



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos Sintéticos e Teóricos Sobre Anulenos e Baquenolidas”

Kleber Thiago de Oliveira

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 Sintéticos e Teóricos Sobre Anulenos e Baquenolidas”

Kleber Thiago de Oliveira

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO-SP

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Kleber Thiago
Estudos Sintéticos e Teóricos Sobre Anulenos e Baquenolidas. Ribeirão Preto, 2006.

380 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras Ribeirão Preto/USP - Área de concentração: Química.

Orientador: Constantino, Mauricio Gomes.

1. Reação de Diels-Alder.
2. Anulenos.
3. Baquenolidas.
4. Pentacloroeto de Nióbio.

“De tudo ficaram três coisas:

a certeza de que estamos sempre começando ...

a certeza de que é preciso continuar ...

A certeza de que seremos interrompidos

antes de terminar ...

Portanto, devemos:

fazer da interrupção um caminho novo ...

da queda um passo de dança ...

do medo, uma escada ...

do sonho, uma ponte ...

da procura um encontro.”

Fernando Pessoa.

Precisa-se

De pessoas que tenham os pés na terra e a cabeça nas estrelas.
Capazes de sonhar, sem medo dos sonhos.
Tão idealistas que transformem seus sonhos em metas.

Pessoas tão práticas que sejam capazes de transformar suas metas em realidade.
Pessoas determinadas que nunca abram mão de construir seus destinos e arquitetar suas vidas.
Que não temam mudanças e saibam tirar proveito delas. Que tornem seu trabalho objeto de prazer e uma porção substancial de realização pessoal. Que percebam, na visão e na missão de suas vidas profissionais, de suas dedicações humanistas em prol da humanidade, um forte impulso para sua própria motivação.
Pessoas com dignidade, que se conduzam com coerência em seus discursos, seus atos, suas crenças e seus valores.

Precisa-se de pessoas que questionem, não pela simples contestação, mas pela necessidade íntima de só aplicar as melhores idéias.
Pessoas que mostrem sua face serena, de parceiros legais, sem se mostrarem superiores nem inferiores; mas...iguais.

Precisa-se de pessoas ávidas por aprender e que se orgulhem por absorver o novo, pessoas de coragem para abrir caminhos, enfrentar desafios, criar soluções, correr riscos calculados. Sem medo de errar.

Precisa-se de pessoas que construam suas equipes e se integrem nelas. Que não tomem para si o poder, mas saibam compartilhá-lo. Pessoas que não se empolguem com o seu próprio brilho, mas com o brilho do resultado alcançado em conjunto.

Precisa-se de pessoas que enxerguem as árvores, mas também prestem atenção na magia da floresta, que tenham percepção do todo e da parte. Seres humanos justos, que inspirem confiança e demonstrem confiança nos parceiros.

Precisa-se de pessoas que criem em torno de si um ambiente de entusiasmo, de liberdade, de responsabilidade, de determinação, de respeito e de amizade.

Precisa-se de seres tão racionais, que compreendam que sua realização pessoal está atrelada à vazão de suas emoções. É na emoção que encontramos a razão de viver.

Precisa-se de gente que saiba administrar coisas e liderar pessoas.
Precisa-se urgentemente de um novo ser.

ISAC LIBERMAN

Dedico esta Tese

À minha esposa Josiane, pessoa a quem amo incondicionalmente, e que com muita perseverança me acompanhou desde o princípio deste trabalho sempre me compreendendo e me apoiando nos momentos de dificuldade. Ela, mulher forte, soube estar comigo nas horas de alegria e de queda.

Aos meus amados Pais, Sebastião e Leonice, que a mim concederam pela vontade de Deus o dom da vida, e me ensinaram os principais valores do ser humano; o amor e a honestidade. Eles, na sua imensa simplicidade, aprenderam a me apoiar, valorizar e incentivar durante a minha caminhada.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, ator da vida e da inteligência humana. Aquele que a mim permitiu cultivar e aprender com o dom da ciência.

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, por todos esses anos de convivência; pela orientação, pela dedicação, amizade, paciência e principalmente por tudo que aprendi ao seu lado.

Ao Prof. Dr. Sérgio Emanuel Galembeck, pela colaboração, amizade e pelo espaço cedido em seu laboratório para a realização de alguns dos estudos teóricos.

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

Ao Prof. Dr. Adilson Beatriz, Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior e Dr. Daniel Frederico, pela amizade, pelos ensinamentos, pela boa convivência e participação neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena pela amizade, pelas discussões e sugestões em alguns dos estudos teóricos.

Ao Dr. Renato Haddad pelas análises de massa (ESI) de alta resolução.

Ao Prof. Dr. Norberto Pepoline Lopes pelas análises de massa.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Antônio Serra pela amizade e pelo apoio oferecido para que eu continuasse a minha formação.

Ao Dr. Cláudio Néri pela amizade e apoio durante os anos que estive nesta unidade.

A todos os demais docentes do departamento de química que de alguma maneira contribuíram para a minha formação e para com este trabalho.

Às Irmãs da Ordem de Santa Ângela, e a todos os professores e amigos do Instituto Santa Úrsula de Ribeirão Preto, pelo carinho com que me acolheram durante meus estudos de ensino médio.

Ao meu grande amigo Giovanni Caramori pela convivência, amizade e grande contribuição neste trabalho.

Às minhas grandes amigas Érika e Mirela pelo carinho, sinceridade e companheirismo durante todos estes anos.

Aos meus amigos Arthur, Nazareth, Juliana, José Mário e Iraci, pessoas queridas que sempre me incentivaram ao longo desta caminhada.

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

Aos alunos de Iniciação Científica que trabalharam comigo e muito contribuíram durante estes anos: Vinícius Silveira Garcia, Daiane Cristina Sass, Ellen Christine Polo e Roberta Cerasi Urban.

A todos os amigos do Laboratório, Dr. Felipe, Dr. Luiz Carlos, Ricardo Gimenez, Paulo, Álvaro, Valquíria, Dra. Susimairé, Dra. Lillian, Miro, Francisco, Luiz Felipe, Marco, Rodrigo, Shirlei, Emílio, Giovana, Fausto, André, Viviane e todos os quais pude conviver, muito obrigado pela amizade e apoio.

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

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

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

À FAPESP pelo apoio financeiro e pela constante atenção com que assiste nossa pesquisa.

Abreviações

- AIBN - Azo-*bis*-isobutironitrila
 ASE - Aromatic Stabilization Energy
 AcOH - Ácido Acético
 Ac₂O - Anidrido Acético
 B3LYP - Terceira revisão do método de Beeck incluindo os parâmetros de correlação de Lee, Yang e Parr.
 B3PW91 - Terceira revisão do método de Beeck incluindo os parâmetros de correlação de Perdew-Wang 1991.
 Bn - Benzil
 BnBr - Brometo de Benzila
 BnOH - Álcool Benzílico
 BHT - Butylated Hydroxytoluene
 Bz - Benzoil
¹³C{H} - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio
 cc-pVDZ - correlation-consistent polarized Valence Double Zeta
 Cp - Ciclopentadienil
 CTAB - Brometo de cetiltrimetilamônio
 DBN - 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
 DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 DHP - Di-hidropirano
 DIBALH - Hidreto de di-isobutilalumínio
 DMAP - Dimetilaminopiridina
 DMF - Dimetilformamida
 DMSO - Dimetilsulfóxido
 DEPT-135 - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer - angle 135°
 ESI-Q-TOF - Electron Spray Ionization-Quadrupole-Time of Flight
 ESI-TOF - Electron Spray Ionization - Time of Flight
 FMO - Frontier Molecular Orbital
 GCE - Grupo Captor de Elétrons
 GDE - Grupo Doador de Elétrons
 gCOSY - Correlation Spectroscopy
 gHMBC - Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
 gHMQC - Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
 gJres - J resolved
 HMDS - Hexametildisilazano
 HMPA - Hexametilfosforamida, (Me₂N)₂P=O
 HMPT - Hexametilfósforotriamida, (Me₂N)₃P
 HOMA - Harmonic Oscillator Model of Aromaticity
 HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital
 LDA - Di-isopropilamideto de Lítio
 LiHMDS - Hexametildisilazida de Lítio
 LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital
 Me₃O⁺BF₄⁻ - Tetrafluorborato de trimetiloxônio
 Me₃SiI - Iodotrimetilsilano
 MCPA - Ácido *m*-cloroperoxibenzóico

MsCl - Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)
NBO - Natural Bond Orbital
NBS - N-bromosuccinimida
NICS - Nucleus Independent Chemical Shift
NOCl - Cloreto de Nitrosilo
NOE - Nuclear Overhauser Effect
NRT - Natural Resonance Theory
⁻OAc - Acetato
⁻OMs - Mesilato
⁻OPP - Pirofosfato
PCC - Clorocromato de piridínio
PTSA - Ácido *p*-toluenosulfônico
Py - Piridina
RE - Resonance Energy
SE(HD) - Homodesmotic Steric Energy
SE(ba) - Steric Energy of bent anulene
SE(br) - Steric Energy of the bridge
TBDMS - *t*-butildimetilsilil
t-BuOK - *t*-butóxido de potássio
THF - Tetra-hidrofurano
Ts = *p*-Ts = *p*-Toluenosulfonil - (Tosil)
TsCl = Cloreto de *p*-Toluenosulfonila
ZPE - Zero Point Energy

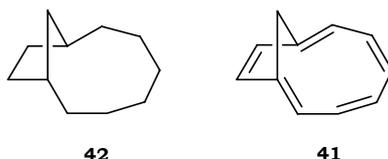
Índice

RESUMO	11
ABSTRACT.....	13
“PARTE A: ESTUDOS SINTÉTICOS E TEÓRICOS SOBRE O 1,4-METANO[10]ANULENO”.....	15
1 – INTRODUÇÃO.....	19
1.1 – ANULENOS.....	19
1.2 – AROMATICIDADE	26
Uma visão Geral.....	26
Desenvolvimento Histórico do Conceito. ^{2, 12}	26
Alguns Critérios Geométricos	31
O Parâmetro de Julg (A_j).....	31
Índice HOMA. (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity). ^{12a-b, 12c}	32
Alguns Critérios Energéticos.....	33
Energia de Ressonância (RE).....	33
Reações Isodésmicas e Homodesmóticas: Cálculo das Energias de Estabilização Aromática (ASE).....	34
Análises de NBO (Natural Bond Orbital) e NRT (Natural Resonance Theory).....	35
Alguns Critérios Magnéticos	38
Susceptibilidade Magnética (χ) e Exaltação da Susceptibilidade (Λ).....	38
Critério NICS (Nucleus Independent Chemical Shift). ³¹	39
Métodos Computacionais e Conjunto de Funções de Base – Os Modelos Quânticos.....	40
1.3 – REAÇÕES PERICÍCLICAS.....	41
1.4 – A REAÇÃO DE DIELS-ALDER.....	43
Aspectos Gerais, Estereoquímica e Regioquímica.....	45
Reatividade.....	52
Catálise por Ácidos de Lewis.....	57
Influência da Pressão nas Reações de Diels–Alder.....	59
Sínteses Envolvendo Reações de Diels–Alder.....	61
2 – OBJETIVOS	67
3 – PLANO DE PESQUISA.....	71
4 – ATIVIDADES REALIZADAS E RESULTADOS OBTIDOS	77
Abordagem Sintética Baseada na Reação de Diels–Alder.....	77
Transformações Realizadas no Aduto de Diels–Alder 45.....	78
Abordagens Sintéticas Utilizando Quinonas Substituídas nas Reações de Diels–Alder.....	85
Cicloadição do tipo [6+4] – Uma Nova Abordagem Para a Síntese do Anuleno 41.....	90
5. AROMATICIDADE EM METANO[10]ANULENOS.....	101
Estrutura dos Metano[10]Anulenos 41, 40 e 14.....	101
Energias Relativas dos Anulenos 41, 40 e 14.....	104

