a 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) é o dienófilo menos reativo, quando comparado com as demais quinonas (menor valor de eletrofilicidade global). Além disso, esse composto apresenta a maior ΔE e, quanto maior esse valor, mais difícil será de ocorrer a reação de cicloadição [4+2]. Essa maior energia dos orbitais LUMO do composto **74** provavelmente, é devido aos grupos hidroxila presentes na sua estrutura, os quais apresentam um efeito mesomérico doador à dupla ligação, fazendo com que ocorra um aumento na densidade eletrônica na mesma, aumentando-se assim a energia do orbital LUMO deste composto.

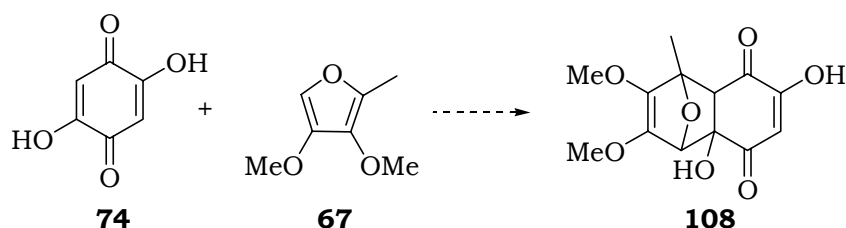
A 1,4-benzoquinona (**106**) e a 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**), têm praticamente o mesmo valor de eletrofilicidade global. Entretanto, os valores de ΔE para a quinona **75** são menores do que para a quinona **106**, quando comparamos para um mesmo dieno. Os substituintes OAc do composto **75** apresentam um efeito diferente dos grupos hidroxila do composto **74**, isto é, na somatória dos efeitos, o grupo OAc exerce um efeito levemente eletro-retirador na dupla ligação, diminuindo-se assim a energia

do orbital LUMO. Assim, temos que a reação com o composto **75** deverá ocorrer mais facilmente, em termos eletrônicos, do que a reação com os compostos **74** e **106**.⁵¹

3.4.2 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **74**

Inicialmente, resolvemos estudar a reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **74**, pois estes dariam origem a um aduto devidamente funcionalizado para a síntese do esqueleto estrutural dos furanoelíngolidos.

Esquema 38



A reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **74** (Esquema 38) foi realizada usando metanol como solvente, à temperatura ambiente, e o dieno e o dienófilo em quantidades equimolares. No entanto, foi verificado que o composto **74** não é muito solúvel neste solvente, necessitando de um volume exagerado para sua total solubilidade. Após 4 horas de reação foi constatado por ccd que a reação não estava ocorrendo. Resolvemos elevar a temperatura da mistura reacional até refluxo, e a agitação foi mantida por 16 horas. Após esse período, foi constatado que o composto **74** ainda estava presente no meio reacional, mas que todo o furano **67** havia sido consumido. Após análise de RMN ¹H observamos que o furano não havia sofrido reação de Diels-Alder, mas havia apenas se decomposto. Para verificar se a temperatura de refluxo foi excessiva, a reação foi repetida as temperaturas de 40, 50 e 60 °C. Entretanto, em todos os casos a única reação ocorrida foi a decomposição do furano **67**.

Como este furano não resiste à elevação da temperatura, resolvemos testar esta reação numa condição mais suave utilizando um ácido de Lewis como catalisador, para facilitar a reação de cicloadição. A reação foi realizada a temperatura ambiente usando ZnCl_2 como catalisador em THF, e mantida sob agitação por 12 horas. Novamente observamos que a única reação ocorrida durante esse período foi a decomposição do furano **67**.

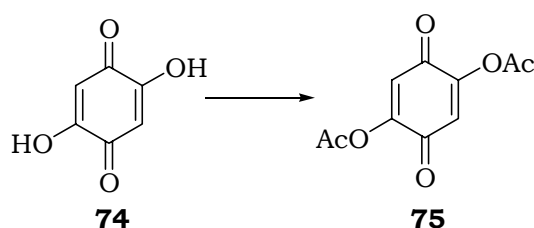
Como o composto **74** se mostrou mais solúvel em THF, a reação de Diels-Alder foi repetida em THF, e com isso pôde ser usada uma menor quantidade de solvente (redução a 1/3 do volume). Neste caso, a decomposição do furano foi mais rápida do que anteriormente, devido provavelmente ao aumento da concentração do mesmo na mistura reacional.

A reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **74** não ocorreu em condições suaves. Pelos cálculos realizados, verificamos que esta reação apresenta um ΔE relativamente alto (quando comparado com a reação entre o furano **81** e a 1,4-benzoquinona (**106**)), necessitando talvez de condições mais severas. Entretanto, devido à instabilidade apresentada pelo furano **67** essas condições não puderam ser aplicadas.

3.4.3 – Preparação do 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (75)

Pelos estudos teóricos pôde-se verificar que a 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**) é um dienófilo mais reativo do que a 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**). Assim, o composto **75** foi preparado através da reação de acetilação das hidroxilas de **74** (Esquema 39).

Esquema 39



Na literatura^{52,53,54,55} há vários procedimentos para preparação do composto **75**, e na Tabela 14 estão resumidos os procedimentos usados e os resultados obtidos.

Tabela 14: Resultados obtidos na preparação do composto **75**

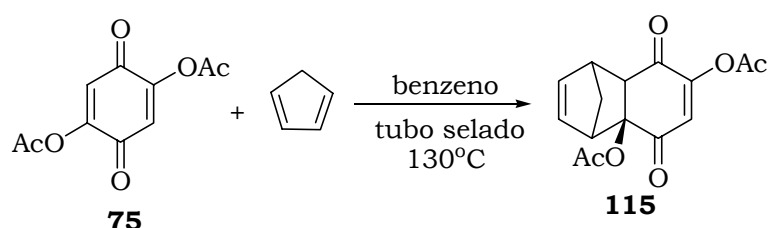
reagentes	tempo reacional	temperatura	composto 75 (%)
1) piridina/ benzeno 2) anidrido acético	1) 1 hora 2) 12 horas	1) refluxo 2) temperatura ambiente	30%
ZnCl ₂ anidrido acético	40 minutos	50 °C	60%
BF ₃ .eterato anidrido acético	20 minutos	50 °C	67%
HClO ₄ 10% anidrido acético	10 minutos	temperatura ambiente	80%

Analisando os resultados obtidos, verificamos que em solução aquosa de ácido perclórico a reação se processa rapidamente, obtendo-se a benzoquinona acetilada **75** com 80% de rendimento.

3.4.4 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **75**

A reação de Diels-Alder entre a quinona **75** e ciclopentadieno foi realizada por Barltrop *et al.*⁵⁶ em benzeno num tubo selado mantido numa estufa a 130°C durante 7 horas, onde o aduto **115** (*endo*) foi obtido com 68% de rendimento (Esquema 40).

Esquema 40



Como sabemos, o furano **67** não pode ser submetido a altas temperaturas, por esse motivo, realizamos a reação de Diels-Alder entre o furano **67** e o composto **75** (Esquema 41), em condições mais suaves, que estão resumidas na Tabela 15.

Esquema 41

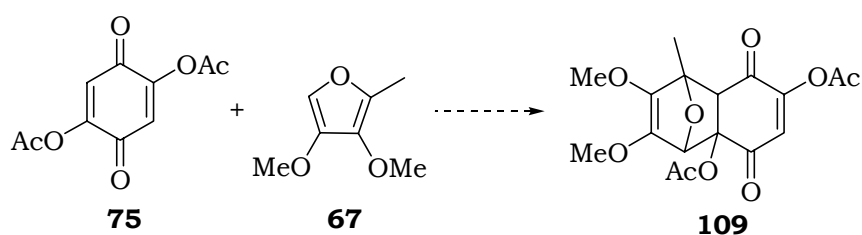


Tabela 15: Condições reacionais testadas para a preparação do composto **109**

composto 75 (equivalentes)	solvente	temperatura	tempo reacional
1,2	THF	ambiente	25 horas
1,0	Benzeno	ambiente	28 horas
1,5	Benzeno	ambiente	40 horas
1,6	Benzeno	55 °C	19 horas

Acompanhando as reações por ccd, pudemos observar a formação de dois produtos bem distintos. No entanto, após análise da mistura reacional bruta por RMN ^1H não foi observada a formação de nenhum aduto de Diels-Alder, havendo apenas sinais dos materiais de partida. Quando a temperatura foi elevada para 55°C ocorreu a decomposição de todo o furano presente na mistura reacional.

Como nas reações realizadas à temperatura ambiente foi observada a formação de dois produtos, imaginamos então que, quando o solvente da mistura reacional foi evaporado, o equilíbrio da reação foi deslocado no sentido dos materiais de partida, por isso não foram observados os sinais desses produtos nos espectros de RMN ^1H da mistura reacional bruta.

Neste sentido resolvemos repetir a reação, mas usando benzeno deuterado como solvente, para poder fazer a análise de RMN ^1H sem necessidade de mudança de solvente. A reação foi realizada à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 48 horas. Após esse período, foi realizada a análise por RMN ^1H da mistura reacional bruta, onde se observou a presença de alguns sinais que podem pertencer aos produtos esperados na reação de Diels-Alder. Entretanto, as intensidades desses sinais são muito inferiores aos sinais dos materiais de partida. Portanto, mesmo se conseguíssemos verificar a formação do aduto **109**, não seria possível utilizá-lo na síntese do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano, devido ao equilíbrio desta reação ser fortemente deslocado no sentido dos materiais de partida.

Apesar da quinona **75** e o furano **67** serem os materiais de partidas que obtiveram menor valor de ΔE , não foi possível obter os respectivos adutos (*endo* e *exo*), contrariando nossas expectativas. No entanto, os cálculos de propriedades eletrônicas não consideram alguns fatores importantes para a reação de Diels-Alder, como por exemplo, efeito estérico dos substituintes, diferença de energia livre de Gibbs da reação (ΔG) e energia relativa dos produtos.

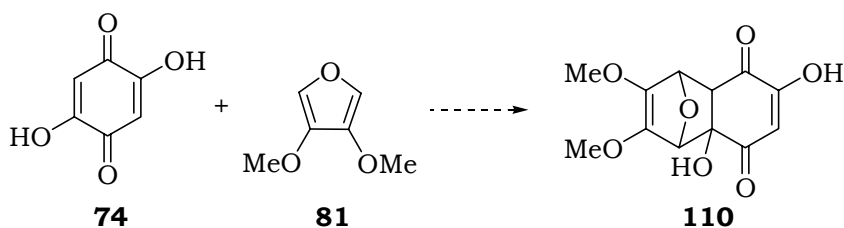
Assim, sabendo da limitação das propriedades eletrônicas calculadas e da forte tendência que o aduto **107** tem de sofrer reação de *retro*-Diels-Alder, podemos concluir que a reação entre o furano **67** e a quinona **75** pode até ser eletronicamente favorável (baixo ΔE), contudo, essa reação deve apresentar fatores energéticos, como por exemplo o ΔG , que favoreça que o equilíbrio seja fortemente deslocado no sentido dos materiais de partida. Há ainda a possibilidade dos adutos terem uma energia maior do que a soma das energias dos materiais de partida, tornando a reação de *retro*-Diels-Alder ainda mais favorecida.

3.4.5 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a quinona **74**

Como não foi possível obter os adutos a partir da reação entre o furano **67** e as quinonas **74** e **75**, passamos então, a estudar a reação de Diels-Alder usando agora o furano **81** como dieno.

A reação de cicloadição do furano **81** com a quinona **74** (Esquema 42) foi realizada em THF, pois este é o solvente que melhor dissolve o composto **74**. O dieno e o dienófilo foram usados em quantidades equimolares.

Esquema 42



Como a reação entre o furano **81** e a 1,4-benzoquinona (**106**) (Esquema 35), ocorreu à temperatura ambiente com precipitação do aduto formado, resolvemos fazer a reação com a quinona **74** nas mesmas condições.

Inicialmente, a reação foi realizada à temperatura ambiente e mantida por 96 horas sob agitação. A reação foi acompanhada por ccd e constatamos que nenhum produto estava sendo formado. A reação foi repetida, elevando a temperatura até refluxo, e mantida sob agitação 48 horas. Após esse período foi observada apenas a decomposição do furano **81**.

Resolvemos testar essa reação usando ZnCl_2 como catalisador. A reação foi realizada à temperatura ambiente usando ZnCl_2 em THF, mantendo sob agitação por 48 horas. Entretanto, a única reação observada após esse período foi a decomposição do furano **81**.

Um procedimento comum em reação de Diels-Alder é colocar os materiais de partida dentro de um tubo selado e submetê-los a uma temperatura elevada. A reação entre o furano **81** e a quinona **74** foi realizada nestas condições em tolueno, mantendo uma temperatura de 200°C por um período de 24 horas. Após esse período a mistura reacional foi analisada por RMN ^1H , onde foram observados os sinais dos materiais de partidas e de uma grande quantidade de impureza. Por ccd não foi observada a formação de nenhum composto que poderia ser o aduto desejado.

Pelos resultados obtidos nos cálculos teóricos e na reação de Diels-Alder entre o furano **67** e a quinona **74**, já esperávamos que fosse mais difícil obter o aduto **110** devido ao maior valor de ΔE obtido para a reação entre o furano **81** e a quinona **74**. Entretanto, como o furano **81** é mais estável a alta temperatura do que o **67**, imaginávamos que sob condições mais severas essa reação de Diels-Alder pudesse ocorrer, mas infelizmente nas condições reacionais estudadas, não foi possível observar a formação do aduto **110** desejado.

3.4.6 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a quinona **75**

O estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a quinona **75** (Esquema 43) foi realizado em várias condições reacionais, as quais estão descritas na Tabela 16.

Esquema 43

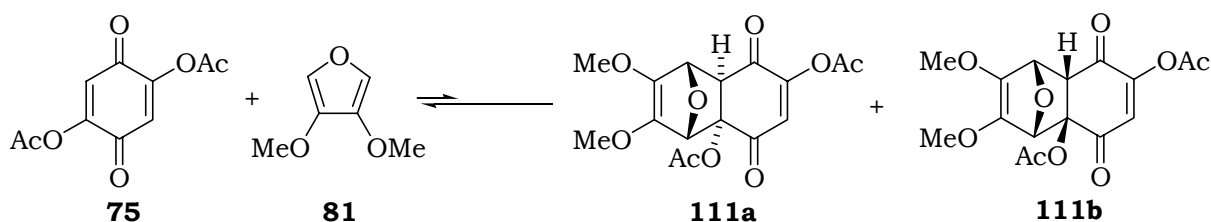


Tabela 16: Estudo das condições reacionais para a preparação dos adutos **111a** e **111b**

furano 81 (equiv.)	quinona 75 (equiv.)	solvente	temperatura	tempo reacional (dias)	proporção *reagente: produto	proporção* 111a:111b
1	1	benzeno	ambiente	3	1: 0,34	1:3
1	2	benzeno	ambiente	3	1:0,11	1:2
1	1	benzeno	refluxo	2	produto não observado	
2	1	THF	ambiente	3	1: 0,17	1:3,5
1	1	benzeno	145 °C tubo selado	1	produto não observado	
1	1	tolueno	-5 °C	3	produto não observado	
1	4	THF	ambiente	5	1:0,20	1: 3,7

* as proporções foram determinadas a partir da mistura reacional bruta por RMN ¹H

Nas reações realizadas foi verificado que quando a reação se processa à temperatura elevada, não se observa a formação dos adutos **111a** (*exo*) e **111b** (*endo*), entretanto, quando a reação foi realizada à temperatura ambiente ocorreu a formação dos adutos nas proporções indicadas na Tabela 16. Contudo, esses adutos foram obtidos em baixo rendimento, cerca de 5% da mistura **111a/111b** (*exo/endo*) após purificação.

Imaginamos então que a diminuição da temperatura poderia favorecer a reação de Diels-Alder, entretanto, o que se observou nesta condição foi que a reação não ocorre. Outra possibilidade estudada foi a de aumentar a concentração de um dos reagentes na tentativa de deslocar o equilíbrio da reação, mas como pudemos observar, sob esta condição não ocorreram grandes variações na proporção reagente:produto.

Como pôde ser verificado, a reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a quinona **75** também é uma reação em equilíbrio, com seu sentido deslocado para os materiais de partida. Apesar disso, foi possível observar a formação dos adutos *endo* e *exo*, o que não ocorreu quando realizamos essa reação com o furano **67**.

A análise de RMN ^1H do aduto **111a**, após sua purificação por cromatografia em coluna, foi realizada e pôde ser observada nos espectros a presença dos sinais dos materiais de partida juntamente com os sinais do aduto, evidenciando a ocorrência da reação de *retro*-Diels-Alder.

Durante as reações realizadas foi possível observar que os compostos **111a** e **111b** são mais solúveis nos solventes usados do que o composto **75**, e por isso não foi possível deslocar o equilíbrio da reação por precipitação do aduto.

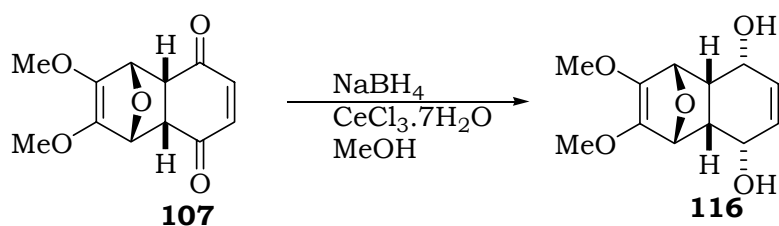
Quando se tem uma reação de Diels-Alder em equilíbrio, a obtenção do aduto termodinâmico *exo* é favorecida. Por isso observamos que em todas as reações em que os adutos foram obtidos, tem-se sempre uma maior proporção do aduto **111a** (*exo*) em relação ao **111b** (*endo*).

A partir desses resultados podemos concluir que a quinona **75** realmente é mais reativa do que a **74**, conforme havíamos constatado através dos valores de ΔE e da eletrofilicidade global (ω) obtidos pelos cálculos teóricos.

A reação de Diels-Alder entre o furano **81** e a quinona **75** foi também realizada sob irradiação de microondas,⁵⁶ mas não se observou a formação do aduto **111**.

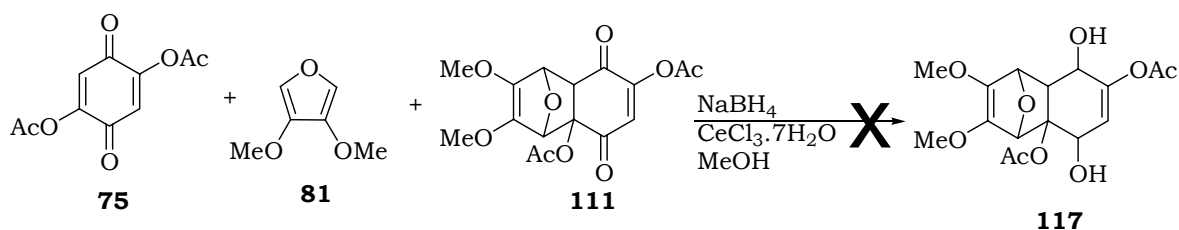
Uma alternativa viável para se isolar os produtos formados seria fazer uma próxima reação com a mistura reacional bruta e transformar os adutos **111a** e **111b** em outros compostos que não sofressem reação de *retro*-Diels-Alder. Uma reação realizada por Beatriz *et al*⁴⁸, com esse intuito, foi a redução das carbonilas do aduto **107**, que deu origem ao composto **116** estável (Esquema 44).

Esquema 44



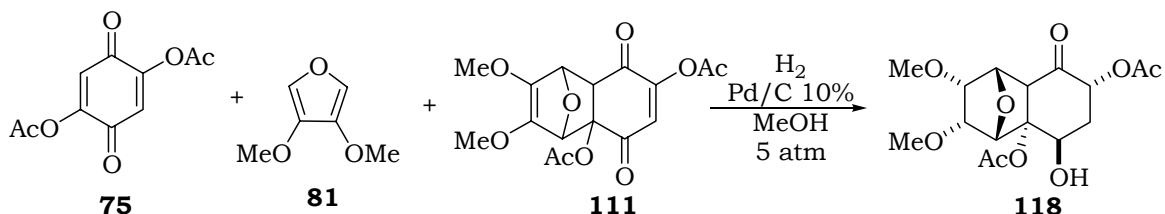
Para realizar essa reação de redução com os adutos **111**, a reação de Diels-Alder entre o composto **81** e **75** foi repetida em THF, mantida sob agitação por 3 dias à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi removido, o resíduo dissolvido em metanol, e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e NaBH_4 foi adicionada sobre a solução (Esquema 45). A reação foi acompanhada por ccd e após 30 minutos constatamos que todo aduto havia sido consumido. A análise da mistura bruta por RMN ^1H não foi muito elucidativa devido à formação de uma grande mistura de produtos. A purificação da mistura reacional foi realizada através de cromatografia em coluna, mas nenhum produto foi caracterizado como sendo o composto **117** desejado. Outras condições reacionais foram testadas para essa reação de redução, mas em nenhuma delas foi observada a formação dos produtos derivados de **111**.

Esquema 45



Outra reação realizada com o mesmo intuito foi a hidrogenação catalítica das duplas ligações dos adutos **111**. Para isso, a reação de Diels-Alder foi realizada novamente e após evaporação do solvente, éter dietílico foi adicionado ao resíduo para promover a precipitação da maior parte do composto **75**, devido à sua baixa solubilidade nesse solvente. A solução foi filtrada, o solvente evaporado, o resíduo dissolvido em metanol e colocado num auto-clave juntamente com quantidade catalítica de paládio (10%) depositado sob carvão ativo. A mistura reacional foi submetida a uma pressão de hidrogênio de 5 atm e mantida sob agitação por 12 horas (Esquema 46).

Esquema 46



Após cromatografia em coluna, o composto **118** foi isolado com rendimento de 5%. Este produto foi obtido a partir da reação de redução do aduto **111a** (*exo*). O produto oriundo do aduto **111b** (*endo*) não foi isolado, provavelmente pelo fato dele ser obtido em menor rendimento. A determinação completa da estereoquímica relativa do composto **118** está descrita detalhadamente na seção de espectros selecionados.⁵⁷

Para tentar melhorar o rendimento do composto **118**, essa reação foi repetida, no entanto, a reação de Diels-Alder foi realizada em metanol e dentro da auto-clave. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 3

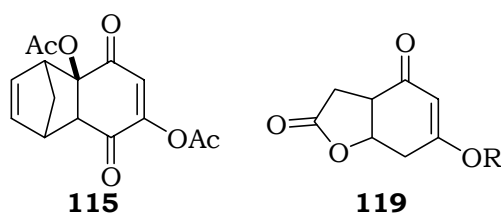
dias à pressão atmosférica. Após esse período, foi adicionado o catalisador (Pd/C 10%) à mistura reacional, a qual foi submetida à uma pressão de 5 atm e mantida sob agitação por mais 12 horas. Após purificação por cromatografia em coluna da mistura reacional bruta, o composto **118** foi isolado com o mesmo rendimento de 5%.

Apesar do composto **118** ser devidamente funcionalizado para dar continuidade ao estudo da síntese do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano, devido ao baixo rendimento em que ele foi obtido, o prosseguimento dessa rota sintética se tornou inviável.

3.4.7 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **81** e o composto **111**

Para tentar obter um aduto de Diels-Alder estável, pensamos em usar um dienófilo que poderia dar origem a um aduto insolúvel na mistura reacional ou estável em solução. Um composto de fácil preparação seria o aduto **115**. Este por sua vez, pode ser considerado como composto modelo do dienófilo **119** (Figura 10), que é devidamente funcionalizado com o anel lactônico, presente no esqueleto estrutural do furanoeliangolidos.

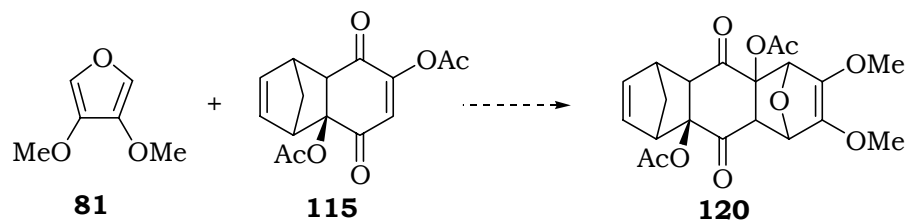
Figura 10



O aduto **115** foi obtido seguindo o procedimento realizado por Barltrop *et al.*,⁵⁶ conforme mostrado anteriormente no Esquema 40.

A reação de Diels-Alder entre o furano **81** e o composto **115** (Esquema 47) foi realizada em benzeno à temperatura ambiente, com o dieno e o dienófilo em quantidades equimolares. A reação foi mantida sob agitação por 48 horas, e foi verificado através de ccd que nenhum produto havia sido formado. A temperatura da mistura reacional foi elevada até refluxo e mantida sob agitação por mais 7 horas, e mesmo assim, não foi observada a formação de nenhum produto, apenas decomposição do furano **81**.

Esquema 47

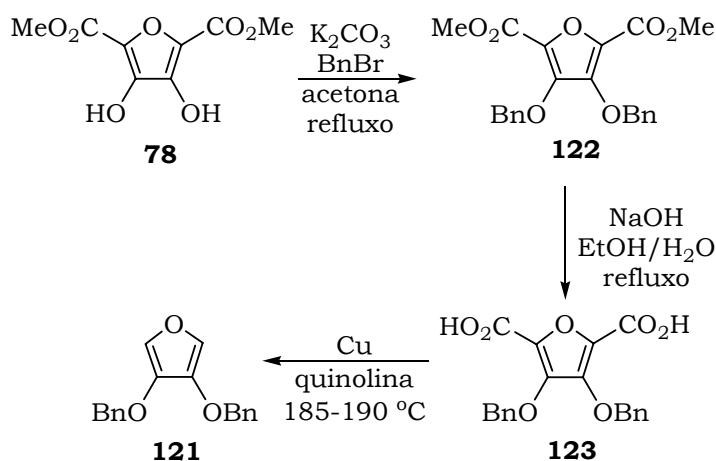


A reação foi repetida, usando tolueno como solvente dentro de um tubo selado à temperatura de 150°C, onde a mistura reacional foi mantida sob estas condições por 24 horas. No entanto, após análise de RMN ^1H não foi observada a formação do aduto **120**, mas apenas a presença dos materiais de partida. Essa reação também foi realizada usando ZnCl_2 como catalisador à temperatura ambiente e o resultado obtido foi a decomposição do furano **81**.

3.4.8 - Estudo da reação de Diels-Alder entre o furano **121** e a quinona **75**

Como percebemos que a mudança dos substituintes presentes nas quinonas influencia a reatividades desses compostos na reação de Diels-Alder, resolvemos estudar a reação do composto **75** com 3,4-dibenziloxifurano (**121**), para verificar se ocorre alguma mudança de reatividade variando o substituinte do furano. A preparação do furano **121**^{36,58} foi realizada conforme descrito no Esquema 48.

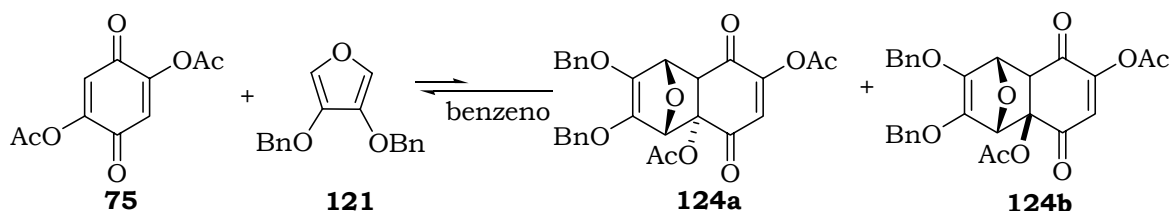
Esquema 48



A reação de proteção do diol **78** foi realizada com carbonato de potássio anidro e brometo de benzila em acetona, fornecendo o composto **122** com rendimento de 45%. O ácido **123** foi obtido com 97% de rendimento a partir da hidrólise dos ésteres metílicos realizada em solução de hidróxido de sódio em água/etanol (1:1). A descarboxilação do ácido **123** foi realizada em quinolina e cobre em pó, fornecendo o furano **121** com 30% de rendimento.

A reação de Diels-Alder entre o furano **121** e composto **75** (Esquema 49) foi realizada à temperatura ambiente em tolueno, com o dieno e o dienófilo na proporção de 1:1. A reação foi mantida sob agitação por 5 dias sendo acompanhado por ccd, onde foi observada a formação de dois produtos. Após purificação e análise por RMN ^1H , constatamos que os produtos formados eram os adutos **124a** (*exo*) e o **124b** (*endo*), sendo obtidos com rendimento de 3%. Nos espectros de RMN ^1H desses adutos também pudemos observar a presença dos sinais pertencentes aos materiais de partida **121** e **75**, oriundos da reação de retro-Diels-Alder do adutos.

Esquema 49



Neste sentido, a mudança do substituinte de OMe para OBn praticamente não influenciou na reatividade do dieno e nem na estabilidade dos adutos formados.

A reação de hidrogenação catalítica dos adutos **124** não foi realizada porque os grupo OBn seriam hidrolisados, e além disso, eles foram obtidos em rendimentos muito baixos para que possamos dar continuidade a síntese do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano.

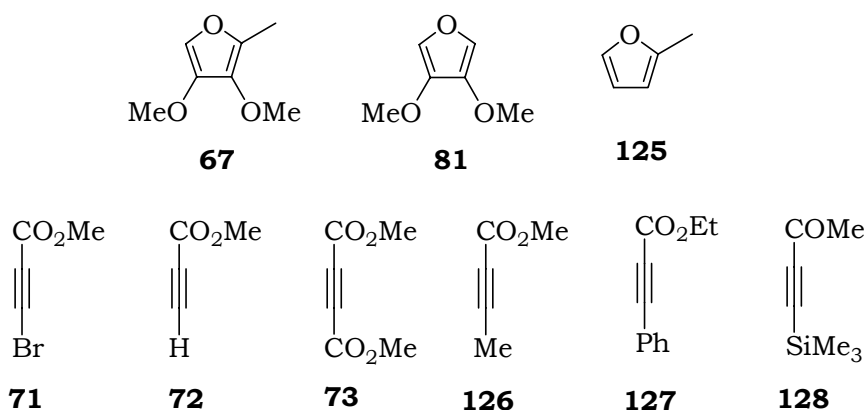
3.5 - REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE DERIVADOS DE FURANO E ACETILENO

Como mencionado anteriormente, a reação de Diels-Alder entre furanos e acetilenos dá origem a compostos que apresentam como esqueleto estrutural o sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano. Esse bicyclo é o bloco construtor de uma grande variedade de produtos naturais, biomoléculas, compostos bioativos e polímeros.^{31,34}

Devido à grande importância do sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano e pelos resultados inesperados obtidos na reação de Diels-Alder entre o 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) e bromopropiolato de metila (**71**), resolvemos voltar nossos interesses no estudo dessa reação, fazendo uso de diferentes furanos e acetilenos.

Para realizarmos esses estudos foram utilizados os seguintes furanos: 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**), 3,4-dimetoxifurano (**81**) e 2-metilfurano (**125**), sendo este último disponível comercialmente. Além do bromopropiolato de metila (**71**) e do propiolato de metila (**72**) que já havíamos sintetizado, foram utilizados também outros acetilenos, como: o acetilenodicarboxilato de dimetila (**73**), 2-butinoato de metila (**126**), 3-fenilpropiolato de etila (**127**) e o 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**128**), que são disponíveis comercialmente (Figura 11).

Figura 11



3.5.1 – Estudo teórico da reação de Diels-Alder entre derivados de furano e acetileno

Inicialmente realizamos o estudo de teórico para determinar a energia dos orbitais HOMO e LUMO para a reação de Diels-Alder entre derivados de furano (**67**, **81** e **125**) e acetileno (**71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**).

Todos os cálculos foram realizados utilizando o método híbrido DFT/B3LYP juntamente com o conjunto de funções de base cc-pVDZ, implementados no programa GAUSSIAN03 revisão-B.05.⁵¹

Inicialmente as geometrias dos compostos foram otimizadas e em seguida foram calculadas as energias dos orbitais HOMO e LUMO, as quais estão mostradas na Tabela 17.

Tabela 17: Energia dos orbitais HOMO e LUMO (em Hartree)

composto	E_{HOMO}	E_{LUMO}
67	-0,1999	0,0287
81	-0,2113	0,0256
125	-0,2176	0,0153
71	-0,2735	-0,0565
72	-0,2837	-0,0484
73	-0,2907	-0,0573
126	-0,2673	-0,0354
127	-0,2427	-0,0455
128	-0,2594	-0,0599

A partir desses valores de energia foram calculadas as diferença de energia dos orbitais HOMO dos dienos e LUMO dos dienófilos (ΔE), além de algumas propriedades eletrônicas, como: potencial químico ($\mu \sim (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})/2$), dureza química ($\eta \sim E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) e eletrofilicidade global ($\omega = \mu^2/2\eta$).⁵⁰

Os valores das propriedades globais obtidos para esses compostos estão mostrados na Tabela 18.

Tabela 18: Propriedades globais (μ e η em Hartree; ω em eV)

composto	μ	η	ω
67	-0,08558	0,22864	0,44
81	-0,09283	0,23692	0,49
125	-0,10118	0,23289	0,60
71	-0,16176	0,22350	1,71
72	-0,16605	0,23531	1,59
73	-0,17403	0,23342	1,76
126	-0,15136	0,23188	1,34
127	-0,14414	0,19718	1,43
128	-0,15964	0,19944	1,74

Pelos valores obtidos podemos verificar que dentre os dienos temos que o furano **67** é o mais reativo (maior E_{HOMO} e menor ω), seguido pelo furano **81** que apresenta uma pequena diferença nos valores obtidos em relação ao furano **67**; e por último o furano **125** mostrou ser o dieno menos reativos (menor E_{HOMO} e maior ω). Esses resultados foram coerentes com o que esperávamos, pois o furano **67** tem em sua estrutura três substituintes eletro-doadores, que ativam o anel furânico em reações de cicloadição [4+2]; enquanto que o furano **81** tem dois grupos e o furano **125** tem somente um grupo eletro-doador.

Quando analisamos esses mesmos valores para os dienófilos temos que os mais reativos são os acetilenos **73** e **128** (maiores valores de ω), seguido pelo **71** e **72**, sendo os acetilenos **126** e **127** os menos reativos.

A partir dos valores das energias dos orbitais HOMO e LUMO desses compostos, calculamos as diferenças de energia dos orbitais HOMO dos dienos e LUMO dos dienófilos (ΔE), mostradas na Tabela 19.

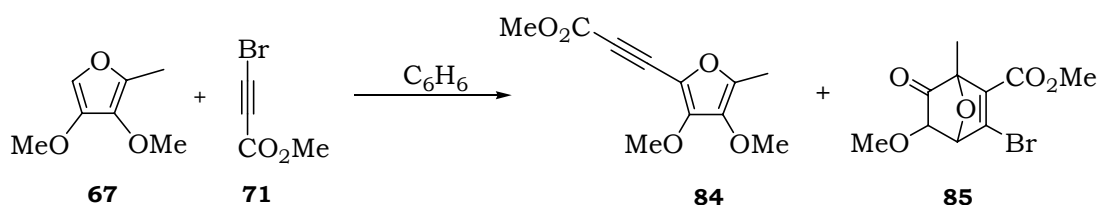
Tabela 19: Diferença de energia dos orbitais HOMO do dieno e LUMO do dienófilo (ΔE) (kcal/mol)

Dienófilo	Dieno 67	Dieno 81	Dieno 125
71	90,0	97,1	101,2
72	95,1	102,2	106,2
73	89,5	96,6	100,6
126	103,2	110,4	114,3
127	96,9	104,0	108,0
128	87,8	95,0	99,0

Como sabemos que o acetileno **71** sofre reação de Diels-Alder com os furanos **67** e **125**, concluímos então, que estes índices que consideram apenas os fatores eletrônicos das reações, são favoráveis quanto a ocorrência das reações dos acetilenos **71**, **72**, **73** e **128** com os três furanos (**67**, **81** e **125**).

3.5.2 - Estudo da reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) e derivados de acetileno

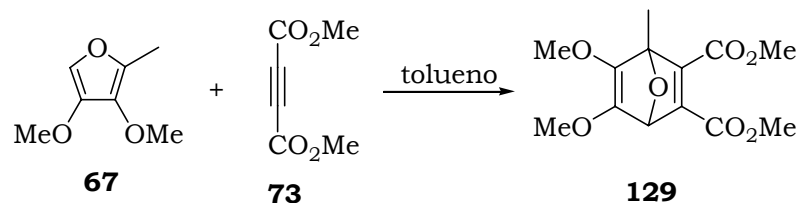
A reação de Diels-Alder entre o furano **67** e o acetileno **71** já foi estudada extensivamente no início deste trabalho, então vamos considerá-la como resultado já obtido (Esquema 50).

Esquema 50

Todas as reações foram realizadas em tolueno à temperatura ambiente, pois o furano **67** não resiste à elevação da temperatura. Essas reações foram realizadas inicialmente com o dieno e o dienófilo na proporção de 1:1, entretanto somente a reação com o acetileno **73**, após permanecer

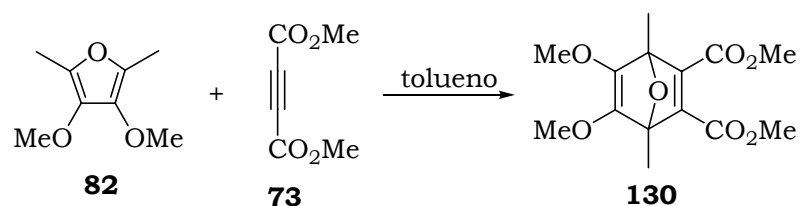
1,5 horas sob agitação, forneceu o aduto **129** com rendimento de 80% (Esquema 51).

Esquema 51



No entanto, em todas as reações realizadas com o furano **67** havia a presença do furano **82** como contaminante, e por isso, observamos também a formação do aduto **130** proveniente da reação de Diels-Alder entre esse furano **82** como acetileno **73** (Esquema 52).