Reações Homodesmóticas. ²⁷	105
Energias de Ressonância (RE).	107
Análises dos NBO (Natural Bond Orbital).....	108
Análise NRT (Natural Resonance Theory).....	110
Índice HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity). ^{23, 12a-b, 12e}	112
Critério NICS (Nucleus Independent Chemical Shift). ³¹	113
Conclusões Sobre os Estudos Teóricos com os Metano[10]Anulenos.....	115
PARTE B: ESTUDOS SINTÉTICOS E TEÓRICOS SOBRE A (±)-BAQUENOLIDA A.	117
1 – INTRODUÇÃO.....	121
1.1 – SÍNTESES DA BAQUENOLIDA A (184).....	124
2.– OBJETIVOS	137
3 – PLANO DE PESQUISA.....	141
4 – ATIVIDADES REALIZADAS E RESULTADOS OBTIDOS	145
Preparação dos Ácidos β -vinilacrílico (281) e Tíglico (282).	145
Preparação do Composto 285 e Testes da Reação de Diels–Alder Intramolecular.	145
Reação de Diels–Alder entre o Dieno 298 e o Tiglaldeído (299).....	148
Transformações Realizadas no Aduto 300 – Síntese da (±)-Baquenolida A (184).	149
Estudos sobre a Variação das Proporções dos Epímeros 306 e 307.....	155
5 – CINÉTICA DAS REAÇÕES DE FORMAÇÃO DOS COMPOSTOS 287, 288, 306 E 307: UM ESTUDO TEÓRICO	157
6 – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS – PARTE A E B.....	163
7 – PARTE EXPERIMENTAL – PARTE A E B.....	169
Índice das Reações.	171
8 – ESPECTROS DE RMN – PARTE A E B.....	232
9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	371

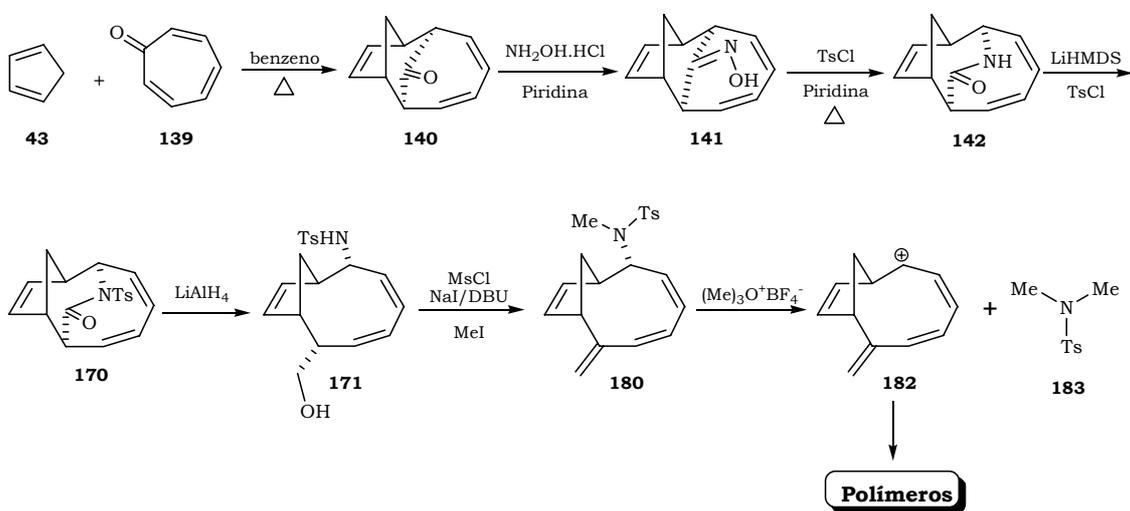
Resumo

Neste trabalho foram desenvolvidos alguns estudos que tiveram como objetivo principal a utilização de reações de cicloadição como a Reação de Diels–Alder e a Cicloadição do tipo [6+4] na síntese de anulenos e baquenolidas. Na primeira parte (*Parte A*) são apresentadas algumas abordagens com o objetivo de produzir sistemas do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**), similares a sistemas existentes em produtos naturais e que são precursores diretos do 1,4-metano[10]anuleno (**41**), uma estrutura hipotética, cuja síntese ainda não foi descrita.



Os melhores resultados foram obtidos através de uma cicloadição [6+4] entre o ciclopentadieno **43** e a tropona **139** o que forneceu **140**. Este produto guarda grande semelhança estrutural com o anuleno **41**.

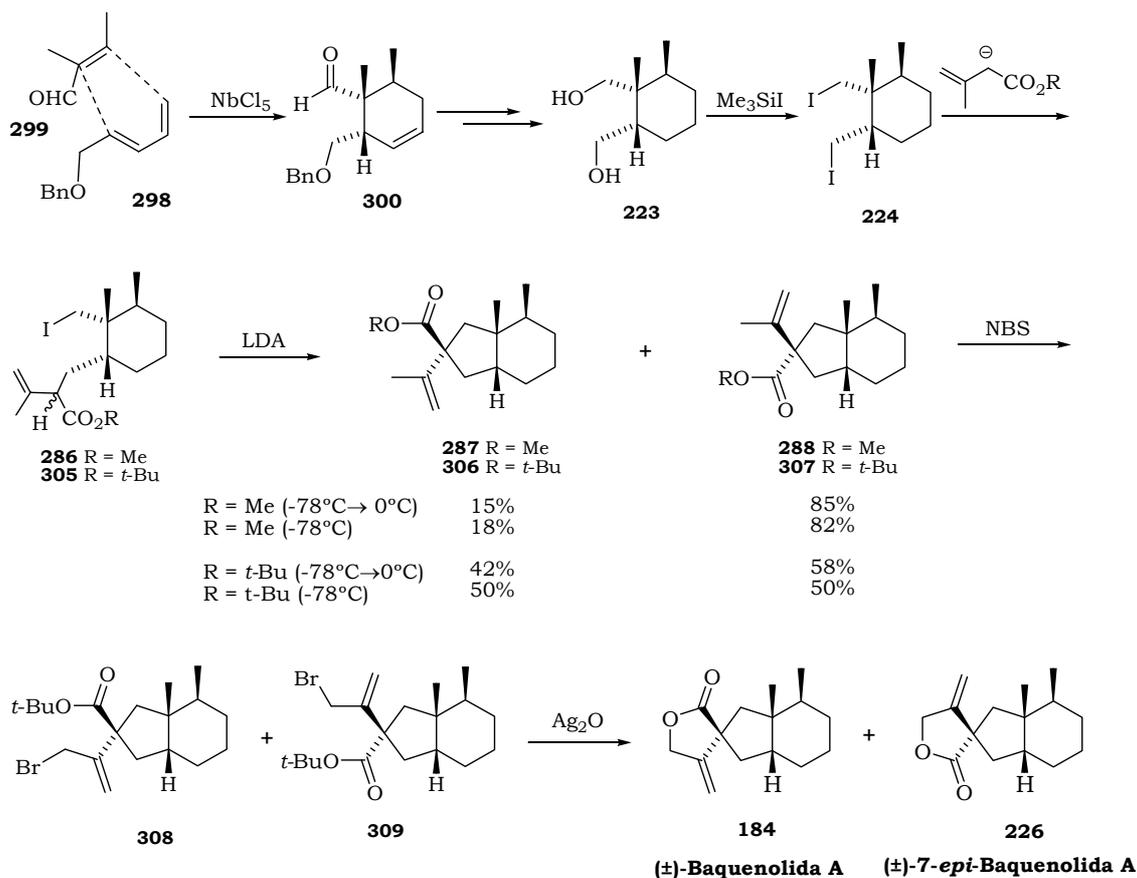
Para efetuar o rompimento da ponte carbonílica, o melhor método que encontramos consistiu em transformar a cetona **140** em oxima, depois em lactama através de um rearranjo de Beckmann, transformação na forma tosilada e redução com LiAlH_4 . O álcool primário de **171** pôde ser eliminado com relativa facilidade, mas o grupo NHTs mostrou-se extremamente resistente à alquilação exaustiva/eliminação; apenas quando utilizamos sal de oxônio tivemos evidências de formação de carbocátion.



No entanto, os resultados experimentais indicaram fortemente que o anuleno **41** não deve possuir estabilização aromática, pois não encontramos nada deste material no produto da eliminação que, além de Me_2NTs , continha apenas polímeros. Alguns cálculos teóricos levaram também à conclusão de que **41** não deve ser aromático.

Na segunda parte deste trabalho (*Parte B*) foram realizados alguns estudos sobre a síntese do produto natural (\pm)-baquenolida A (**184**). A etapa principal da síntese realizada foi uma reação de Diels–Alder entre o dieno **298** e o dienófilo **299** sob catálise de NbCl_5 . O aduto obtido (**300**) encontra-se devidamente funcionalizado e com a estereoquímica

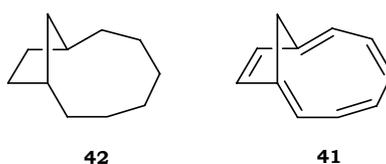
relativa apropriada para a síntese de vários produtos naturais da classe dos eremofilanos e dos bacanos, incluindo as baquenolidas.



A síntese do produto natural **184** foi concluída em 8 etapas e com rendimento global de 13,3%. Finalmente foram realizados alguns estudos teóricos dos estados de transição envolvidos nas ciclizações dos enolatos dos compostos **286** e **305** obtendo-se proporções teóricas entre os epímeros **287/288** e **306/307** razoavelmente de acordo com os resultados experimentais.

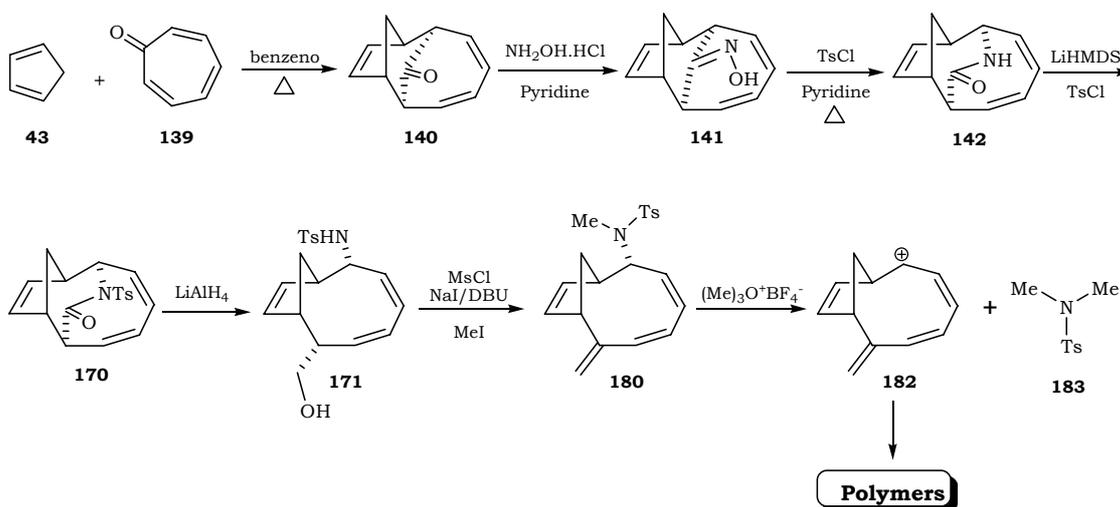
Abstract

In this work are described some studies of cycloaddition reactions, such as [4+2] (Diels-Alder reaction) and [6+4] cycloadditions, for the purpose of synthesizing annulenes and bakkenolides. In the first part (*Part A*) are presented some approaches for the synthesis of the bicyclo[6.2.1]undecane system (**42**), which is not only similar to systems that occur in some natural products, but also can be considered as a direct precursor of 1,4-metano[10]annulene (**41**) (a hypothetical structure, which has not yet been synthesized).



The best results were obtained through the [6+4] cycloaddition between cyclopentadiene (**43**) and tropone (**139**), which furnished **140**. This product is already very similar to the annulene **41**.

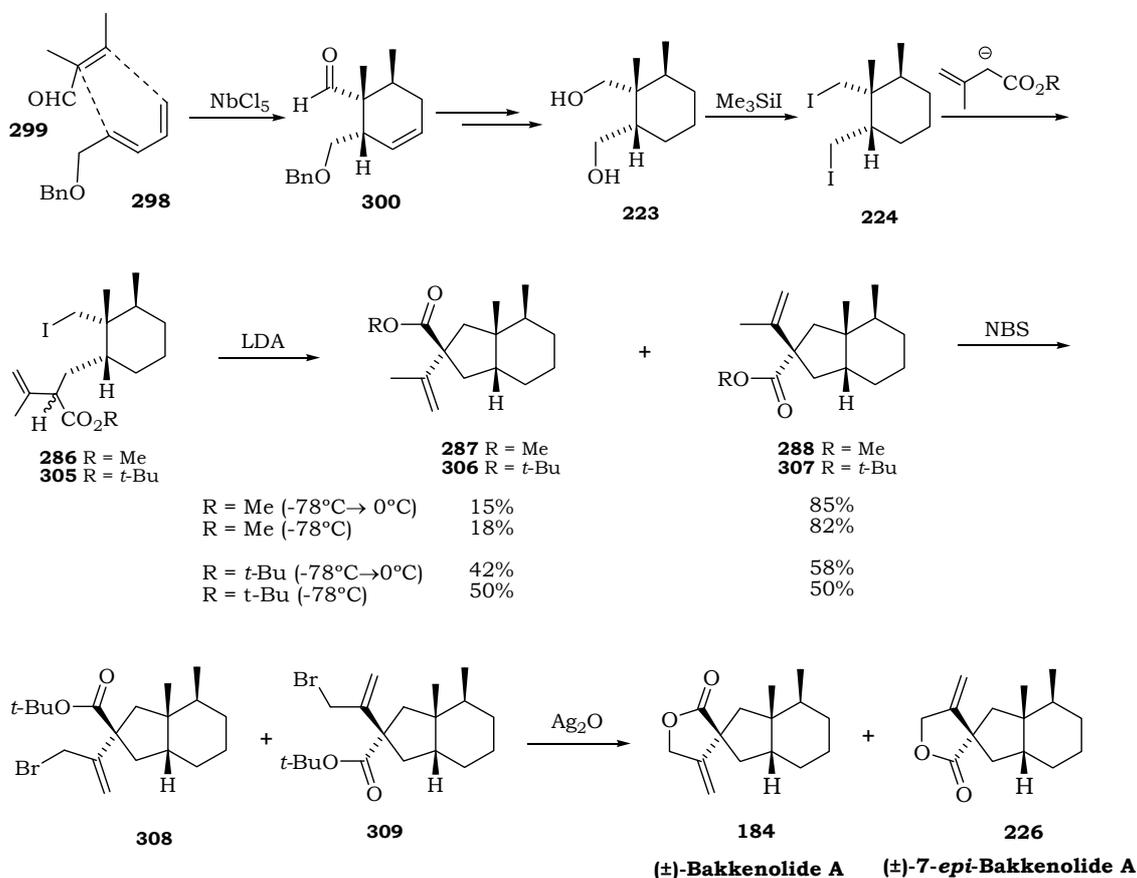
To perform the rupture of the carbonyl bridge, the best method that we found consists in transforming the ketone **140** in to the oxime, which was converted to the lactam **142** through a Beckmann rearrangement. This compound was tosylated and subsequently reduced with LiAlH_4 . The primary alcohol of **171** was easily eliminated but the NHTs group did not react under exhaustive alkylation/elimination conditions; we have obtained evidence of carbocation formation only when the alkylation was performed with oxonium salt.



However, the experimental results could indicated that the hypothetical annulene **41** is not aromatic, because we not find this material in the elimination product, which contained only Me_2NTs and polymers. Some theoretical calculations also confirmed that **41** should not be aromatic.

In the second part of this work (*Part B*) are described some studies about the synthesis of the natural product (\pm)-bakkenolide A (**184**). The main step of the synthesis

was a Diels–Alder reaction between diene **298** and dienophile **299** under catalysis by NbCl_5 . The obtained adduct (**300**) is suitably functionalized and exhibit the appropriate relative stereochemistry for the synthesis of some natural products belonging to the class of eremophilanes and bakkanes, including the bakkenolides.



The synthesis of **184** was realized in 8 steps, with a global yield of 13.3%. Finally, some theoretical studies, involving the transition states in cyclizations of the enolates of compounds **286** and **305**, were carried out. These studies furnished the theoretical ratios between the epimers **287/288** and **306/307** in good agreement with the experimental results.

“Parte A: Estudos Sintéticos e Teóricos sobre o 1,4–metano[10]anuleno”

Introdução – Parte A

1 – Introdução

A descoberta e a avaliação das propriedades de novos compostos têm sido há séculos o objetivo de muitos químicos. Novas substâncias podem ser obtidas fundamentalmente de duas maneiras. A primeira delas é através do isolamento de produtos naturais: neste caso a própria natureza atua como laboratório vivo de síntese de substâncias que estão fora do conhecimento humano. A outra maneira consiste na realização da síntese de novos compostos: neste caso o químico sintético é o personagem que propõe, executa e identifica suas substâncias. Esta é uma tarefa árdua, artesanal e que requer inteligência, criatividade, e acima de tudo, perseverança durante a realização de seu trabalho.

Das ferramentas disponíveis ao químico sintético, destaca-se hoje a evolução dos métodos e teorias químico-quânticas, que se utilizados de maneira adequada, podem se tornar grandes aliados no desenvolvimento de uma síntese. Muitos químicos orgânicos aprenderam a se basear apenas em dados empíricos e de raciocínio simples, o que resolve de certa forma uma grande parte dos problemas encontrados durante a prática da síntese orgânica. No entanto, há um aumento acentuado da complexidade dos sistemas a serem sintetizados o que tem dificultado e muitas vezes inviabilizado um raciocínio simplista, e exigido algo mais. Algumas pessoas acreditam que os métodos de análise teórica de compostos evoluíram apenas em função dos problemas surgidos durante o reconhecimento das propriedades de novas substâncias, e isto não é verdade. Esta evolução é um processo complexo onde as diversas áreas da ciência têm trabalhado lado a lado, cada uma a seu tempo e com sua parcela de contribuição. Durante muitas décadas, houve uma constante luta dos cientistas para descreverem as ligações químicas e os átomos como um todo. Os métodos de análise das estruturas eletrônicas dos compostos químicos foram melhor desenvolvidos fundamentalmente depois da consolidação do modelo atômico e da descrição do elétron como onda por Schrödinger. É evidente que Schrödinger não pretendia avaliar as conformações de um determinado composto orgânico, mas foi graças às suas descrições realizadas para o elétron, que a química quântica e junto com ela os métodos computacionais se ascenderam, e hoje chegaram a níveis tão refinados capazes de descrever com precisão várias estruturas orgânicas e até inorgânicas.

Desta maneira, é possível hoje fazer da síntese orgânica e da química teórica áreas da química que colaborem entre si e juntas possam tornar este universo atômico um pouco mais compreensível e manipulável. Da mesma forma que na síntese orgânica, a química teórica não deve ser vista como um conjunto de modelos prontos, verdadeiras “caixas pretas” que resolvem os problemas indiscriminadamente; é preciso conhecer ou colaborar com as pessoas certas para que o trabalho tenha acima do sucesso e do objetivo cumprido, aquilo que conhecemos como credibilidade.

1.1 – Anulenos

O termo “anuleno” se refere, segundo a IUPAC,¹ a estruturas poliênicas, monocíclicas e não substituídas, contendo um número máximo de ligações duplas não acumuladas e com fórmula geral C_nH_n ou C_nH_{n+1} (com n superior a 6). Nestes casos as

estruturas são denominadas como [n]anulenos, onde n é o número de carbonos do sistema cíclico (figura 1).

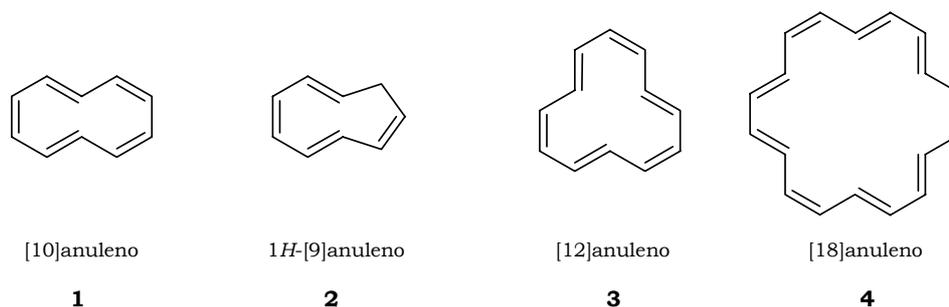


Figura 1: Exemplos de Alguns [n]anulenos.

Uma característica interessante de alguns anulenos é a presença da aromaticidade.² Muitos destes sistemas possuem as condições adequadas para que um composto possa apresentar estabilização aromática, como o número adequado de elétrons π ($4n+2$; regra de Hückel), planaridade adequada para o alinhamento dos orbitais π e estabilização extra de energia.

Os [10]anulenos, por exemplo, possuem quase todas as características estruturais para que seja verificada uma estabilização aromática, no entanto, um dos principais motivos que impede a existência desta estabilização é a falta de planaridade. Na figura 2 são mostrados os possíveis isômeros configuracionais do [10]anuleno, sendo que os isômeros 5, 6 e 7 já foram preparados em condições bastante peculiares e tiveram suas estruturas determinadas por análise de raios-X e RMN de ^1H .^{2a} O isômero 8 é apenas uma estrutura hipotética, pois ainda não foi sintetizado.

Pode-se atribuir esta ausência de planaridade nestes [10]anulenos a dois fatores principais - a repulsão entre os hidrogênios internos dos anéis e a exigência de ângulos de ligação entre as duplas do anel bem diferentes dos esperados para carbonos do tipo sp^2 . Com isso, o alinhamento ideal dos orbitais π é dificultado e faz com que a conjugação e a estabilização sejam bem menores que a conferida pela aromaticidade. Aliás, o tema *aromaticidade* é um assunto bastante amplo e seguramente merecerá uma discussão mais aprofundada neste texto.

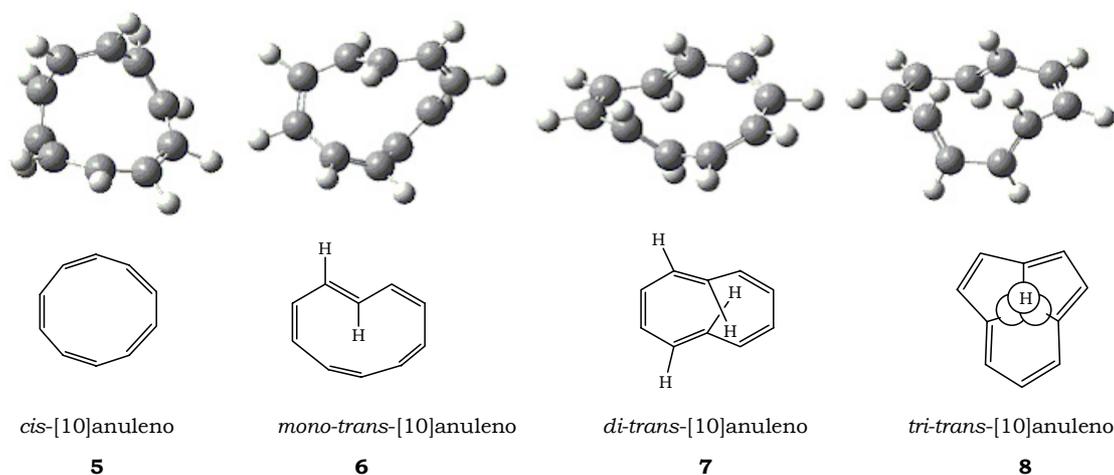
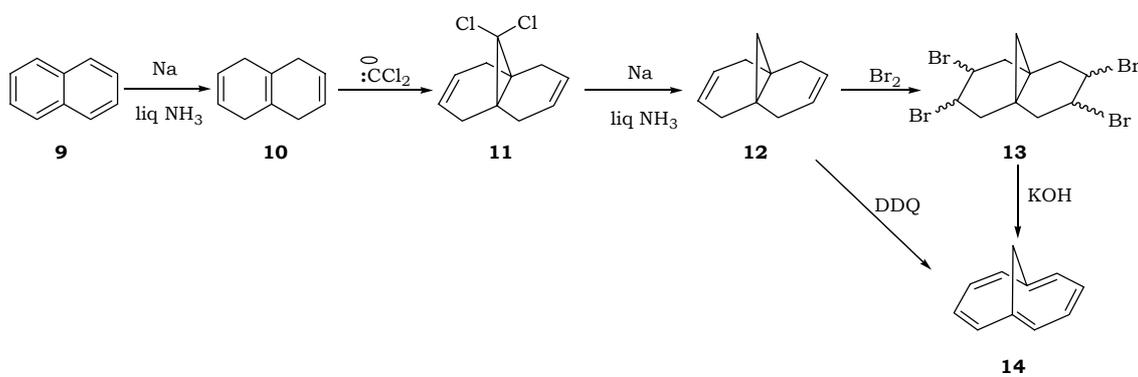


Figura 2: Isômeros Configuracionais do [10]anuleno – Otimizados com o Modelo B3LYP/6-311+G(d,p).