Esquema 52

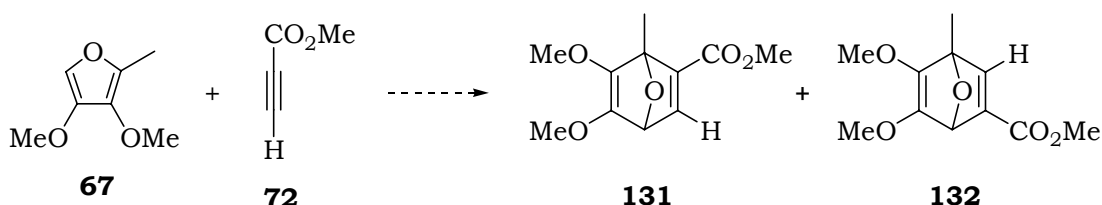


Tentamos fazer a separação dos adutos **129** e **130** através de cromatografia em coluna de sílica gel, entretanto, só conseguimos obter uma pequena quantidade do aduto **130** puro. Esses adutos se mostraram sensíveis à sílica gel durante a evolução da coluna cromatográfica. Tentamos realizar essa cromatografia usando como fase estacionária alumina neutra, no entanto, nessas condições não ocorreu a separação dos adutos. Por esse motivo, uma completa análise de RMN foi realizada somente para o aduto **130**. Além disso, esses adutos **129** e **130** se decompõem quando permanecem armazenados por mais de 2 dias.

A reação de Diels-Alder foi repetida entre o furano **67** e os acetilenos **72**, **126**, **127** e **128**, usando 2 equivalentes do dienófilo.

A reação entre o furano **67** e o acetileno **72** (Esquema 53) foi mantida sob agitação por 10 horas, e após esse período foi constatado através de ccd que o furano havia sido consumido. A análise de RMN ^1H da mistura reacional bruta não foi muito elucidativa, devido ao grande número de sinais presentes. A purificação da mistura reacional foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel e foram isolados 2 produtos, mas em pequena quantidade. Por análise de RMN ^1H foi observado que não eram os adutos **131** e **132** esperados. Devido ao baixo rendimento em que esses compostos foram obtidos, resolvemos não insistir na elucidação dos mesmos.

Esquema 53



Nas reações de Diels-Alder entre o furano **67** e os acetilenos **126**, **127** e **128** não ocorreu a formação de nenhum produto, observando apenas a decomposição do furano **67**.

A baixa reatividade dos acetilenos **126** e **127** já era esperada, devido aos resultados obtidos nos cálculos teóricos. Entretanto, esses mesmos cálculos mostraram que o acetileno **128** seria tão reativo quanto o **73**, o que não foi observado experimentalmente.

Como já mencionado anteriormente, esses cálculos de propriedades eletrônicas não consideram alguns fatores importantes que estão envolvidos na reação de Diels-Alder, como impedimentos estéricos e estabilidade dos produtos formados.

Contudo, podemos concluir que as reações de Diels-Alder entre o furano **67** com os acetilenos não forneceram resultados muito satisfatórios. Aparentemente, a reação de decomposição do furano **67**, na maioria dos casos, foi mais rápida do que a reação de cicloadição. Sendo possível obter somente os compostos derivados dos acetilenos **71** e **73**.

3.5.3 – Estudo da reação de Diels-Alder entre 3,4-dimetoxifurano (**81**) e derivados de acetileno

Em continuidade, iniciamos o estudo da reação de Diels-Alder usando agora como dieno o 3,4-dimetoxifurano (**81**) e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**. Todas as reações foram realizadas novamente em tolueno, acompanhadas por ccd, e analisadas por RMN ^1H .

Inicialmente as reações de Diels-Alder entre furano **81** e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128** foram realizadas com o dieno e o dienófilo na proporção de 1:1 e 1:2, e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 dias. Acompanhando essas reações por ccd, pudemos observar a presença dos materiais de partida durante todo esse período.

Como o furano **81** é termicamente mais estável do que o furano **67**, resolvemos repetir as reações de Diels-Alder elevando a temperatura e usando 2 equivalentes do dienófilo. As condições reacionais e os resultados obtidos para as reações entre o furano **81** e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128** (Esquema 54) estão descritos na Tabela 20.

Esquema 54

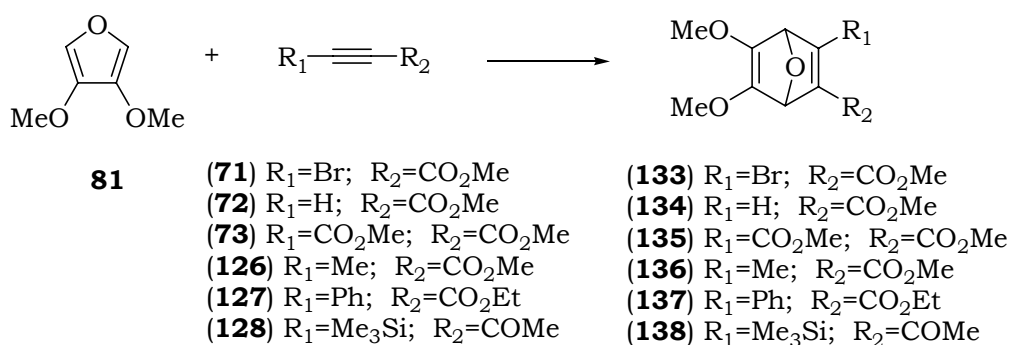


Tabela 20: Condições reacionais da reação de Diels-Alder entre furano **81** e acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**.

dienófilo	temperatura	Tempo (horas)	Resultado (rendimento %)
71	refluxo	2	mistura complexa
71	60 °C	5	mistura complexa
72	refluxo	8	mistura complexa
73	refluxo	1	aduto 135 (80%)
126	refluxo	24	não reagiu
126	tudo selado 200°C	24	não reagiu
127	tudo selado 200°C	24	mistura complexa
127	tudo selado 110°C	48	aduto 137 (50%)
128	refluxo	24	mistura complexa

Como podemos observar na Tabela 20, somente as reações entre o furano **81** e os acetilenos **73** e **127** deram origem aos adutos **135** e **137** esperados, respectivamente.

No entanto, na reação entre furano **81** e a acetileno **127** houve a recuperação de cerca de 30% dos materiais de partida. Tentamos realizar essa reação numa temperatura maior, porém os resultados foram ainda piores, obtendo apenas uma mistura complexa. Quando a reação foi repetida deixando a mistura reacional sob agitação por um período maior, observamos que o rendimento é menor, ocorrendo a formação de subprodutos.

Um problema encontrado para essas reações foi quanto à purificação dos adutos **135** e **137**, que quando submetidos à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel sofreram total decomposição. Tentamos usar alumina como fase estacionária da coluna cromatográfica, mas nesse caso não se obteve purificação dos adutos. No entanto, o aduto **135** é obtido com alto grau de pureza, não necessitando de purificação prévia para ser usado em outras reações.

As reações de Diels-Alder entre o furano **81** e os acetilenos **71**, **72** e **128** foram acompanhadas por ccd, onde foi observada a formação de alguns produtos, entretanto, quando as misturas reacionais foram analisadas por

RMN ^1H não foi verificado os sinais característicos dos adutos, mas apenas a evidência da formação de uma mistura bastante complexa.

Quando indicamos na Tabela 20 que o resultado da reação de Diels-Alder foi uma mistura complexa, isso quer dizer que ocorreu a formação de vários produtos na reação que não puderam ser identificados, devido à grande quantidade de sinais presentes nos espectros de RMN ^1H . No entanto, não podemos afirmar com certeza se esses produtos são provenientes da reação de decomposição e/ou polimerização do furano ou do aduto formado. Mas, acreditamos que essa mistura complexa esteja sendo formada a partir de reações secundárias sofridas pelos adutos formados na mistura reacional. Isso porque o furano **81** foi submetido a condições reacionais muito severas em outras reações e essa mistura complexa não foi observada. Podemos citar como exemplo a reação de Diels-Alder entre o furano **81** e o acetileno **126** que teve a temperatura da reação elevada até 200°C e foi observado por ccd que após 24 horas sob esta temperatura o furano **81** ainda estava presente na mistura reacional.

A reação entre o furano **81** e o acetileno **126** não ocorreu nas condições reacionais testadas.

Em vista desses resultados, podemos concluir que as reações de Diels-Alder entre furano **81** e os acetilenos também não forneceram resultados muito satisfatórios, como já havia sido observado para o furano **67**. Aparentemente, os adutos formados sofreram reações secundárias na própria mistura reacional, dando origem a uma grande quantidade de produtos de difícil identificação. Além disso, os adutos formados não puderam ser purificados, pois eles se decompõem facilmente na coluna cromatográfica usando sílica gel.

3.5.4 – Estudo da reação de Diels-Alder entre 2-metilfurano (**125**) e derivados de acetileno

As reações de Diels-Alder entre o furano **125** e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128** foram realizadas em tolueno e usando 2 equivalentes do dieno, devido à sua alta volatilidade. A reação entre o furano **125** e o bromopropiolato de metila (**71**) já foi estudada por um outro pesquisador de nosso laboratório, assim essa reação foi realizada na condição já descrita.³⁴

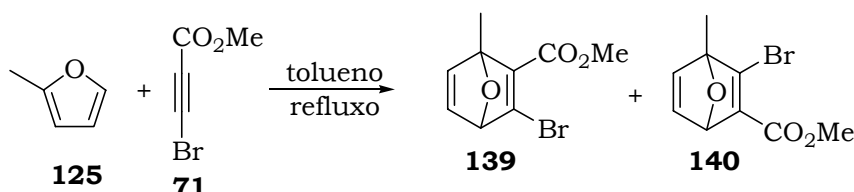
Inicialmente as reações foram realizadas a temperatura ambiente, e após 3 dias sob agitação, não foi observado a formação de nenhum aduto, sendo apenas recuperados os materiais de partida. As reações foram repetidas, elevando a temperatura da reação. As condições reacionais e os resultados obtidos para as reações entre o furano **125** e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128** estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21: Condições reacionais e resultados obtidos para as reações de Diels-Alder entre o furano **125** e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**

dienófilo	temperatura	tempo	produto	rendimento (%)
71	ambiente →	24 h	139	47
	85°C		140	5
72	refluxo	15h	não reagiu	
72	150°C	24 h	143	48
	tubo selado		144	22
73	refluxo	4 h	145	100
126	refluxo	36h	não reagiu	
126	150°C/tubo selado	24h	não reagiu	
126	210°C/tubo selado	24h	não reagiu	
127	refluxo	48h	não reagiu	
127	150°C/tubo selado	24h	não reagiu	
127	210°C/tubo selado	24h	não reagiu	
128	refluxo	24h	não reagiu	
128	150°C/tubo selado	24	não reagiu	
128	210°C/tubo selado	36	não reagiu	

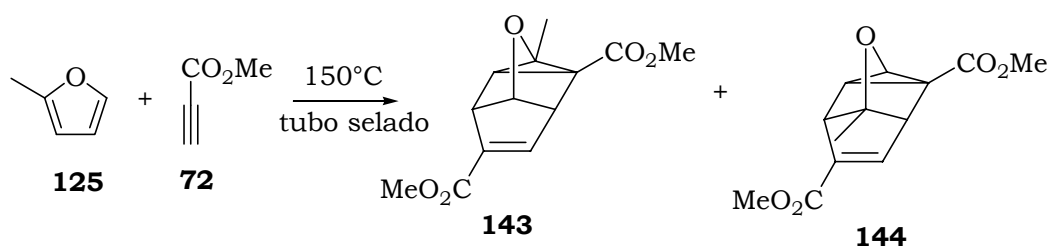
A reação entre o 2-metilfurano (**125**) e o acetileno **71** foi realizada mantendo a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas, e em seguida a temperatura foi elevada até 85°C, permanecendo sob agitação por mais 12 horas. Após purificação por cromatografia em coluna, os adutos **139** e **140** foram obtidos com rendimento de 47% e 5%, respectivamente (Esquema 55).

Esquema 55



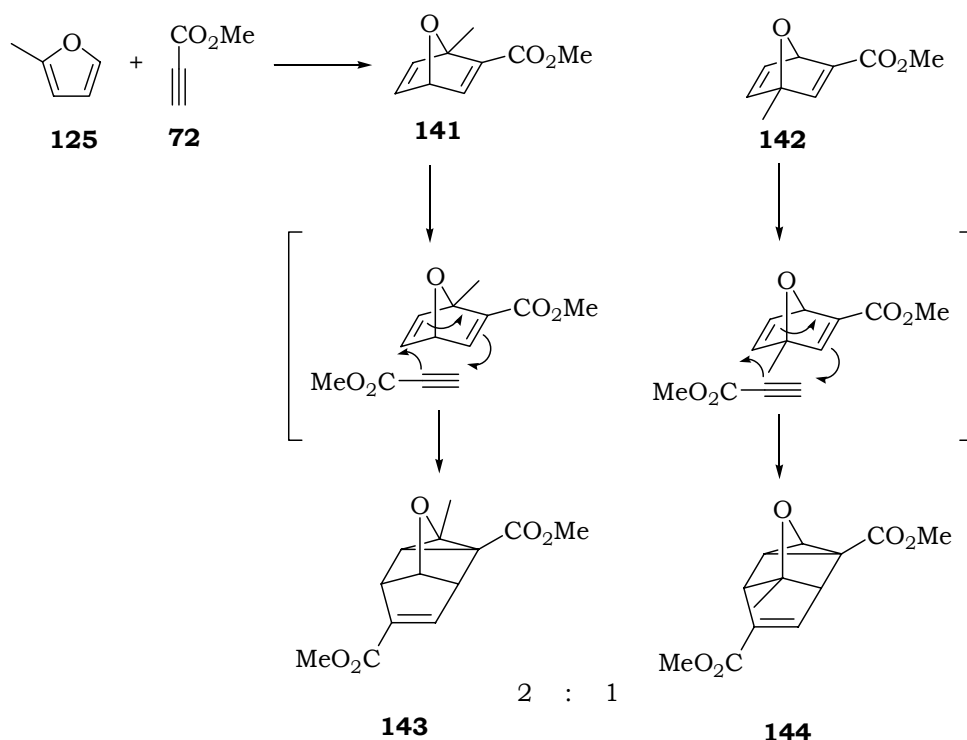
A reação com o propiolato de metila (**72**) forneceu um resultado inesperado. A reação primeiramente foi realizada sob refluxo em tolueno (110°C) e nesta condição não se observou a formação dos adutos **141** e **142**. No entanto, quando a reação foi realizada sob uma temperatura de 150°C num tubo selado, foram obtidos os compostos **143** e **144**, na proporção de 1:2, com rendimentos de 48 e 22 %, respectivamente (Esquema 56).

Esquema 56



Esses produtos são provenientes de duas reações de cicloadição: a primeira foi uma reação de Diels-Alder entre o 2-metilfurano (**125**) e o propiolato de metila (**72**) que deu origem aos adutos **141** e **142** (Esquema 57); em seguida esses adutos sofreram uma segunda reação, uma cicloadição [2+2+2] também conhecida como *homo*-Diels-Alder,⁵⁹ fornecendo assim os bisadutos **143** e **144**.

Esquema 57

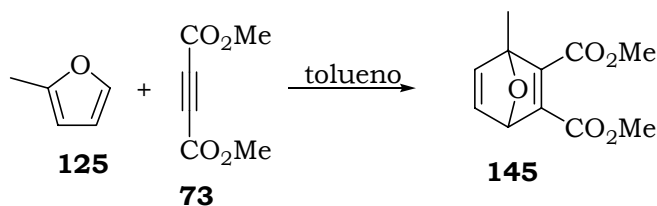


Podemos observar que na primeira reação de cicloadição foram obtidos os dois regioisômeros (**141** e **142**), no entanto, a segunda cicloadição foi 100% regioseletiva, pois cada aduto deu origem a apenas um regioisômero.

Além disso, como os adutos **141** e **142** não foram isolados da mistura reacional e o furano **125** foi recuperado, podemos concluir que na medida em que os adutos **141** e **142** foram sendo formados, eles rapidamente foram consumidos na segunda reação de cicloadição.

A reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o acetileno **73** foi realizada mantendo a mistura reacional por 4 horas sob refluxo, fornecendo o aduto **145** com 100% de rendimento, sem necessidade de purificação (Esquema 58).

Esquema 58



Na literatura⁶⁰ existe um procedimento que descreve a preparação do aduto **145** em rendimento de 77%. Esta reação foi realizada com os mesmos materiais de partida **125** e **73**, em éter dietílico à temperatura de 30°C, e foi mantida sob agitação por 48 horas, com o aduto **145** purificado através de destilação. Portanto, podemos concluir que o nosso procedimento mostrou ser mais rápido e eficiente, pois o aduto foi obtido quantitativamente, sem necessidade de purificação.

O aduto **145** é um produto relativamente estável, podendo ser armazenado por alguns dias, no entanto, se houver necessidade, ele pode ser purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

As reações realizadas entre o furano **125** e os acetilenos **126**, **127** e **128**, apesar das condições severas em que elas foram submetidas, não foi observada a formação dos seus respectivos adutos, sendo apenas recuperados os materiais de partida. No entanto, essas reações ainda poderão ser estudadas usando um de ácido de Lewis como catalisador.

Assim, após essa série de reações de Diels-Alder realizadas entre o 2-metilfurano (**125**) e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128**, podemos concluir que esse furano é menos reativo do que os furanos **67** e **81**, o que acabou favorecendo as reações de Diels-Alder no sentido de não ocorrer a degradação do furano (polimerização) e permitir as cicloadições. Além disso, os adutos (ou bisadutos) formados não sofreram reações secundárias (formação de vários subprodutos).

O aduto **145** foi obtido quantitativamente a partir de dois materiais de partida comercial, e poderá ser utilizado como intermediário sintético para preparação de uma grande gama de produtos naturais biologicamente

ativos, como por exemplo, na construção do esqueleto estrutural dos furanoelíngolidos.

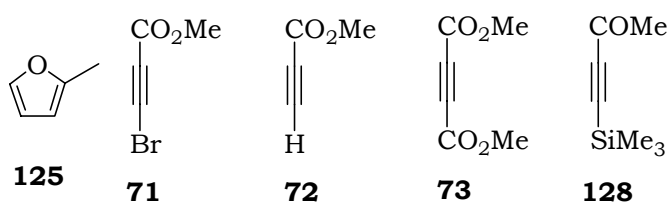
3.5.5 – Estudo teórico do estado de transição e da energia relativa dos produtos para reação de Diels-Alder entre 2-metilfurano (125) e acetilenos 71, 72, 73 e 128

Os resultados obtidos pelos cálculos teóricos de energia dos orbitais HOMO e LUMO das reações de Diels-Alder entre os furanos (**67** e **81**) e a quinonas (**74** e **75**) foram bastante satisfatório para explicar a baixa reatividade da quinona **74** nas reações de Diels-Alder estudadas; além de ter mostrado que a quinona **75** deveria reagir de maneira semelhante a quinona **106**.

No entanto, para as reações de Diels-Alder entre os furanos **67**, **81** e **125**, e os acetilenos **71**, **72**, **73**, **126**, **127** e **128** os resultados obtidos através desses mesmos cálculos não foram suficientes para justificar a diferença de reatividade dos acetilenos estudados, principalmente quando comparamos o acetileno **73** com o **128**, e o **71** com o **72**.

Essa diferença de reatividade apresentada pelos acetilenos despertou nosso interesse em realizar um estudo teórico mais detalhado da reação de Diels-Alder. Estudos teóricos do estado de transição e das energias envolvidas nessas reações de cicloadição [4+2] vem sendo o alvo de um grande número de trabalhos publicados nos últimos anos.⁶¹ Tomando como base esses trabalhos, resolvemos avaliar a reação de Diels-Alder entre o 2-metilfurano (**125**) e os acetilenos **71**, **72**, **73** e **128** (Figura 12)

Figura 12

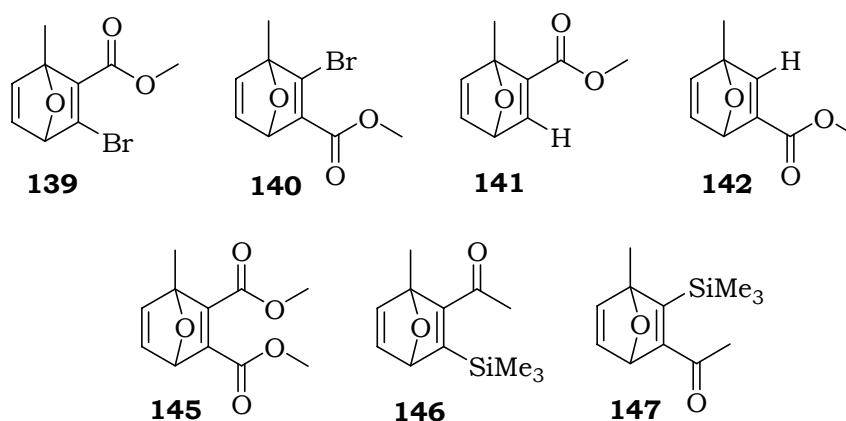


O 2-metilfurano (**125**) foi escolhido como dieno para esse estudo, pois como observado experimentalmente, os seus adutos (ou bisadutos) correspondentes não sofrem reações paralelas no meio reacional. Além disso, já existem na literatura alguns estudos teóricos realizados com este furano em reações de Diels-Alder.

Todos os cálculos teóricos foram realizados utilizando o método híbrido DFT/B3LYP juntamente com o conjunto de funções de base cc-pVDZ, sendo consideradas as correções de energia do ponto zero “ZPE”. Para execução dos cálculos foi utilizado o programa GAUSSIAN03 revisão-B.05, e em todos os cálculos não foram considerados os efeitos dos solventes da reação.⁵¹

Como já havíamos realizado anteriormente a otimização das geometrias para os materiais de partida **125**, **71**, **72**, **73** e **128**, foi necessário fazer agora a otimização da geometria dos adutos **139**, **140**, **141**, **142**, **145**, **146** e **147**, mostrados na Figura 13.

Figura 13



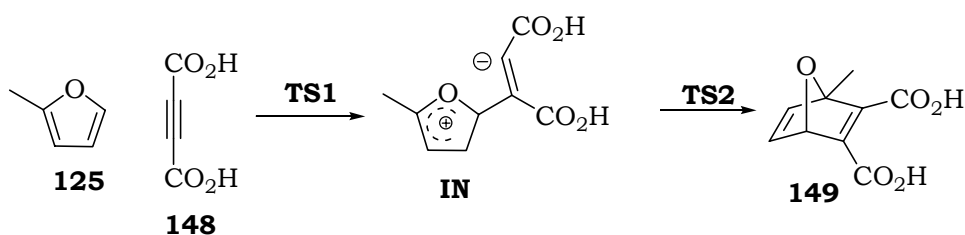
Uma vez otimizada as geometrias dos adutos das reações de Diels-Alder em estudo, passamos para a próxima etapa que é a determinação dos estados de transição e conseqüentemente das energias de ativação dessas cicloadições.

Após caracterizar um possível estado de transição foi realizado cálculo das freqüências vibracionais do mesmo, onde foi encontrada apenas uma freqüência negativa.

Esta freqüência negativa (imaginária) caracteriza um ponto de sela em uma superfície de energia potencial que descreve a estrutura, sendo relacionada com uma constante de força imaginária, ou seja, de ligações que estão se formando e se quebrando. Se o movimento vibracional referente a esta freqüência representa a vibração das ligações de interesse temos caracterizado um estado de transição.⁶²

Domingos *et al.*^{62k} realizaram um estudo do mecanismo da reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o ácido **148**, derivado do acetileno **73**. Neste trabalho, foi encontrado que o mecanismo desta reação tem dois estados de transição, ocorrendo a formação de um intermediário muito instável que não pode ser isolado. Assim, foi possível verificar que a formação do aduto **149** não é realizada em apenas uma etapa (mecanismo concertado), mas sim em duas etapas (mecanismo não concertado), como mostrado no Esquema 59.

Esquema 59



No entanto, os dois estados de transição encontrados (**TS1** e **TS2**) têm a mesma energia de ativação (14,7 kcal/mol) e o intermediário (**IN**) tem praticamente a mesma energia do estado de transição (14,5 kcal/mol). Assim, em nossos estudos foi usado como energia de ativação para essa reação, o valor encontrado para o primeiro estado de transição.

Para a reação entre o furano **125** e o acetileno **71** foi necessário encontrar o estado de transição para cada aduto formado. O mecanismo de

reação para formação do aduto **139** mostrou ser um mecanismo não concertado, igual ao encontrado para o aduto **149**. Neste caso, também consideramos o valor de energia de ativação, como sendo o valor de energia do primeiro estado de transição encontrado. No entanto, o mecanismo para formação do aduto **140** mostrou ser concertado, tendo as duas ligações se formando ao mesmo tempo.

Na reação entre o furano **125** e o acetileno **72** também foi necessário encontrar o estado de transição para cada aduto da reação e os resultados obtidos foram os mesmos para a reação com o acetileno **71**, isto é, o mecanismo da reação para formação do aduto **141** é não concertado, mas para formação do aduto **142** é concertado. As mesmas considerações realizadas na reação anterior foram feitas para esta.

Na reação entre o furano **125** e o acetileno **73**, encontramos também um mecanismo não concertado para formação do aduto **145**.

No entanto, para a reação com o acetileno **128**, os mecanismos encontrados para a formação dos adutos **146** e **147** foram concertados. Na Tabela 22 estão mostradas as energias de ativação e as energias relativas dos produtos encontradas através dos cálculos teóricos.

Tabela 22: Valores de energia de ativação (E_a) e energia relativa (E_r) dos produtos.

acetileno	aduto	E_a (kcal/mol)	E_r^* (kcal/mol)
73	145	18,0	-9,3
71	139	20,4	-12,4
	140	22,5	-12,8
72	141	23,2	-8,8
	142	25,2	-9,0
128	146	28,8	7,0
	147	27,4	9,3

* $E_r = E_{\text{produtos}} - E_{\text{reagentes}}$

Pelos valores da Tabela 22, podemos verificar que quando consideramos os valores de E_a , a reação com o acetileno **73** mostrou ser a mais favorável, seguida pelo acetileno **71**, depois o **72** e por último o

acetileno **128**. Esses valores de energia explicam bem a diferença de reatividade observada experimentalmente entre os acetilenos **71**, **72** e **73**, mas não é convincente quanto a não reatividade do acetileno **128**, pois seu aduto **147** tem valor E_a próximo ao do aduto **142**, sendo este último formado durante a reação.

No entanto, quando analisamos a energia relativa dos produtos verificamos que os adutos **146** e **147** são os únicos que tem seus valores positivo, indicando que os materiais de partida dessa reação são mais estáveis do que os produtos formados. Com isso, o equilíbrio da reação fica deslocado no sentido dos materiais de partida, sendo desfavorável à formação dos adutos. Assim, podemos concluir que mesmo se as E_a para formação dos adutos **146** e **147** fossem atingidas, esses produtos não seriam formados na mistura reacional.

Nos Gráficos abaixo podemos ter uma melhor visualização do caminho energético das reações estudadas.

Gráfico 7: Representação da reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o acetileno **73**

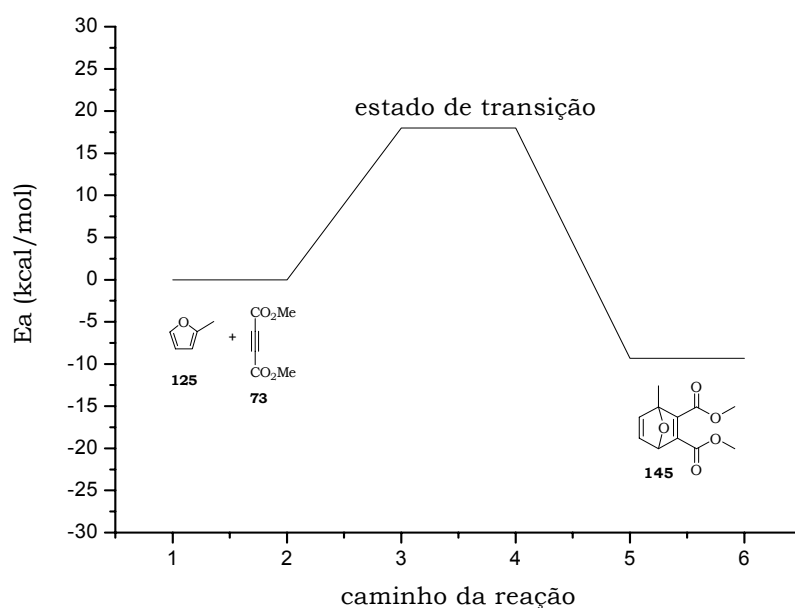


Gráfico 8: Representação da reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o acetileno **71**

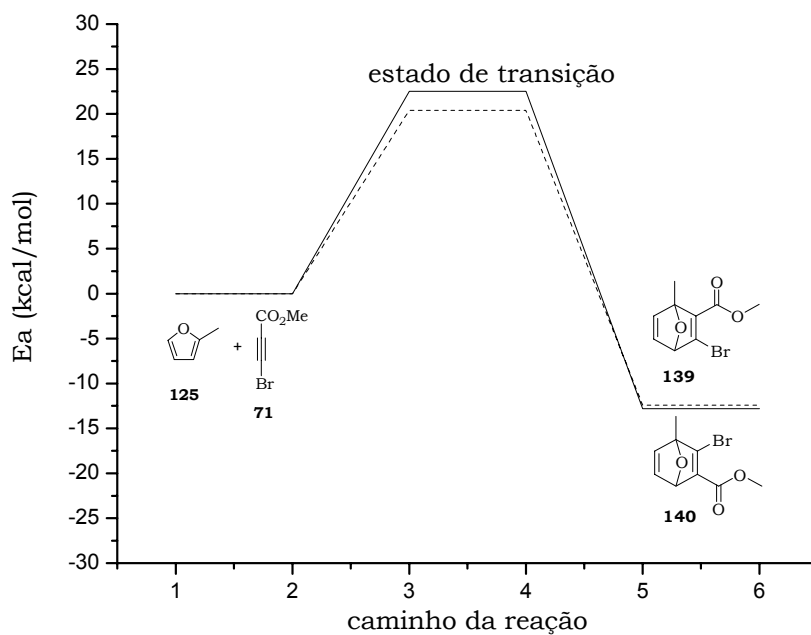


Gráfico 9: Representação da reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o acetileno **72**

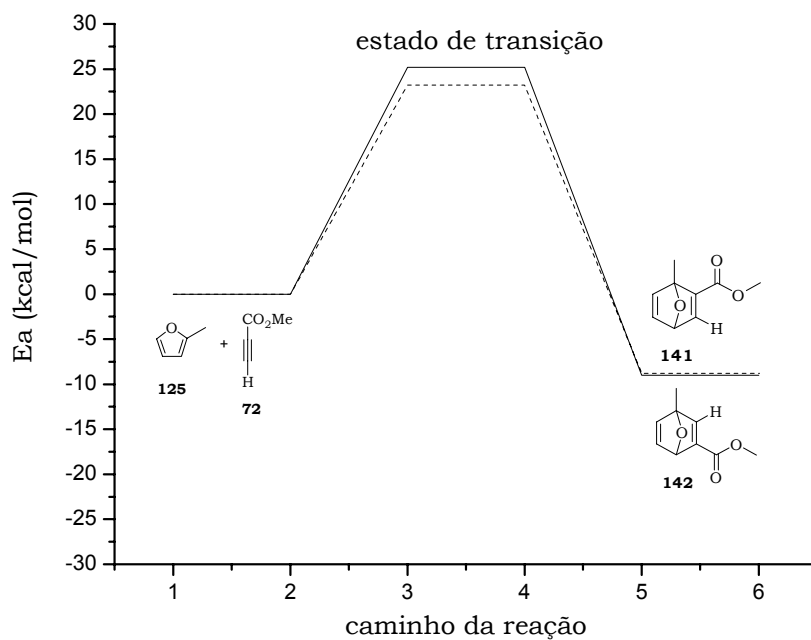
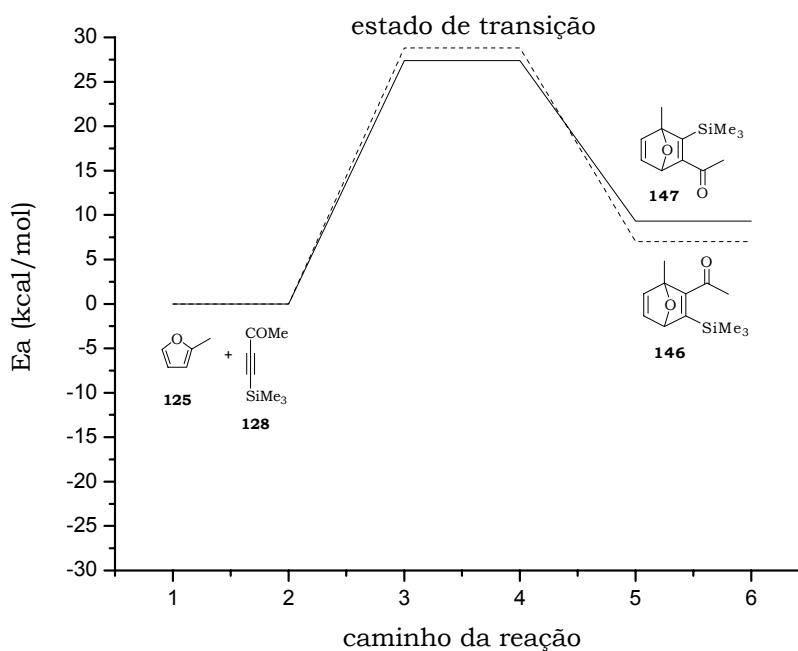


Gráfico 10: Representação da reação de Diels-Alder entre o furano **125** e o acetileno **128**



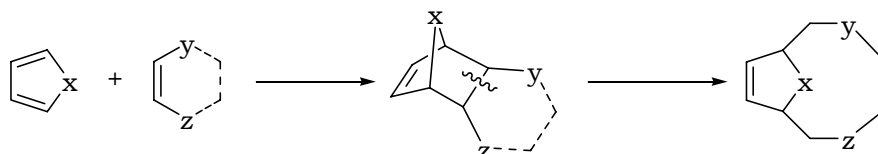
Diante desses resultados, podemos perceber que os cálculos de energia HOMO e LUMO nos dão uma idéia dos parâmetros eletrônicos envolvidos nas reações de Diels-Alder. Esses cálculos são relativamente simples e rápidos, e podem ser usados como uma ferramenta nos estudos das reações de cicloadição.

Contudo, os cálculos realizados para determinação dos estados de transição e conseqüentemente da energia de ativação e da energia relativa dos produtos são mais abrangentes, e representam mais adequadamente o sistema reacional. Para as reações de Diels-Alder entre o furano **125** e os acetilenos **71**, **72**, **73** e **128**, esses cálculos foram bastante elucidativos, pois não tínhamos como prever que a não obtenção dos adutos **146** e **147** seria pelo fato deles terem maior energia do que a soma de seus materiais de partidas.

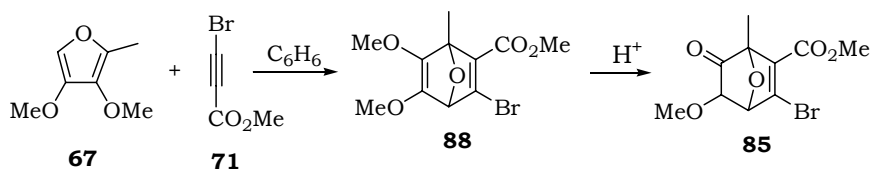
4 – CONCLUSÃO

4 – CONCLUSÃO

Neste trabalho iniciamos um estudo do desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para obtenção do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano, esqueleto base dos furanoeliangolidos, a partir de uma reação de Diels-Alder com derivados de furano, seguida por uma reação de anelação e fragmentação da ligação entre os anéis formados.



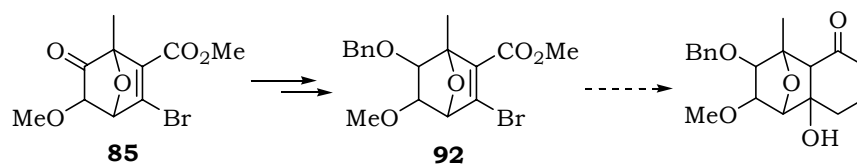
Como os furanos são dienos pouco reativos, resolvemos usar o 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) que apresenta em sua estrutura três substituintes ativantes (eletro-doadores). Entretanto, durante a sua síntese já observamos a sua alta reatividade, pois ele se decompõe/polimeriza rapidamente quando mantido sem solvente.



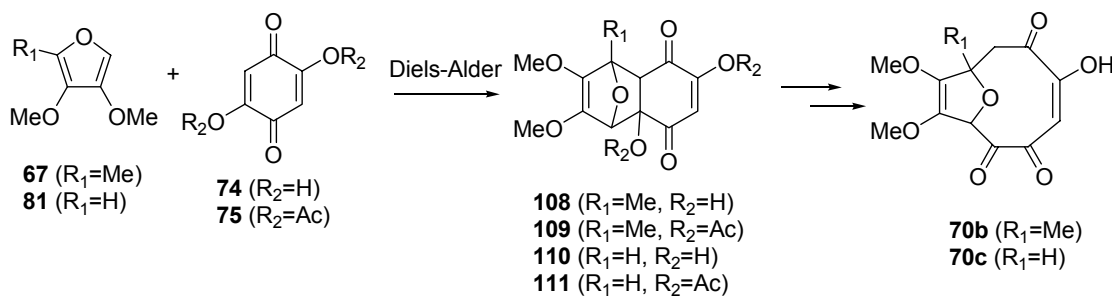
A reação realizada entre o furano **67** e o bromopropiolato de metila (**71**), não forneceu o aduto **88** esperado, mas o composto **85**. Através de um estudo por RMN ^1H foi possível constatar que o aduto **88** é formado, mas sofre reação com traços de ácido existente na mistura reacional. Assim, além do furano **67** ser muito reativo, seu aduto também mostrou ser muito sensível e instável.

O produto **85** foi transformado no composto **92** para dar continuidade à rota sintética proposta. No entanto, após várias tentativas não foi possível transformar o composto **92** em um composto susceptível à reação de ciclização. Além disso, um outro pesquisador de nosso laboratório estava estudando a reação de ciclização de um composto semelhante ao nosso, e após inúmeras tentativas nenhum resultado satisfatório havia sido

obtido. Assim, resolvemos abandonar essa rota que se mostrou muito problemática.



A segunda metodologia sintética proposta foi o estudo da reação de Diels-Alder entre os furano **67** e **81** com derivados de benzoquinona substituídas **74** e **75**, a qual daria origem aos compostos com estrutura devidamente funcionalizada para ocorre a ruptura da ligação central dos anéis.



Sabíamos que as reações de Diels-Alder entre derivados de furano e quinonas são normalmente realizadas sob condições severas e que seus adutos são instáveis em solução, sofrendo rapidamente reação de *retro*-Diels-Alder. No entanto, a reação de Diels-Alder entre o 3,4-dimetoxifurano e a 1,4-benzoquinona, dá origem ao aduto correspondente, devido ao fato dele ser insolúvel no meio reacional, precipitando e deslocando o equilíbrio da reação. Assim, resolvemos estudar o comportamento desta reação usando os furanos **67** e **81** e as quinonas **74** e **75**.

O estudo dos orbitais moleculares HOMO e LUMO desses compostos indicaram uma diferença significativa de reatividade entre a 2,5-diidrôxi-1,4-benzoquinona (**74**) e a 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**). Essa diferença de reatividade é provocada pelos grupos OH e OAc presentes nesses compostos. O grupo OH exerce um efeito mesomérico doador, causando um aumento na energia do orbital LUMO, deixando o dienófilo menos reativo. O grupo OAc, entretanto, exerce um efeito mesomérico

retirador, diminuindo assim a energia do orbital LUMO e deixando o dienófilo mais reativo.

Após a realização das reações de Diels-Alder entre derivados de furano e quinonas podemos concluir que:

- O furano **67** é termicamente instável, não podendo ser submetido a temperatura elevada, mas o furano **81** é mais resistente ao aquecimento;

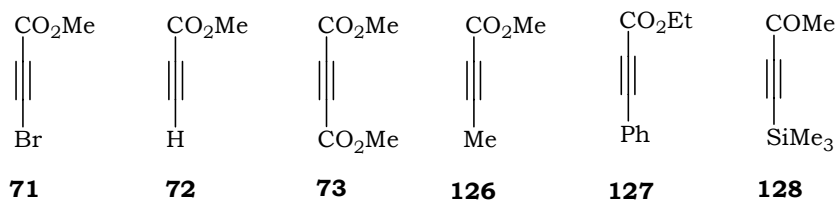
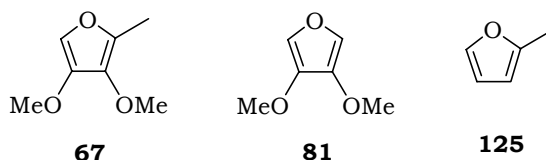
- As reações de Diels-Alder usando a 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) não ocorreram com nenhum dos dois furanos estudados, e possivelmente seja necessária uma condição reacional mais severa;

- Nas reações de Diels-Alder usando a 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**) foi observada a formação do aduto **111** (exo/endo), que sofre rápida reação de *retro*-Diels-Alder em solução, necessitando ser transformado num composto mais estável para poder ser analisado. No entanto, o rendimento dessa reação foi muito baixo para podermos dar continuidade à rota sintética;

- Quanto mais reativo é o furano, mais rápida é a reação de *retro*-Diels-Alder sofrida pelo aduto formado, e assim a alta reatividade do furano **67** acabou prejudicando a obtenção do seu aduto correspondente;

- E por fim, comprovamos que estas reações constituem um equilíbrio fortemente deslocado no sentido dos materiais de partida, e que a maior dificuldade dessas reações é encontrar uma condição reacional adequada para que o equilíbrio seja deslocado no sentido da formação dos adutos, o que não foi possível.

A partir desses resultados, resolvemos voltar a estudar a reação de Diels-Alder entre derivados de furano (**67**, **81** e **125**) e acetileno (**71**, **72**, **73**, **126**, **127**, **128**).



O estudo de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO desses compostos mostraram que a ordem de reatividades dos acetilenos é: **73**>**128**>**71**>**72**>**127**>**126**, além disso, como já esperávamos, esses cálculos mostraram que o furano **67** é o dieno mais reativo, seguido pelo furano **81**, e por último o furano **125**, que é o dieno menos reativo dos três.

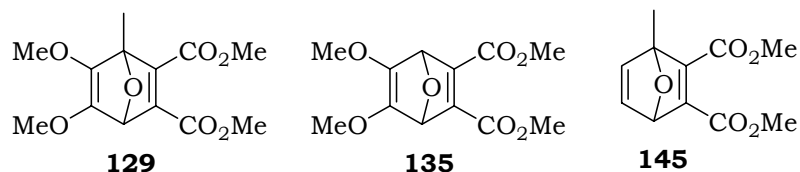
Após a realização das reações de Diels-Alder entre os furanos e acetilenos podemos concluir que:

- A alta reatividade dos furanos **67** e **81** acabou prejudicando a obtenção dos seus respectivos adutos, pois estes sofrem reações indesejadas no meio reacional.
- Os adutos derivados dos furanos **67** e **81** são sensíveis à ácido, não podendo ser purificados por cromatografia em coluna de sílica gel. Esta instabilidade provavelmente se deve à presença dos grupos OMe vinílicos.
- Os adutos do furano **125** mostraram ser mais estáveis na mistura reacional, podendo ser purificados e analisados.
- A não reatividade do acetileno **128** foi explicada através de cálculos teóricos das energias de ativação e das energias dos produtos, para a reação com o furano **125**. Pudemos verificar que essa reação apresenta a maior energia de ativação e os adutos correspondentes têm maior energia do que a soma dos materiais de partida.

De um modo geral, os estudos teóricos auxiliaram no melhor entendimento da reatividade dos compostos estudados, no que diz respeito principalmente aos fatores eletrônicos envolvidos nessas reações. No entanto, os cálculos dos orbitais HOMO e LUMO não consideram alguns

fatores que são decisivos em reações de cicloadições, como impedimento estérico, a energia envolvida na reação (ΔG), e as energias dos produtos formados. Para uma melhor visão desses parâmetros foi necessário realizar os cálculos para determinar o estado de transição e com isso a energia de ativação da reação, e calcular a energia relativa dos produtos formados.

As reações de Diels-Alder realizadas entre derivados de furano e acetileno nos forneceram informações importantes que poderão ser usados em estudos futuros, como por exemplo, que um furano muito reativo, acaba prejudicando a obtenção dos seus adutos. Essas reações forneceram os adutos **129**, **135** e **145**, que foram obtidos em excelentes rendimentos. Esses compostos são intermediários importantes e bem funcionalizados, que podem ser utilizados na continuidade do estudo para a obtenção do macroclico desejado.



No início deste trabalho, a síntese do sistema 11-oxabicyclo[6.2.1]undecano, a partir da reação de Diels-Alder usando furano como dieno, era bem pouco conhecida, principalmente usando o furano **67**. Apesar de não obtermos o macrociclo desejado, todos esses estudos realizados trouxeram uma gama de conhecimento, compreensão e experiência que servirá para um planejamento sintético mais viável para o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para obtenção do esqueleto estrutural dos furanoelíngolidos.

5 – SEÇÃO DE ESPECTROS

5 – SEÇÃO DE ESPECTROS

5.1 – INTRODUÇÃO

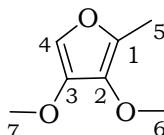
Nesta seção a numeração dos átomos de carbono dos compostos, não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo desta numeração é facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio na elucidação dos espectros.

Dada a proximidade dos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para átomos de carbono numa mesma molécula, usamos simbolicamente asteriscos com o objetivo de chamar a atenção para a incerteza na atribuição do deslocamento químico, ou seja, átomos de carbono com o mesmo número de asteriscos podem ter os deslocamentos químicos trocados.

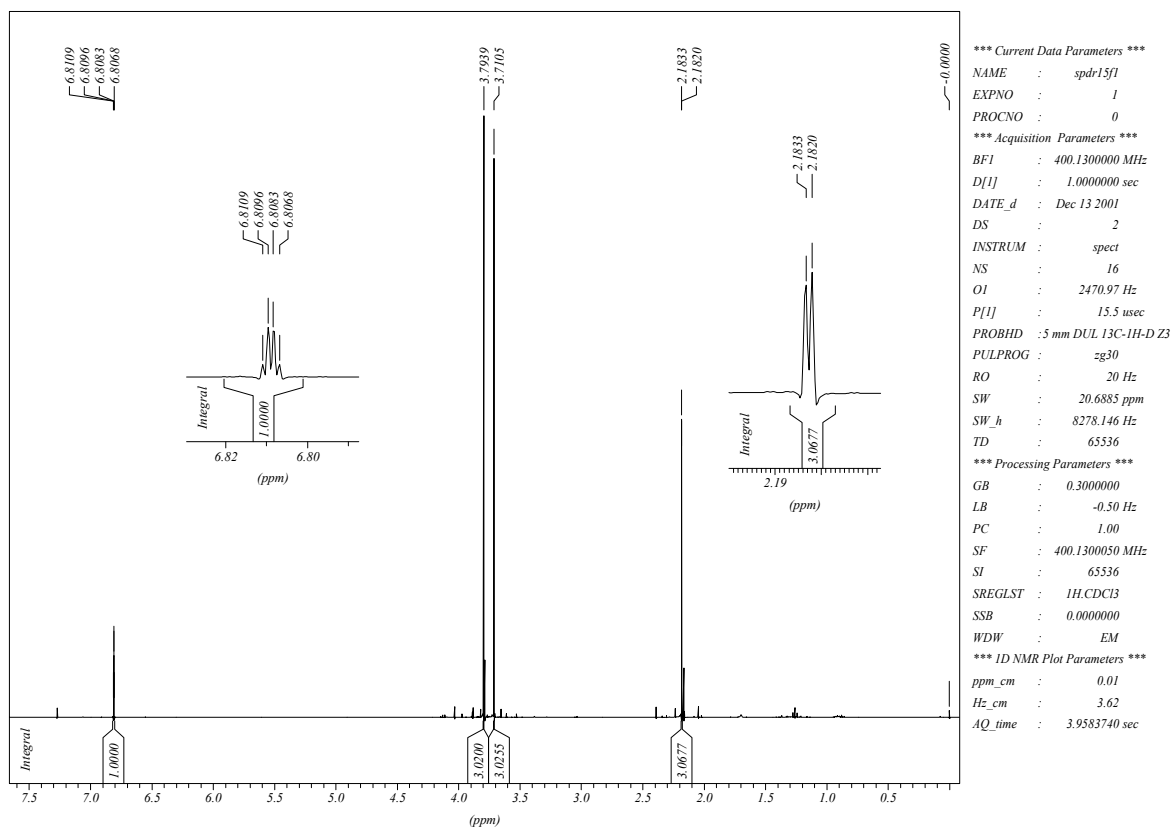
Para a atribuição dos sinais espectrais foram consultados Tabelas e livros textos.^{63,64}

5.2 – ESPECTROS SELECIONADOS

5.2.1 – 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67)

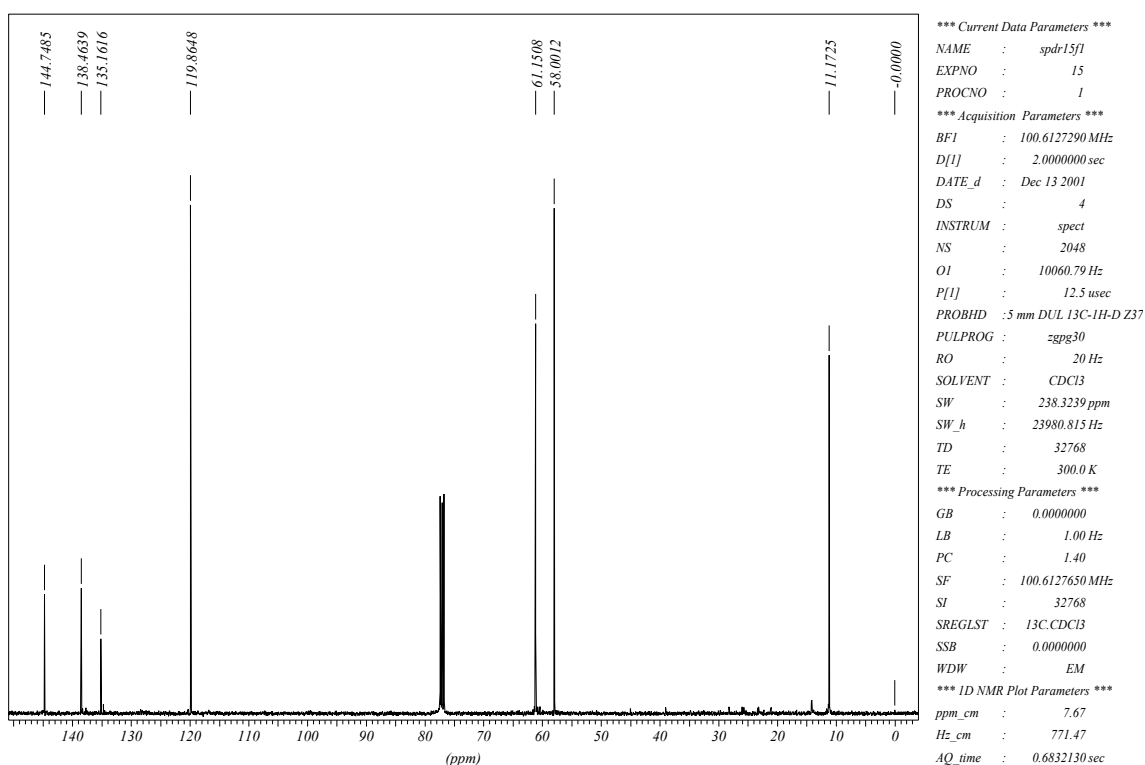


Espectro de RMN ^1H do composto **67**

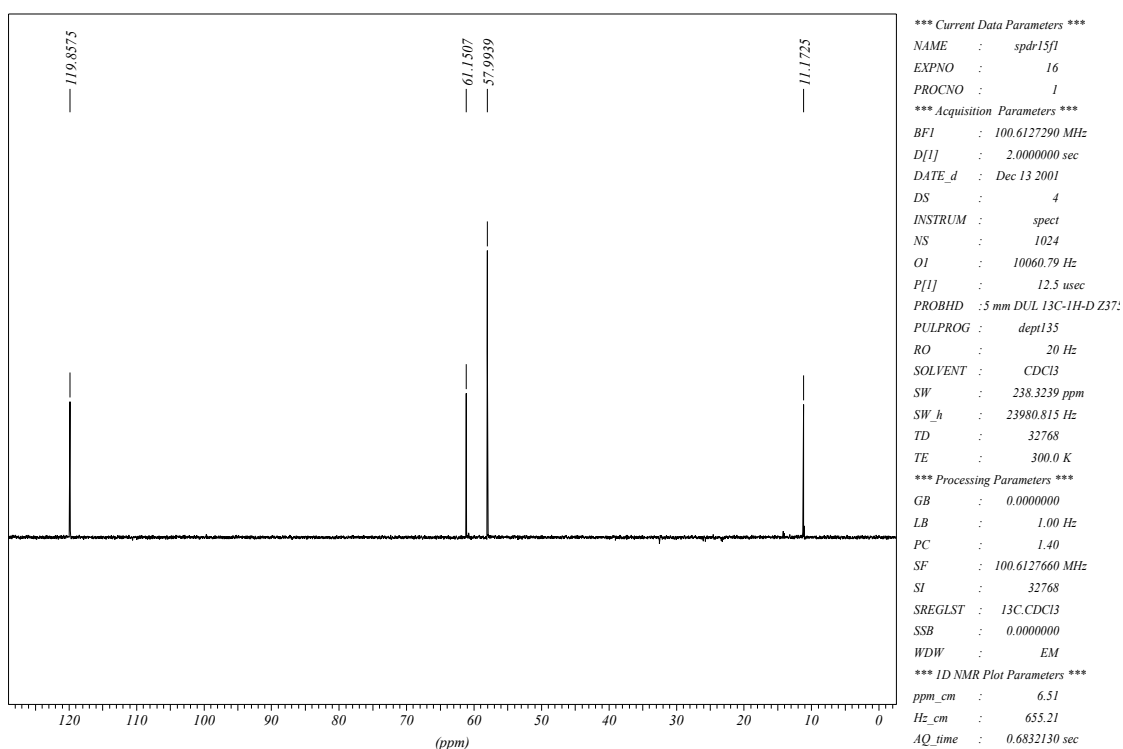


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **67** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,81	H-4	q	$J=0,5$
3,79	H-6	s	
3,71	H-7	s	
2,18	H-5	d	$J=0,5$

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67** (CDCl_3)

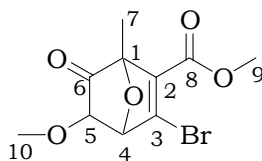
δ (ppm)	Atribuição
144,7	C-3
138,5	C-2
135,1	C-1
119,9	C-4
61,1	C-6
58,0	C-7
11,2	C-5

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) composto **67**

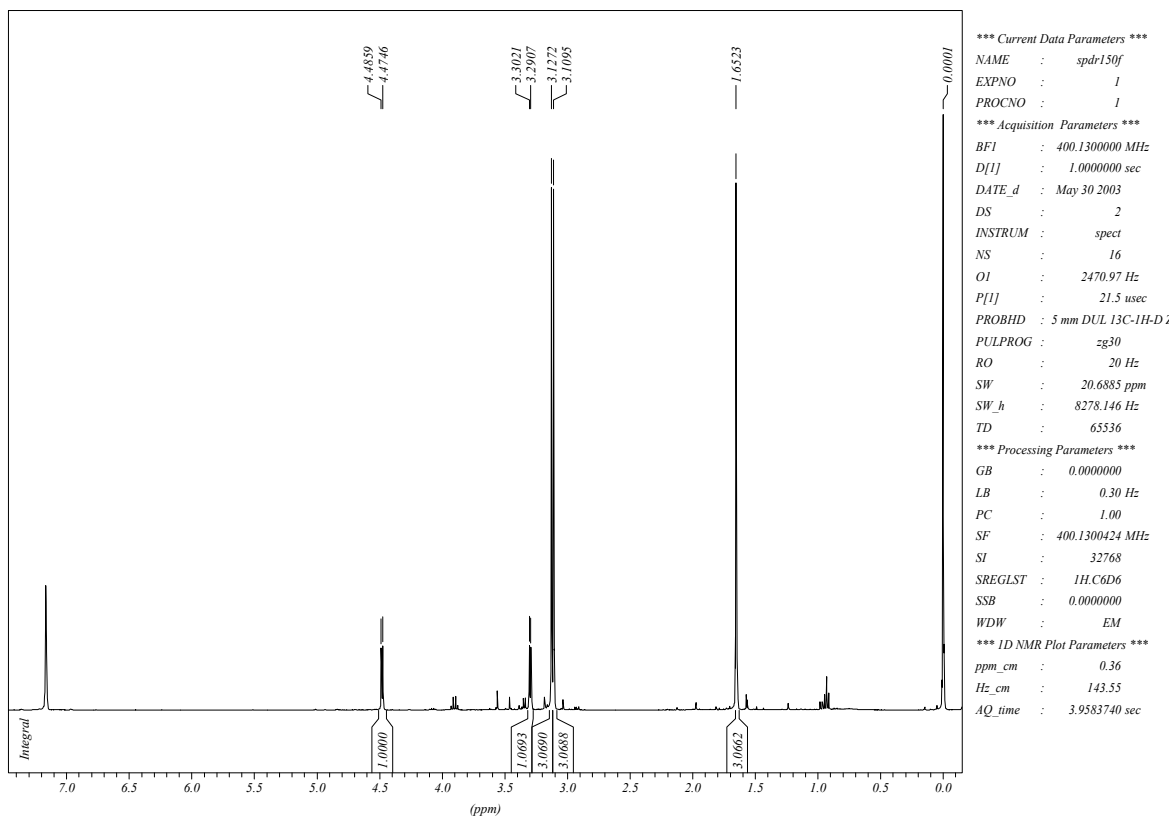
Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **67** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
119,9	C-4
61,1	C-6
58,0	C-7
11,2	C-5

5.2.2 - 3-bromo-1-metil-5-metóxi-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (85)

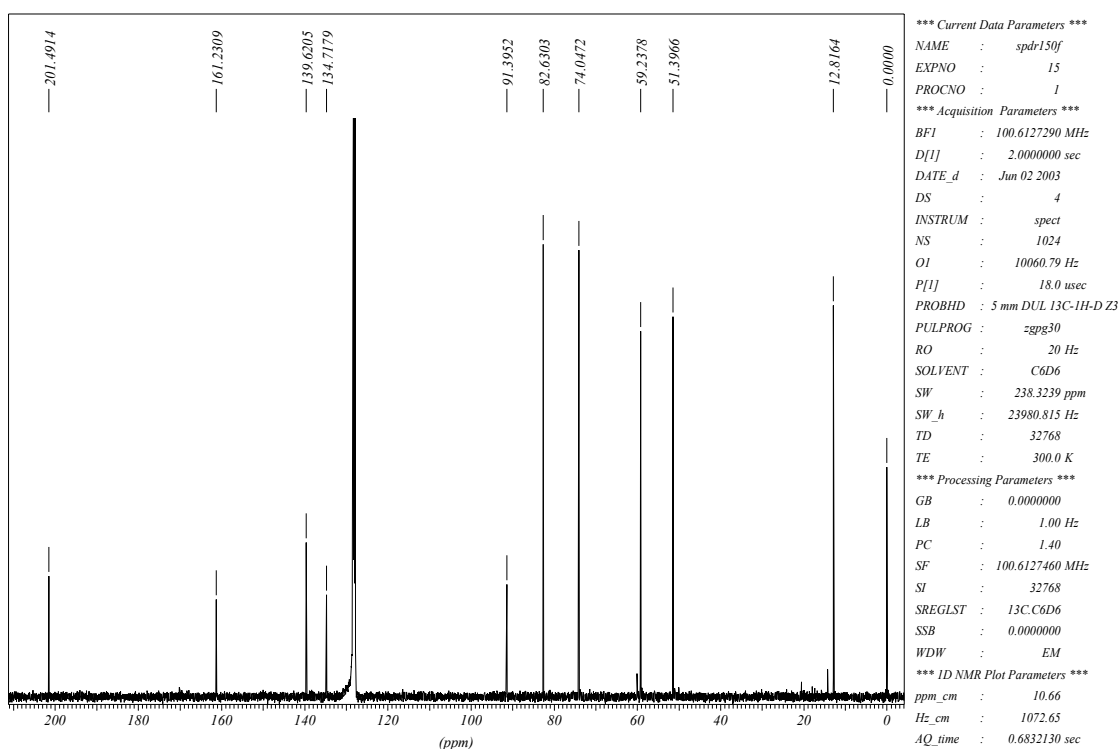


Espectro de RMN ^1H do composto **85**



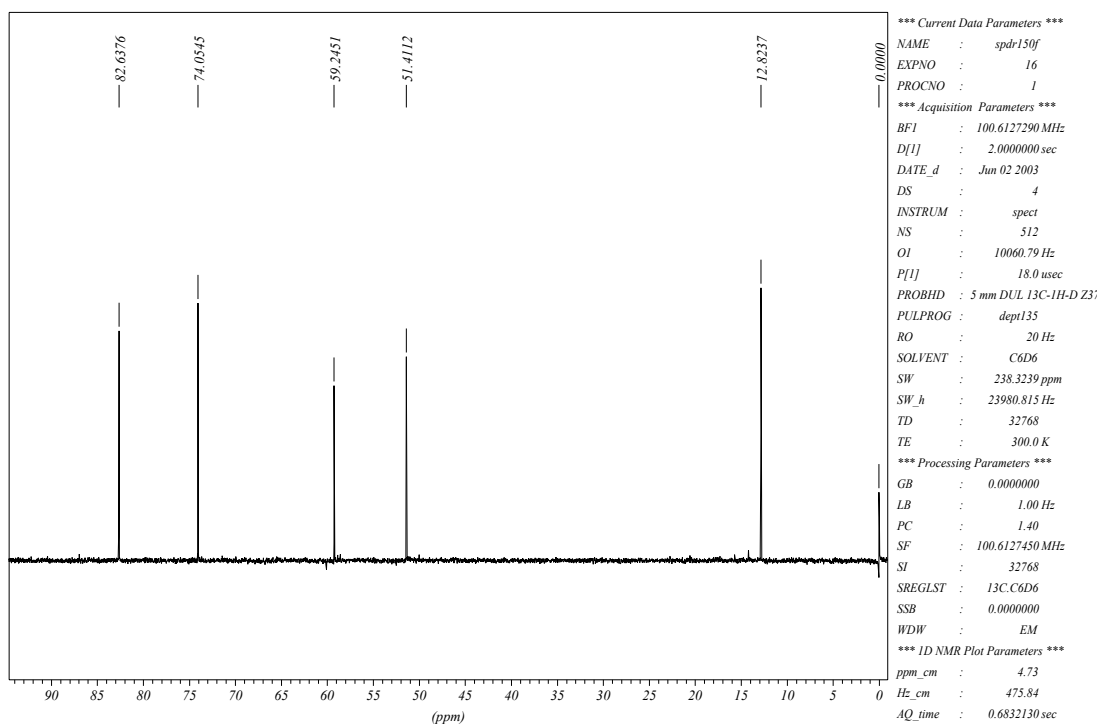
Dados espectrais de RMN ^1H do composto **85** (C_6D_6)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,48	H-4	d	$J=4,5$
3,30	H-5	d	$J=4,5$
3,13	H-9	s	
3,11	H-10	s	
1,65	H-7	s	

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85**

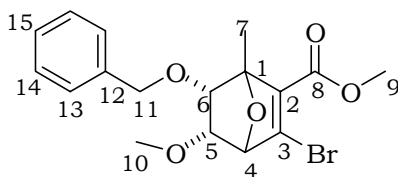
Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85** (C_6D_6)

δ (ppm)	Atribuição
201,5	C-6
161,2	C-8
139,6	C-2
134,7	C-3
91,4	C-1
82,6	C-5
74,0	C-4
59,2	C-10
51,4	C-9
12,8	C-7

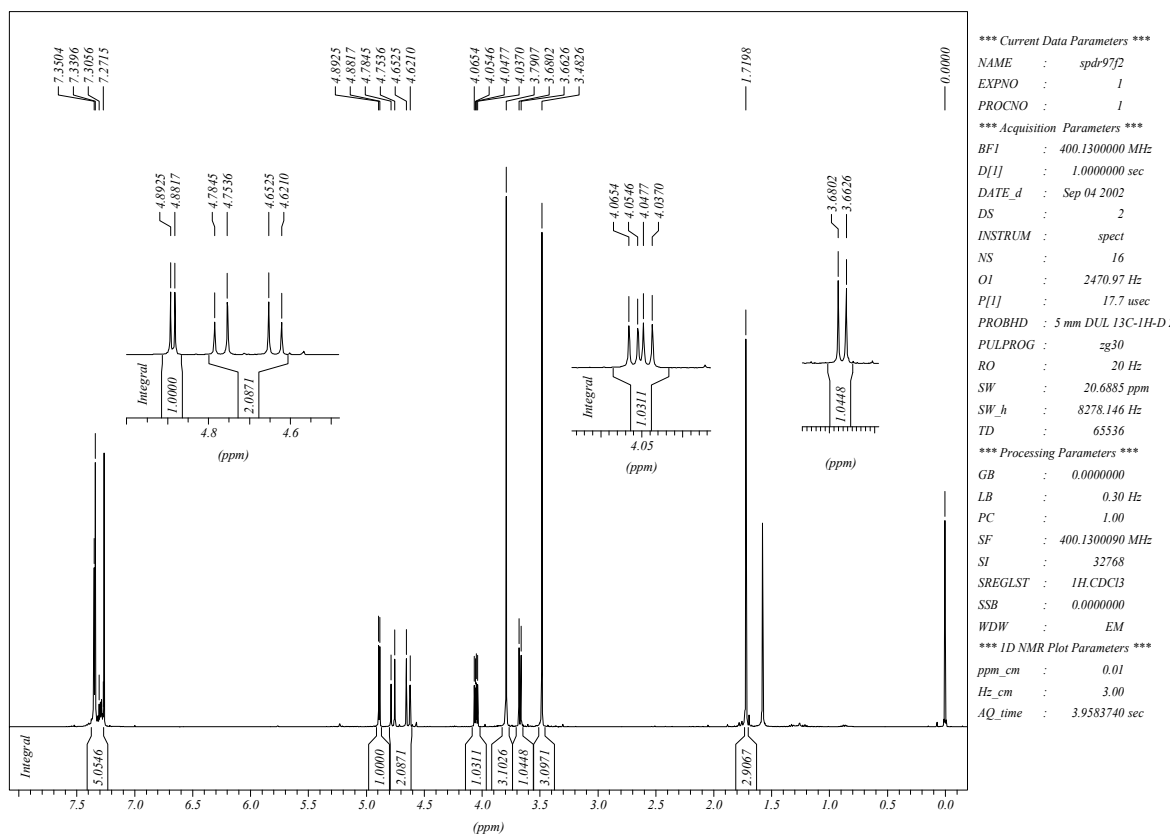
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **85**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **85** (C_6D_6)

δ (ppm)	Atribuição
82,6	C-5
74,0	C-4
59,2	C-10
51,4	C-9
12,8	C-7

5.2.3 - 6-benzilóxi-3-bromo-1-metil-5-metóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (92)

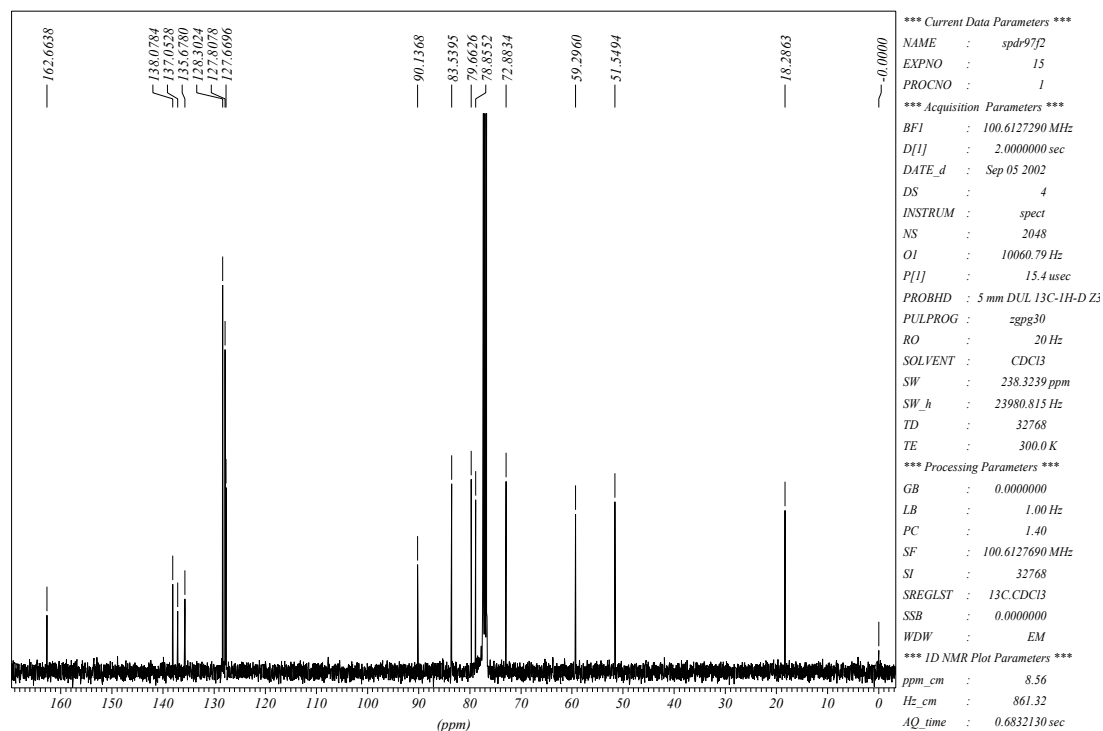


Espectro de RMN ^1H do composto **92**

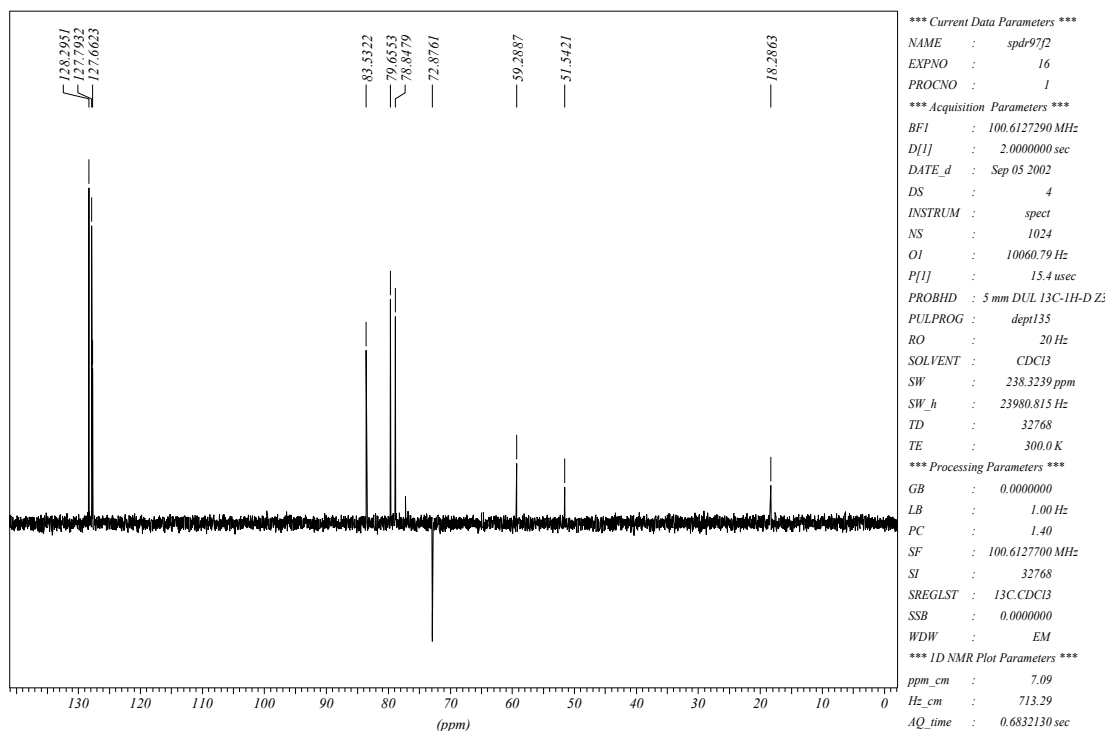


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **92** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,35-7,27	H-13/H-14/H-15	m	
4,89	H-4	d	$J=4,3$
4,77	H-11'	d	$J=12,4$
4,64	H-11''	d	$J=12,4$
4,05	H-5	dd	$J_1=7,1; J_2=4,3$
3,79	H-9	s	
3,67	H-6	d	$J=7,1$
3,48	H-10	s	
1,72	H-7	s	

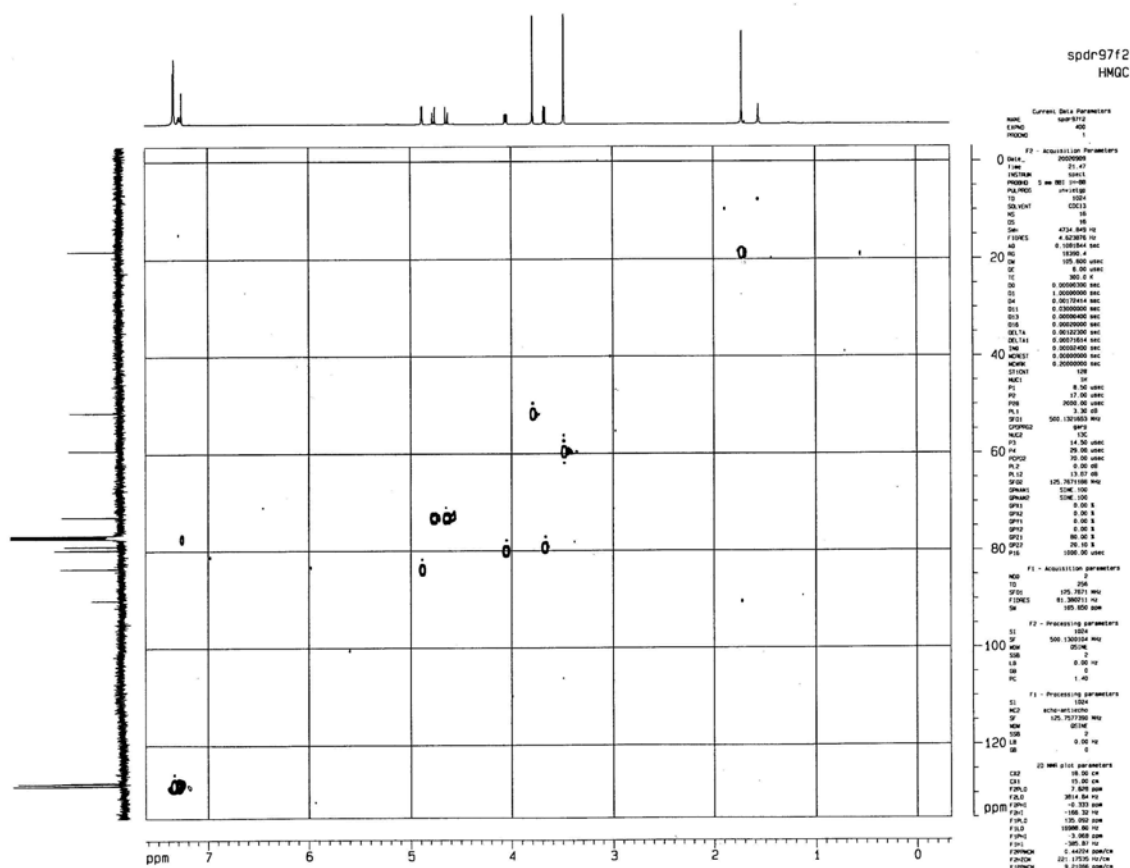
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **92**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **92** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
162,7	C-8
138,1	C-12
137,0	C-2
135,7	C-3
128,3	C-13*
127,8	C-14*
127,7	C-15*
90,1	C-1
83,5	C-4
79,7	C-5
78,9	C-6
72,9	C-11
59,3	C-10
51,5	C-9
18,3	C-7

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **92**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **92** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
128,3	C-13*
127,8	C-14*
127,7	C-15*
83,5	C-4
79,7	C-5
78,9	C-6
72,9	C-11
59,3	C-10
51,5	C-9
18,3	C-7

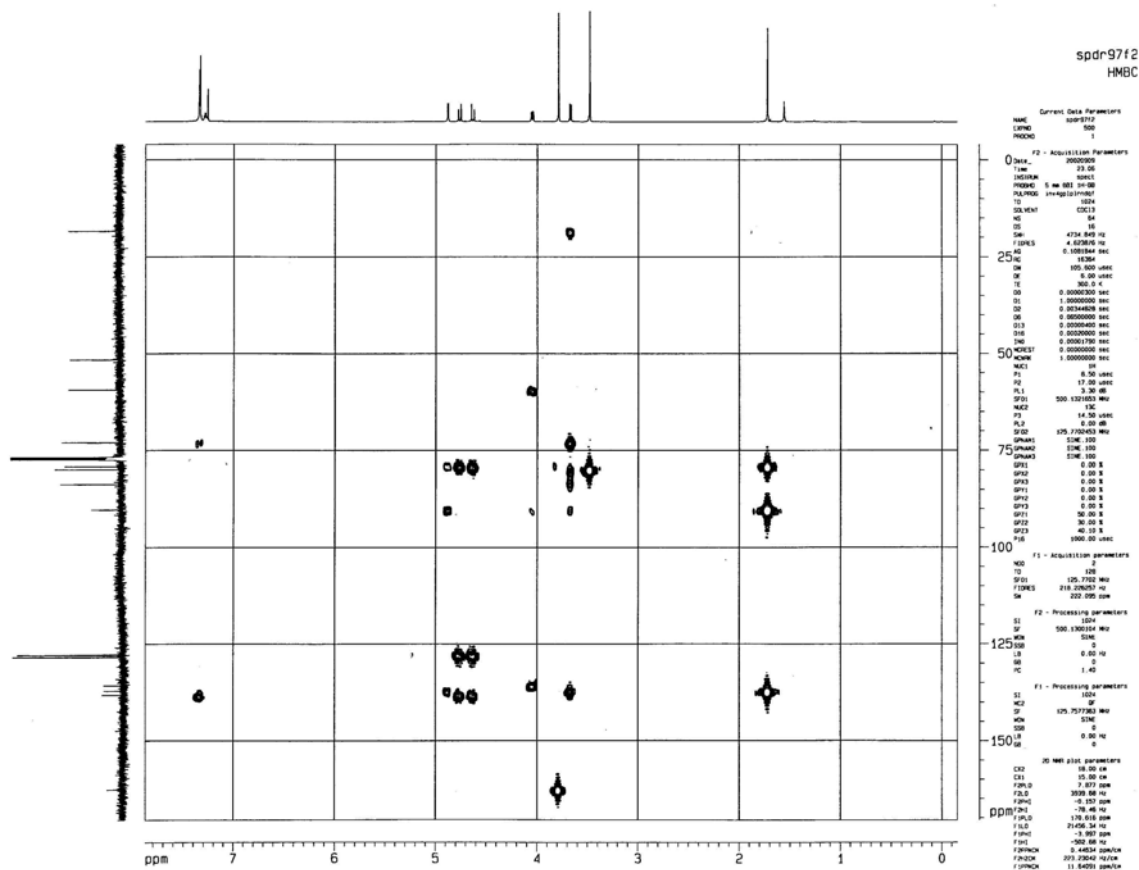
Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **92**



Dados espectrais de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **92**

Atribuição	Correlação ^1H observada
C-4	H-4
C-5	H-5
C-6	H-6
C-7	H-7
C-9	H-9
C-10	H-10
C-11	H-11'/H-11''
C-13/ C-14/ C-15	H-13/H-14/H-15

Espectro de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMBC) do composto **92**



Dados espectrais de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMBC) do composto **92**

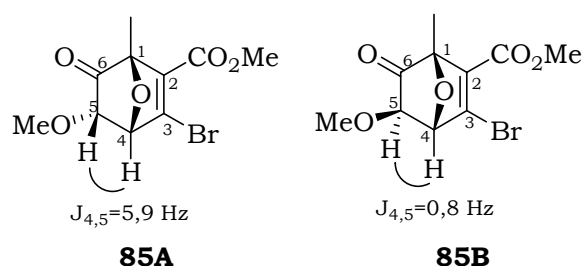
¹³ C	Correlação ¹ H observada
C-1	H-4, H-5, H-6, H-2
C-2	H-4, H-6, H-7
C-3	H-5
C-4	H-4
C-5	H-6, H-10
C-6	H-4, H-7, H-11
C-7	H-6
C-8	H-9
C-9	---
C-10	H-5
C-11	H-13, H-6
C-12	H-11, H-14
C-13/C-14/C-15	H-11

4.2.3.1 – Determinação da estereoquímica relativa do composto **92**

A determinação da estereoquímica relativa do composto **92** foi realizada através da comparação dos valores das constantes de acoplamento obtidos experimentalmente e através de cálculos, utilizando o programa PC Model.⁶⁵ Graças à estrutura rígida do desses biclos os resultados obtidos foram satisfatórios.