Uma das maneiras de remover as interações dos hidrogênios internos em alguns anulenos consiste em introduzir mais algumas insaturações nos anéis formando ligações triplas.^{2a} Esta estratégia, no entanto, não se aplica aos [10]anulenos pois provocaria tensões anelares bem maiores. Uma outra estratégia é realizar a inserção de pontes metilênicas ou de outros heteroátomos, o que remove ao mesmo tempo os dois principais fatores que impedem estruturas como **7** de ter uma planaridade suficiente para o alinhamento do sistema π .

Esta última estratégia foi utilizada com sucesso por Vogel e colaboradores que prepararam em 1964 o primeiro anuleno com ponte (“bridged annulene”), o 1,6-metano[10]anuleno (**14**),³ e produziram a partir desta síntese inúmeros trabalhos.

Na síntese de Vogel foram utilizados intermediários bastante simples e um número reduzido de etapas (esquema 1).



Esquema 1: Síntese de Vogel do 1,6-metano[10]anuleno (**14**).

O anuleno **14**, apesar de não ser totalmente planar (figura 3), possui todos os indicativos de aromaticidade, desde propriedades como anisotropia diamagnética (evidenciada pela RMN de ¹H) até reatividade típica de sistemas aromáticos como sofrer reações de substituição eletrofílica e apresentar resistência a hidrogenações catalíticas.^{2a,4}

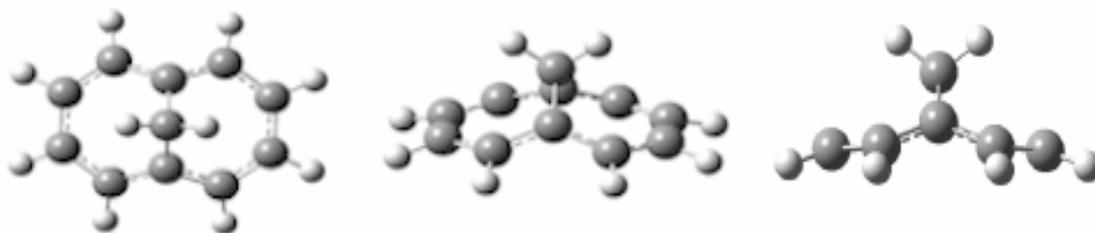


Figura 3 – Estrutura do Anuleno **14** – Otimizado com Modelo B3LYP/6-311+G(d,p).

Dentre os trabalhos desenvolvidos após a preparação do anuleno **14** podem-se destacar as sínteses dos compostos **15-17**,^{4a,5} que foram posteriormente estudados tanto em termos de teoria quanto de aplicações em sistemas biológicos. Alguns destes anulenos apresentaram uma boa atividade virulicida, além da permeabilidade em membranas biológicas.⁶

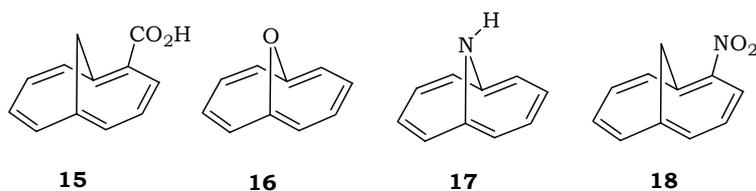
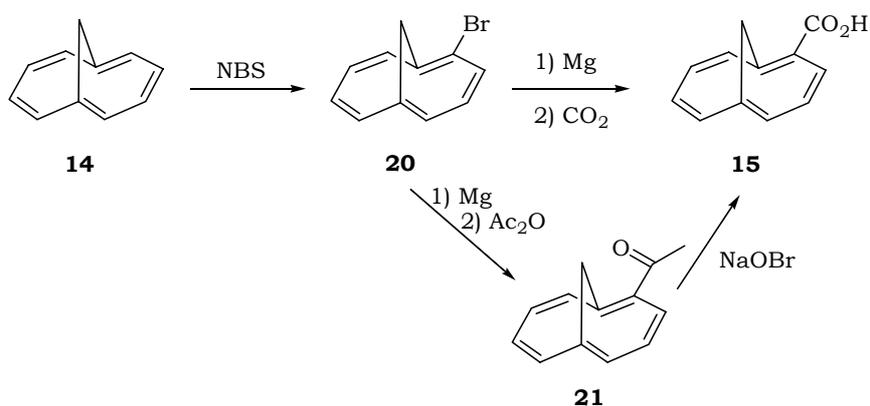
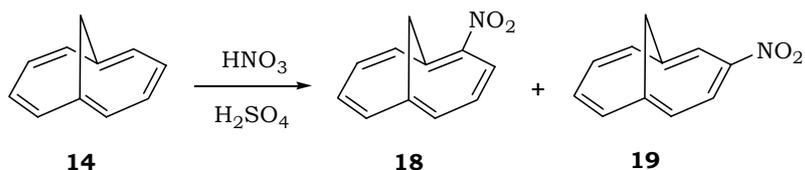


Figura 4: Anulenos com Ponte.

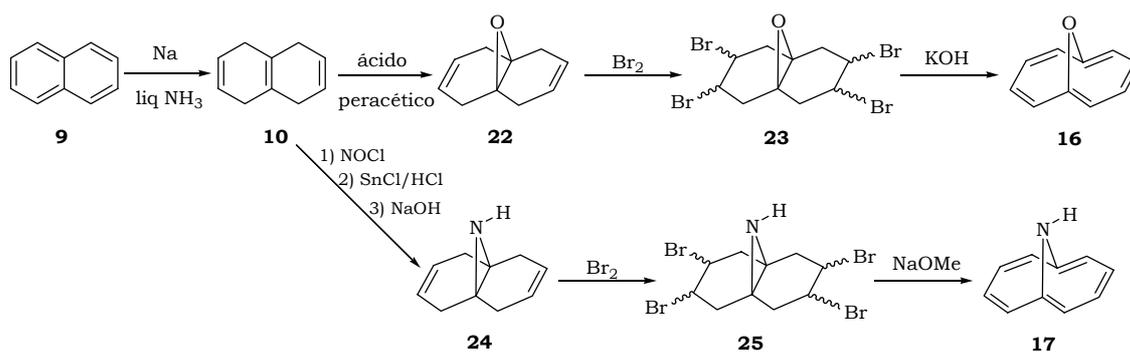
Estes anulenos foram preparados a partir do próprio anuleno **14** ou através de intermediários envolvidos na primeira síntese de Vogel (*esquema 1*). O composto **15** foi obtido de duas maneiras diferentes conforme mostrado no *esquema 2*.^{4a}

Esquema 2: Síntese do derivado **15**.

De maneira semelhante, os derivados **18** e **19** foram sintetizados a partir de **14**.^{4a}

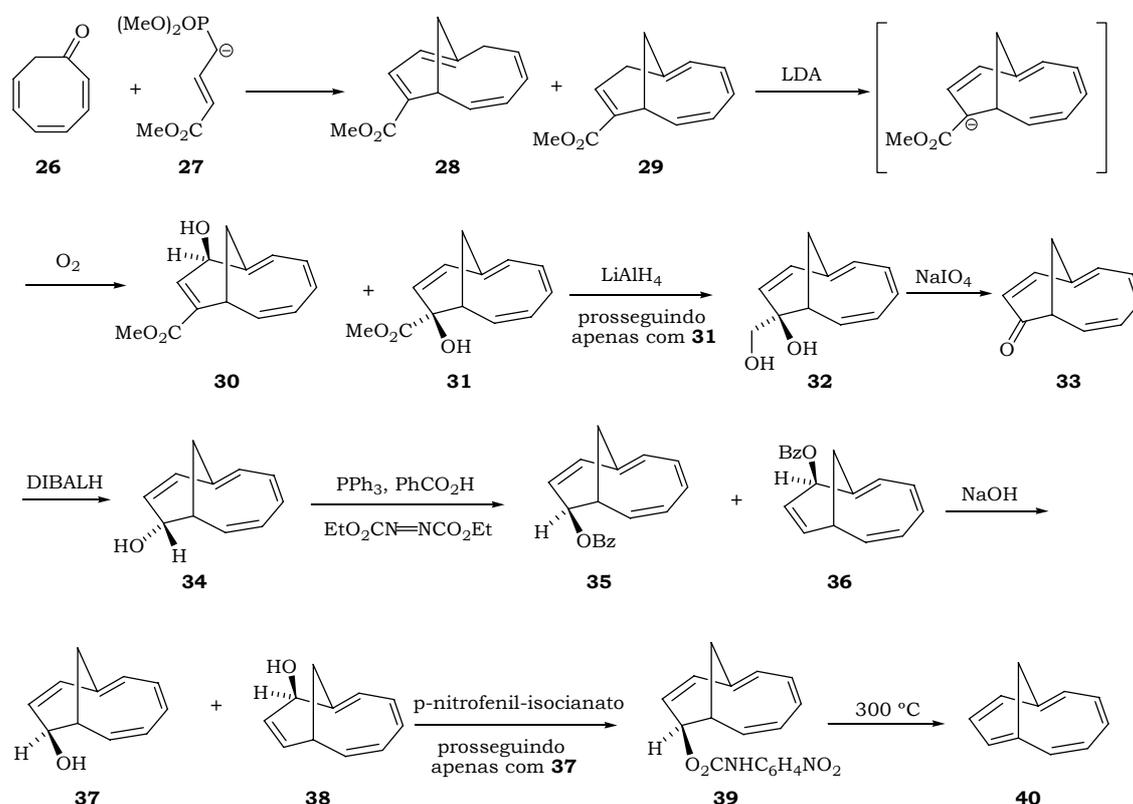
Esquema 3: Nitração do anuleno **14**.

Para a síntese de **16** os autores prepararam o intermediário **22** contendo o anel epóxido, ao invés de ciclopropano, e fizeram o mesmo para o anuleno contendo o grupo amino (*esquema 4*).



Esquema 4: Síntese dos anulenos 16 e 17.

Um segundo tipo de anuleno, agora com as pontes nas posições 1,5 foi preparado alguns anos depois por Masamune e colaboradores.⁷ Novamente foram observadas propriedades típicas de compostos aromáticos no anuleno 40.



Esquema 5: Síntese do 1,5-metano[10]anuleno (40).

Como já mencionado, a síntese destes anulenos com ponte despertou um grande interesse da comunidade científica, que na época, desenvolvia e aprimorava os métodos computacionais capazes de descrever os sistemas moleculares e suas propriedades.

Na década de 70 foram surgindo os primeiros trabalhos teóricos sobre metano[10]anulenos,⁸ com o intuito de descrever a aromaticidade destes compostos. Espinosa-Muller e colaboradores⁹ realizaram alguns estudos interessantes envolvendo os anulenos 14 e 40 utilizando mecânica molecular. Pelos dados de geometria obtidos e pela

equalização dos comprimentos de ligação os autores inferiram algo sobre as propriedades aromáticas e mostraram que o 1,6-metano[10]anuleno (**14**) era mais estável que o 1,5-metano[10]anuleno (**40**) por um diferença de 20,88 kcal/mol.

Um dos primeiros trabalhos sobre metano[10]anulenos envolvendo métodos quânticos foi realizado por Grunewald e colaboradores em 1975.¹⁰ Neste trabalho os autores realizam alguns estudos sobre reatividade e aromaticidade comparando o 1,6-metano[10]anuleno (**14**) com naftaleno, através de cálculos com método semi-empírico.

Desta época em diante muitos outros trabalhos foram surgindo especialmente com a evolução dos modelos químico-quânticos e dos recursos computacionais.¹¹

Uma opinião aparentemente comum entre as diversas áreas da química é que o estudo de anulenos com ponte parece ser um alvo muito fecundo de trabalhos do ponto de vista sintético, teórico e de aplicações em sistemas biológicos. Desta maneira, a busca de novas estruturas passa a ser imprescindível.

Uma estrutura cuja síntese ainda não é conhecida é a do 1,4-metano[10]anuleno (**41**). Do ponto de vista sintético, o composto **41** é um sistema do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**), contendo várias insaturações. Parece mais ou menos claro que no composto **41** deve haver uma forte tensão anelar provocada pelas ligações duplas nas posições “cabeça de ponte”. No entanto, estas tensões poderiam ser superadas pela alta estabilidade conferida pela aromaticidade.