Inicialmente esses cálculos foram realizados para os isômeros do composto **85**, para determinar primeiramente a estereoquímica de H-4 e H-5 (Figura 14). Foi realizada uma busca conformacional para encontrar todos os possíveis isômeros e através da média de Boltzmann dos conformeros obtidos para cada isômero, obtivemos os valores da constante de acoplamento (J) teórico entre H-4 e H-5, para os isômeros **A** e **B** (Figura 14).

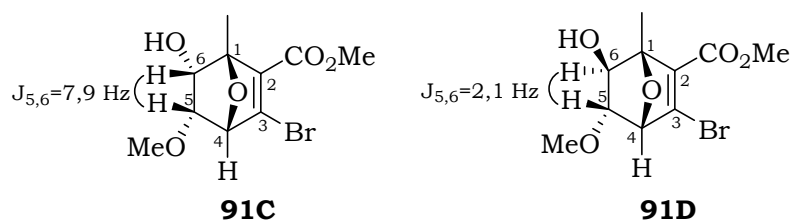
Figura 14



Pelos cálculos realizados temos que quando H-4 e H-5 estão em *cis* tem-se $J=5,9$ Hz; e quando estão em *trans* tem-se $J=0,8$ Hz. O valor obtido experimentalmente da constante de acoplamento entre H-4 e H-5 para o composto **85** foi de 4,5 Hz. Por comparação entre os valores teórico e experimental podemos concluir que esses hidrogênios possuem estereoquímica *cis*.

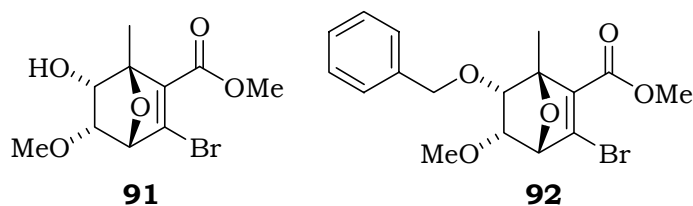
Após a determinação da estereoquímica do H-5, foi possível repetir os cálculos realizados anteriormente, mas com os isômeros do composto **91** (Figura 15) e calcular os valores da constante de acoplamento entre H-5 e H-6.

Figura 15

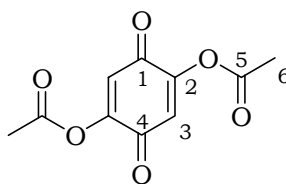
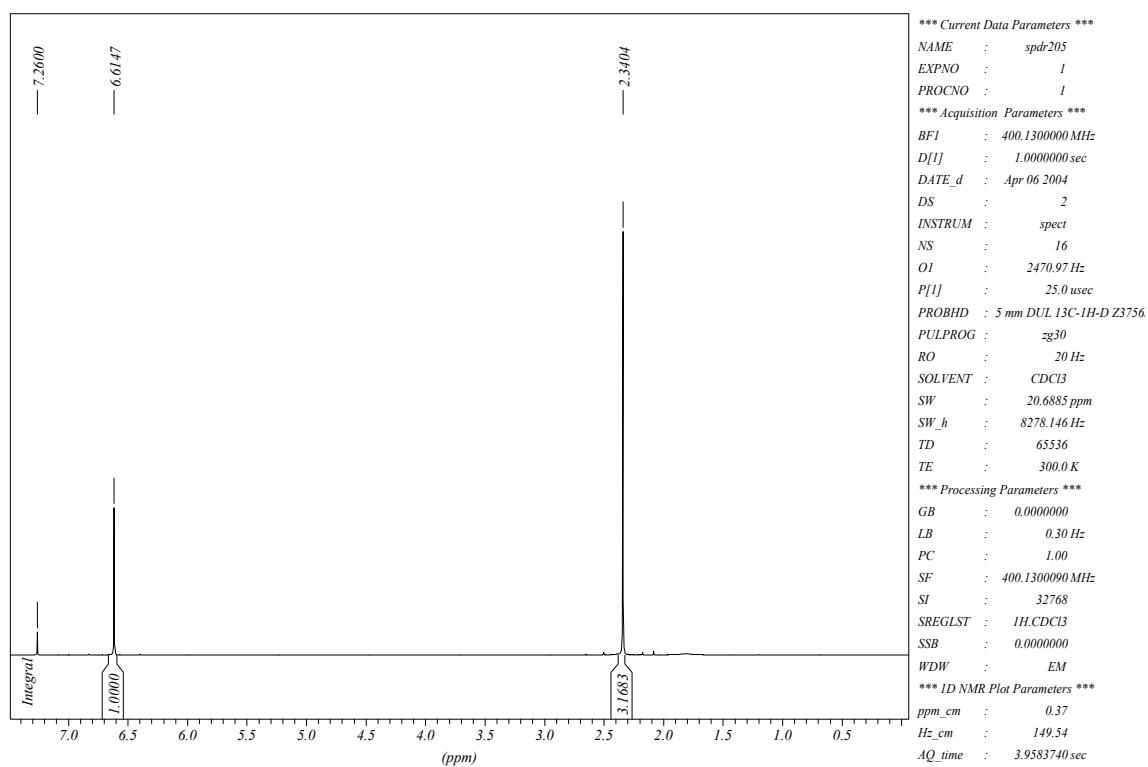


Esses resultados indicam que quando H-5 e H-6 estão em *cis* tem-se $J=7,9$ Hz; e quando estão em *trans* tem-se $J=2,1$ Hz. O valor experimental de J entre H-5 e H-6 para este composto foi de 7,6 Hz. Assim podemos concluir que esses hidrogênios também possuem estereoquímica *cis*. Temos então que a estereoquímica relativa do composto **91** é a mesma do composto **92** (Figura 16).

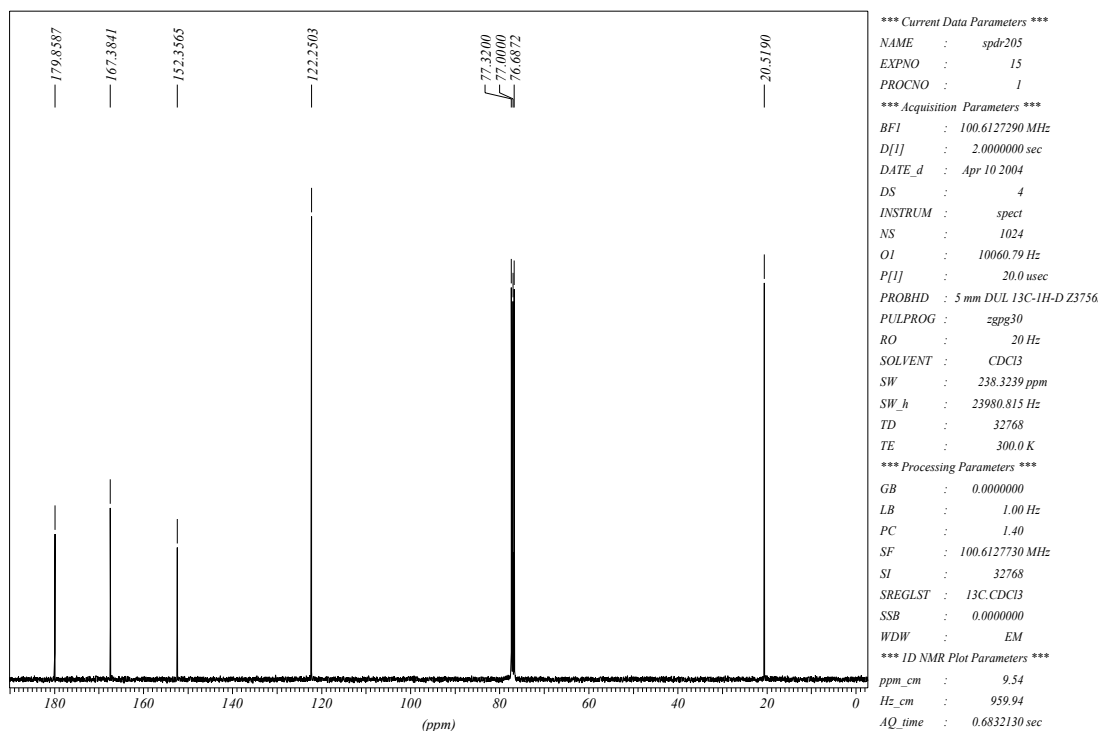
Figura 16



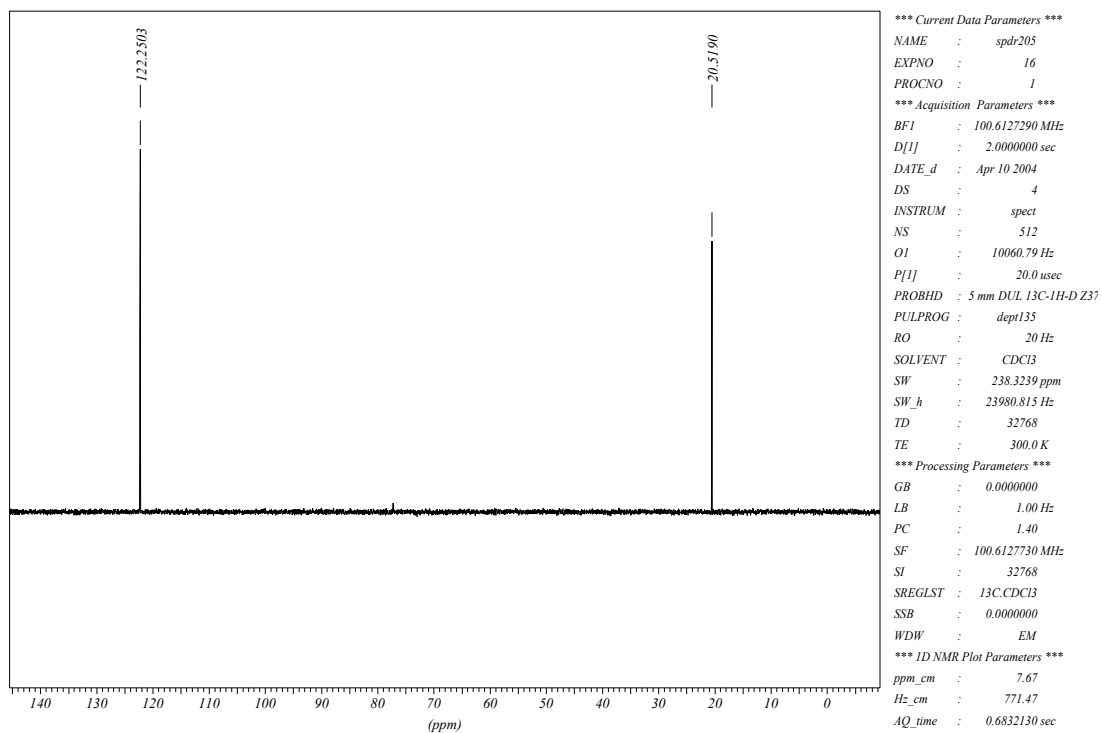
5.2.4 – 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (75)

Espectro de RMN ^1H do composto **75**Dados espectrais de RMN ^1H do composto **75** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
6,61	H-3	s
2,34	H-6	s

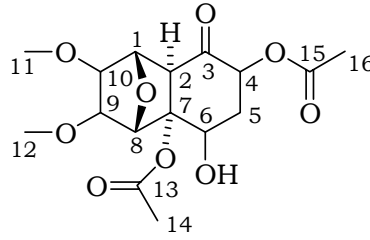
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
179,9	C-1/C-4
167,4	C-5
152,4	C-2
122,2	C-3
20,5	C-6

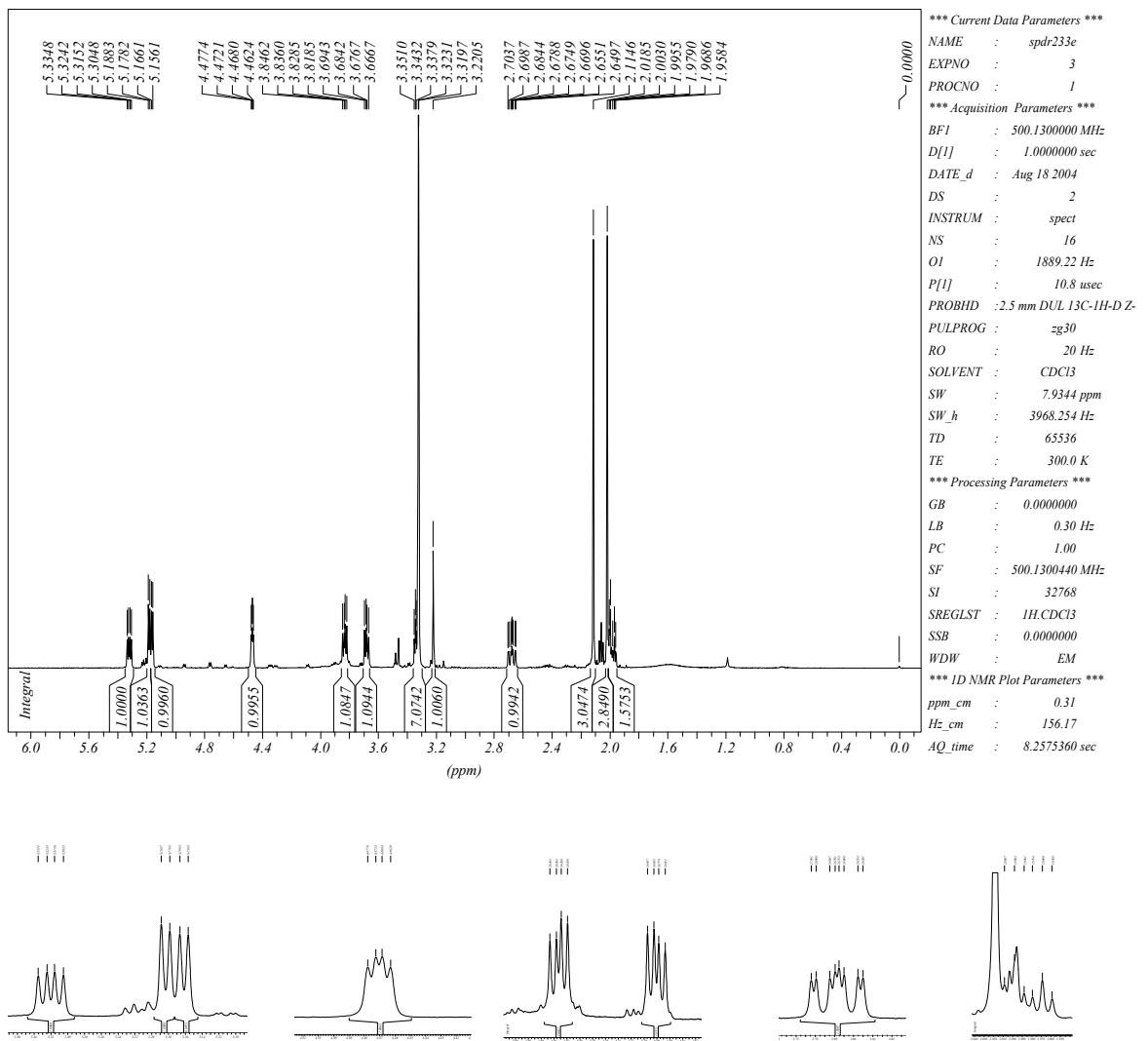
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **75**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **75** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
122,2	C-3
20,5	C-6

5.2.5 – diacetato de 9,10-dimetóxi-3-hidróxi-6-oxo -11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano-2,5-diila (118)

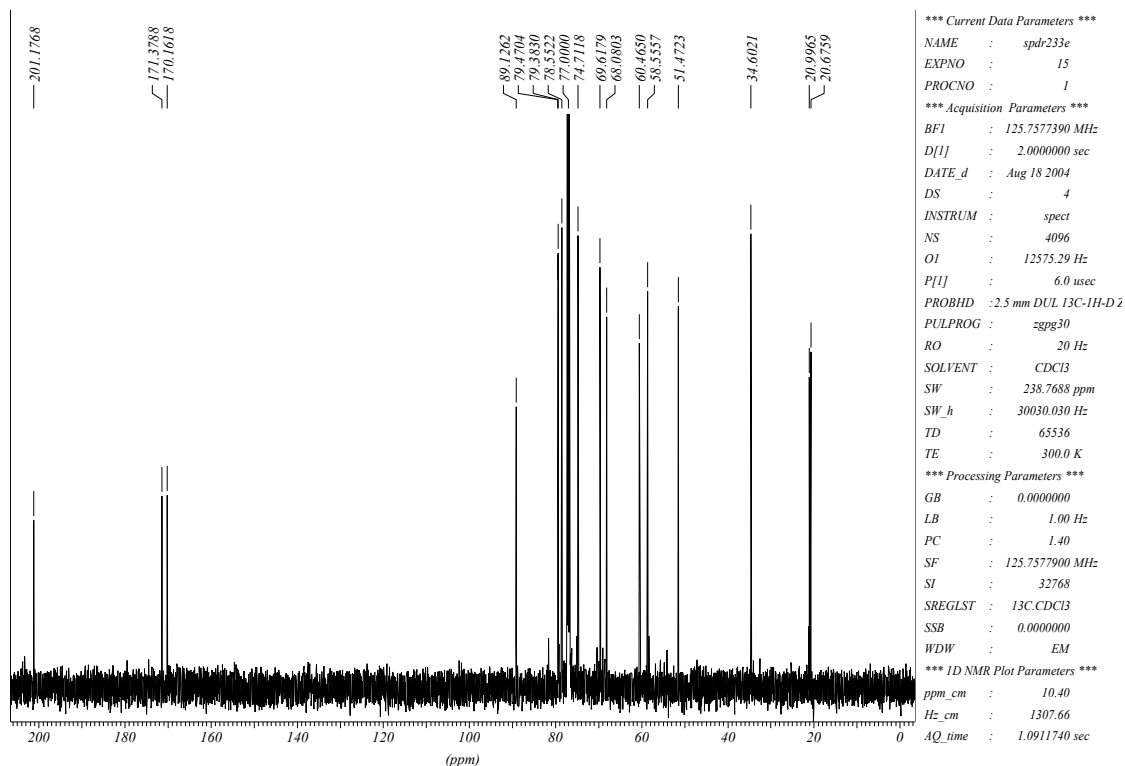


Espectro de RMN ¹H do composto 118

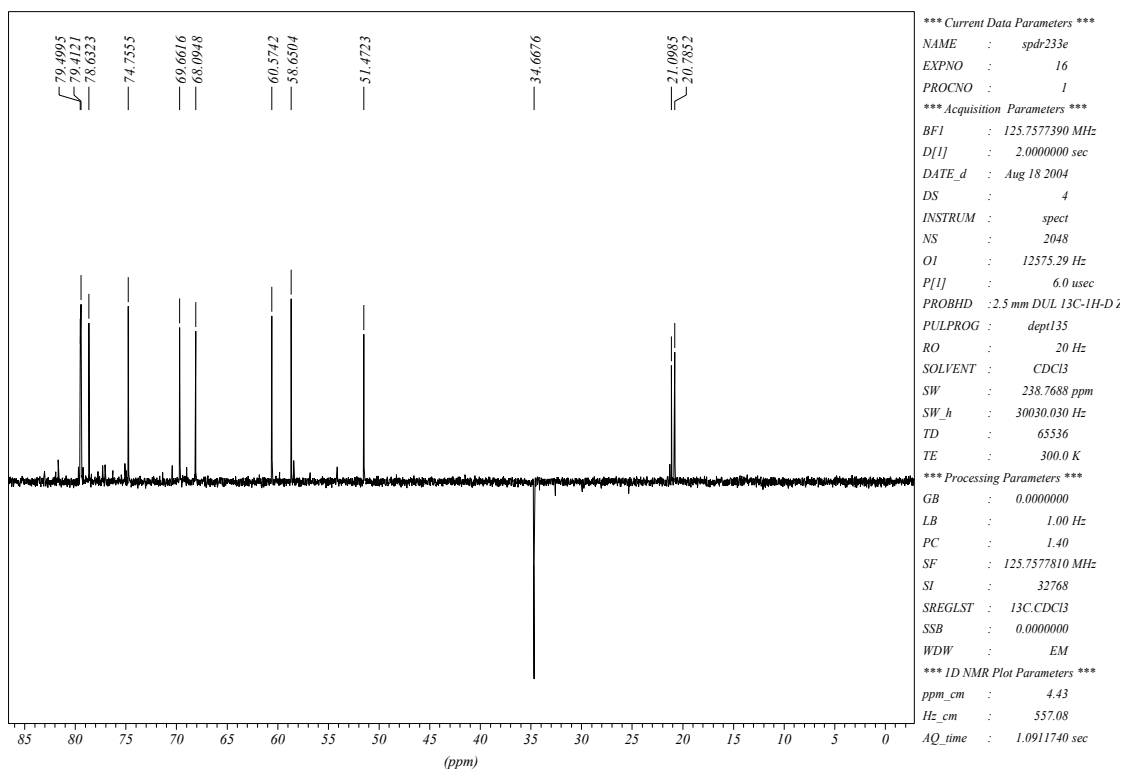


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **118** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,32	H-4	dd	$J_1=9,7; J_2=5,2$
5,18	H-8	d	$J=5,1$
5,16	H-1	d	$J=5,0$
4,47	H-6	dd	$J=5,0; J=2,7$
3,83	H-10	dd	$J=8,7; J=5,0$
3,68	H-9	dd	$J=8,7; J=5,1$
3,32	H-11/H12	s	
3,22	H-2	s	
2,68	H-5endo	ddd	$J_1=14,5; J_2=9,7; J_3=2,7$
2,11	H-16	s	
2,01	H-14	s	
1,99	H-5exo	ddd	$J_1=14,5; J_2=5,2; J_3=5,0$

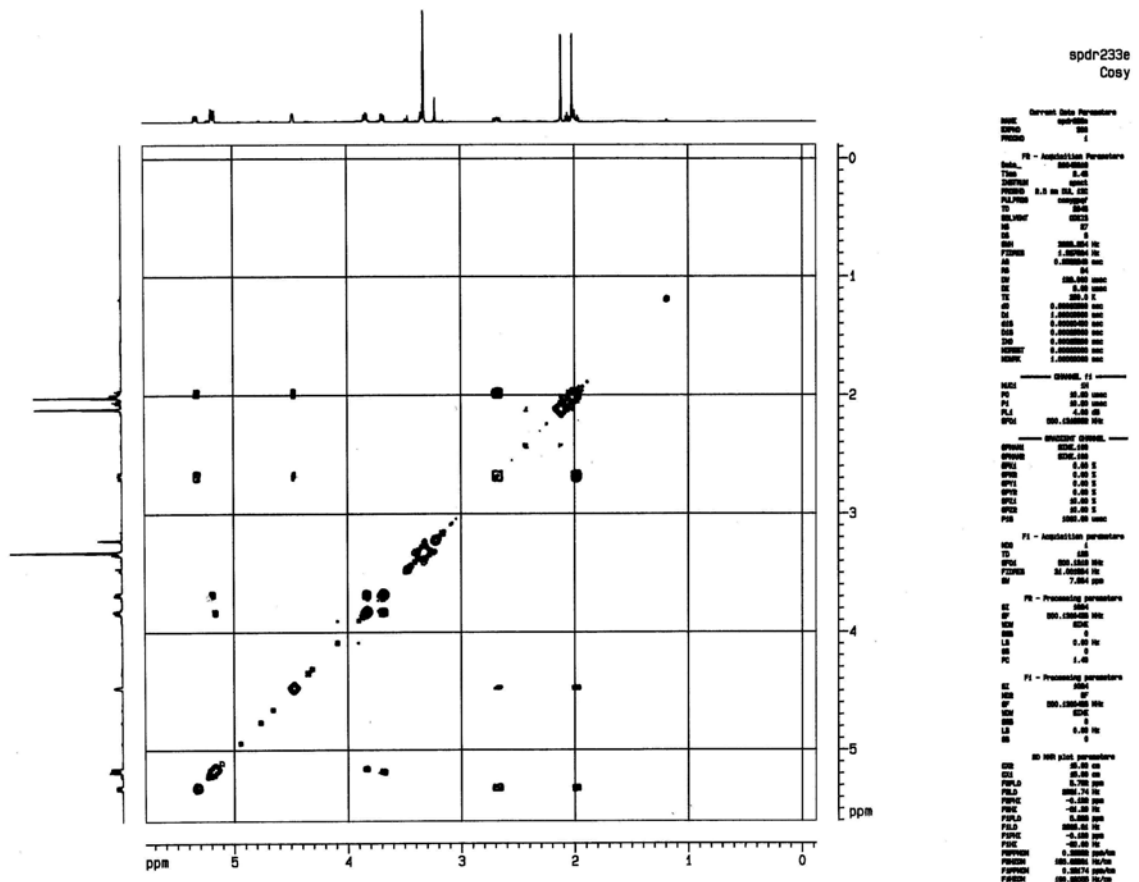
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **118**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **118** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
201,2	C-3
171,4	C-13
170,2	C-15
89,1	C-7
79,5	C-1
79,4	C-9
78,6	C-8
74,7	C-10
69,6	C-4
68,1	C-6
60,5	C-12
58,6	C-11
51,5	C-2
34,6	C-5
21,0	C-14
20,7	C-16

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **118**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **118** (CDCl_3)

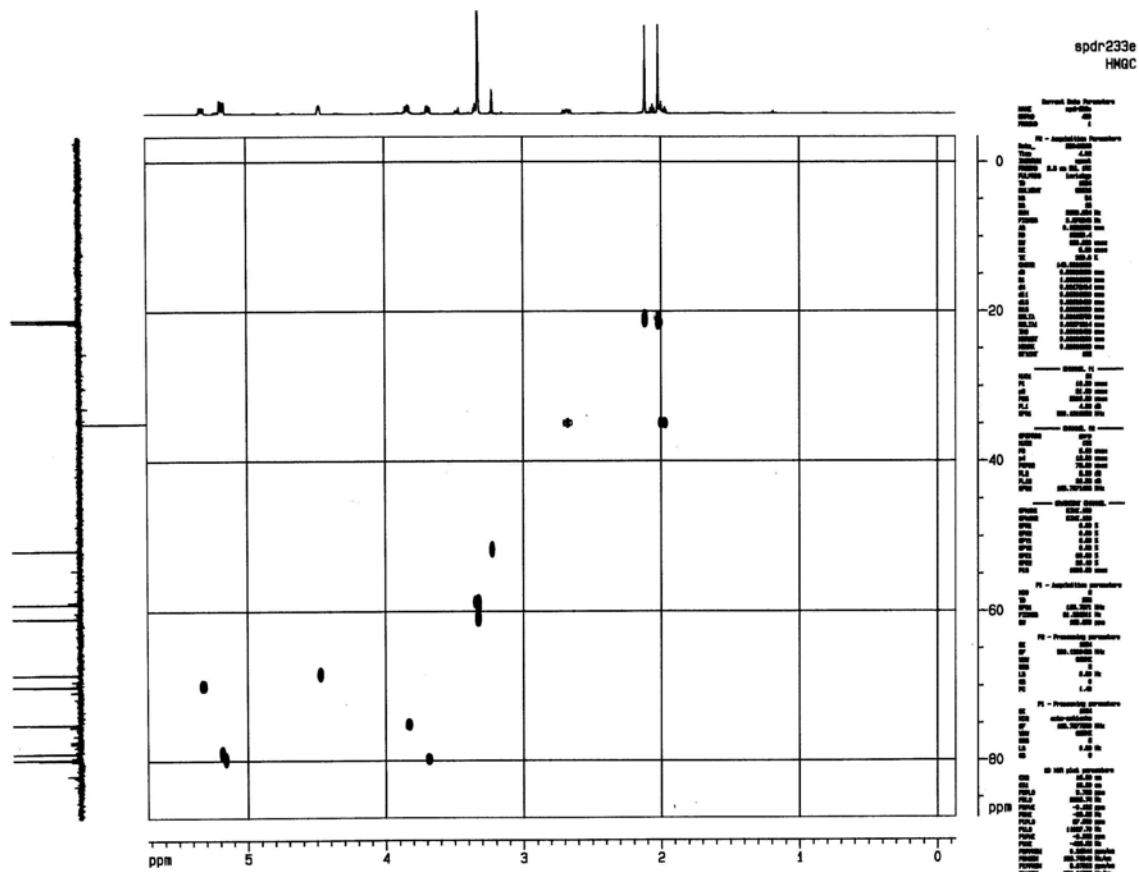
δ (ppm)	Atribuição
79,5	C-1
79,4	C-9
78,6	C-8
74,7	C-10
69,6	C-4
68,1	C-6
60,5	C-12
58,6	C-11
51,5	C-2
34,6	C-5
21,0	C-14
20,7	C-16

Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-COSY) do composto **118**

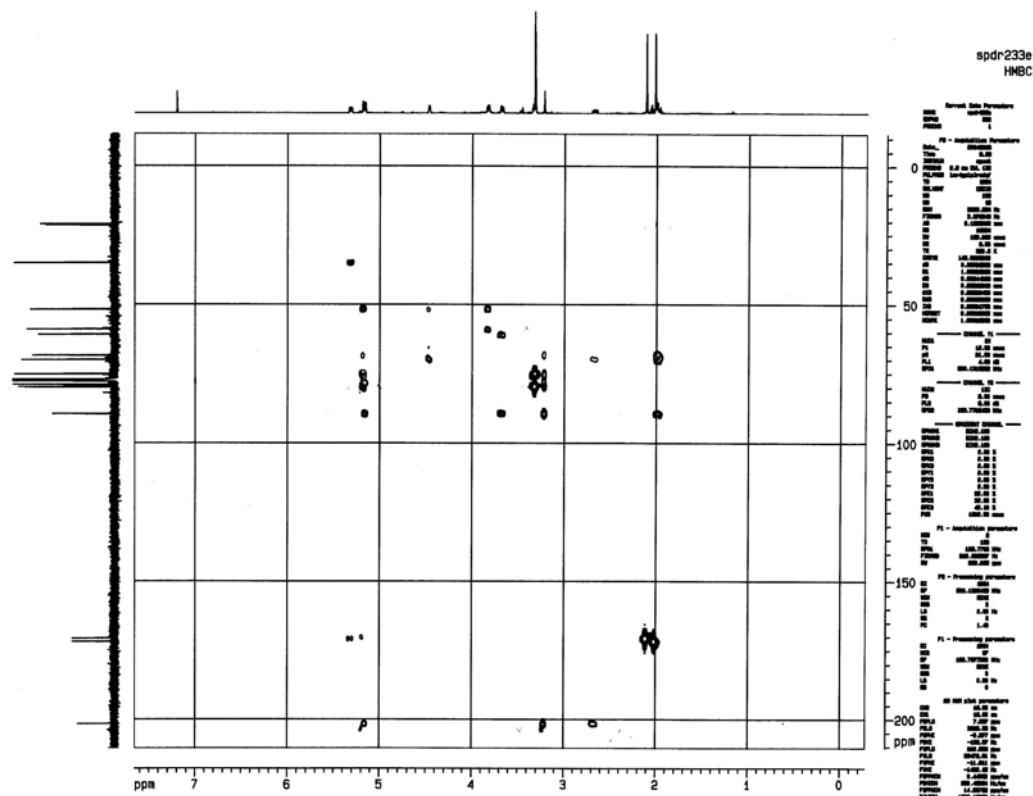


Dados espectrais de RMN 2D (¹H, ¹H-COSY) do composto **118**

¹ H	Correlação ¹ H observada
H-1	H-1
H-4	H-5exo, H-5endo
H-5exo	H-4, H-5endo, H-6
H-5endo	H-4, H-5exo, H-6
H-6	H-5exo, H-5endo
H-8	H-9
H-9	H-8, H-10
H-10	H-1, H-9

Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **118**Dados espectrais de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **118**

Atribuição	Correlação ^1H observada
C-1	H-1
C-2	H-2
C-4	H-4
C-5	H-5endo, H-5exo
C-6	H-6
C-8	H-8
C-9	C-9
C-10	H-10
C-11	H-11
C-12	H-13
C-14	H-14
C-16	H-16

Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMBC) do composto **118**Dados espectrais de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMBC) do composto **118**

^{13}C	Correlação ^1H observada
C-1	H-8
C-2	H-6, H-8, H-10
C-3	H-1, H-2, H-4, H-5endo
C-4	H-5endo, H-5exo, H-6
C-5	H-4
C-6	H-2, H-8
C-7	H-1, H-2, H-5exo, H-9
C-8	H-1, H-2
C-9	H-1, H-12
C-10	H-2, H-8, H-11
C-11	H-9
C-12	H-9
C-13	H-14
C-15	H-4, H-16

5.2.5.1 – Determinação da estereoquímica relativa do composto **118**

A determinação da estereoquímica relativa do composto **118** foi realizada através da comparação dos valores das constantes de acoplamento obtidos experimentalmente e através de cálculos de mecânica molecular, utilizando para isso o programa PC Model.⁶⁶

Inicialmente esses cálculos foram realizados para dois isômeros do composto **118**, para determinar primeiramente a estereoquímica do H-9 e H-10 (Figura 17). Foi realizada uma busca conformacional para encontrar todos os possíveis isômeros e através da média de Boltzmann dos conformêros obtivemos os valores da constante de acoplamento (J) teórico entre H-9 e H-10, para os isômeros **A** e **B** (Tabela 23).

Figura 17

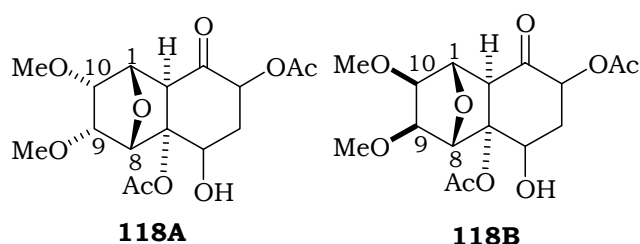


Tabela 23: Constantes de acoplamento experimental e teórica para os isômeros **118A** e **118B**

	<i>experimental</i>	118A	118B
$J_{1,10}$	5,0	6,7	0,9
$J_{8,9}$	5,1	7,6	0,8
$J_{9,10}$	8,7	8,0	7,9

Por comparação entre os valores teórico e experimental podemos concluir o H-9 e H-10 estão como na estrutura **118A**, pois os valores das constantes de acoplamento estão em maior concordância, do que para o isômero **118B**.

A determinação da estereoquímica do H-4 e H-6 foi realizada repetindo os cálculos com os isômeros **118C** e **118D** (Figura 18) para determinar os valores da constante de acoplamento entre H-4-H-5endo, H-4-H-5exo, H-6-H-5endo, H-6-H-5exo (Tabela 24). Observando os valores

experimentais de $J_{4,5endo}=9,7$ Hz e $J_{4,5exo}=5,2$ Hz, podemos concluir que H-4 está em posição axial e pelos valores de $J_{6,5endo}=2,7$ Hz e $J_{6,5exo}=5,0$ Hz, podemos concluir que H-6 está em posição equatorial. Assim, os isômeros **118C** e **118D** são as duas possibilidades de H-4 e H-6 estarem em *trans* um em relação ao outro.

Figura 18

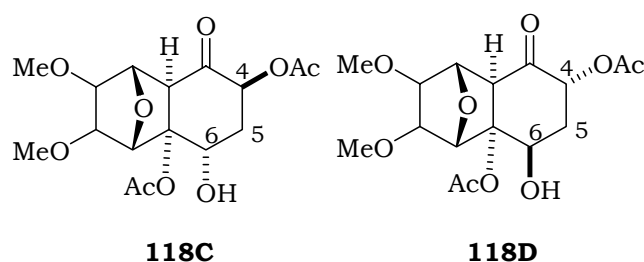
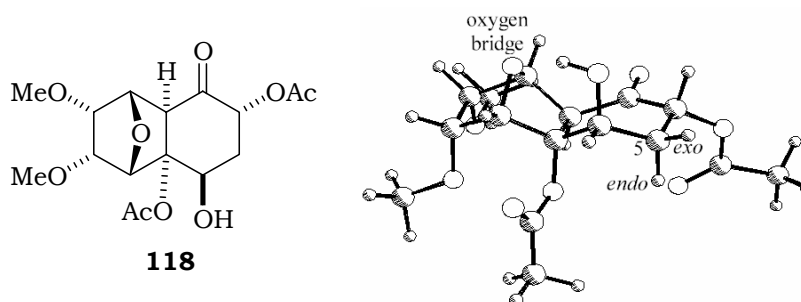


Tabela 24: Constantes de acoplamento experimental e teórica para os isômeros **118C** e **118D**

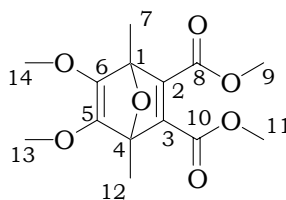
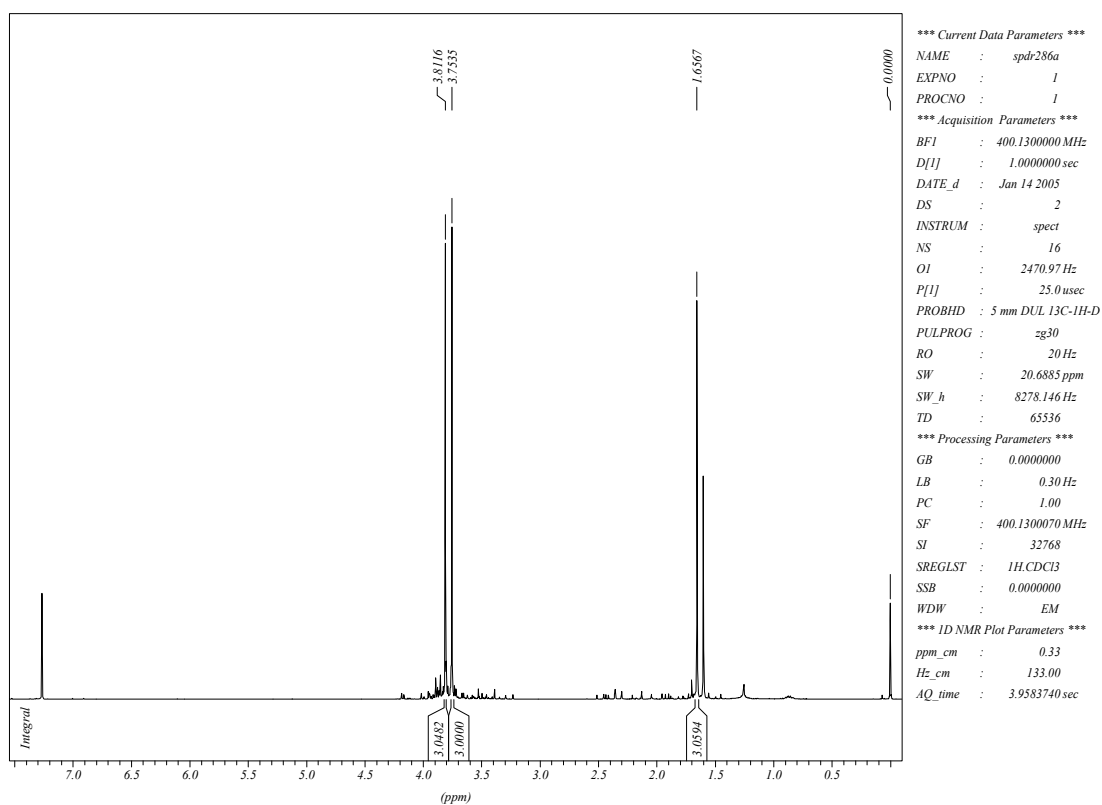
	<i>experimental</i>	118C	118D
$J_{4,5endo}$	9,7	7,7	7,8
$J_{4,5exo}$	5,2	6,2	6,6
$J_{6,5endo}$	2,7	8,5	2,0
$J_{6,5exo}$	5,0	3,8	6,6

Analisando os resultados obtidos, podemos concluir que o isômero **118D** tem os valores das constantes de acoplamento em maior concordância com o do composto **118**. Portanto temos que o composto **118** tem a estereoquímica relativa mostrada na Figura 19.

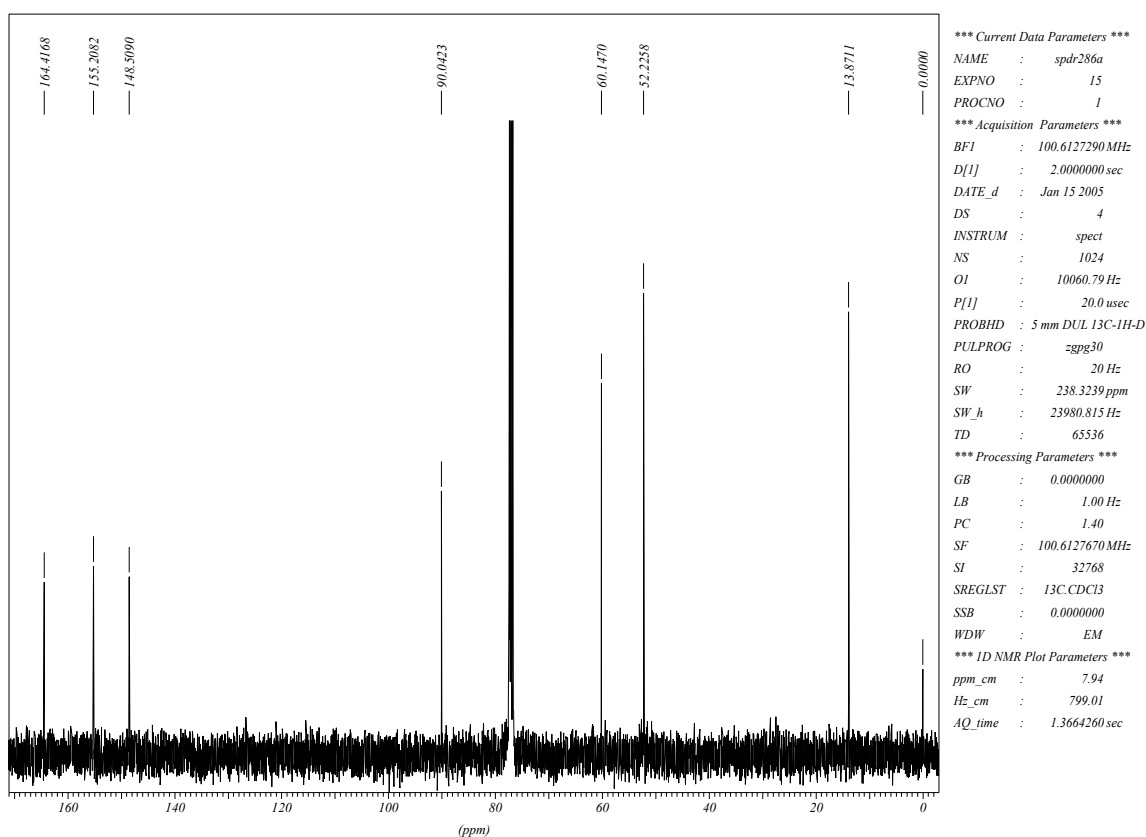
Figura 19



5.2.6 - 1,4-dimetil-5,6-dimetóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (130)

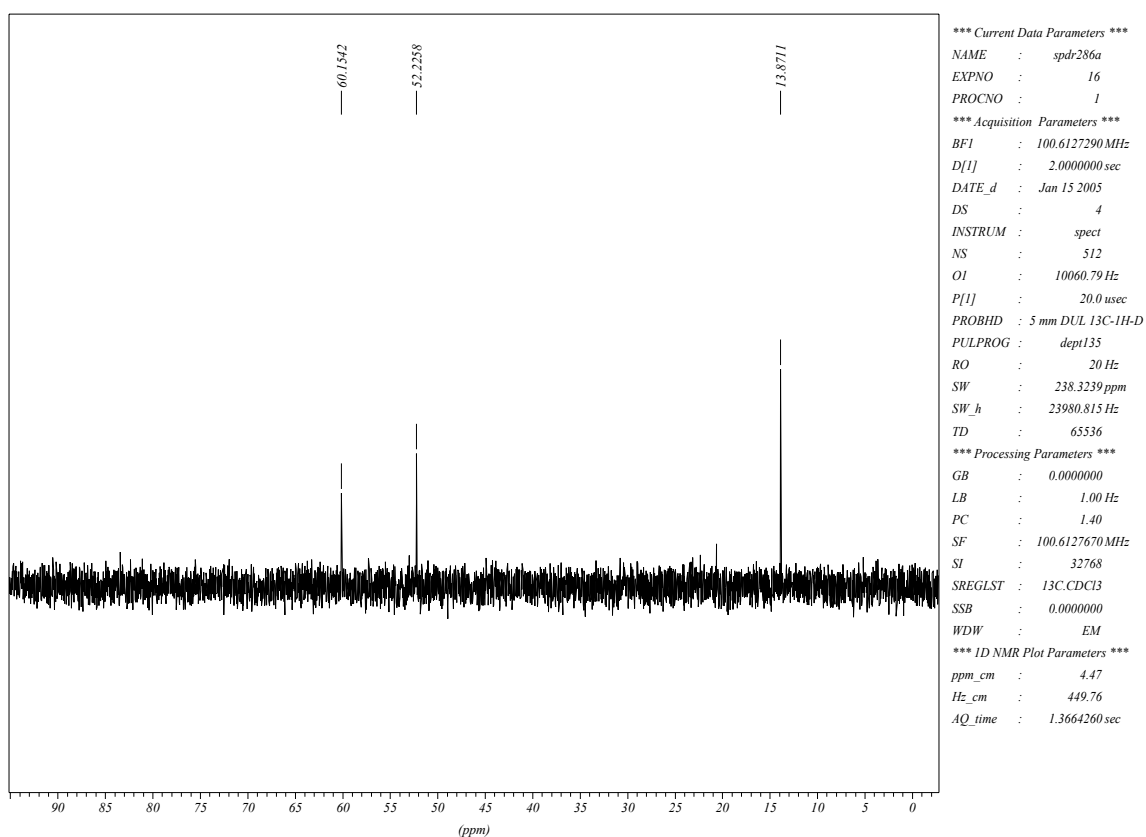
Espectro de RMN ^1H do composto **130**Dados espectrais de RMN ^1H do composto **130** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
3,81	H-9/H-11	s
3,75	H-13/H-14	s
1,66	H-7/H-12	s

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **130**

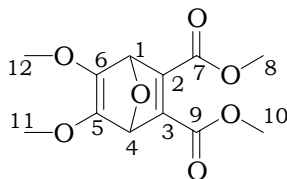
Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **130** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
164,4	C-8/C-10
155,2	C-2/C-3
148,5	C-6/C-5
90,0	C-1/C-4
60,1	C-13/C-14
52,2	C-9/C-11
13,9	C-7/C-12

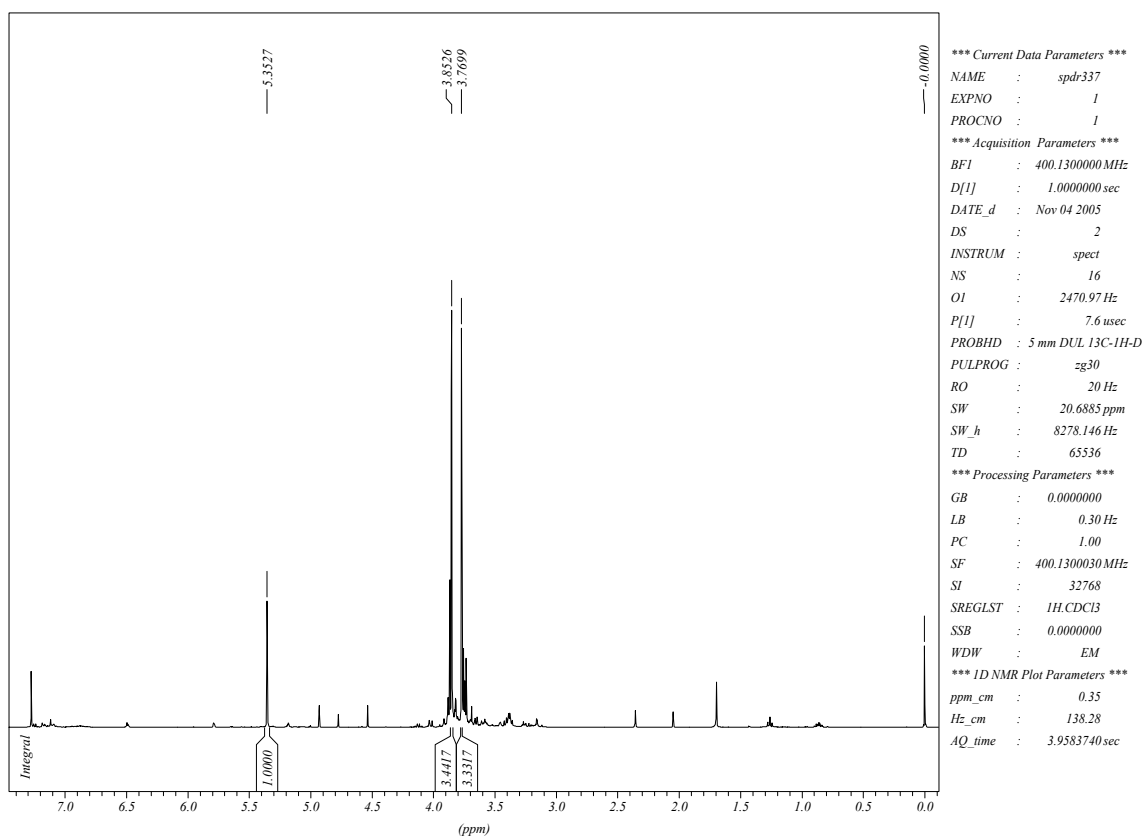
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **130**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **130** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
60,1	C-13/C-14
52,2	C-9/C-11
13,9	C-7/C-12

5.2.7 - 5,6-dimetóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (135)

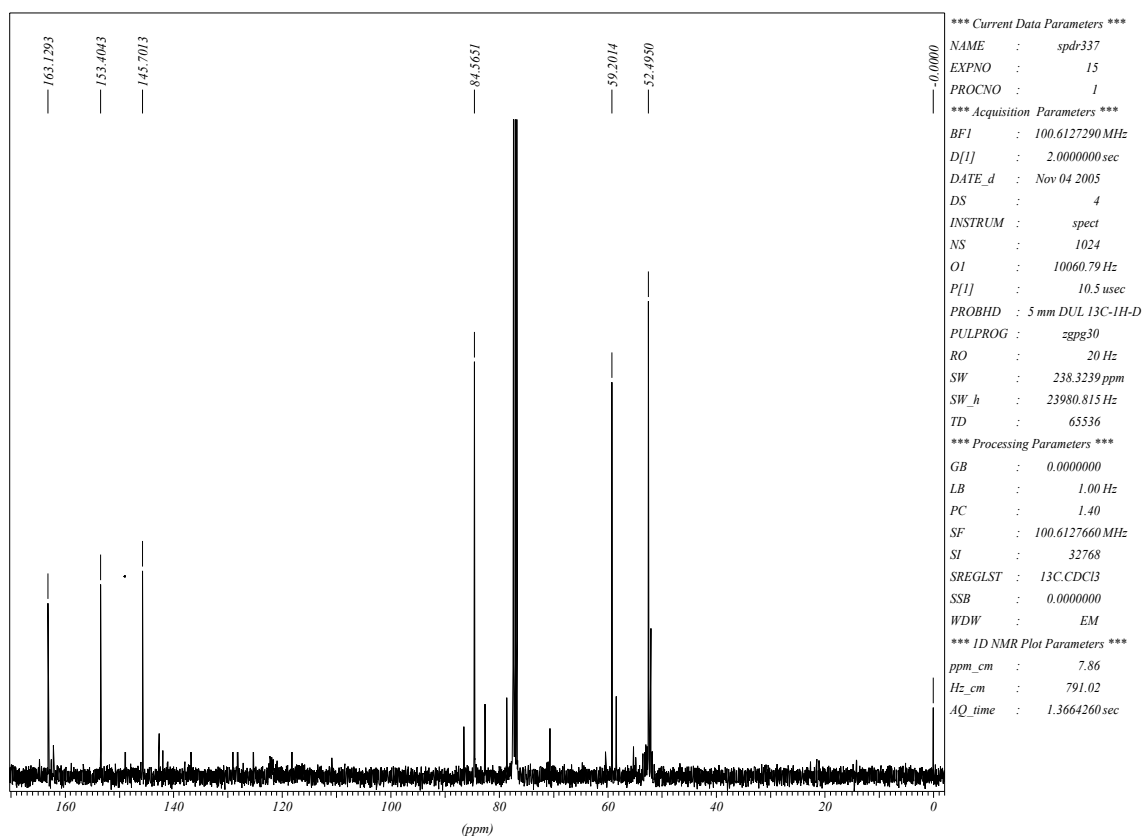


Espectro de RMN ^1H do composto **135**

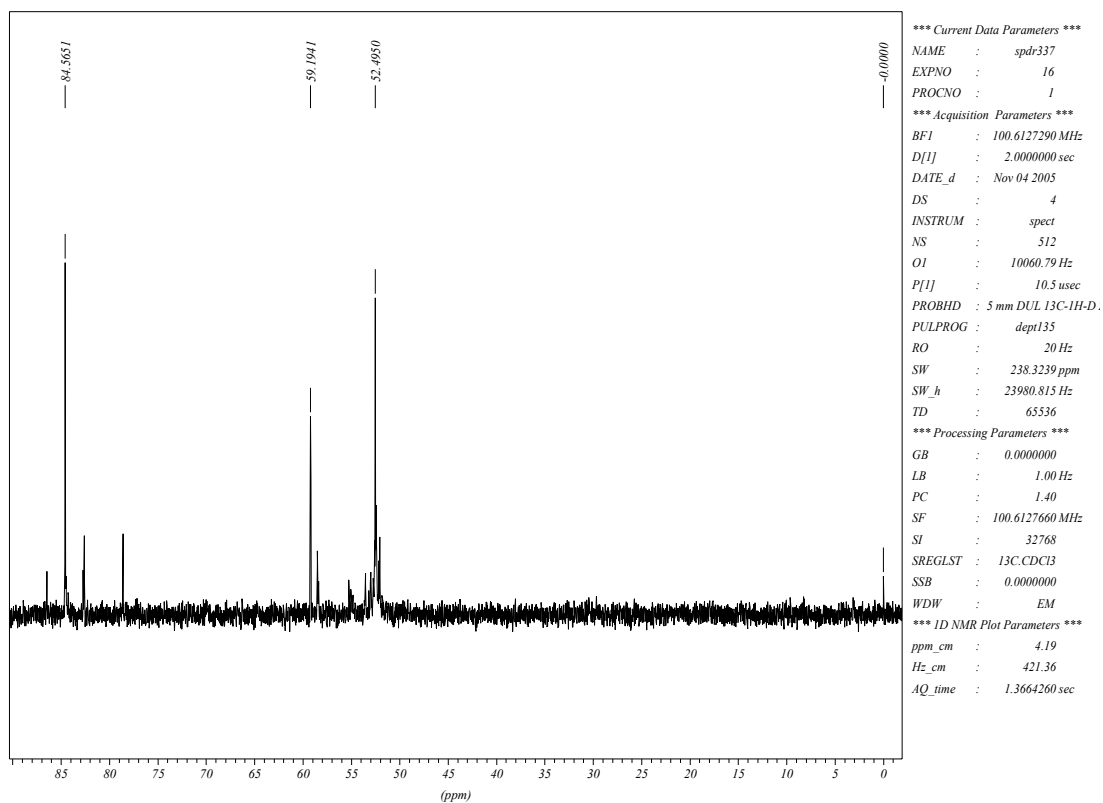


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **135** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
5,35	H1/H4	s
3,85	H8/H10	s
3,77	H11/H12	s

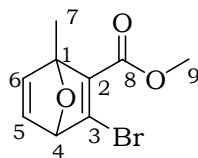
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **135**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **135** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
163,1	C-7/C-9
153,4	C-2/C-3
145,7	C-6/C-5
84,6	C-1/C-4
59,2	C-11/C-12
52,5	C-8/C-10

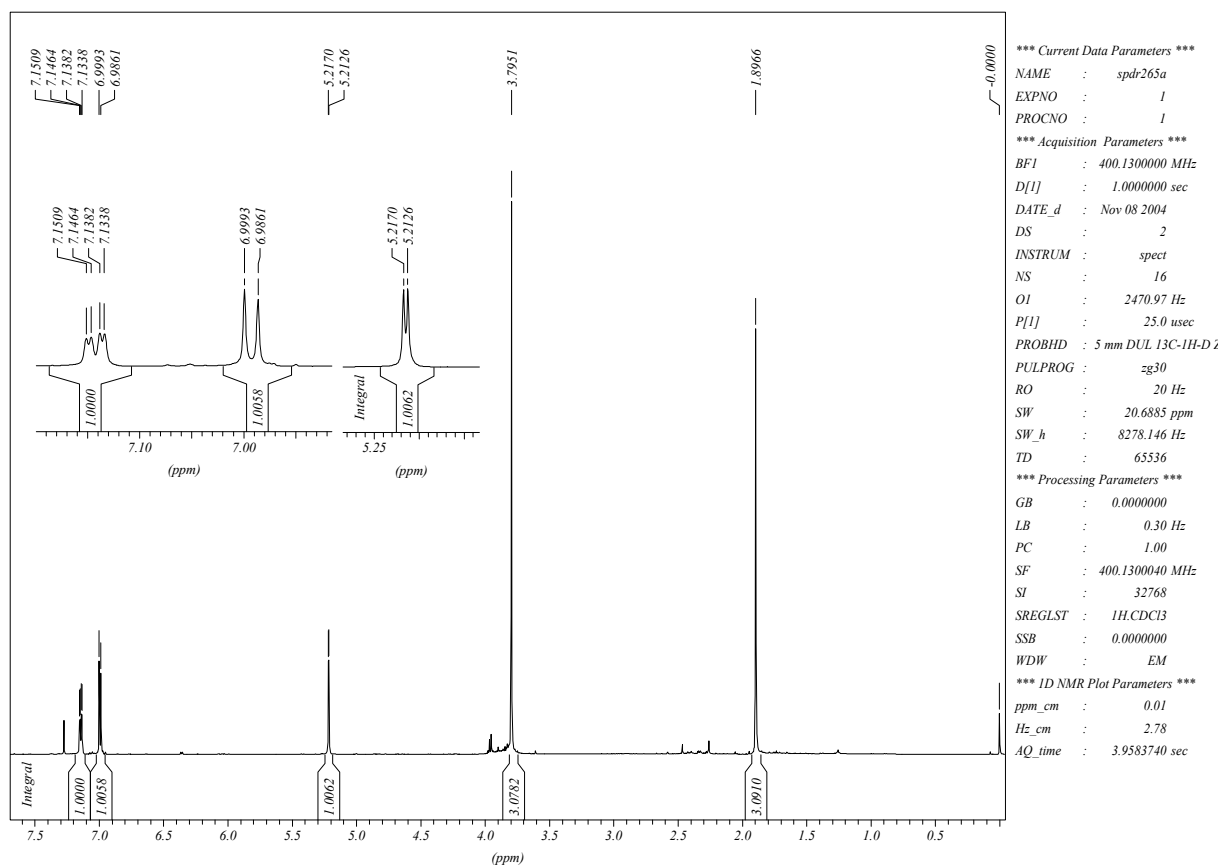
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **135**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **135** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
84,6	C1/C4
59,2	C11/C12
52,5	C8/C10

5.2.8 – 3-bromo-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (139)

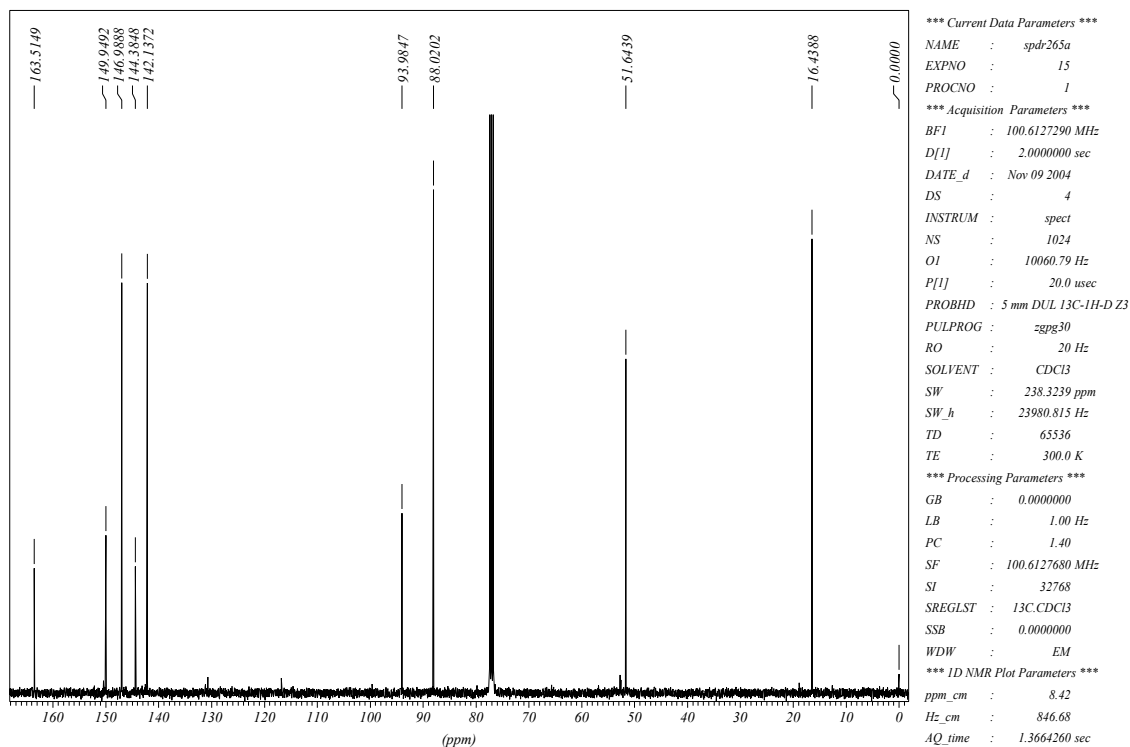


Espectro de RMN ^1H do composto **139**

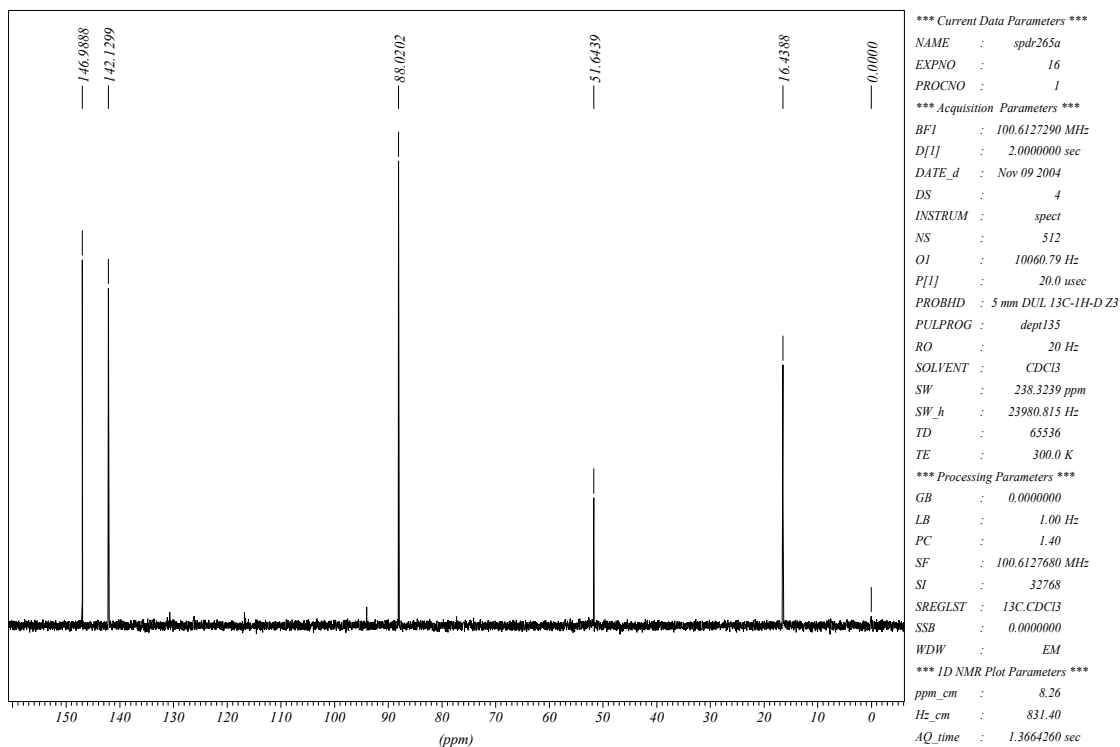


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **139** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,14	H-5	dd	$J_1=5,1; J_2=1,8$
6,99	H-6	d	$J=5,1$
5,21	H-4	d	$J=1,8$
3,79	H-9	s	
1,90	H-7	s	

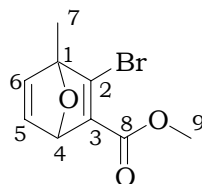
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **139**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **139** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
163,5	C-8
149,9	C-3
147,0	C-6
144,4	C-2
142,1	C-5
94,0	C-1
88,0	C-4
51,6	C-9
16,4	C-7

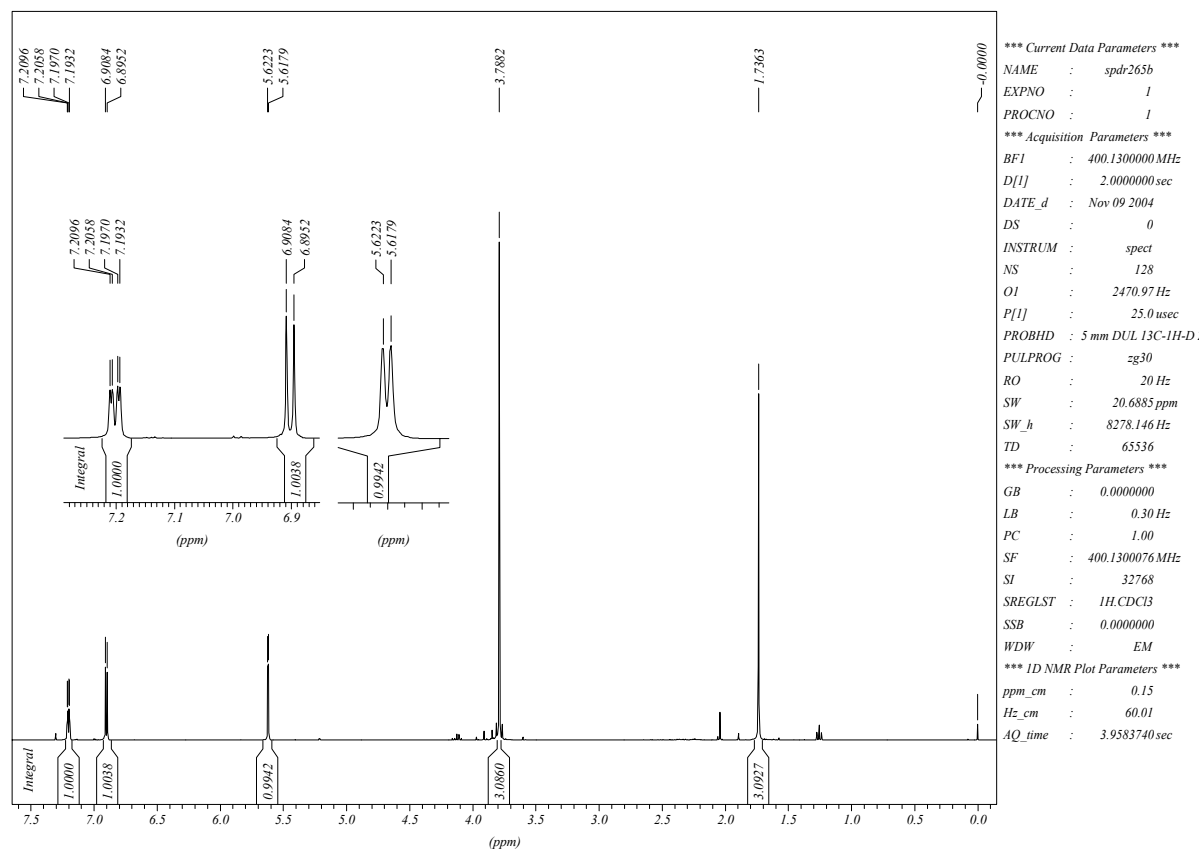
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **139**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **139** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
147,0	C-6
142,1	C-5
88,0	C-4
51,6	C-9
16,4	C-7

5.2.9 – 2-bromo-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-3-carboxilato de metila (140)