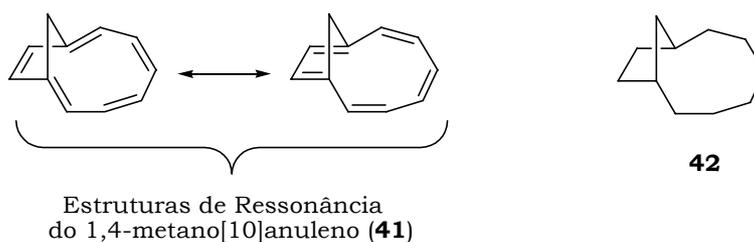


Figura 5: Sistemas de Interesse Sintético.

Há, portanto, vários pontos para serem avaliados com relação ao anuleno **41**.

- Primeiramente há de se destacar o desafio sintético que representa esta estrutura. A síntese do próprio sistema carbônico do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**) por si só já representa uma grande dificuldade.
- Um outro ponto a ser elucidado é se as tensões de anel imprimidas pela presença de várias insaturações nas posições requeridas, seriam suficientemente altas a ponto de inviabilizar sua preparação. Neste caso a estabilização aromática poderia superar estes efeitos.
- Um outro fator importante a ser avaliado é com relação à planaridade do anuleno **41**. A dúvida é se ela seria suficiente para permitir o alinhamento ideal dos orbitais π .

Estes são os principais desafios que impulsionaram os estudos relacionados a esta parte do trabalho e fizeram com que um número considerável de abordagens sintéticas e teóricas fossem realizadas, buscando avaliar as propriedades do anuleno **41**. É preciso destacar que ainda não há na literatura nenhum estudo sintético com o objetivo de preparar o anuleno **41** e nem mesmo nenhum trabalho de caráter teórico que avalie as propriedades desta estrutura.

Antes de dar continuidade com os estudos efetivamente propostos e realizados, serão feitas algumas considerações sobre a *aromaticidade*, incluindo definições e métodos de análise teórica e experimental do efeito. Será dada uma atenção especial para os métodos de análise computacionais atualmente disponíveis, e que foram utilizados durante os estudos teóricos realizados para o anuleno **41**.

Com relação aos estudos sintéticos realizados neste trabalho, pode-se dizer que todas as propostas aqui apresentadas terão como etapa principal *reações de Diels–Alder ou cicloadição do tipo [6+4]* (casos particulares de *reações pericíclicas*) e por isso serão feitas algumas considerações sobre estas reações incluindo aspectos como tipos de reações, estereoquímica envolvida, orbitais de fronteira, dentre outros.

1.2 – Aromaticidade

Uma visão Geral

O termo aromaticidade/aromático tem se consolidado como um dos termos de maior destaque na química.¹² Basta realizar uma simples busca na literatura que será constatada uma utilização massiva do termo e dos conceitos associados a esta propriedade.

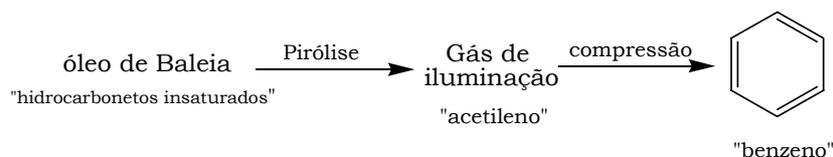
O que parece realmente difícil é uma definição única e ampla que agrade a todos os estudiosos da química. Entre os químicos orgânicos tem-se a idéia fixa de estado de energia e de algumas regras provenientes dos estudos de Hückel. Já os físico-químicos defendem idéias de que parâmetros físicos, como a susceptibilidade magnética, é que melhor descrevem os compostos aromáticos. Pelo jeito está longe a idéia de conceito único, até porque a aromaticidade de fato é um conceito difuso e pode ser avaliada de diversas maneiras. Talvez a melhor definição de compostos aromáticos seja aquela que os classifique como substâncias com múltiplas propriedades e características, tanto físicas quanto químicas, o que faz com que sejam estruturas bem distintas dentro da química orgânica.

Nesta parte do trabalho, será realizada uma breve descrição dos aspectos históricos e atuais sobre a aromaticidade. Serão apresentados alguns dos principais métodos atualmente disponíveis para classificar os compostos dos pontos de vista qualitativo e quantitativo. Nesta apresentação será dada ênfase à qualidade e à quantidade de informações que poderão ser retiradas dos métodos de análise, poupando o leitor das complicadas deduções matemáticas inerentes aos métodos teóricos. A compreensão destes métodos é de grande importância, pois neste trabalho foram utilizados vários dos métodos que aqui serão discutidos.

Desenvolvimento Histórico do Conceito.^{2, 12}

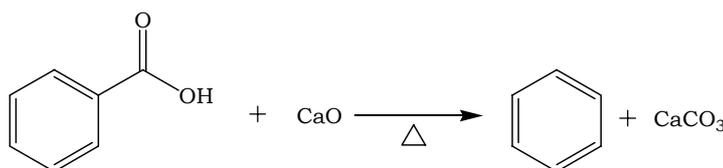
Alguns registros históricos revelam que o termo “aromático” começou a ser utilizado por volta de 1800 para classificar as substâncias e os óleos essenciais provenientes de algumas plantas de utilidade popular.¹ Muitas destas substâncias como a vanilina, o anetol, dentre outras, de fato possuem estrutura aromática (isto porque suas estruturas, hoje, são muito bem conhecidas), mas na época não se tinha uma idéia bem definida de estrutura química. Alguns anos depois (1825) Michael Faraday isolou pela primeira vez o benzeno. Na sua preparação, Faraday realizou a pirólise de óleo de baleia, que na época produzia “gás de iluminação”, e que após ser submetido a forte compressão originava benzeno (*esquema 6*).

¹ Os primeiros registros indicam que o *odor* das substâncias era utilizado como critério para classificar uma substância como aromática, ou seja, a classificação como aromática ou não aromática era associada à sensação de odor provocada por determinadas substâncias.



Esquema 6: Primeira síntese do Benzeno

Pouco tempo depois Eilhard Mitscherlich também realizou uma síntese do benzeno partindo do ácido benzóico.



Esquema 7: Síntese de Mitscherlich

O benzeno, além de ser um marco histórico, é até hoje referência em se tratando do conceito aromaticidade.

Ainda no século XIX surgiram alguns estudos sobre as características do benzeno classificando-o como um composto que continha carbono e uma pequena quantidade de hidrogênio (com muitas insaturações). Logo vieram as propostas de Kekulé¹³ (1865) e de vários outros cientistas para uma provável estrutura cíclica do benzeno. Quanto à estrutura de Kekulé, há muita “história” sobre as suas bases científicas. Outras estruturas como a de Ladenburg, Claus, Armstrong–Bayer, Thiele e Dewar foram sugeridas.



Figura 6: Estruturas Inicialmente Propostas para o Benzeno.

Alguns cientistas da época contestavam a estrutura defendida por Kekulé, mas foi a partir do surgimento da teoria quântica, que Hückel sugeriu a estrutura real do benzeno como um híbrido de ressonância.

No fim do século XIX começaram a surgir algumas definições de compostos aromáticos. A primeira delas, realizada por Erlenmeyer (1866), dizia que compostos aromáticos seriam aqueles que realizavam reações semelhantes às do benzeno.¹⁴

No começo do século XX surgiram as primeiras idéias de parâmetros físicos que descrevessem o fenômeno da aromaticidade em compostos orgânicos. O primeiro deles foi o da susceptibilidade magnética. Pascal¹⁵ descreveu bem este conceito e constatou que esta era uma propriedade aditiva dos átomos e das ligações que constituíam as moléculas. Mais tarde, alguns autores¹⁶ mostraram que os compostos aromáticos possuíam um aumento desta susceptibilidade se comparados aos compostos livres do efeito da aromaticidade. Criou-se então a idéia que os compostos aromáticos são diamagnéticos e

possuem uma “exaltação da susceptibilidade magnética”, idéia que é defendida e ampliada até hoje por grandes nomes da química teórica como Schleyer.¹⁷

Denominam-se diamagnéticas as substâncias que, não possuindo magnetização a campo zero, apresentam uma magnetização **contrária** a um campo aplicado, ou seja, uma susceptibilidade magnética **negativa**. Por outro lado, substâncias que não apresentam magnetização espontânea (a campo nulo), mas magnetizam-se **no mesmo sentido** de um campo aplicado, têm uma susceptibilidade magnética **positiva**, são chamadas paramagnéticas.

Susceptibilidade Magnética

↓

$\mathbf{M} = \chi \cdot \mathbf{B}_0$

↑

Magnetização

←

Campo Magnético Aplicado

(Equação 1)

A molécula de benzeno é invariavelmente um bom exemplo para evidenciar algumas das idéias mencionadas.

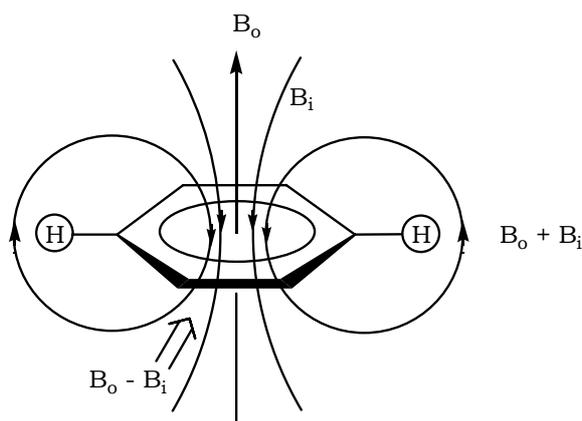


Figura 7: Correntes de Anel e Linhas de Força Induzidas no Benzeno.

Desta maneira, a susceptibilidade magnética pode ser considerada como uma medida do quanto os elétrons da substância são capazes de induzir um campo magnético a favor ou contra o campo aplicado. Por isso compostos aromáticos possuem uma alta susceptibilidade, pois são capazes de induzir campos magnéticos significativos a ponto de interferir nas frequências de ressonância de átomos ligados ao anel aromático. Neste caso, são conhecidos os efeitos de proteção e desproteção de núcleos provocados pelas correntes de anel.

Os compostos aromáticos possuem núcleos externos ao anel, como os hidrogênios, bastante desprotegidos ($\approx 7\text{ppm}$), pois as linhas de força do campo induzido B_i afetam os hidrogênios somando-se ao campo B_0 naquele ponto (figura 7). Já hidrogênios localizados “próximos” ao centro de um anel aromático, por exemplo, aqueles de anulenos com ponte CH_2 , são bastante protegidos ($\approx -1\text{ppm}$), pois as linhas de força de B_i afetam estes núcleos de modo que o campo sentido por eles naquele ponto, seja menor ($B_0 - B_i$).

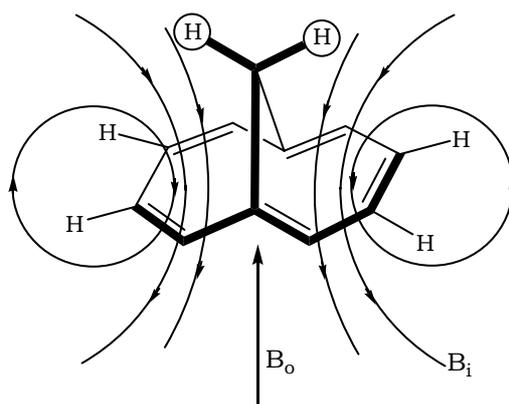


Figura 8: Linhas de Força Induzidas no 1,6-metano[10]anuleno (14).

Dando seqüência aos relatos históricos, foram sendo introduzidos muitos conceitos, mas foram as idéias de Hückel¹⁸ (teoria de orbitais moleculares) que realmente esclareceram muitos pontos sobre as estruturas eletrônicas dos compostos orgânicos e de aspectos como a aromaticidade.

Hückel mostrou que hidrocarbonetos cíclicos com $(4n+2)$ elétrons π (sendo n um número inteiro) possuiriam uma estabilidade *extra* de energia, isto porque seriam compostos de camada de valência fechada – aromáticos (figura 9).