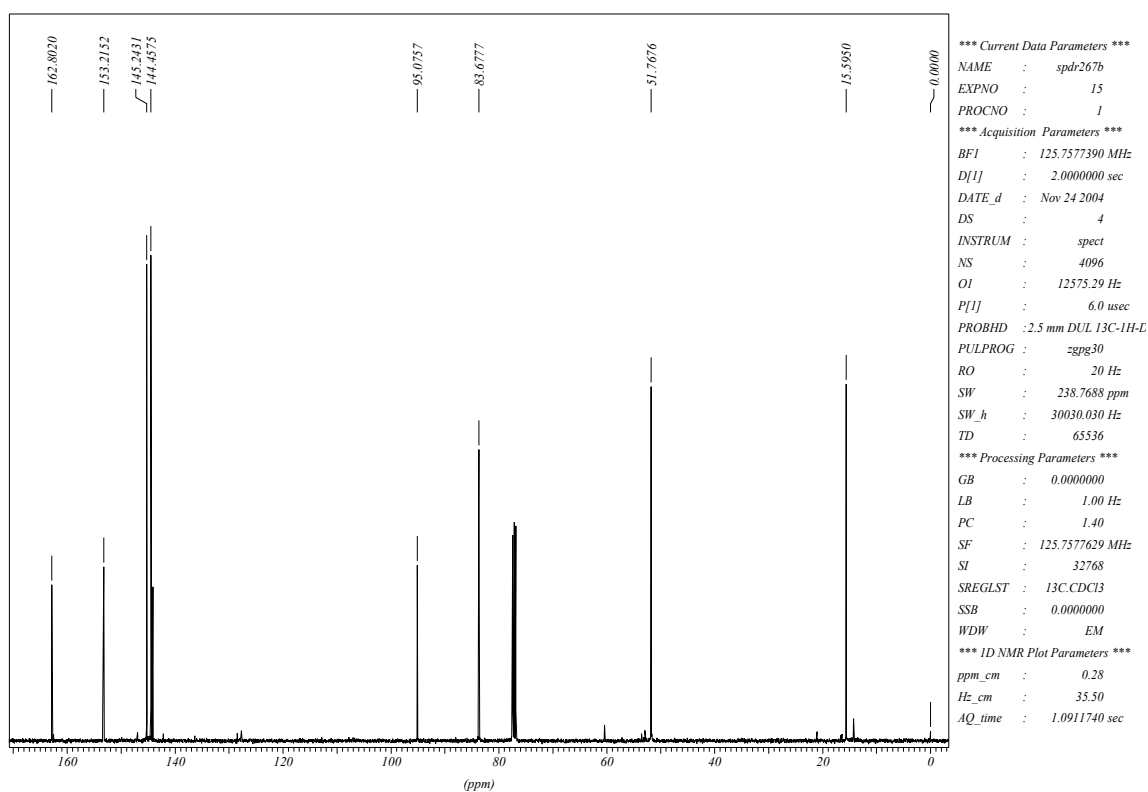


Espectro de RMN ^1H do composto **140**

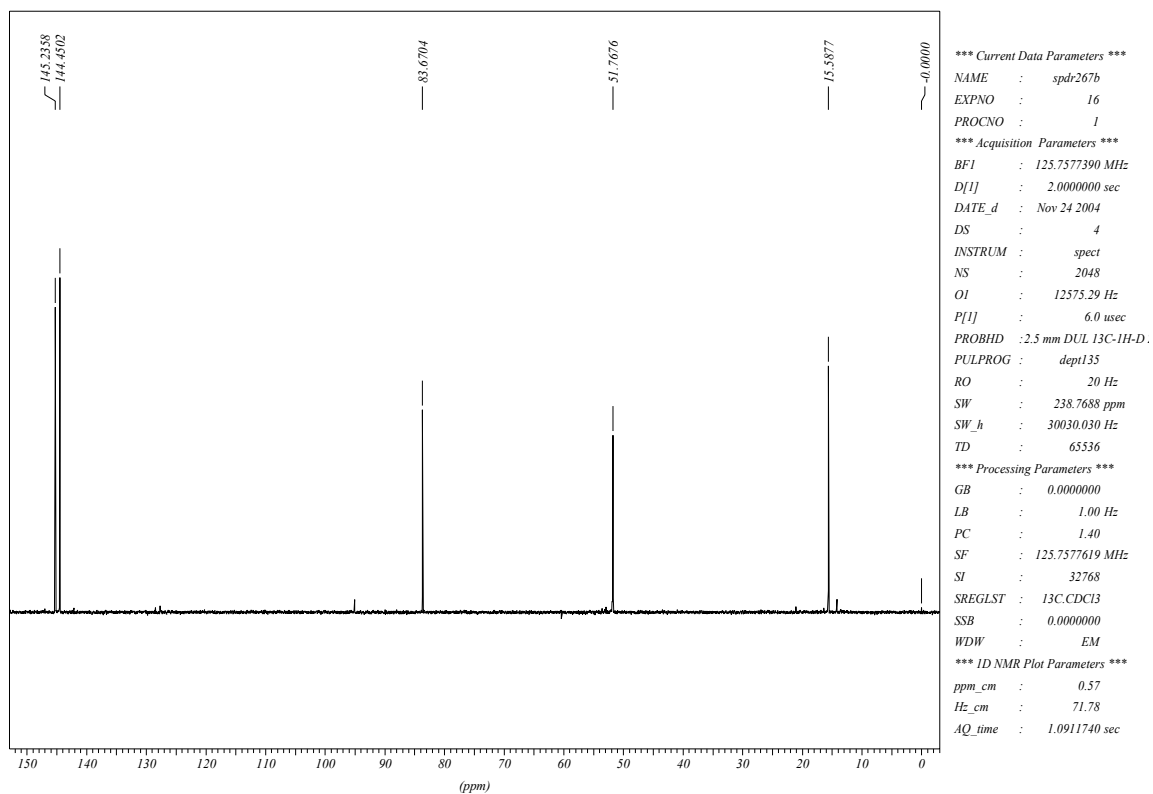


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **140** (CDCl_3)

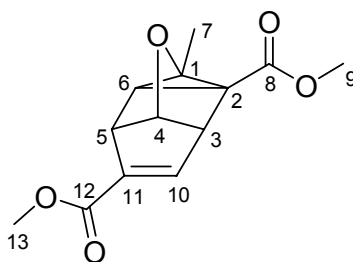
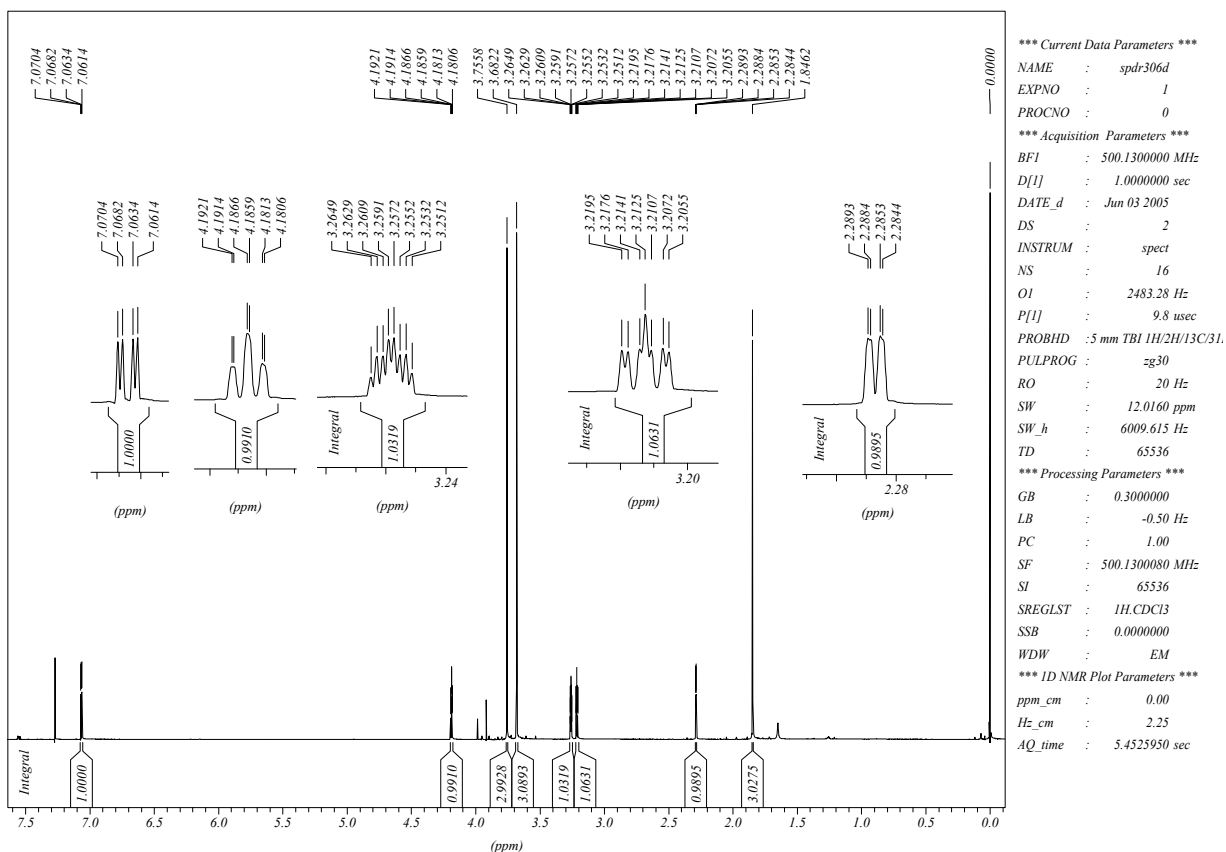
δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,20	H-5	dd	$J_1=5,2; J_2=1,9$
6,90	H-6	d	$J=5,2$
5,62	H-4	d	$J=1,9$
3,79	H-9	s	
1,74	H-7	s	

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **140**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **140** (CDCl_3)

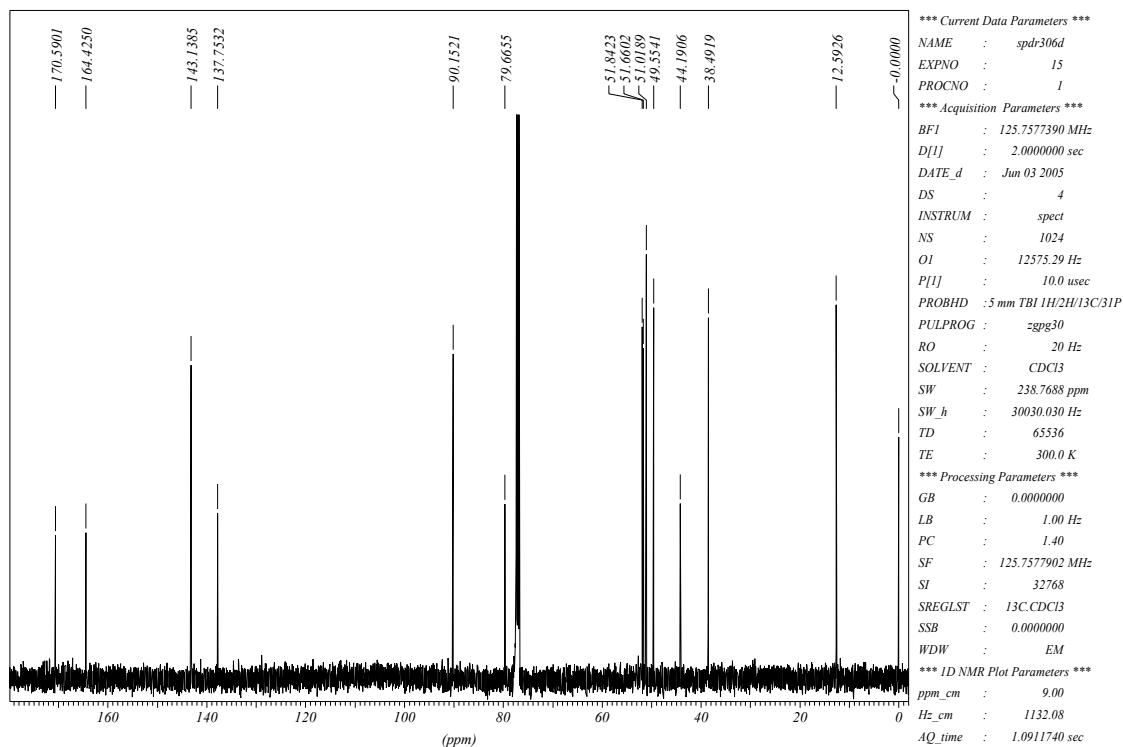
δ (ppm)	Atribuição
162,8	C-8
153,2	C-2
145,2	C-6
144,5	C-5
144,4	C-3
95,1	C-1
83,7	C-4
51,8	C-9
15,6	C-7

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **140**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **140** (CDCl_3)

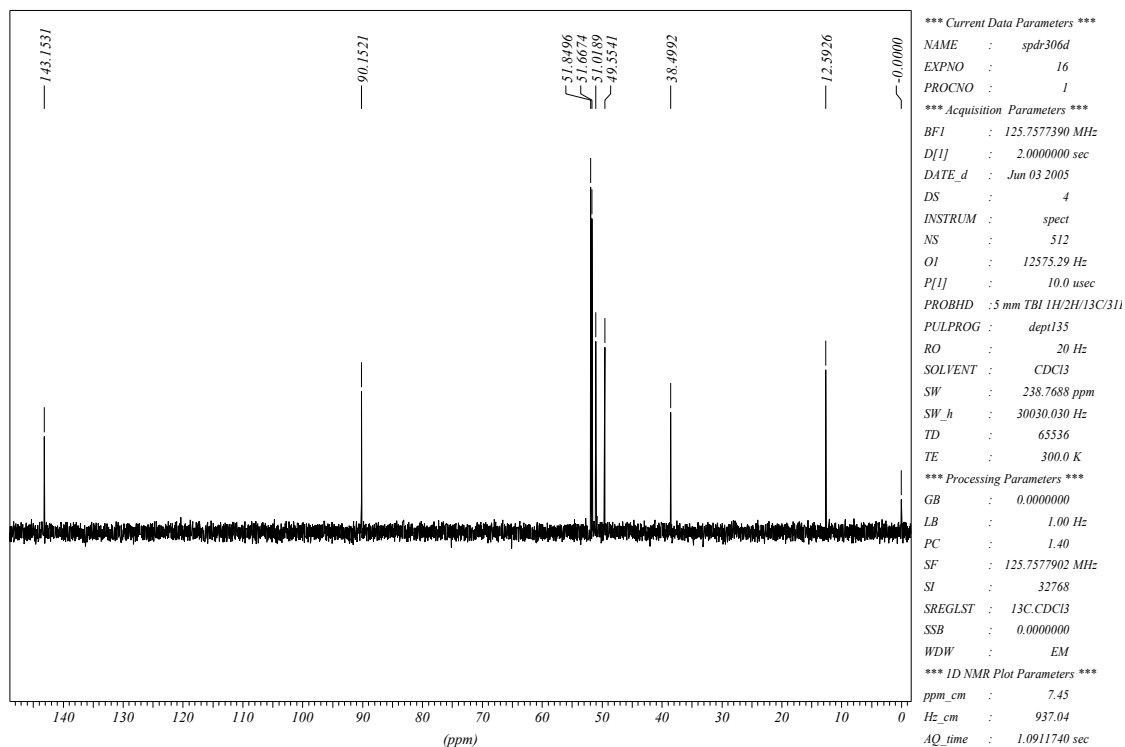
δ (ppm)	Atribuição
145,2	C-6
144,5	C-5
83,7	C-4
51,8	C-9
15,6	C-7

5.2.10 - 3-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (143)Espectro de RMN ¹H do composto 143Dados espectrais de RMN ¹H do composto 143 (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,06	H-10	dd	$J_1=3,5; J_2=1,0$
4,19	H-4	dt	$J_1=2,8; J_2=0,4$
3,76	H-13	s	
3,68	H-9	s	
3,26	H-5	dddd	$J_1=2,8; J_2=2,0; J_3=1,0; J_4=0,9$
3,21	H-3	ddd	$J_1=3,5; J_2=2,7; J_3=0,9$
2,29	H-6	dd	$J_1=2,0; J_2=0,4$
1,85	H-7	s	

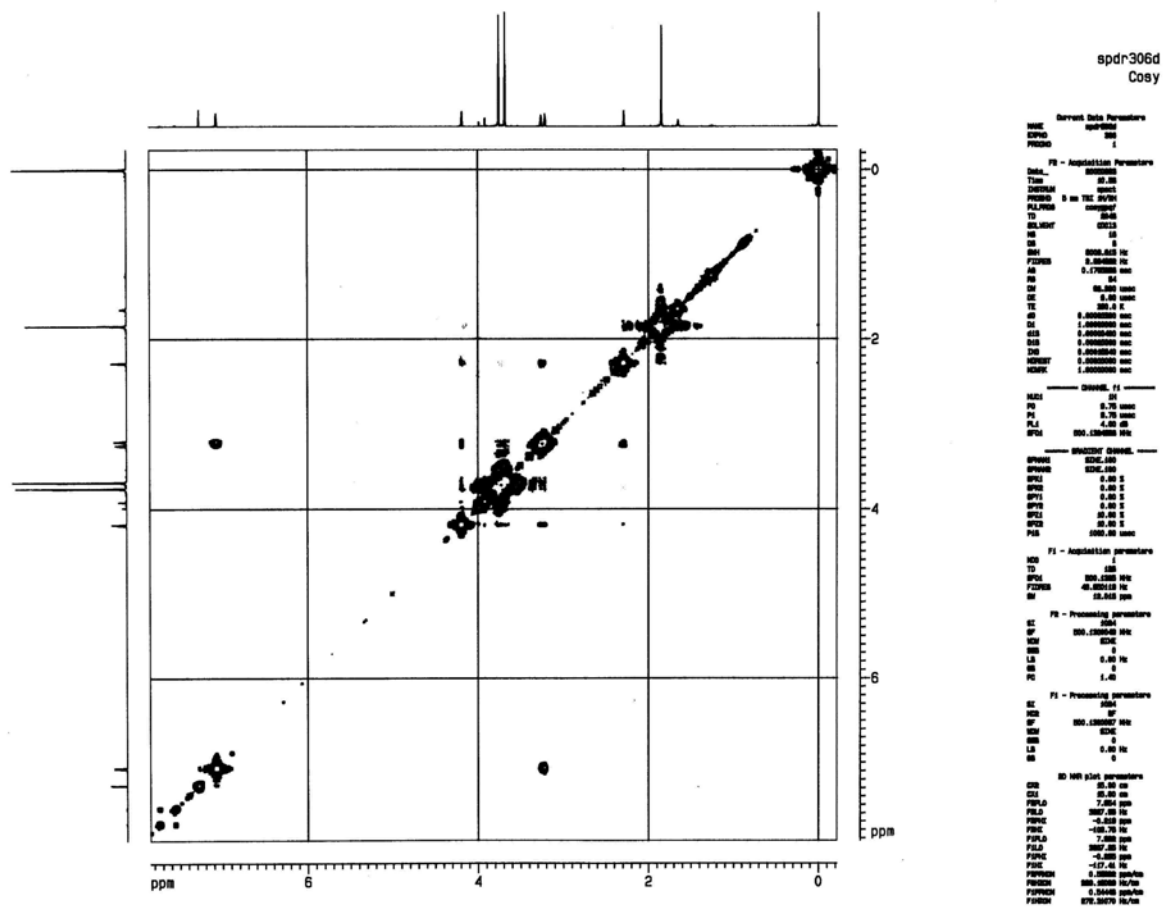
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **143**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **143** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
170,6	C-8
164,4	C-12
143,2	C-10
137,7	C-11
90,1	C-4
79,7	C-1
51,8	C-9
51,7	C-13
51,0	C-3
49,5	C-5
44,2	C-2
38,5	C-6
12,6	C-7

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **143**Dados espectrais de RMN do ^{13}C (DEPT-135) do composto **143** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
143,2	C-10
90,1	C-4
51,8	C-9
51,7	C-13
51,0	C-3
49,5	C-5
38,5	C-6
12,6	C-7

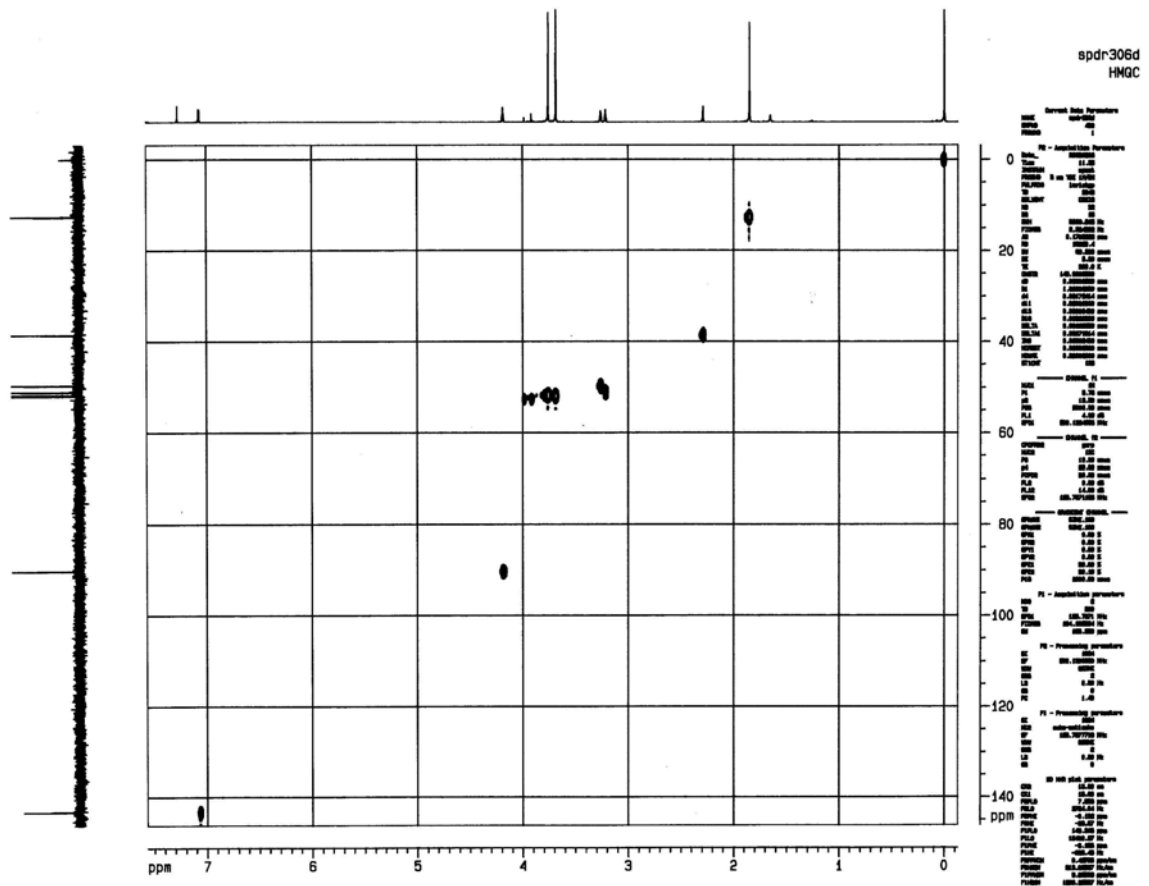
Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-COSY) do composto **143**



Dados espectrais de RMN 2D (¹H, ¹H-COSY) do composto **143**

¹ H	Correlação ¹ H observada
H-3	H-4, H-5, H-10
H-4	H-3, H-5, H-6
H-5	H-3, H-4, H-6, H-10
H-6	H-4, H-5
H-10	H-3, H-5

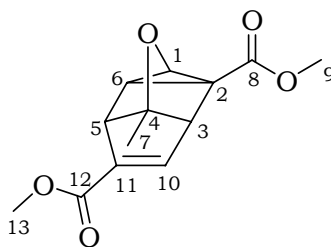
Espectro de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMQC) do composto **143**



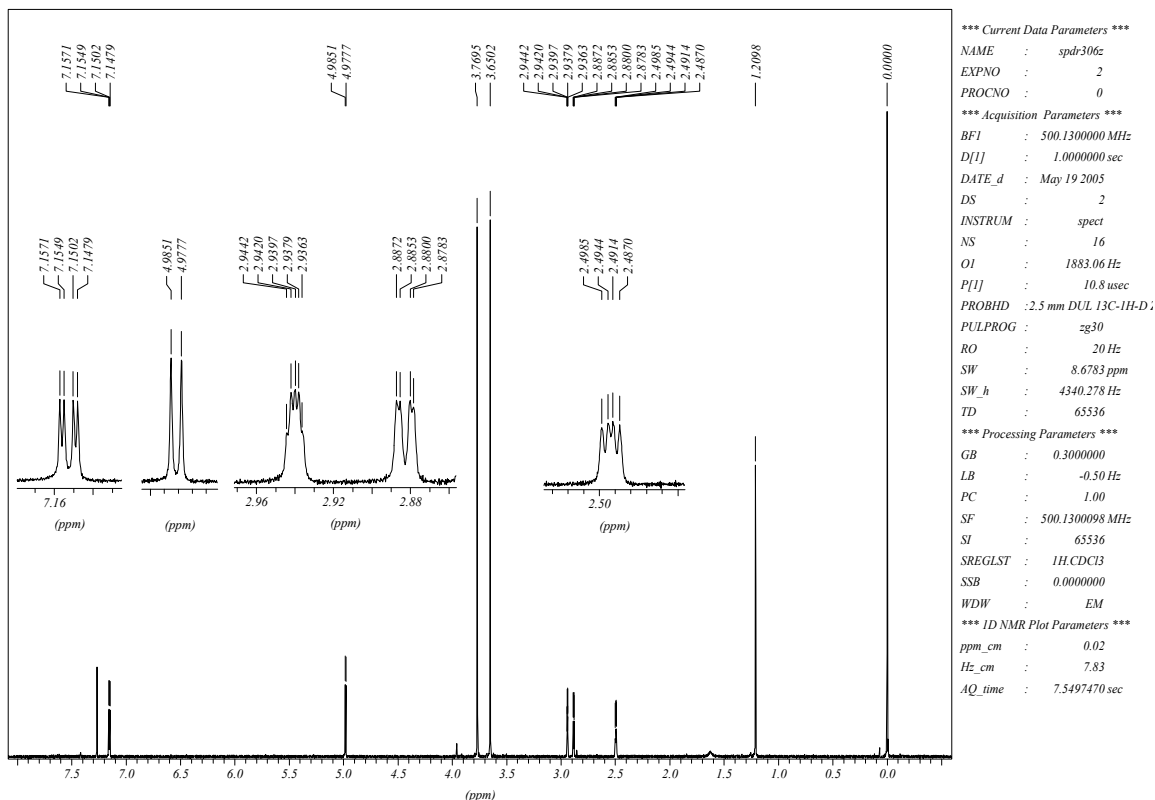
Dados espectrais de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMQC) do composto **143**

Atribuição	Correlação ¹ H observada
C-3	H-3
C-4	H-4
C-5	H-5
C-6	H-6
C-7	C-7
C-9	C-9
C-10	H-10
C-13	H-13

5.2.11. 8-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (144).

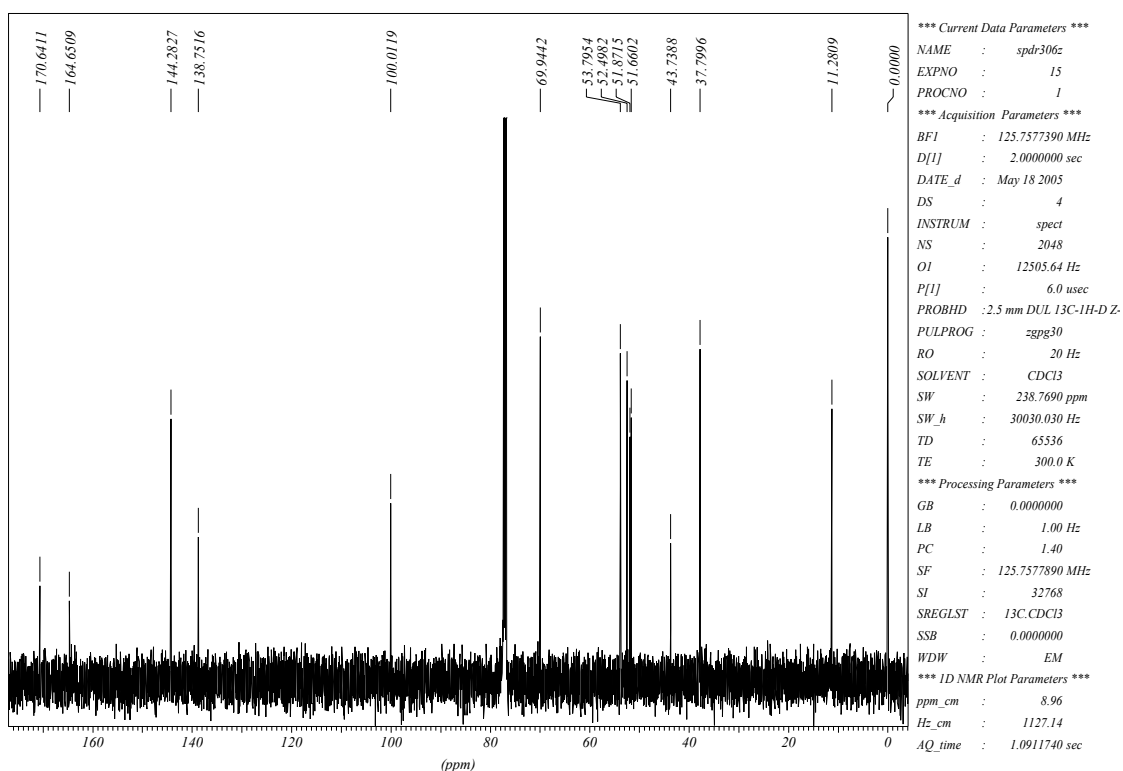


Espectro de RMN ¹H do composto **144**

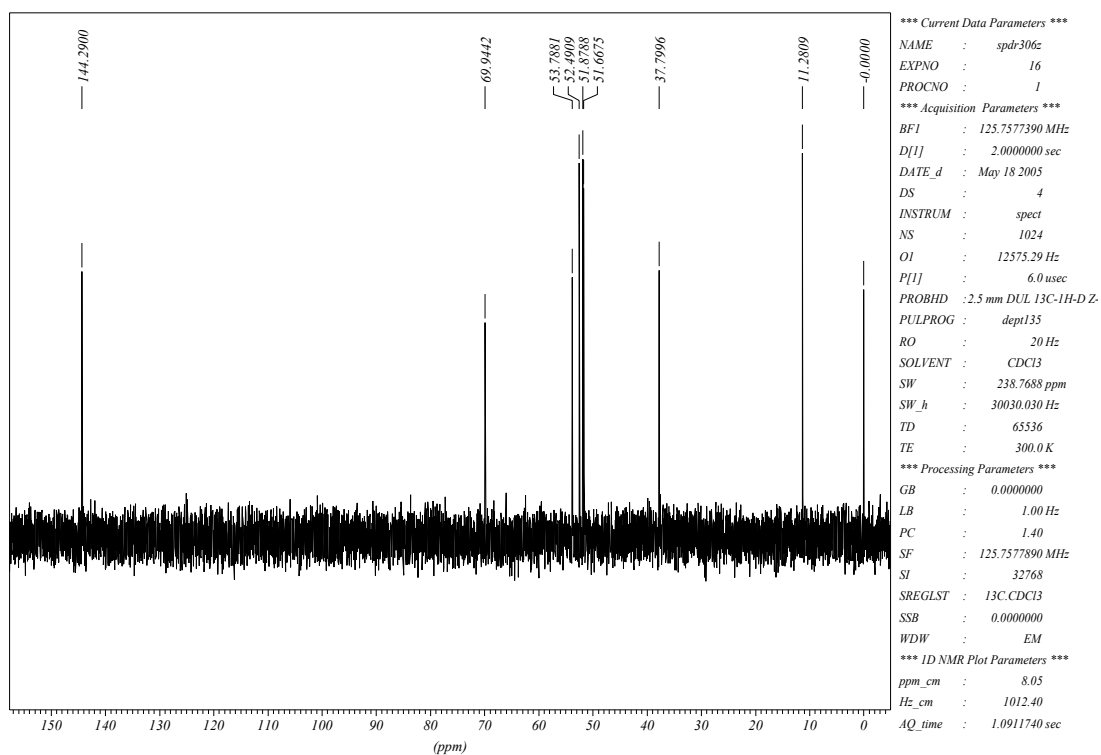


Dados espectrais de RMN ¹H do composto **144** (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,15	H-10	dd	$J_1=3,5; J_2=1,1$
4,98	H-1	d	$J=3,7$
3,77	H-13	s	
3,65	H-9	s	
2,94	H-5	ddd	$J_1=2,1; J_2=1,1; J_3=0,9$
2,88	H-3	dd	$J_1=3,5; J_2=0,9$
2,49	H-6	dd	$J_1=3,7; J_2=2,1$
1,21	H-7	s	

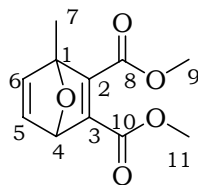
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **144**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **144** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
170,6	C-8
164,7	C-12
144,3	C-10
138,8	C-11
100,0	C-4
69,9	C-1
53,8	C-3
52,5	C-5
51,9	C-9
51,7	C-13
43,7	C-2
37,8	C-6
11,3	C-7

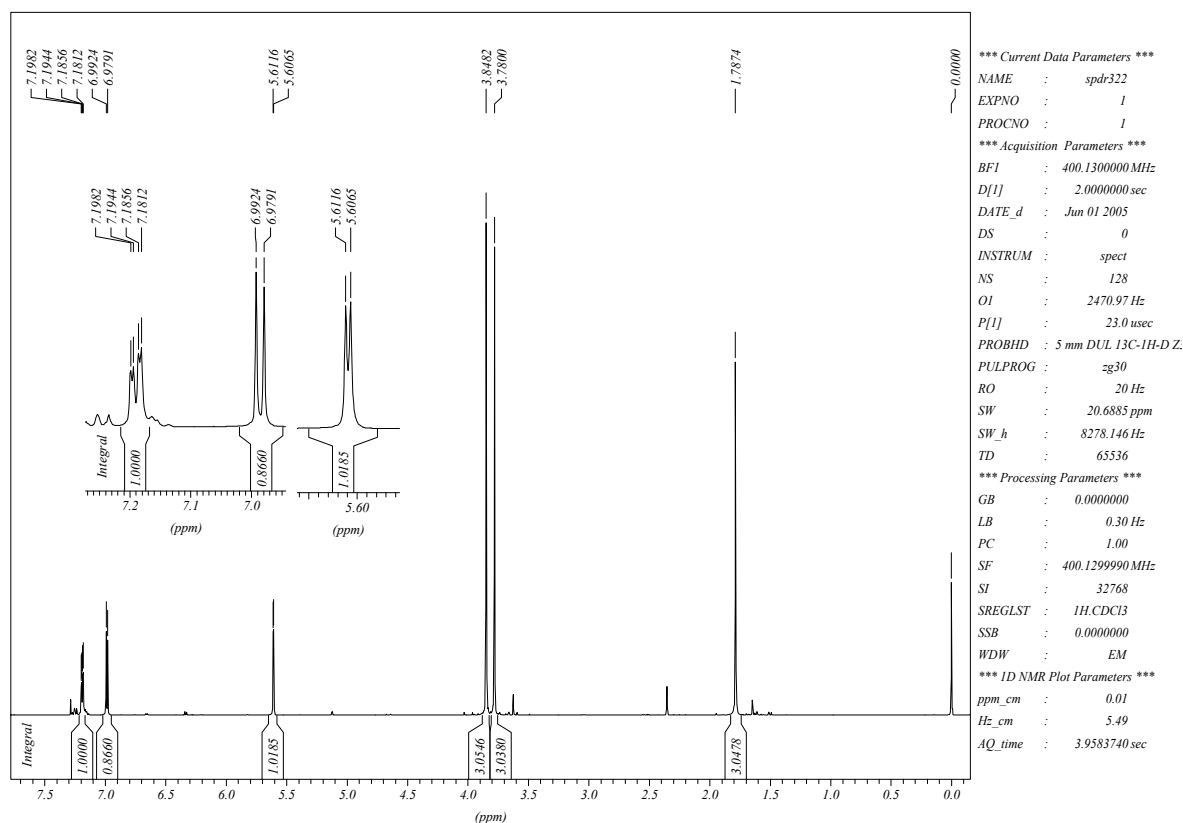
Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **144**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **144** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
144,3	C-10
69,9	C-1
53,8	C-3
52,5	C-5
51,9	C-9
51,7	C-13
37,8	C-6
11,3	C-7

5.2.12 – 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (145)

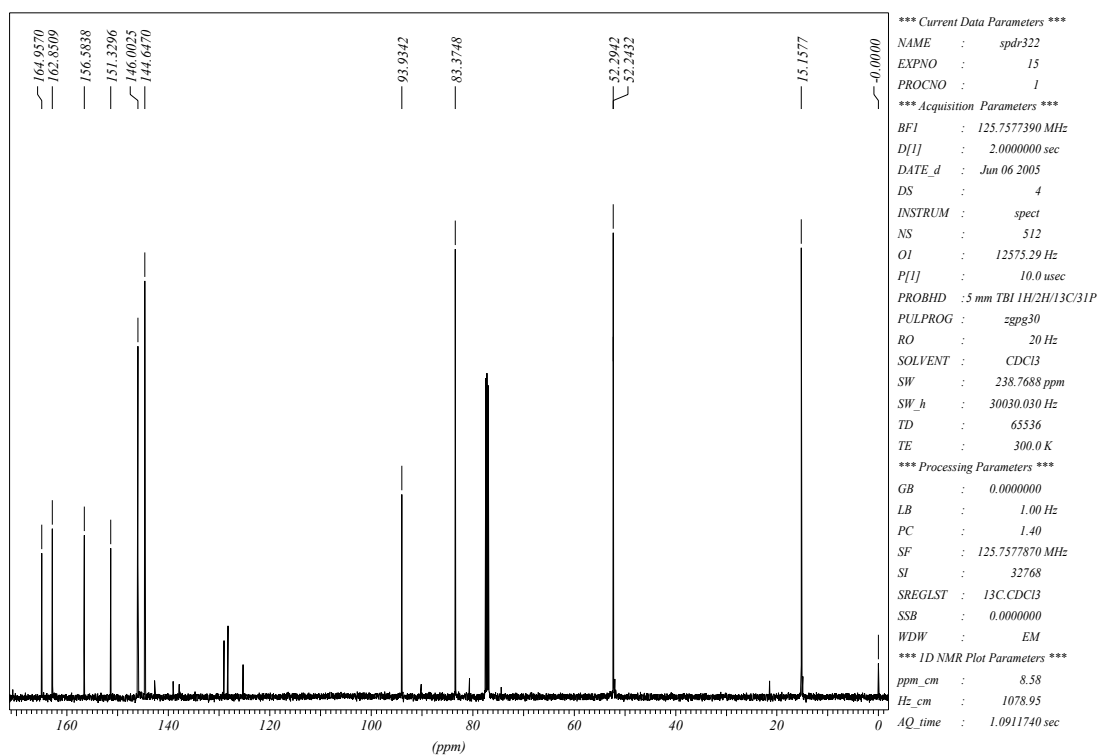


Espectro de RMN ^1H do composto **145**

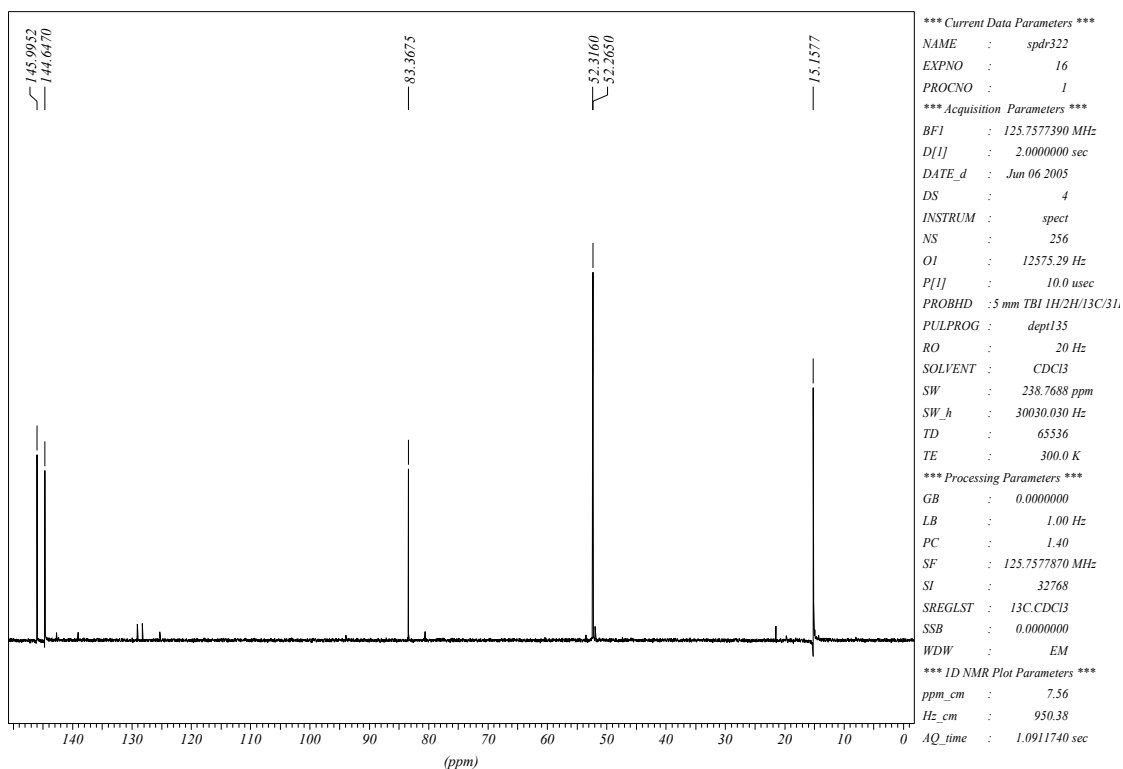


Dados espectrais de RMN ^1H do composto **145** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,19	H-5	dd	$J_1=5,1; J_2=2,0$
6,98	H-6	d	$J=5,1$
5,61	H-4	d	$J=2,0$
3,84	H-9	s	
3,78	H-10	s	
1,79	H-7	s	

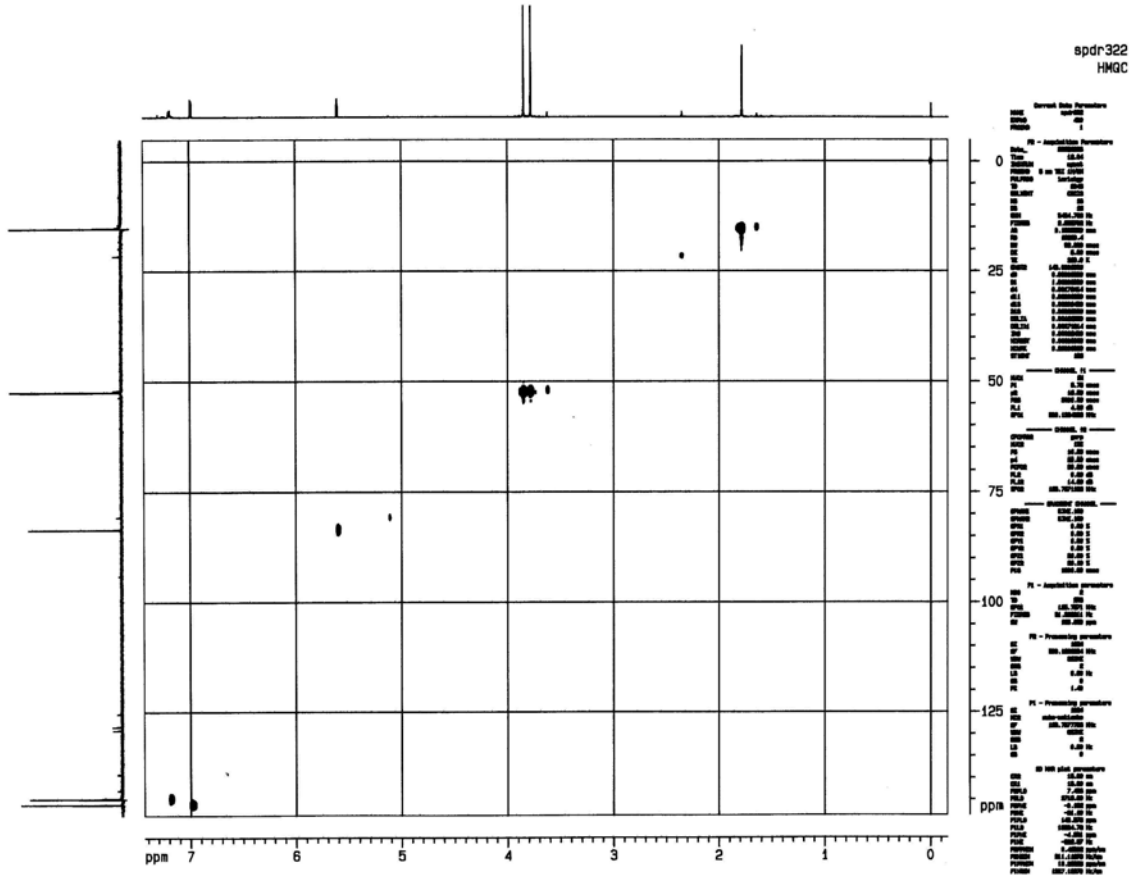
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **145**Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **145** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
165,0	C-8
162,8	C-10
156,6	C-2
151,3	C-3
146,0	C-6
144,6	C-5
93,9	C-1
83,4	C-4
52,3	C-9
52,2	C-11
15,2	C-7

Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **145**Dados espectrais de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto **145** (CDCl_3)

δ (ppm)	Atribuição
146,0	C-6
144,6	C-5
83,4	C-4
52,3	C-9
52,2	C-11
15,2	C-7

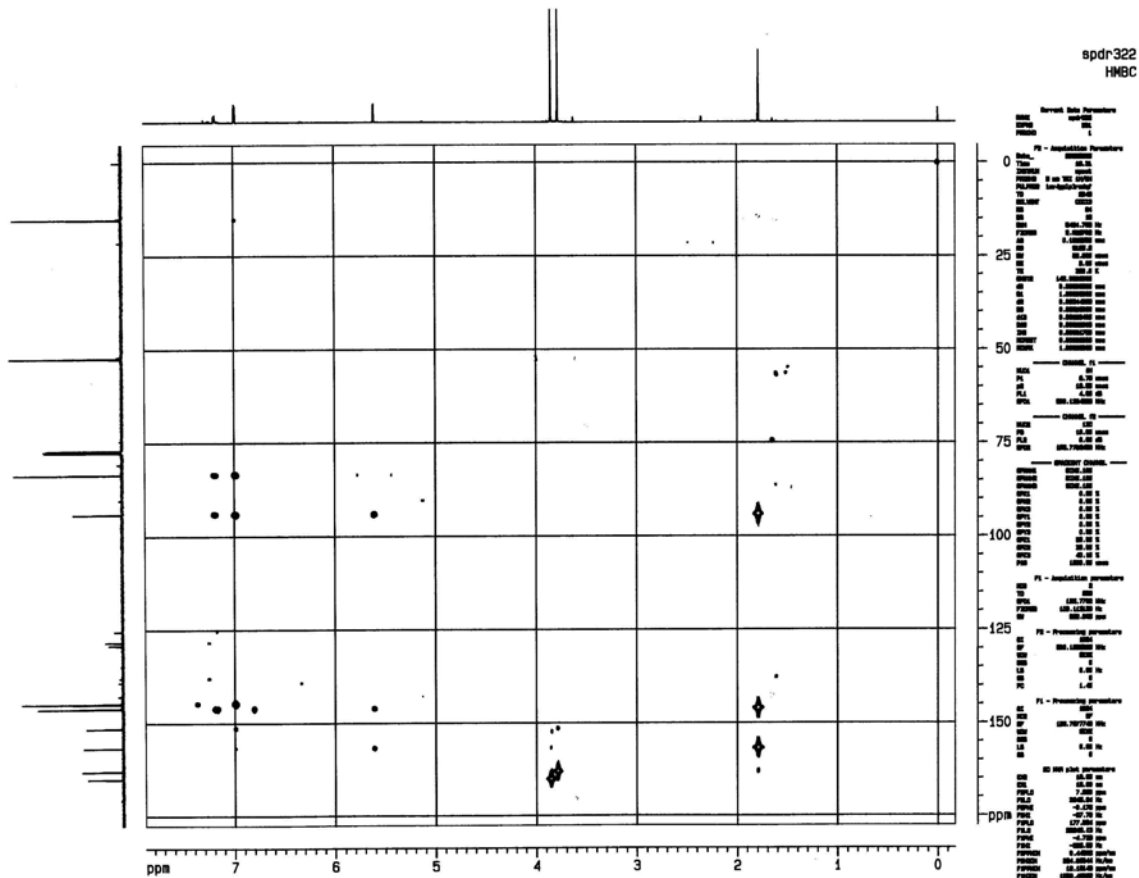
Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **145**



Dados espectrais de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMQC) do composto **145**

Atribuição	Correlação ^1H observada
C-4	H-4
C-5	H-5
C-6	H-6
C-7	H-7
C-9	H-9
C-11	H-11

Espectro de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMBC) do composto **145**



Dados espectrais de RMN 2D (¹H, ¹³C-HMBC) do composto **145**

¹³ C	Correlação ¹ H observada
C-1	H-4, H-5, H-6, H-7
C-2	H-4, H-6, H-7
C-4	H-5, H-6
C-6	H-4, H-7
C-7	H-6
C-8	H-9
C-10	H-11

6 – PARTE EXPERIMENTAL

6 – PARTE EXPERIMENTAL

6.1 – Introdução

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 espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN ¹H**, 400 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-400 e os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN ¹H**, 500 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, dd = duplo dubleto, dl = dubleto largo, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN ¹³C**, 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300 e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN ¹³C**, 100 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-400 e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN ¹³C**, 125 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:

¹³C{¹H} – Carbono totalmente desacoplado de hidrogênio;

DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

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.

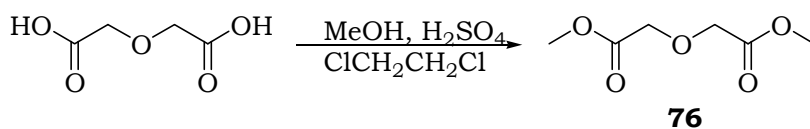
Para a destilação horizontal empregou-se um aparelho de destilação evaporativa horizontal Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno.

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Buchler e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 30 mmHg.

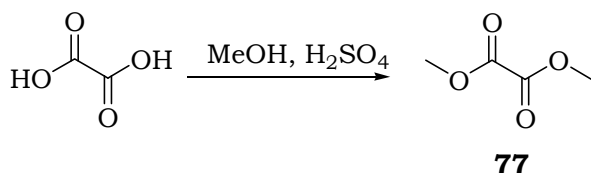
Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁶⁶

6.2 – Índice de compostos e reações descritas

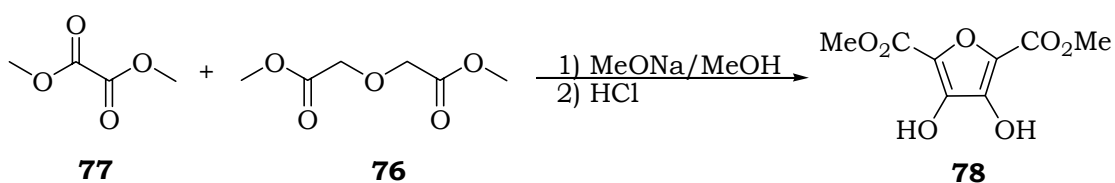
6.2.1 – diglicolato de dimetila (76):



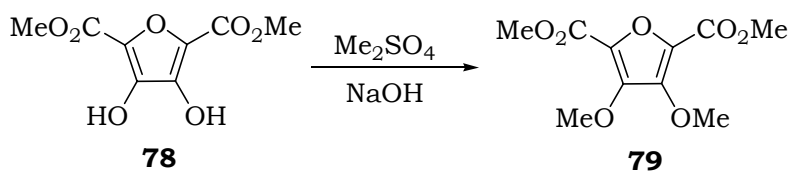
6.2.2 – oxalato de dimetila (77):



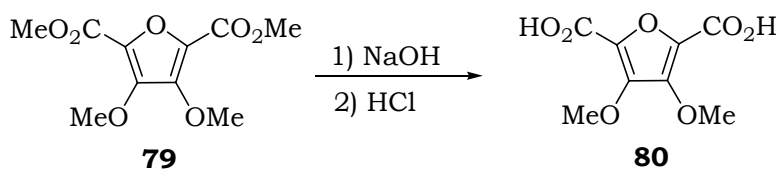
6.2.3 – 3,4-diidroxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (78):



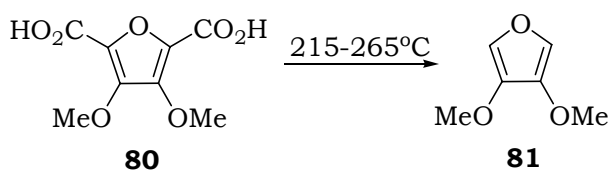
6.2.4 – 3,4-dimetoxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (79):



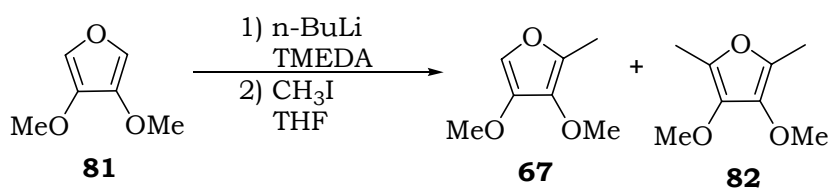
6.2.5 – ácido 3,4-dimetoxifurano-2,5-dicarboxílico (80):



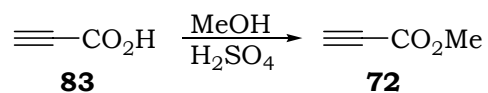
6.2.6 – 3,4-dimetoxifurano (81):



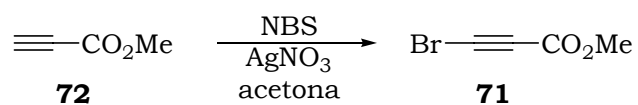
6.2.7 – 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67):



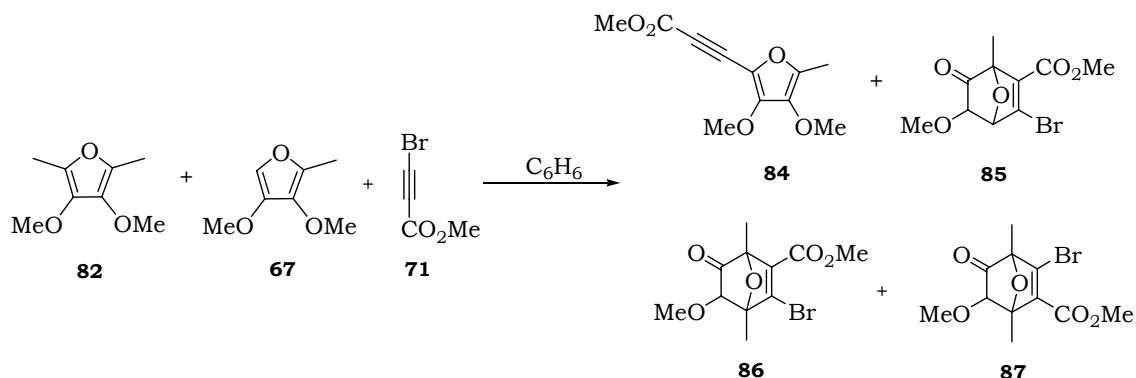
6.2.8 – propiolato de metila (72):



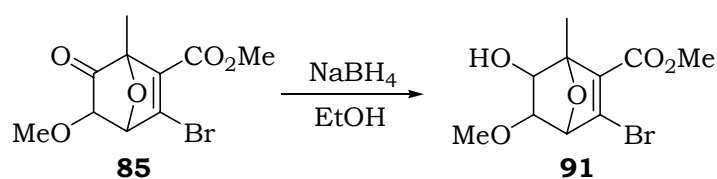
6.2.9 – bromopropiolato de metila (71):



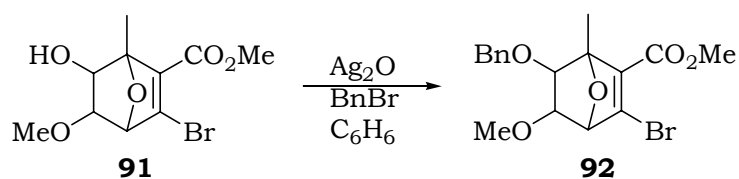
6.2.10 – 3-bromo-1-metil-5-metóxi-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (85):



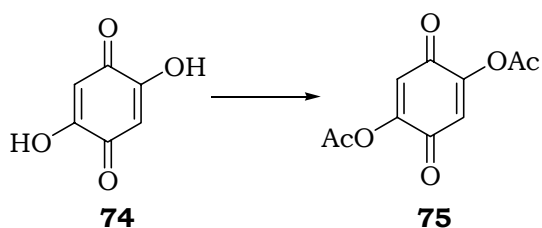
6.2.11 – 3-bromo-6-hidróxi-1-metil-5-metóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (91):



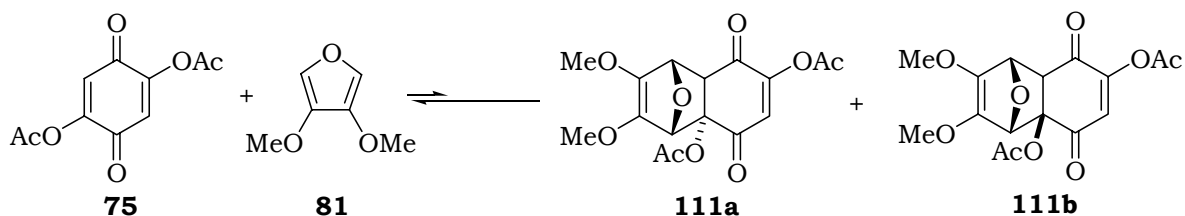
6.2.12 – 6-benzilóxi-3-bromo-1-metil-5-metóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (92):



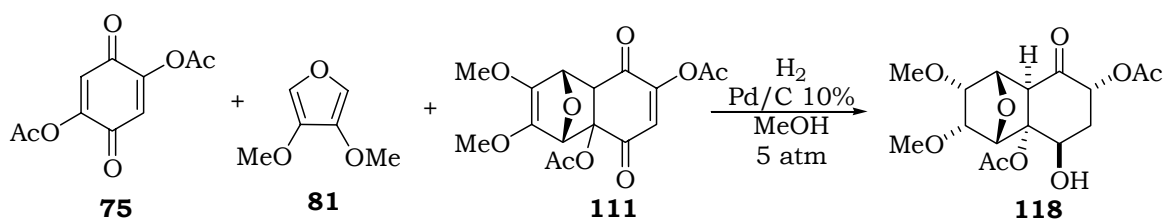
6.2.13 – Preparação do 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (75):



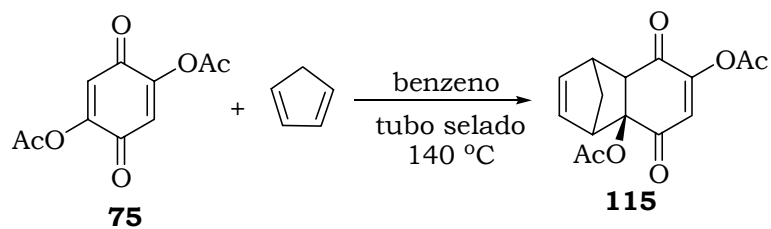
6.2.14 – diacetato de 9,10 – dimetóxi – 3,6 – dioxo – 11 – oxatriciclo[6.2.1.02,7]undeca – 4,9 – dieno – 2,5 – diila (111):



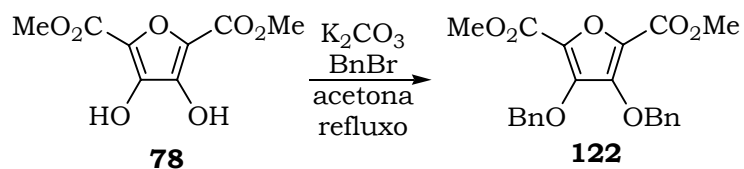
6.2.15 – diacetato de 9,10-dimetóxi-3-hidróxi-6-oxo-11-oxatriciclo[6.2.1.02,7]undecano-2,5-diila (118):



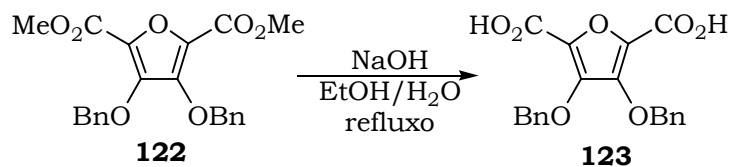
6.2.16 – diacetato de 3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-2,5-diila (115):



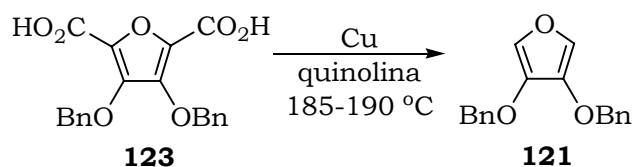
6.2.17 – 3,4-dibenziloxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (122):



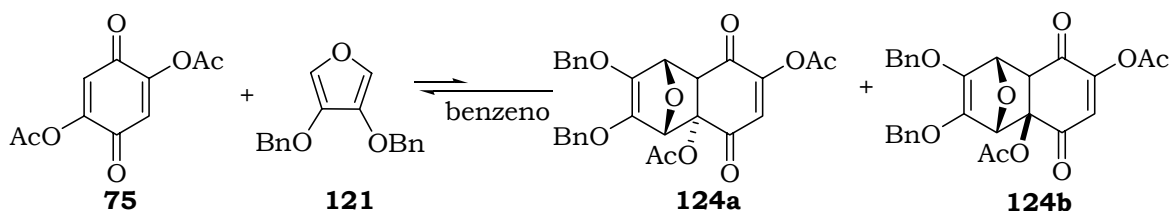
6.2.18 – ácido 3,4-dibenziloxifurano-2,5-dicarboxílico (123):



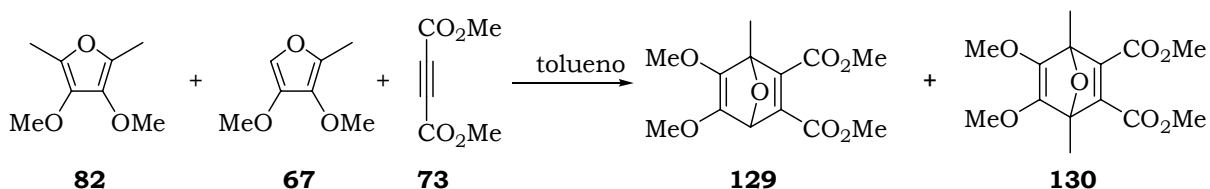
6.2.19 - 3,4-dibenziloxifurano (121):



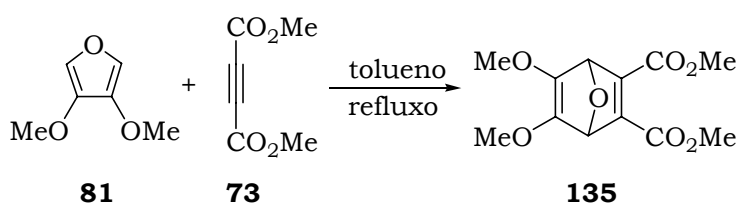
6.2.20 – diacetato de 9,10-dibenzilóxi-11-oxa-3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-4-ila (124):



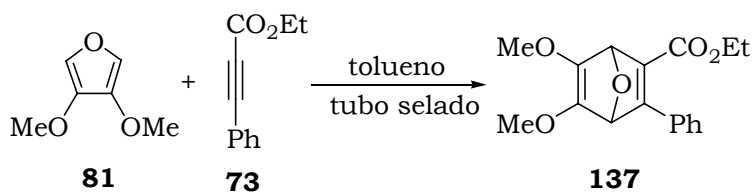
6.2.21 – 5,6 – dimetóxi – 1 – metil – 7-oxabicciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (129) e 1,4-dimetil- 5,6-dimetóxi-7-oxabicciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (130):



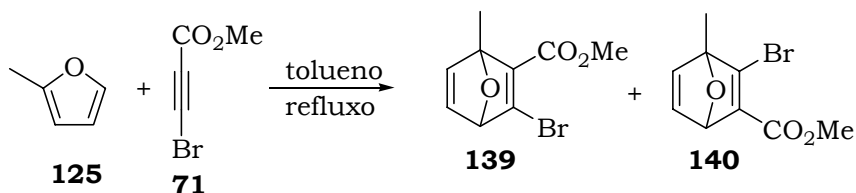
6.2.22 - 5,6 – dimetóxi – 7-oxabicciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (135):



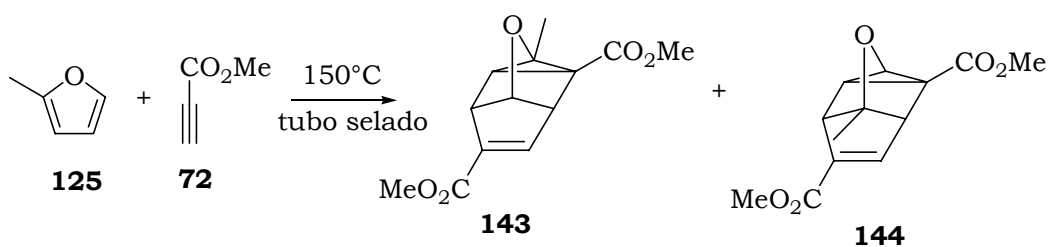
6.2.23 – 5,6-dimetóxi-3-fenil-7-oxabicciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-carboxilato de etila (137):



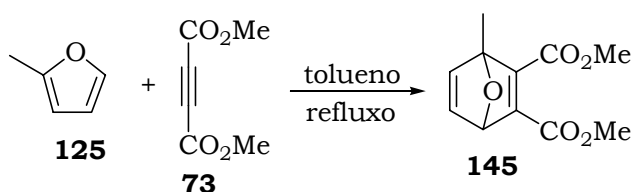
6.2.24 – 3-bromo-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (139) e 2-bromo-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-3-carboxilato de metila (140):



6.2.25 – 3-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (143) e 8-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (144):

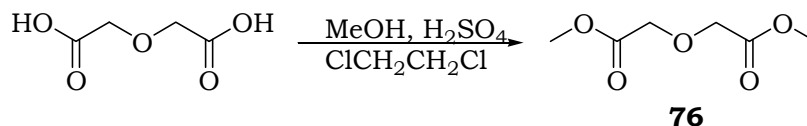


6.2.26 - 1 - metil - 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (145):



6.3 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.3.1 – diglicolato de dimetila (76):



Uma mistura de ácido diglicólico (90,0 g; 0,672 mol), dicloroetano (380 mL), metanol (130 mL) e ácido sulfúrico concentrado (5,0 mL) foi aquecida a refluxo por 18 horas. Após este período, resfriou-se a mistura reacional e lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO₃, e com água. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro 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.

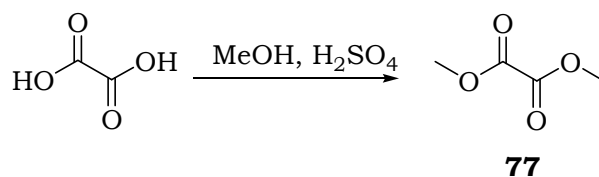
Rendimento: 86%.

Ponto de Fusão: 34-36 °C (Lit.:³⁸ 35-40 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 6H); 4,25 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 169,9; 67,9; 51,8.

6.3.2 – oxalato de dimetila (77):



A uma solução de ácido oxálico (45,2 g; 0,502 mol) em metanol (65 mL), agitada vigorosamente, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (18 mL) lentamente. Após toda a adição do ácido, a mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos, em seguida foi filtrada rapidamente com sucção e a fase líquida foi armazenada sob refrigeração por 24 horas. Os cristais formados foram filtrados e a fase líquida foi novamente armazenada sob refrigeração por mais 24 horas e filtrada como anteriormente. Os cristais foram reunidos e solubilizados em metanol quente (50 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.

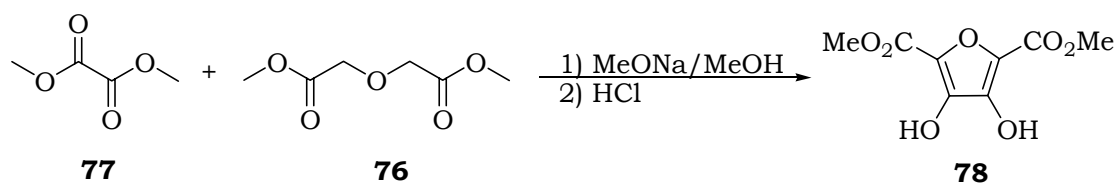
Rendimento: 50%.

Ponto de fusão: 50-52 °C (Lit.:³⁸ 52,5-53,5 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 157,8; 53,6.

6.3.3 – 3,4-diidroxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (78):



A uma solução dos compostos **77** (8,00 g; 67,0 mmol) e **76** (11,0 g; 67,0 mmol) em metanol absoluto (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio e agitação, foi adicionado lentamente metóxido de sódio em metanol (previamente preparado a partir de 4,0 g de Na em 30 mL de metanol absoluto). A agitação foi mantida por cerca de 4 horas e a mistura reacional foi armazenada por 6 dias, à temperatura ambiente e protegido da luz. Após este período, o sólido formado foi triturado, resfriado, e adicionou-se lentamente, com agitação, HCl diluído (1:1) frio, até pH ácido. Após 2 horas de agitação, a mistura foi filtrada sob vácuo e o sólido lavado com água fria. O produto sólido foi colocado em dessecador contendo sílica gel.

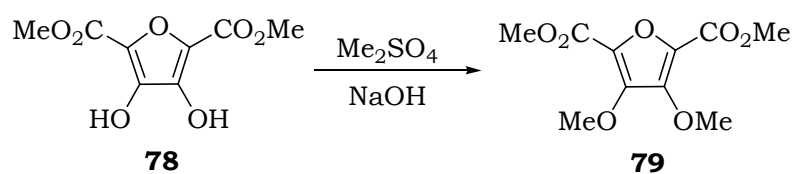
Rendimento: 76%.

Ponto de Fusão: 231-235 °C (Lit.:³⁷ 243-245 °C).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*): δ 3,81 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*): δ; 159,8; 144,5; 128,3; 52,7.

6.3.4 – 3,4-dimetoxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (79):



A uma solução previamente preparada de 2,42 g de NaOH em 20 mL de água foi dissolvido o composto **78** (5,90 g; 27,3 mmol). A seguir, a solução foi resfriada à 0°C e Me₂SO₄ (8,03 g; 63,3 mmol) 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 mol.L⁻¹, 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.

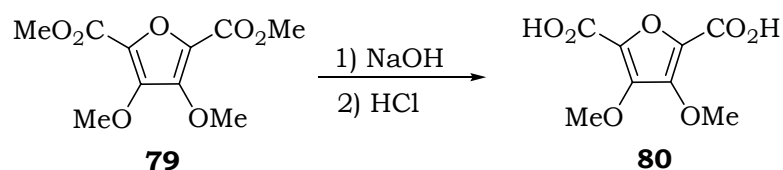
Rendimento: 66%.

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 158,1; 147,1; 131,6; 61,9; 52,1.

6.3.5 – ácido 3,4-dimetoxifurano-2,5-dicarboxílico (80):



A uma solução do composto **79** (1,702 g; 6,98 mmol) em dioxano (2,8 mL) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 1,1 mol.L⁻¹ (40 mL) e a solução resultante foi mantida sob refluxo por 5 horas. Após este período, a mistura reacional foi resfriada e acidificada 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.

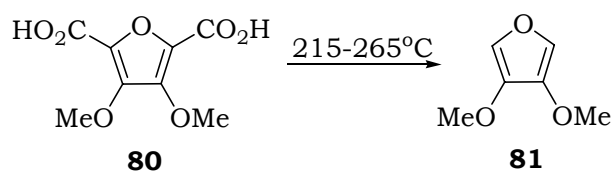
Rendimento: 99%.

Ponto de Fusão: 210-213 °C.

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

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 160,5; 148,5; 133,9; 62,4.

6.3.6 – 3,4-dimetoxifurano (81):

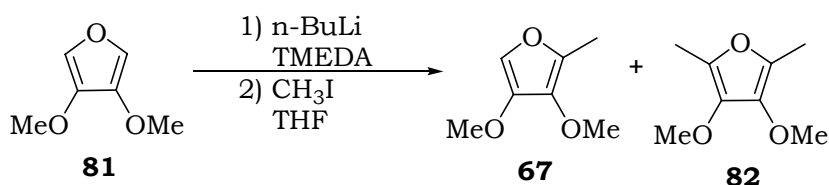


O ácido **80** (0,508 g; 2,35 mmol) foi aquecido rapidamente, em um aparelho para destilação horizontal, à temperatura de 215-265 °C. Um líquido marrom foi coletado e posteriormente foi redestilado sob vácuo (25 °C/0,3 mmHg), obtendo-se um líquido oleoso incolor.

Rendimento: 76%.

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

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 141,8; 123,3; 58,4.

6.3.7 – 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (67):

A uma solução de 3,4-dimetoxifurano (**81**) (0,482 g; 3,77 mmol) e TMEDA (1,45 mL; 9,51 mmol) em THF (20 mL) resfriada à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob atmosfera de nitrogênio e agitação, foi adicionado *n*-BuLi (10,5 mL; 13,3 mmol) lentamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas, e durante esse período a temperatura foi elevada lentamente até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Iodeto de metila (1,08 g; 7,61 mmol) foi então adicionado, permanecendo sob agitação por mais 18 horas à temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após esse período, foi adicionada uma solução saturada de NH_4Cl e o produto extraído com acetato de etila. A fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl , secada com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (9,5:0,5).

Rendimento: 85% do composto **67**.

10% do composto **82**.

composto 67:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (q, 1H, $J=0,5$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,18 (d, 3H, $J=0,5$ Hz).

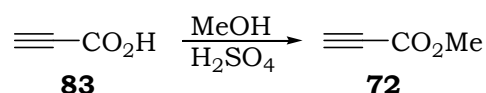
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 144,7; 138,4; 135,1; 119,8; 61,1; 57,9; 11,1.

composto 82:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,79 (s, 6H); 2,17 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 137,6; 134,7; 61,1; 11,1.

6.3.8 – propiolato de metila (72):



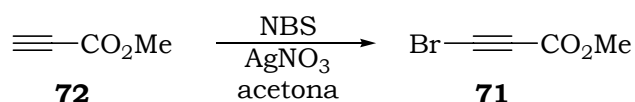
A uma solução de ácido propiólico (**83**) (6,18 g; 88,2 mmol) em metanol (14 mL) resfriada a 0 °C, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1,3 mL) gota à gota. A mistura foi mantida sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente, quando foi vertida em um bquer contendo 15 mL de água e gelo. A extração foi realizada com éter etílico e a fase etérea obtida lavada com Na₂CO₃ 10%, para a remoção do ácido propiólico. A fase orgânica foi secada com CaCl₂ e o solvente destilado através de coluna de fracionamento. O resíduo foi destilado em short-path a 92 - 95 °C.

Rendimento: 77%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H); 3,01 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 152,9; 74,9;. 74,20; 52,7.

6.3.9 – bromopropiolato de metila (71):



A uma solução de propiolato de metila (**72**) (2,17 g; 25,8 mmol) em acetona (81 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado nitrato de prata (0,43 g; 2,26 mmol) e NBS recém recristalizado (5,37 g; 30,1 mmol) de uma só vez. A mistura reacional continuou sendo agitada por 1 hora. Após este período, a acetona foi cuidadosamente evaporada em rotaevaporador com banho de água à temperatura de 10-15 °C. Após toda a evaporação da acetona, pentano foi adicionado ao resíduo e filtrado sob vácuo em funil sinterizado contendo Celite[®]. O solvente foi evaporado em rotaevaporador com banho de água à temperatura de 10-15 °C. Em seguida, o resíduo, um óleo amarelado, foi destilado em aparelho para destilação horizontal sob pressão reduzida (25 °C/2 mmHg).

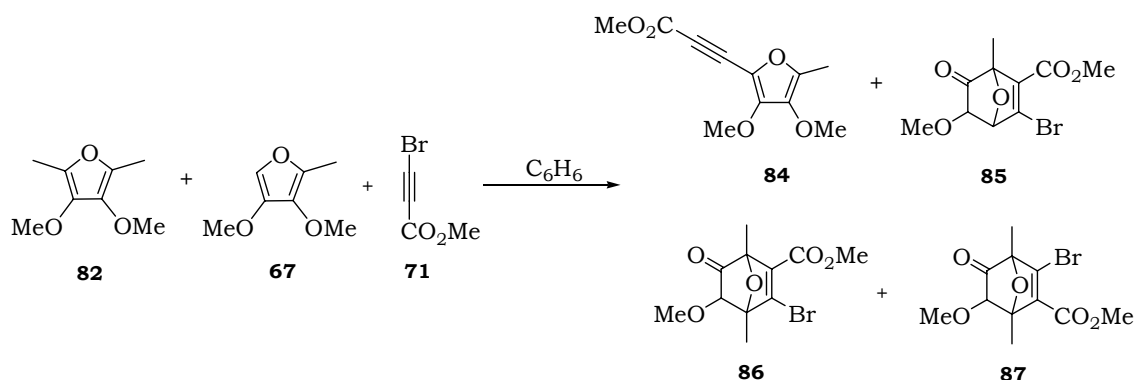
Rendimento: 82%.