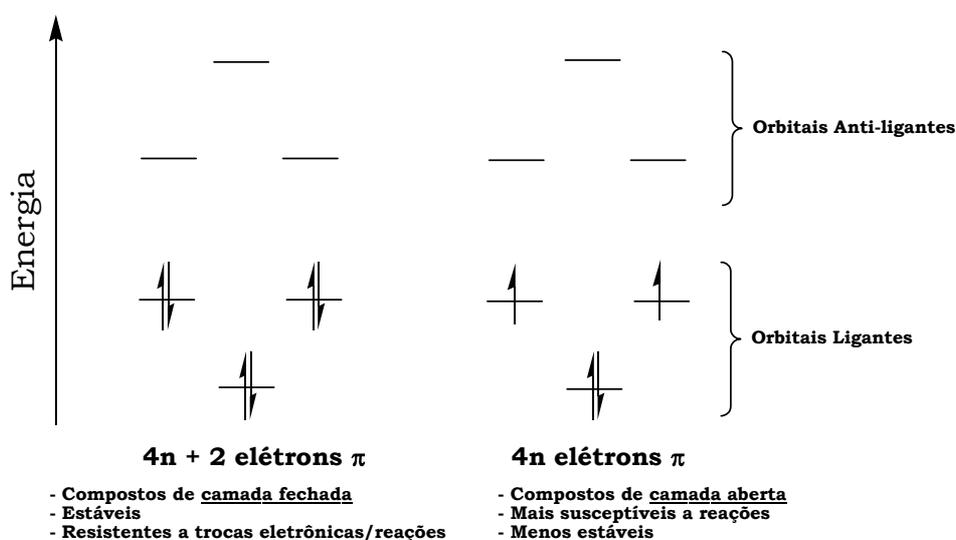


Figura 9: Diagrama de Orbitais para Compostos de Camada de Valência Aberta e Fechada.

A teoria de Hückel passou a explicar e prever um grande número de estruturas aromáticas. No entanto, toda regra acaba esbarrando-se em uma exceção. Foi verificado que alguns compostos como os [10]anulenos, possuíam o número adequado de elétrons π , mas não as demais propriedades de um composto aromático (estabilidade, reatividade, propriedades magnéticas típicas e planaridade da molécula).

As explicações foram baseadas na falta de planaridade destes sistemas, provocadas pelas repulsões dos hidrogênios internos destas estruturas (ver figura 2). Esta falta de planaridade impedia uma boa conjugação do sistema π , justificando o caráter não aromático dos [10]anulenos.

Na mesma época, surgiram algumas medidas experimentais das “energias de ressonância” ou do ganho de estabilidade conferido aos compostos aromáticos.

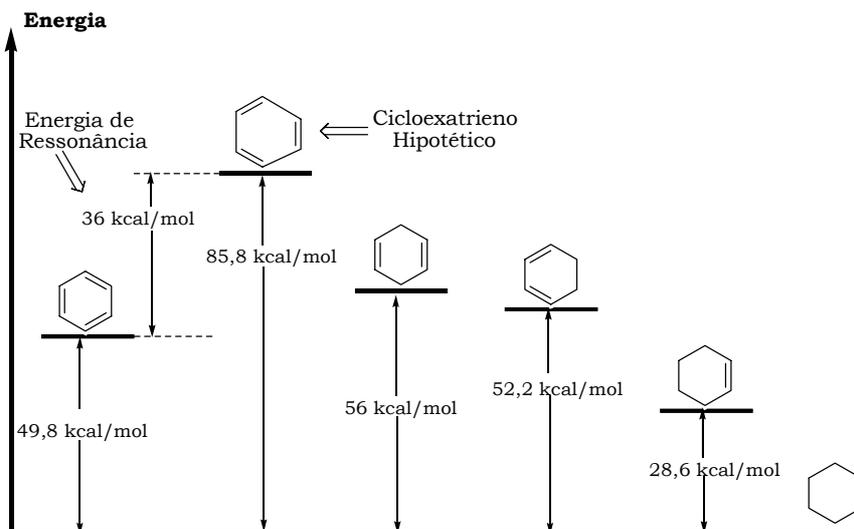


Figura 10: Diagrama de Energia – Energia de Ressonância do Benzeno.

Pauling (1933)¹⁹ e Kistiakowsky (1936)²⁰ calcularam a energia de ressonância do benzeno através dos calores de hidrogenação de algumas reações. Em seus experimentos foram encontrados valores em torno de 36 kcal/mol.

Estas medidas de calores de formação serviram também para classificar alguns compostos como *não aromáticos* ou como *anti-aromáticos*. A exemplo dos compostos aromáticos, a não aromaticidade e a anti-aromaticidade representam estados de energia, ou seja, há compostos com uma estabilização extra de energia conferida pelo sistema π de elétrons (aromáticos), outros compostos sem estabilização extra de energia (não aromáticos) e, finalmente, há também compostos desestabilizados em função de problemas geométricos, torcionais, ou mesmo do sistema π eletrônico (anti-aromáticos). Na *figura 11* são mostrados exemplos destes compostos e seus estados de energia relativos.

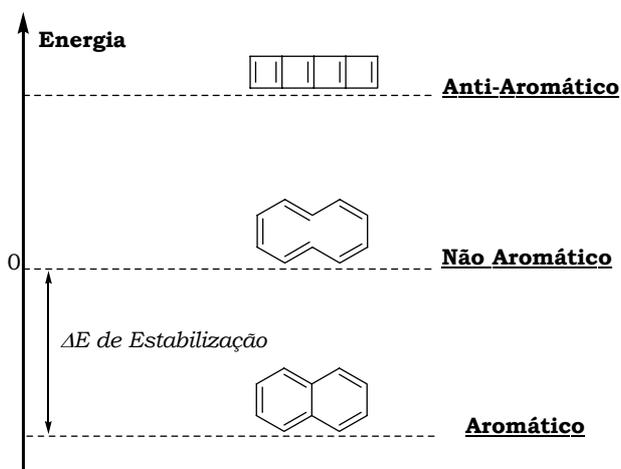


Figura 11: Energias Relativas de Compostos Aromáticos, Não Aromáticos e Anti-Aromáticos.

Pode-se dizer que a segunda metade do século XX foi marcada por inúmeros avanços da química quântica e, com isso, dos métodos de análise teórica dos sistemas

atômicos. No entanto, estes avanços estiveram sempre atrelados aos avanços dos recursos computacionais. No final dos anos 60 foram surgindo muitos métodos ou critérios teóricos para avaliar a aromaticidade nos compostos orgânicos. A seguir, serão apresentados alguns dos critérios que mais se destacaram.

Alguns Critérios Geométricos

Do ponto de vista da equalização dos comprimentos de ligação, geralmente comum a anéis aromáticos, pode-se dizer que um simples tratamento estatístico dos comprimentos de ligação poderia oferecer informações valiosas sobre a aromaticidade em compostos orgânicos. Parâmetros como o desvio médio, variância, dentre outros, dariam uma idéia do quanto um composto possui características aromáticas. No entanto, estes tratamentos certamente excluiriam propriedades moleculares e das ligações químicas e com isto trariam informações que não estariam de acordo com a realidade. Por exemplo, em um tratamento estatístico não seria levado em conta o fato de que a ligação química entre átomos de carbono tem comprimento diferente da ligação química C-N, isto por motivos orbitales. O resultado seria uma variação razoável nos comprimentos de ligação mesmo que o composto seja aromático.

Alguns dos critérios desenvolvidos ignoraram estes detalhes e por isso ficaram um pouco esquecidos. Adiante serão destacados dois critérios por questão de história e relevância.

O Parâmetro de Julg (A_j).²¹

O primeiro parâmetro teórico de medida da aromaticidade em compostos orgânicos foi criado em 1967 por Julg e François.²¹ O termo A_j é calculado com base na geometria molecular (comprimentos de ligação). Este índice é uma função normalizada da variação de comprimentos de ligação. A partir dele são tiradas informações sobre uma diminuição na aromaticidade de acordo com a variação dos comprimentos. A variável n é o número de ligações do anel sendo cada uma delas de comprimentos R_r . O valor R é obtido através da média dos comprimentos de ligação e o valor 225 vem da condição ideal com A_j igual a zero e dos comprimentos de ligação do benzeno. Como resultado tem-se que, quanto menor o valor de A_j ($A_j < 1$) menor a aromaticidade do composto avaliado.

$$A_j = 1 - \left(\frac{225}{n} \right) \sum_r^n \left(1 - \frac{R_r}{R} \right)^2 \quad (\text{Equação 2})$$

Infelizmente este parâmetro não pôde ser aplicado para compostos heteroaromáticos devido a variações pronunciadas nos comprimentos de ligação nestes heterociclos (por exemplo, C=C e C=N). No entanto, o parâmetro de Julg teve o seu devido valor e inclusive foi aplicado a sistemas onde mais tarde outros índices de aromaticidade descreveram os mesmos aspectos.

Outros parâmetros geométricos foram criados (Parâmetros de Bird)²² buscando resolver estes problemas, mas todos se esbarravam em algumas limitações como o tamanho dos anéis (5 e 6 membros apenas).

Índice HOMA. (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity).^{23,12a-b,12e}

Este é um dos índices teóricos mais recentes e de grande reconhecimento dentro da comunidade científica. Apesar de ser baseado em parâmetros geométricos, o índice HOMA possui um tratamento matemático e conceitual bem diferenciado. A exemplo de outros parâmetros (ou índices) de aromaticidade, o índice HOMA mede os decréscimos da aromaticidade do sistema, ou seja, quanto menor for o valor do índice menor será a aromaticidade do composto; o valor máximo (ideal) do índice HOMA é 1.

No cálculo de HOMA são introduzidos dois conceitos: o de alongação das ligações (EN) e o de alternância (GEO).

$$HOMA = 1 - [\alpha(R_{opt} - R_{av})^2 + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{av} - R_i)^2] = 1 - EN - GEO \quad (\text{Equação 3})$$

O termo EN é calculado a partir de uma constante empírica α (obtida quando HOMA é igual à zero), com o R_{opt} (raio ótimo) e R_{av} (média dos comprimentos de ligação). O valor do R_{opt} é tirado de uma média de comprimentos de ligação de um hidrocarboneto acíclico como o butadieno, podendo ser outro se o sistema onde a aromaticidade será avaliada for heterocíclico. O valor de R_{av} é tirado do composto onde está sendo avaliada a aromaticidade.

O termo GEO é calculado utilizando-se, além de α , a variável n que é o número de ligações do anel (neste caso os autores falam em perímetro do anel, por exemplo, para o benzeno $n = 6$). Também são utilizados os valores de R_{av} e R_i (comprimentos de ligação individuais no anel analisado).

Desta maneira, quanto maiores os termos de alongação (EN) e de alternância (GEO) menor será o índice HOMA ($HOMA < 1$) e menos aromático será o sistema. Na *tabela 1* estão relacionados alguns exemplos de valores para o índice HOMA.

Tabela 1: Índices HOMA para Alguns Compostos.^{12b}

Compostos	HOMA	EN	GEO
benzeno	0,996	0,004	0,000
naftaleno	0,824	0,038	0,138
indol	0,909	0,006	0,086
quinolina	0,710	0,004	0,286
[18]anuleno	0,899	0,010	0,091
ciclobutadieno	-2,570	1,317	2,253
Ciclo-octatetraeno	-0,295	0,103	1,192

Uma das grandes vantagens deste índice é a possibilidade de se medir a aromaticidade local, ou seja, em policiclos aromáticos é possível medir a aromaticidade de cada um dos anéis. Aliás, segundo os autores o índice HOMA tem por objetivo e definição medir a aromaticidade local.

Alguns Critérios Energéticos

Ao contrário dos critérios geométricos, os critérios energéticos descrevem apenas a aromaticidade do composto por inteiro. Pode-se dizer que o primeiro critério energético de medida da aromaticidade foi a medida experimental das *Energias de Ressonância* (RE) realizada por Pauling¹⁹ e Kistiakowsky (calores de hidrogenação).²⁰ Atualmente é possível realizar alguns cálculos teóricos de (RE) baseadas na diferença de energia dos orbitais de fronteira.^{12c}

Além do cálculo de RE, alguns cálculos envolvendo reações isodésmicas e homodesmóticas têm sido realizados.²⁷ Nestes cálculos são propostas algumas reações não necessariamente executáveis (podem ser hipotéticas), capazes de avaliar os efeitos da estabilização aromática, dentre outros.

Há ainda outros critérios e cálculos que foram desenvolvidos como as análises de NBO (Natural Bond Orbital)²⁴ e NRT (Natural Resonance Theory).²⁵ Nas análises de NBO podem ser avaliadas as energias de estabilização ao longo das ligações químicas, podendo-se inferir algo sobre a aromaticidade. Nas análises de NRT podem ser avaliadas as estruturas de ressonância e as ordens de ligação entre os átomos do anel.

Energia de Ressonância (RE).

Haddon e Fukunaga²⁶ demonstraram a relação entre as energias de ressonância e as diferenças de energia entre os orbitais moleculares de fronteira. Foi mostrado que quanto maior a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO maior era a estabilização aromática de um determinado composto aromático. Estes autores desenvolveram a expressão abaixo, cuja dedução é complexa, mas as informações tiradas da mesma são de grande valor.

$$RE = -\frac{(\pi\rho_{rs})^2}{24}(\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad (\text{Equação 4})$$

$(\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO})$ é a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO do composto. $(\pi\rho_{rs})$ é uma média das ordens de ligação do sistema, e são valores calculados. Assim, quanto maiores os valores de RE, maior será a aromaticidade do sistema.

É preciso não confundir os valores de energia de ressonância calculados experimentalmente com estes valores teóricos. Estes valores de RE, obtidos pela *equação 4*, devem ser encarados como um índice de aromaticidade e não como um cálculo que reproduz os valores obtidos experimentalmente. Na tabela a seguir são mostrados alguns valores de RE calculados pela *equação 4*.

Tabela 2: Energias de Ressonância.^{12c}

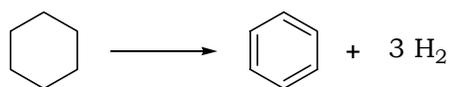
Compostos	Energias de Ressonância (RE) kcal/mol
benzeno	45,8
piridina	43,3
tiofeno	43,0
imidazol	40,0
pirrol	34,8
furano	27,2
naftaleno	80,3
antraceno	111,5
bifenil	94,7

Reações Isodésmicas e Homodesmóticas: Cálculo das Energias de Estabilização Aromática (ASE).²⁷

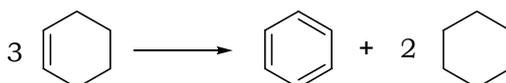
Uma reação isodésmica é uma reação hipotética que não necessariamente é executável no laboratório. Com este modelo reacional é possível avaliar alguns efeitos da estrutura eletrônica como a aromaticidade e as tensões anelares nos compostos orgânicos. Na prática o que se faz é otimizar os compostos envolvidos nos cálculos (com métodos e funções de base que os descrevam) e então fazer um cálculo termoquímico da energia da reação ($\sum E_{\text{produtos}} - \sum E_{\text{reagentes}}$), sendo $E = E_0 + ZPE$.ⁱⁱ

A diferença básica entre as reações isodésmicas e homodesmóticas²⁷ é que nas reações isodésmicas devem ser mantidos nos reagentes e produtos o mesmo número de ligações e o número de átomos. Nas reações homodesmóticas além de mantidas as condições anteriores, deve ser mantido o número de átomos com suas respectivas hibridizações. No *esquema 8* são exemplificadas algumas destas reações juntamente com os valores experimentais.

ⁱⁱ “E” é a energia eletrônica total do sistema e é obtida através dos cálculos quânticos. Esta energia às vezes é chamada de “energia corrigida” pois envolve E_0 (energia eletrônica) mais a correção vibracional “ZPE” que quer dizer “zero point energy”. A ZPE é obtida durante o cálculo das frequências vibracionais do composto.

Isodésmica

$\Delta E = 49,8$ kcal/mol - Experimental (Calores de Formação)
 $\Delta E = 50,0$ kcal/mol - Reação Isodésmica Calculada com HF/6-311+G(d,p)

Homodesmótica

$\Delta E = 36,0$ kcal/mol - Experimental (Calores de Formação)
 $\Delta E = 35,6$ kcal/mol - Reação Homodesmótica Calculada com B3LYP/6-311+G(d,p)

↑
ASE

Esquema 8: Reações Isodésmica e Homodesmótica.^{27c}

Com este modelo teórico de reação é possível prever a variação da entalpia (ΔH) de muitas reações e compará-los com valores experimentais.

Análises de NBO (Natural Bond Orbital) e NRT (Natural Resonance Theory).^{24,25}

Na sua essência os NBOs podem ser descritos como orbitais moleculares localizados nas ligações químicas. Este conceito de orbitais naturais é usado para distribuir elétrons dentro de orbitais atômicos e moleculares de modo a descrever cargas atômicas e ligações moleculares a partir da densidade eletrônica entre átomos.

O NBO para uma ligação química (σ ou π) localizada entre dois átomos A e B, é formado a partir dos orbitais naturais híbridos (h), os quais são compostos de um conjunto de orbitais atômicos de valência.

$$\pi_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{Equação 5})$$

Da mesma forma que qualquer combinação linear de orbitais, a formação de um NBO ligante (σ ou π) também leva à formação de um NBO antiligante (σ^* ou π^*), que são orbitais desocupados na estrutura de Lewis e que podem ser utilizados para descrever efeitos como: aromaticidade, efeitos hiperconjugativos, ligações de hidrogênio, e várias outras interações de caráter não covalente. Em resumo a interação entre um NBO ligante de uma ligação A-B e um orbital antiligante de outra ligação C-D pode ser entendida com uma interação estabilizadora de um sistema doador-aceitador eletrônico. Na figura 12 são mostradas interações entre um orbital ocupado π de energia ϵ_i e um desocupado π^* de energia ϵ_j . Na mesma figura estão ilustradas as energias do sistema após as interações (E_1 e E_2) e a energia de estabilização de segunda ordem $\Delta E_{i,j}^{(2)}$.

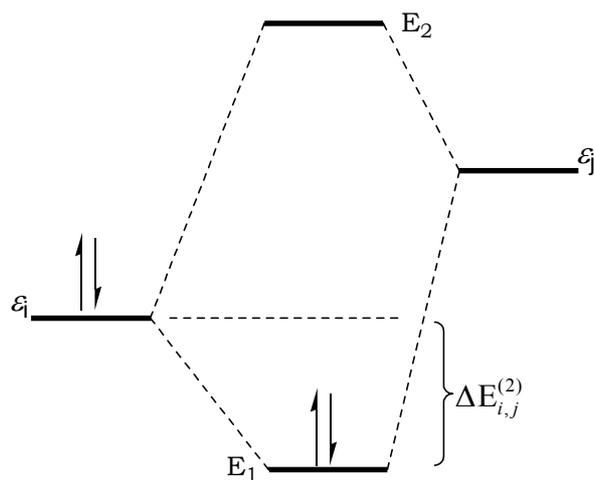
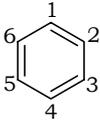
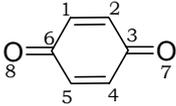
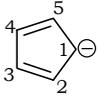
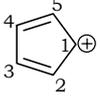


Figura 12 – Interação Envolvendo NBOs π e π^* .

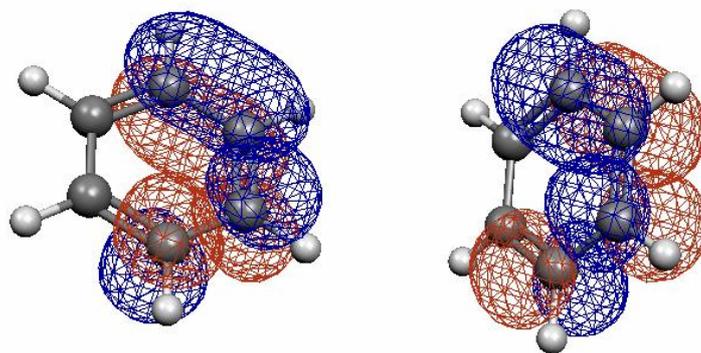
Pode-se concluir que quanto maior $\Delta E_{i,j}^{(2)}$, maior será a “interação estabilizadora”, e melhor caracterizados serão os efeitos de conjugação, hiperconjugação, ligações de hidrogênio, e aromaticidade. No caso da avaliação da aromaticidade, pode-se concluir que quanto maior forem as energias de estabilização ($\Delta E_{i,j}^{(2)}$) ao longo das ligações do anel aromático, e quanto mais abundantes forem estas interações, maior será a aromaticidade no sistema.

A análise de NRT também é uma importante ferramenta para avaliar a aromaticidade dos compostos orgânicos. Esta análise fornece as possíveis formas canônicas de ressonância, incluindo os pesos de cada uma, e as ordens de ligação interatômicas. Para uma dada estrutura, sabe-se que quanto maior o número de estruturas canônicas, maior será a distribuição eletrônica no híbrido de ressonância, e mais aromático será o composto. A presença de poucas estruturas de ressonância ou de estruturas com pesos porcentuais muito elevados indica uma má distribuição eletrônica e menor estabilização aromática. Com relação às ordens de ligação entre átomos de um composto aromático, é considerado como um valor ideal uma média entre 1 (ligação simples) e 2 (ligação dupla). Na *tabela 3* são mostrados alguns valores das energias de estabilização provenientes das interações de NBOs e alguns valores de ordens de ligação.

Tabela 3: Interações, Ordens de Ligação e Energias de Estabilização Calculados com B3LYP/6-31+G(d,p).²⁸

Compostos	Ligações		Ordens de Ligação (NRT)		$\Delta E_{i,j}^{(2)}$ (kcal/mol)	
	a	b	a	b	$\Delta E_{\pi_a \rightarrow \pi_b^*}$	$\Delta E_{\pi_b \rightarrow \pi_a^*}$
	C ₁ -C ₂	C ₃ -C ₄	1,498	1,498	-20,4	-20,4
	C ₁ -C ₂	C ₃ -C ₇	1,891	1,943	-17,8	-6,6
	C ₂ -C ₃	C ₄ -C ₅	1,365	1,365	-17,8	-17,8
	C ₂ -C ₃	C ₄ -C ₅	1,886	1,886	-7,2	-7,2
	C ₁ -C ₂	C ₃ -C ₄	1,998	1,998	≈ 0	≈ 0

Pode-se observar que as interações entre NBOs ($\Delta E_{i,j}^{(2)}$) são da ordem de -20 kcal/mol para compostos ou íons aromáticos e as ordens de ligação possuem valores iguais ao longo do anel e próximos de 1,5, indicando uma boa deslocalização eletrônica. Na *figura 13* há um exemplo de interação entre NBOs; no caso, foi selecionada a interação $\pi_{C_1-C_2} \rightarrow \pi^*_{C_3-C_4}$ do benzeno mostrada em duas projeções diferentes.

Figura 13: Interação entre NBOs $\pi_{C_1-C_2} \rightarrow \pi^*_{C_3-C_4}$ no Benzeno (B3LYP/6-31+G(d,p)).²⁹

Alguns Critérios Magnéticos

Neste texto já foi abordado o critério da susceptibilidade e foi mencionado que os compostos aromáticos possuem “valores elevados” desta grandeza (muito negativos, indicando forte diamagnetismo). Esta grandeza física pode ser medida tanto experimentalmente (por exemplo, através de ressonância magnética nuclear)³⁰ quanto pode ser calculada por métodos quânticos. No entanto, a grandeza que geralmente é adotada para quantificar a aromaticidade de um composto é a “exaltação da susceptibilidade magnética” (Λ) que pode ser calculada pela diferença entre a susceptibilidade medida experimentalmente e a estimada pelo método de Pascal.¹⁵

Um outro critério magnético bastante atual é o índice NICS (Nucleus Independent Chemical Shift).³¹ Este índice pode ser obtido pelo cálculo das blindagens magnéticas absolutas em pontos no espaço molecular. A partir dos valores obtidos é possível inferir algo sobre a aromaticidade dos compostos.

Susceptibilidade Magnética (χ) e Exaltação da Susceptibilidade (Λ).^{16, 32}

Para se referir a algumas substâncias aromáticas muitos autores costumam utilizar o termo *susceptibilidade diamagnética* devido à predominância dos efeitos diamagnéticos nestes compostos. Os valores absolutos de χ podem ser utilizados como parâmetro de medida da aromaticidade (ppm), no entanto, a grandeza mais utilizada é Λ .

$$\Lambda = \chi_m - \chi_a \quad (\text{Equação 6})$$

χ_m é o valor da medida experimental e χ_a o valor estimado pelo método de Pascal (sem considerar a aromaticidade). Na *tabela 4* estão relacionados alguns valores de referência das susceptibilidades atômicas e na *tabela 5* alguns valores de Λ .