Obs: o destilado é levemente contaminado com bromoacetona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 152,9; 72,6; 53,1; 52,9.

6.3.10 – 3-bromo-1-metil-5-metóxi-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (85):



A uma solução de 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) (0,118 g; 0,831 mmol) e 3,4-dimetóxi-2,5-dimetilfurano (**82**) (0,115 g, 0,737 mmol) em benzeno seco (1,0 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado bromopropiolato de metila (**71**) (0,317 g; 1,94 mmol) em benzeno seco (1,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação nesta temperatura por 30 minutos. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 2% do composto **84**.

42% do composto **85**.

36% da mistura dos compostos **86** e **87**.

composto 84

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 154,6; 151,9; 144,7; 135,4; 115,5; 91,3; 79,4; 61,3; 59,4; 52,5; 11,6.

composto 85

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,11 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 3,92 (d, 1H, *J*=4,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 1,67 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 201,5; 161,4; 139,8; 133,9; 91,1; 82,4; 74,2; 59,8; 52,1; 12,5.

composto 86

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 1,87 (s, 3H); 1,53 (s, 3H).

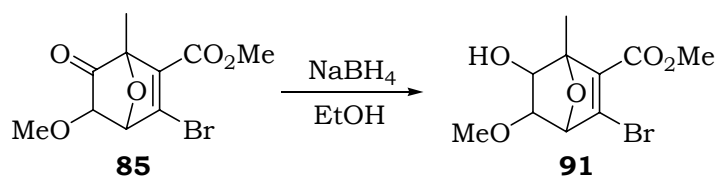
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 204,4; 162,0; 140,1; 136,8; 90,1; 87,7; 79,03; 60,4; 51,9; 18,7; 11,9.

composto 87

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,56 (s, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,64 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 203,9; 161,7; 143,8; 136,5; 89,8; 87,4; 78,9; 60,3; 52,0; 17,4; 12,5.

6.3.11 – 3-bromo-6-hidróxi-1-metil-5-metóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metila (91):



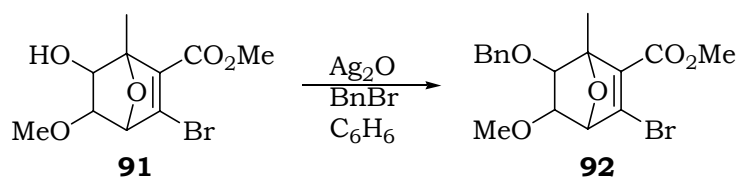
A uma solução do composto **85** (0,205 g; 0,707 mL) em etanol absoluto (2,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio e à temperatura ambiente, foi adicionado boroidreto de sódio (0,053 g; 1,39 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e ao resíduo foi adicionado água. A mistura foi extraída com acetato de etila, a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (1:1).

Rendimento: 87%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,91 (d, 1H, *J*=4,4 Hz); 4,05 (dd, 1H, *J*₁=7,6 Hz; *J*₂=4,4 Hz); 3,84 (dd, 1H, *J*₁=7,6 Hz; *J*₂=6,9 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 2,59 (d, 1H, *J*=6,9 Hz); 1,76 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 162,7; 137,1; 135,5; 91,0; 83,3; 77,9; 72,2; 59,4; 51,8, 17,6.

6.3.12 – 6-benzilóxi-3-bromo-1-metil-5-metóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2-carboxilato de metila (92):



A uma solução do composto **91** (0,209 g; 0,716 mmol) em benzeno (15 mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado óxido de prata (0,659 g; 2,84 mmol), recentemente preparado. Em seguida a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e adicionado brometo de benzila (0,243 g; 0,17 mL; 1,42 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 72 horas a temperatura ambiente e após esse período o sólido foi filtrado numa coluna com sílica gel. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (6:4).

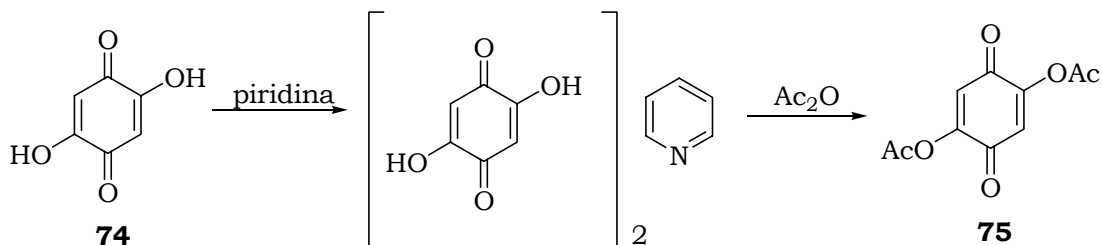
Rendimento: 89%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (m, 5H); 4,88 (d, 1H, *J*=4,3 Hz); 4,76 (d, 1H, *J*=12,4 Hz); 4,63 (d, 1H, *J*=12,3 Hz); 4,05 (dd, 1H, *J*₁=7,1 Hz; *J*₂=4,3 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,67 (d, 1H, *J*=7,1 Hz); 3,48 (s, 3H); 3,67 (d, 1H, *J*=7,1 Hz); 3,48 (s, 3H); 1,72 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 162,6; 138,1; 137,0; 135,7; 128,3; 127,8; 127,7; 90,1; 83,5; 79,6; 78,8; 72,9; 59,3; 51,5; 18,7.

6.3.13 – Preparação do 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (75):

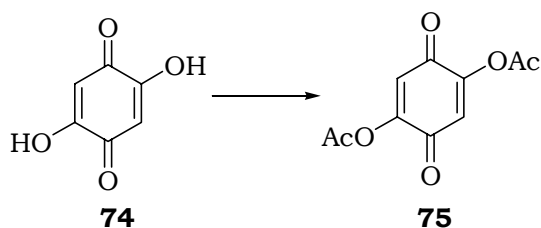
6.3.13.1 – catálise básica⁵³



A uma solução de 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) (0,503 g; 3,60 mmol) em benzeno (5,0 mL) foi adicionado piridina (0,15 mL; 1,8 mmol) gota a gota e a solução resultante foi mantida em refluxo durante 1 horas. Após este período, a mistura reacional foi resfriada com banho de água e gelo e o sólido vermelho filtrado por sucção, lavado com benzeno frio e secado sob vácuo. Uma solução do complexo em anidrido acético (3,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas seguida pela remoção do excesso de anidrido. O resíduo foi extraído com diclorometano e a fase orgânica lavada com água, secada com Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em clorofórmio.

Rendimento: 30%.

6.3.13.2 – catálise ácida



Procedimento 1⁵⁴

A uma solução de 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) (0,143 g; 1,02 mmol) em anidrido acético (1,6 mL) à 50 °C e atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de zinco (0,056 g; 0,41 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 40 minutos. Após este período, a solução foi resfriada e adicionou-se água gelada (3,0 mL), permanecendo sob agitação por 10 minutos. Em seguida o sólido amarelo foi filtrado, lavado com água gelada e secado sob vácuo.

Rendimento: 60%.

Procedimento 2⁵⁵

A uma solução de 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) (0,141 g; 1,01 mmol) em anidrido acético (2,0 mL) à 50 °C e atmosfera de nitrogênio foi adicionado a uma solução de trifluoreto de boro eterato (0,30 mL; 2,3 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 minutos. Após este período, a solução foi resfriada e adicionou-se água gelada (10 mL), permanecendo sob agitação por 10 minutos. Em seguida o sólido amarelo foi filtrado, lavado com água gelada e secado sob vácuo.

Rendimento: 67%.

Procedimento 3⁵⁶

A uma solução de 2,5-diidróxi-1,4-benzoquinona (**74**) (1,03 g; 7,34 mmol) em anidrido acético (3,0 mL) foi adicionado solução de ácido perclórico 10% (0,15 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada com banho de água e gelo, e o sólido amarelo foi filtrado, lavado com anidrido acético e secado sob vácuo.

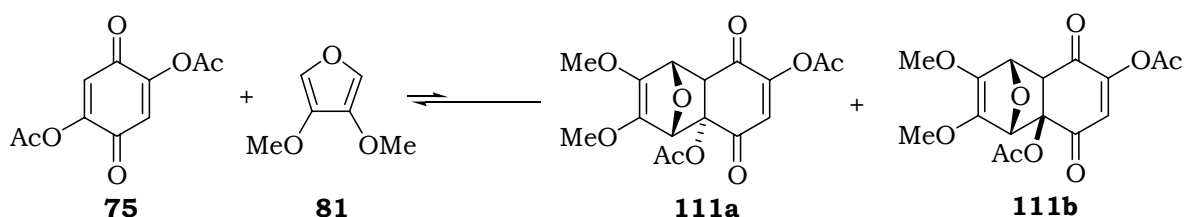
Rendimento: 80 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,55 (s, 2H); 2,28 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,9; 167,4; 152,4; 122,3; 20,5.

6.3.14 – diacetato de -9,10-dimetóxi-3,6-dioxo-11-

oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-2,5-diila (111):



A uma solução de 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**) (0,278 g; 1,24 mmol) em tetraidrofurano (5,0 mL) foi adicionado 3,4-dimetoxifurano (**81**) (0,160 g; 1,25 mmol) em tetraidrofurano (1,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 dias a temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi utilizado na reação de hidrogenação catalítica.

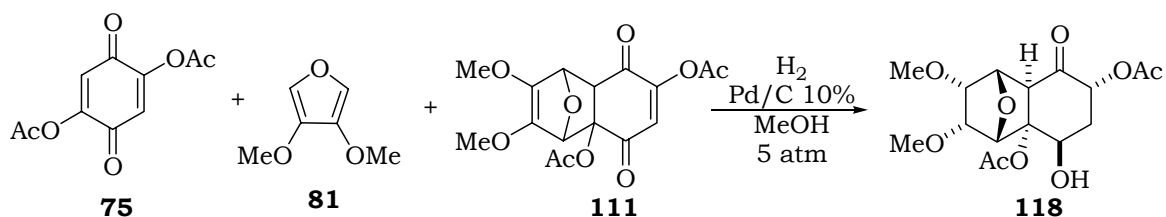
Aduto **111a** *exo*

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆): δ 6,37 (s, 1H); 4,77 (d, 1H, *J*=1,8 Hz); 4,65 (d, 1H, *J*=1,8 Hz) 3,54 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 2,81 (s, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,83 (s, 3H).

Aduto **111b** *endo*

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆): δ 6,47 (s, 1H); 4,83 (dd, 1H, *J*₁=4,6 Hz; *J*₂=1,8 Hz); 4,81 (d, 1H, *J*=1,8 Hz); 3,62 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,15 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 2,04 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

6.2.15 - diacetato de 9,10-dimetóxi-3-hidróxi-6-oxo-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecano-2,5-diila (118):



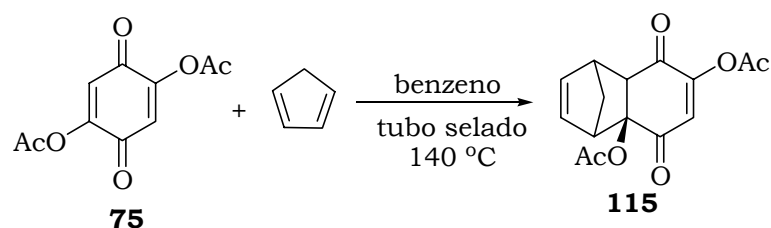
Numa auto-clave foi adicionado o composto **111** bruto em metanol (3,0 mL) e quantidade catalítica de paládio (10%) depositado sob carvão ativo. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas á 5 atmosfera de pressão de hidrogênio. Após esse período, a solução foi filtrada para remoção do catalisador, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna, eluindo com hexano/acetato de etila (3:7).

Rendimento: 5% (a partir dos compostos **75** e **81**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,32 (dd, 1H, $J_1=9,8$ Hz; $J_2=5,2$ Hz); 5,18 (d, 1H, $J=5,1$ Hz); 5,16 (d, 1H, $J=5,0$ Hz); 4,47 (dd, 1H, $J_1=4,7$ Hz; $J_2=2,8$ Hz); 3,83 (dd, 1H, $J_1=8,8$ Hz; $J_2=5,0$ Hz); 3,68 (dd, 1H, $J_1=8,8$ Hz; $J_2=5,0$ Hz); 3,33 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,22 (s, 1H); 2,68 (ddd, 1H, $J_1=14,5$ Hz; $J_2=9,8$ Hz; $J_3=2,7$ Hz); 2,11 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,99 (ddd, 1H, $J_1=14,5$ Hz; $J_2=5,2$ Hz; $J_3=4,7$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 201,2; 171,4; 170,2; 89,1; 79,5; 79,4; 78,6; 74,7; 69,6; 68,1; 60,5; 58,6; 51,5; 34,6; 21,0; 20,7.

6.2.16 – diacetato de 3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-2,5-diila (115):



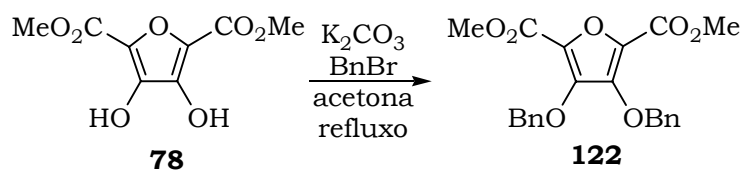
Numa ampola foi adicionada uma solução de 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**) (1,06 g; 4,73 mmol) em benzeno (30 mL) e ciclopentadieno (2,0 mL) e em seguida a mesma foi fechada e colocada numa estufa á 140 °C por 7 horas. Após esse período, a ampola foi resfriada até temperatura ambiente e aberta. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado em cromatografia em coluna, eluindo com hexano/acetato de etila (8:2)

Rendimento: 60% (aduto *endo*).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (s, 1H,); 6,31 (dd, 1H, $J_1=5,6$ Hz; $J_2=3,0$ Hz); 6,92 (dd, 1H, $J_1=5,6$ Hz; $J_2=3,0$ Hz); 3,36 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,01 (d, 1H, $J= 3,9$ Hz); 2,81 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,88 (dl, 1H, $J=9,2$ Hz); 1,69 (dt, 1H, $J_1=9,2$ Hz; $J_2=J_3= 1,5$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 194,4; 190,1; 170,8; 167,5; 157,2; 139,8; 131,7; 128,7; 85,3; 57,9; 53,1; 49,1; 48,0; 20,4.

6.2.17 – 3,4-dibenziloxifurano-2,5-dicarboxilato de dimetila (122):



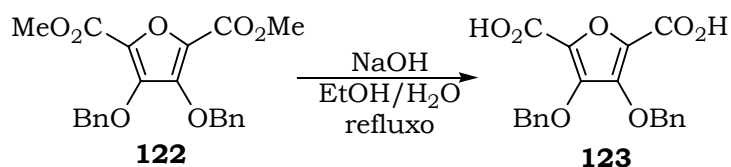
A uma solução do composto **78** (4,0577 g; 18,8 mmol) em acetona (160 mL) foi adicionado K_2CO_3 triturado (6,381 g; 46,3 mmol), permanecendo sob agitação por 30 minutos a temperatura de refluxo. Em seguida foi adicionado brometo de benzila (5,50 mL; 7,90 g; 46,3 mmol) permanecendo sob agitação por 12 horas à refluxo. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila, lavado com água, solução saturada de NaCl, secado com $MgSO_4$ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (8:2).

Rendimento: 45%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (m, 10H); 5,18 (s, 4H); 3,82 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158,1; 146,3; 135,9; 132,6; 128,5; 128,3; 76,2; 52,1.

6.2.18 – Ácido 3,4-dibenziloxifurano-2,5-dicarboxílico (123):

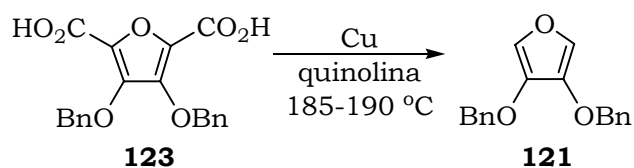


A uma solução de hidróxido de sódio 2,0 mol.L⁻¹ em água/etanol (1:1) (120 mL) foi adicionado o composto **122** (1,03 g; 2,52 mmols), e a solução resultante foi mantida sob refluxo durante 20 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada com banho de gelo e água, e acidificada com HCl concentrado até pH=1. O sólido foi filtrado por sucção e lavado com água fria. O ácido foi secado num dessecador sob vácuo.

Rendimento: 97%.

Ponto de Fusão: 190-191 °C (lit.³⁷ 188-190°C).

6.2.19 - 3,4-dibenziloxifurano (121):



A uma solução do composto **123** (0,564 g; 1,53 mmol) em quinolina (7,0 mL) foi adicionado cobre em pó (0,245 g; 3,79 mmols), e a solução resultante foi mantida sob agitação durante 5 horas a temperatura de 185-190 °C. Após esse período, a quinolina foi destilada, o resíduo dissolvido em éter dietílico e filtrado em Celite. A solução foi lavada com solução de H₂SO₄ 2,0 mol.L⁻¹, solução saturada de NaHCO₃, água e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado em hexano.

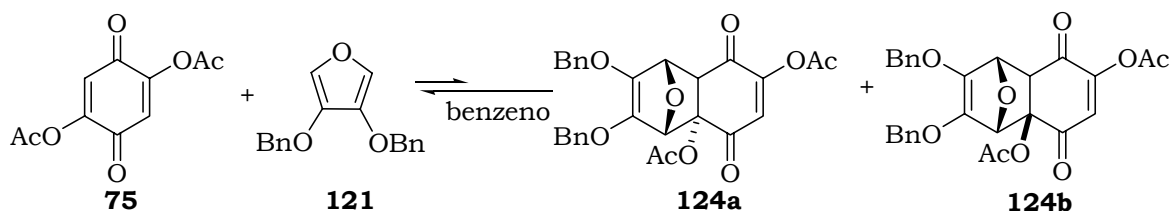
Rendimento: 30%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (m, 10H); 6,83 (s, 2H); 4,88 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 140,8; 136,5; 128,5; 128,1; 127,7; 125,0; 73,3.

6.2.20 – diacetato de 9,10-dibenzilóxi-11-oxa-3,6-

dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-4-ila (124):



A uma solução de 2,5-diacetóxi-1,4-benzoquinona (**75**) (0,091 g; 0,407 mmol) em tolueno (5,0 mL) foi adicionado 3,4-dibenziloxifurano (**121**) (0,114 g; 0,041 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 dias a temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (3:7).

Rendimento: 3% - aduto **124a** *exo*.

3% - aduto **124b** *endo*.

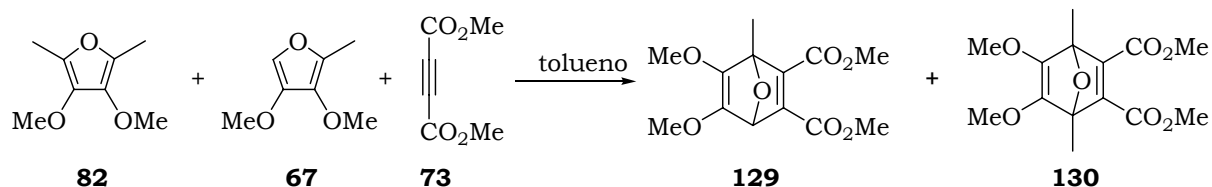
Aduto **124a** *exo*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (m, 10H); 6,56 (s, 1H); 4,95 (s, 4H); 4,87 (d, 1H, *J*=1,5 Hz); 4,80 (d, 1H, *J*=1,5 Hz); 2,85 (s, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,97 (s, 3H).

Aduto **124b** *endo*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 10H); 6,68 (s, 1H); 5,08 (dd, 1H, *J*₁=4,5 Hz; *J*₂=1,5 Hz); 4,97 (d, 1H, *J*=1,5 Hz); 4,85 (d, 1H, *J*=11,6 Hz); 4,84 (d, 1H, *J*=11,6 Hz); 4,75 (d, 1H, *J*=11,8 Hz); 4,71 (d, 1H, *J*=11,8 Hz); 3,77 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

6.2.21 – 5,6 – dimetóxi – 1 – metil – 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (129) e 1,4 – dimetil – 5,6 – dimetóxi – 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (130):



A uma solução de 3,4-dimetóxi-2-metilfurano (**67**) (0,130 g; 0,915 mmol) e 3,4-dimetóxi-2,5-dimetilfurano (**82**) (0,021 g; 0,135 mmol) em tolueno seco (1,0 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado acetilenodicarboxilato de dimetila (**73**) (0,152 g; 1,07 mmol) em tolueno seco (1,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação nesta temperatura por 1 hora e após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

Rendimento: 80% do composto **129**.

75% do composto **130**.

Composto 129:

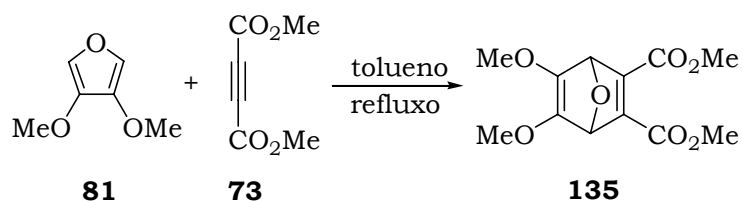
RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆): δ 5,48 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 1,92 (s, 3H).

Composto 130:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 1,66 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 164,4; 155,2; 148,5; 90,0; 60,1; 52,2; 13,9.

6.2.22–5,6-dimetóxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxilato de dimetila (135):



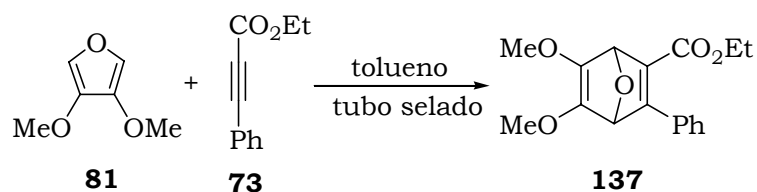
A uma solução de 3,4-dimetoxifurano (**81**) (0,150 g; 1,17 mmol) em tolueno seco (1,0 mL), foi adicionado acetilenodicarboxilato de dimetila (**73**) (0,172 g; 1,21 mmol) em tolueno seco (1,0 mL). A mistura reacional foi aquecida até refluxo e mantida sob agitação 1 hora. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

Rendimento: 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,35 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,1; 153,4; 145,7; 84,6; 59,2; 52,5.

6.2.23 – 5,6-dimetóxi-3-fenil -7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-carboxilato de etila (137):

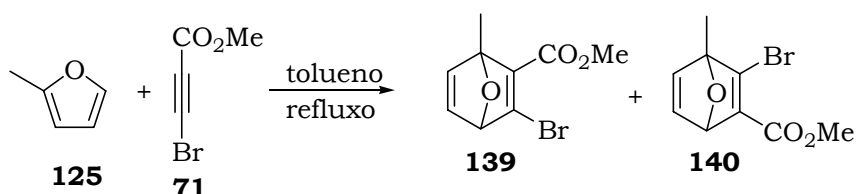


Numa ampola foi adicionada uma solução de 3,4-dimetoxifurano (**81**) (0,143 g; 1,10 mmol) em tolueno seco (1,0 mL) e 3-fenilpropiolato de etila (**127**) (0,193 g; 1,10 mmol) e em seguida a mesma foi fechada e colocada numa estufa á 110 °C por 48 horas. Após esse período, a ampola foi resfriada até temperatura ambiente e aberta. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

Rendimento: 50%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (m, 2H); 7,57 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 5,51 (d, 1H, *J*=2,2 Hz); 5,29 (d, 1H, *J*=2,2 Hz); 4,24 (q, 2H, *J*=7,1 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 1,30 (t, 3H, *J*=7,1 Hz).

6.2.24 – 3 – bromo – 1 – metil – 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (139) e 2 – bromo – 1 – metil – 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-3-carboxilato de metila (140):



A uma solução de 2-metilfurano (**125**) (0,203 g; 2,47 mmol) em tolueno seco (1,0 mL), foi adicionado bromopropiolato de metila (**71**) (0,174 g; 1,21 mmol) em tolueno seco (1,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente e em seguida a temperatura foi elevada até 85 °C e a mistura reacional foi mantida por mais 12 horas sob agitação. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 47% do composto **139**

5% do composto **140**

Composto 139:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (dd, 1H, $J_1=5,1$ Hz, $J_2=1,8$ Hz); 6,99 (d, 1H, $J=5,1$ Hz); 5,21 (d, 1H, $J=1,8$ Hz); 3,79 (s, 3H); 1,90 (s, 3H).

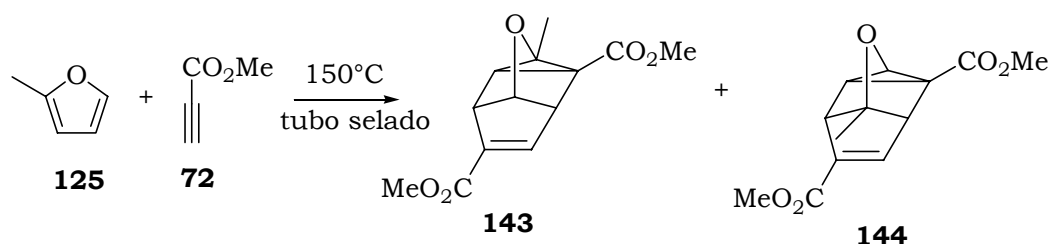
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,5; 149,9; 147,0; 144,4; 142,1; 94,0; 88,0; 51,6; 16,4.

Composto 140:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (dd, 1H, $J_1=5,2$ Hz, $J_2=1,9$ Hz); 6,60 (d, 1H, $J=5,2$ Hz); 5,62 (d, 1H, $J=1,9$ Hz); 3,79 (s, 3H); 1,74 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 162,8; 153,2; 145,2; 144,5; 144,4; 95,1; 83,7; 51,8; 15,6.

6.2.25 - 3-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (143) e 8-metil-2,6-dicarbometóxi-9-oxatetraciclo[3.2.1.1^{3,8}.0^{2,4}]non-6-eno (144):



Numa ampola foi adicionada uma solução de 2-metilfurano (**125**) (0,271 g; 3,31 mmol) em tolueno (3,0 mL) e propiolato de metila (**72**) (0,278 g; 3,31 mmol) e em seguida a mesma foi fechada e colocada numa estufa á 150 °C por 24 horas. Após esse período, a ampola foi resfriada até temperatura ambiente e aberta. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 48% do composto **143**.

22% do composto **144**.

Composto 143:

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (dd, 1H, $J_1=3,5$ Hz, $J_2=1,0$ Hz); 4,19 (dt, 1H, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=0,4$ Hz); 3,76 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,26 (dddd, 1H, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, $J_3=1,0$ Hz, $J_4=0,9$ Hz); 3,21 (ddd, 1H, $J_1=3,5$ Hz, $J_2=2,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz); 2,29 (dd, 1H, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=0,4$ Hz); 1,85 (s, 3H).

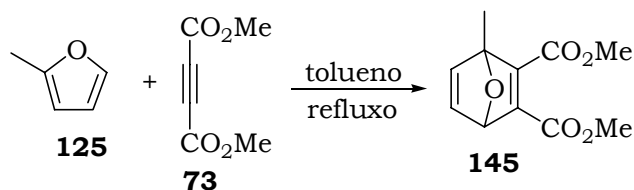
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170,6; 164,4; 143,2; 137,7; 90,1; 79,7; 51,8; 51,7; 51,0; 49,5; 44,2; 38,5; 12,6.

Composto 144:

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (dd, 1H, $J_1=3,5$ Hz, $J_2=1,1$ Hz); 4,98 (d, 1H, $J=3,7$ Hz); 3,77 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 2,94 (ddd, 1H, $J_1=2,1$ Hz, $J_2=1,1$ Hz, $J_3=0,9$ Hz); 2,88 (dd, 1H, $J_1=3,5$ Hz, $J_2=0,9$ Hz); 2,49 (dd, 1H, $J_1=3,7$ Hz, $J_2=2,1$ Hz); 1,21 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 170,6; 164,7; 144,3; 138,8; 100,0; 69,9; 53,8; 52,5; 51,9; 51,7; 43,7; 37,8; 11,3.

6.2.26 – 1 – metil –7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (145):



A uma solução de 2-metilfurano (**125**) (0,252 g; 3,07 mmol) em tolueno seco (1,0 mL), foi adicionado acetilenodicarboxilato de dimetila (**73**) (0,222 g; 1,56 mmol) em tolueno seco (1,0 mL). A mistura reacional foi aquecida até refluxo e mantida sob agitação 4 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

Rendimento: 100%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (dd, 1H, $J_1=5,1$ Hz, $J_2=2,0$ Hz); 6,98 (d, 1H, $J=5,1$ Hz); 5,51 (d, 1H, $J=2,0$ Hz); 3,84 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 1,78 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 165,0; 162,8; 156,6; 151,3; 146,0; 144,6; 93,9; 83,4; 52,3; 52,2; 15,2.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Minnaard, A. J.; Wijnberg, J.B.P.A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2115.
- ² a) Rungeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Goren, N.; Wichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2343. b) Siedle, B.; Garcia-Pineros, A. J.; Murilo, R.; Schulte-Monting, J.; Castro, V.; Rungeler, P.; Klaas, C. A.; da Costa, F. B.; Kisiel, W.; Merfort, I. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6042.
- ³ Brown, D. S.; Paquette, L. A. *Heterocycles* **1992**, 34, 807.
- ⁴ Raffauf, R. F.; Huang, P. K. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6884.
- ⁵ a) Valdés, D. A.; Bardon, A.; Catalán, C. A. N.; Gedris, T. E.; Herz, W. *Biochem. Syst. Ecol.* **1998**, 26, 805. c) François, G.; Passreiter, C. M.; Woerdenbag, H. J.; Van Looveren, M. *Planta Med.* **1996**, 62, 126.
- ⁶ 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.; Hers, W. *Phytochemistry* **1989**, 28, 1441.
- ⁷ Lunardello, M. A.; Tomaz, J. C.; Vichnewski, W.; Lopes, J. L. C. *J. Braz. Chem Soc.* **1995**, 6, 307.
- ⁸ da Costa, F. B.; Dias, D. A.; Lopes J. L. C.; Vichnewski, W. *Phytochemistry* **1993**, 34, 261.
- ⁹ a) de Oliveira, A. B.; Saúde, D. A.; Perry, K. S. P.; Duarte, D. S.; Raslan, D. S.; Boaventura, M. A. D.; Chiari, E. *Phytother. Res.* **1996**, 10, 292. b) Grael, C. F. F.; Vichnewski, W.; de Souza, G. E. P.; Lopes, L. C.; Albuquerque, S.; Cunha, W. R. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 203. c) dos Santos, P. A.; Amarante,

- M. F. C.; Pereira, A. P. S.; França, S. C.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Pereira, M. R. P.; Lopes, N. P. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1433. d) Graef, C. F. F.; Albuquerque, S.; Lopes, J. L. C. *Fitoterapia*, **2005**, *76*, 73.
- ¹⁰ McDougal, P. G.; Oh, Y.; Vanderveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 91.
- ¹¹ a) Brown, D. S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4512. b) Paquette, L. A. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *9*.
- ¹² Wang, W.; Raskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7635.
- ¹³ Hernández, A. S.; Afonso, M. M.; Gonzáles, A. G.; Galindo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4747.
- ¹⁴ Caine, D.; Arant, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6795.
- ¹⁵ Rainier, J. D.; Xu, Q. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1161.
- ¹⁶ Rainier, J. D., Xu, Q. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 27.
- ¹⁷ Clark, J. S.; Wong, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 1079.
- ¹⁸ Zang, L.; Wang, Y.; Buckingham, C.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1665.
- ¹⁹ Rosales, A.; Estévez, R. E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 319.
- ²⁰ Wang, W.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7635. b) Jeong, H.; Kim, H.; Kang, H. *Bull Korean Chem. Soc.* **1997**, *18*, 7. c) McDougal, P. G.; Oh, Y.; Vanderveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 91.
- ²¹ Boeckman, R. K. Jr.; Yoon, S. K.; Hechendon, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682.
- ²² a) Takao, K.; Ochiai, H.; Yoshida, K.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8179. b) Takao, K.; Ochiai,

- H.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1487.
- ²³ a) Heleno, V. C. G. *Estudo de Transformações Químicas em Produtos Naturais Polifuncionalizados*, **1999** (Dissertação de Mestrado, FFCLRP/USP).
b) da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Constantino, M. G. *Molecules* **2000**, *5*, 908.
- ²⁴ a) Constantino, M. G.; Beatriz, A.; Da Silva, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7001.
- ²⁵ Watanabe, L. Y. *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos e Anulenos pela Reação de Diels-Alder*, **2001** (Tese de Doutorado, FFCLRP/USP).
- ²⁶ Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Beatriz A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2641.
- ²⁷ Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 554.
- ²⁸ Kappe, C. O.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179.
- ²⁹ Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- ³⁰ Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521.
- ³¹ Wagner, J.; Vogel, P. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9641.
- ³² a) Bimwala, R. M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2076; b) Ager, D. J.; East, M. B. *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1989**, 178; c) Schmidt, R. R.; Beitzke, C.; Forrest, A. K. *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1982**, 909.
- ³³ Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5683.
- ³⁴ Beatriz, A. *Relatório Fapesp* **2002**.
- ³⁵ a) Leroy, J. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 567; b) Leroy, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2969.

- ³⁶ Iten, P. X.; Hofmann, A. A.; Eugster, C. H.. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 430.
- ³⁷ Clinton, R.O.; Laskowski, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3135.
- ³⁸ Bowden, E. *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, **1943**, 414.
- ³⁹ Chadwick, D. J.; Willbe, C. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1977**, 887.
- ⁴⁰ Jimenez, R. R. *Síntese de lignano-lactonas*, **2003** (Dissertação de Mestrado, FFCLRP/USP).
- ⁴¹ Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. *Org. Synth.*, Coll. Vol. VIII, **1943**, 155.
- ⁴² a) Tanabe, M.; Peters, R. H. *Org. Synth.*, Coll. Vol. VII, **1990**, 386; b) Bouzide, A.; Sauve, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5945.
- ⁴³ Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J. *Molecules*, **2002**, 7, 456.
- ⁴⁴ Aragão, V. *Estudo sobre síntese de furanoelíngolidos pela reação de Diels-Alder*. (Tese de Doutorado, em andamento, FFCLRP-USP)
- ⁴⁵ a) Kwart, H.; King, K. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 415; b) Jenner, G.; Papadopoulos, M.; Rimmelin, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 748; c) Jurczak, J.; Kawczynski, A. L.; Kozluk, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1106; d) Manka, J. T.; Douglass, A. G.; Kaszynski, P.; Friedli, A. C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5202; e) Pool, B. R.; White, J. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3505; f) Birney, D.; Lim, T. K.; Koh, J. H. P.; Pool, B. R.; White, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5091; g) Jurczak, J.; Kozluk, T.; Filipek, S. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 222; h) Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis* **1985**, 1.
- ⁴⁶ Hofmann, A. A.; Wyrsh-Walraf, I.; Iten, P. X.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2211.

- ⁴⁷ Betriz, A. *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos pela Reação de Diels-Alder*, **2001** (Tese de Doutorado, FFCLRP/USP).
- ⁴⁸ Khajuria, R. K.; Jain, S. M.; Dhar, K. L. *Indian J. Chem.* **1996**, 860.
- ⁴⁹ a) Spino, C.; Rezaei, H.; Dory, Y. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 757; b) Domingos, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 6871; c) Domingos, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4417; Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
- ⁵⁰ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision B.05*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

- ⁵¹ de Oliveira, K. T.; Pedersoli, S.; Garcia, V.S.; Beatriz, A.; Galembeck, S. E.; Constantino, M. G. *XXVI Congresso Latinoamericano de Química/ 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **Livro de Resumos**, QO 296, **2004**.
- ⁵² Farfán, N.; Ortega, E.; Contreras, R. *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 1609.
- ⁵³ Kehrmann, G.; Sterchi, M. *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 859.
- ⁵⁴ Crosby, A. H.; Lutz, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1233.
- ⁵⁵ Barltrop, J. A.; Burstall, M. L. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2183.
- ⁵⁶ Fraile, J. M.; García J. I.; Gómez, M. A.; Hoz, A.; Mayoral, J. A.; Moreno, A.; Prieto, P.; Salvatella, L.; Vásquez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2891.
- ⁵⁷ Pedersoli, S.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. *J. Magn. Reson. Chem.* **2005**, in press.
- ⁵⁸ Koreeda, M.; Jung, K.; Ichita, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 2129.
- ⁵⁹ a) McCulloch, A. W.; Smith, D. G.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 1013; b) McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 1496.
- ⁶⁰ Anderson, W. K.; Dewey, R. H. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 306.
- ⁶¹ a) Domingos, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4788; b) Kiri, S.; Odo, Y.; Omar, H. I.; Shimo, T.; Somekawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1499; c) Musslimani, T. H.; Mettee, H. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2004**, 672, 35; d) Domingos, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3884; e) Birney, D.; Lim, T. k.; Koh, J. H. P.; White, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5091; f) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6823; g) Vijaya, R.; Dinadayalane, T. C.; Sastry, G. N. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2002**, 589-590, 291; h) Dinadayalane, T. C.; Vijaya, R.; Smitha, A.; Sastry, G. N. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 1627;

i) Okamoto, Y. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 1813; j) Manka, J. T.; Douglass, A. G.; Kaszynski, P.; Friedli, A. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5202; k) Domingos, L. R.; Picher, M. T.; Aurell, M. J. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 11425; l) Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *454*, 105; m) Froese, R. D. J.; Coxon, J. M.; West, S. C.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6991; n) Beno, B. R.; Houk, K. N.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9984.

⁶² a) McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*, University Science Books, CA, USA, **1997**; b) Foresman, J. B.; Frisch, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*: 2nd edition, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1996**.

⁶³ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5^a edição, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1994**.

⁶⁴ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Jr. *Introduction to Spectroscopy*. 2nd edition. Saunders College publishing: Orlando, USA, **1996**.

⁶⁵ *PCMODEL, Version 7.0*. Serena Software: Bloomington, IN 474-2-3076, **1999**.

⁶⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a edição, Pergamon Press Ltd: Oxford, **1980**.