Tabela 4: Valores de Referência de χ_a .^{16b}

Átomo	χ_a (ppm)	Correções de Ligação	χ_a (ppm)
H	-2,9	C=C	5,5
C	-6,0	C=N	8,2
N	-5,6	C=O	6,3
O	-4,6		
S	-15,0		

Tabela 5: Valores das Grandezas Magnéticas de Alguns Compostos Orgânicos.^{16a}

Composto	χ_m (ppm)(Experimental)	χ_a (ppm) (Soma de Pascal)	Λ (ppm)
Benzeno	-55,6	-36,9	-18,7
Naftaleno	-91,9	-55,7	-36,2
Tropona	-54,0	-41,2	-12,8
Azuleno	-91,0	-55,7	-35,3
Ciclo-octatetraeno	-51,9	-49,2	-2,7

Por exemplo, para o cálculo de χ_a para o benzeno, basta somar 6 vezes a contribuição do carbono, o mesmo para os hidrogênios e 3 vezes a contribuição das ligações C=C. Será encontrado o valor de $-36,9$ ppm.

Quanto ao cálculo teórico de Λ (via métodos quânticos), há alguns autores que o consideram trabalhoso, pois requer alguns parâmetros de referência. Na *tabela 6* são mostrados alguns valores de Λ , obtidos através de cálculos computacionais.

Tabela 6: Exaltação da Susceptibilidade Magnética – Valores Teóricos.^{12b}

Composto	Λ (ppm) (HF/6-31+G(d))	Composto	Λ (ppm) (HF/6-31+G(d))
benzeno	-13,4	azuleno	-42,9
naftaleno	-28,2	pirrol	-12,1
furano	-9,1	tiofeno	-10,0
ciclopentadieno	-2,4	antraceno	-49,8
ciclobutadieno	18,0	ciclopentadienil	-17,2

Critério NICS (Nucleus Independent Chemical Shift).³¹

O critério NICS é um dos mais novos métodos, baseados em critérios magnéticos, para a medida da aromaticidade. No entanto, este critério tem sofrido muitas críticas, inclusive de seus autores, e tem sido aplicado com bastante cuidado. Para os compostos mais simples, como sistemas benzenóides, a aplicabilidade é boa, mas para compostos com ponte (por exemplo, anulenos com ponte) a análise pode ser falha. De uma maneira geral, tanto o critério quanto os cálculos a serem efetuados são relativamente simples. Os compostos são otimizados e então são calculados os deslocamentos químicos absolutos (chamados de *tensores de blindagem absolutos*) sem considerar o padrão interno para referência. Os valores que interessam são aqueles calculados no centro dos anéis aromáticos (um ponto no espaço), os que estão 1\AA acima e 1\AA abaixo. Para o benzeno veja na *figura 14*.

Os pontos destacados em lilás são os pontos onde foram calculados os tensores (“índices NICS”). Os pontos no centro do anel são chamados de NICS(0), os localizados acima do plano do anel de NICS(1) e abaixo de NICS(-1).

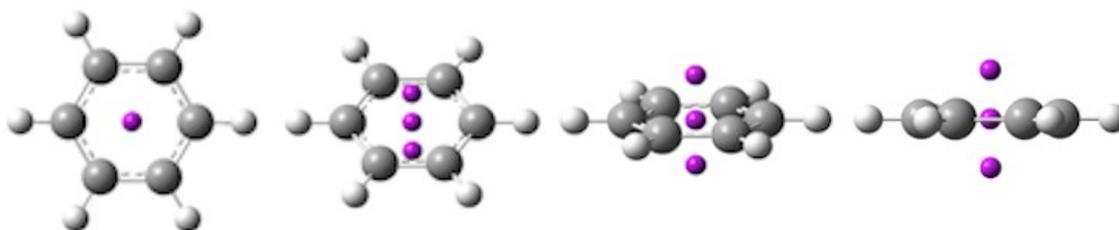


Figura 14: NICS do Benzeno.

Os resultados assumidos são os valores negativos destes tensores e, desta maneira, quanto *mais negativos* forem os valores de NICS *maior a aromaticidade* no anel avaliado. Atualmente, alguns autores têm recomendado a utilização dos índices localizados acima e

abaixo do plano do anel, visto que nestes pontos os efeitos paramagnéticos das ligações σ são menores. Na *tabela 7* estão listados alguns valores de NICS.

Tabela 7: Valores de NICS para Alguns Compostos Orgânicos.^{33,12d}

Compostos	NICS(-1)	NICS(0)	NICS(1)
benzeno	-10,60	-8,80	-10,60
furano	-9,36	-12,31	-9,36
pirrol	-10,60	-14,86	-10,60
1,3-ciclo-hexadieno	+1,90	+4,60	+1,90
ciclobutadieno	+12,70	+20,80	+12,70

É importante salientar que o critério NICS, apesar das críticas que tem recebido, é um critério bastante útil e de fácil computação. Ao contrário de muitos outros métodos que requerem cálculos adicionais, equações termoquímicas, dentre outras, o método NICS é direto. Talvez a maior dificuldade seja adequar o modelo quântico que descreva corretamente o sistema, principalmente para o cálculo de tensores.

Métodos Computacionais e Conjunto de Funções de Base – Os Modelos Quânticos.

Até agora foram mencionados em vários pontos do texto os termos *métodos computacionais* e *conjunto de funções de base*, geralmente representados por simbologias como B3LYP/6-31+G(d,p). Os químicos teóricos costumam chamar de “*modelos quânticos*” a associação dos *métodos* mais o *conjunto de funções de base*. Na notação acima os métodos quânticos vêm localizados à esquerda e antes da barra (por exemplo, HF/....; B3LYP/.....). Os conjuntos de funções de bases ficam localizados à direita (por exemplo,/6-31+G(d,p);/cc-pVDZ).

Pode-se definir um *método quântico* com sendo a maneira pela qual será resolvida a equação de onda para todo o sistema eletrônico (composto químico).

Há métodos que resolvem a equação de onda sem inclusão de valores empíricos e com aproximações de caráter matemático; estes são chamados de *Ab Initio*, ou seja, resolvem a função do início. O método mais conhecido é o “HF”, Hartree-Fock. Este método, no entanto, tem suas limitações de cálculo, pois não inclui correlações eletrônicas.

Outros métodos são capazes de realizar estas correlações eletrônicas tais como os vários híbridos DFT (Density Functional Theory) que são métodos de cálculo provenientes da Teoria Funcional de Densidade,³⁴ (por exemplo B3LYP, B3PW91). Há também os métodos perturbacionais (MP2, MP3...), cujo nível das correlações eletrônicas é bem mais aprimorado.

O *conjunto de funções de base* é a parte do cálculo que define o conjunto de orbitais que serão considerados. Basicamente pode-se dizer que são um conjunto de funções matemáticas que vão descrever os orbitais. Estas funções podem descrever orbitais s, p, d, f, g, ... com gaussianas (G) e incluindo polarizações (d,p) e difusas (+).

1.3 – Reações Pericíclicas.

De acordo com a IUPAC,¹ uma *reação pericíclica* é uma reação química em que ocorre uma reorganização concertada de ligações através de um arranjo cíclico de átomos continuamente interligados. Neste processo, a reação ocorre através de um estado de transição cíclico completamente conjugado e o número de átomos no arranjo cíclico é usualmente seis, podendo conter também outro número.

Os principais tipos de reações pericíclicas são: *Reações Eletrocíclicas*, *Reações de Cicloadição*, *Reações de Rearranjo Sigmatrópico*, *Reações Queletrópicas* e as *Reações do tipo “Ene”*.

Nas figuras a seguir serão mostrados alguns exemplos destas reações.³⁵

Reações Eletrocíclicas

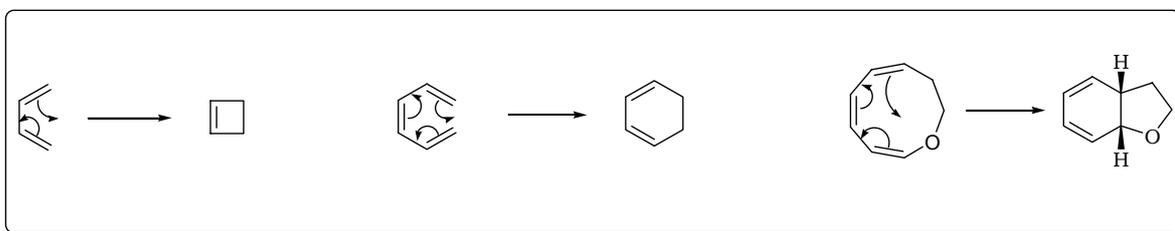


Figura 15: Exemplos de Reações Eletrocíclicas.

Reações de Cicloadição

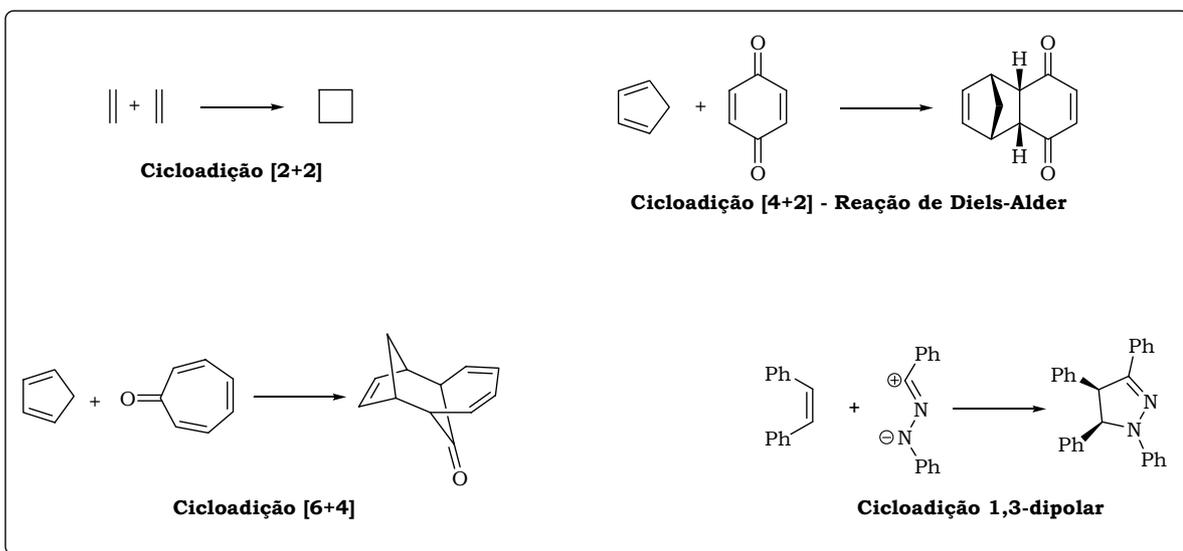


Figura 16: Exemplos de Reações de Cicloadição.

Rearranjos Sigmatrópicos

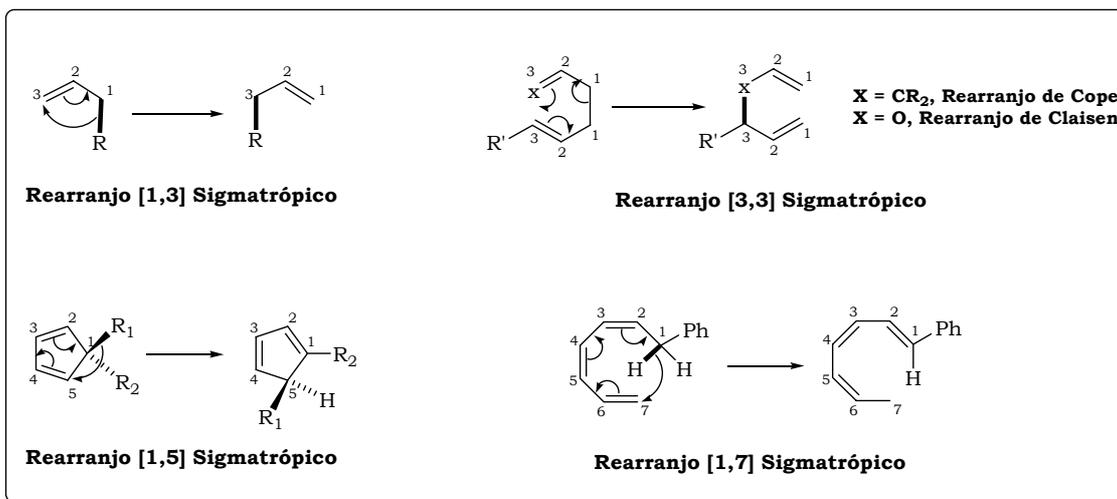


Figura 17: Exemplos de Rearranjos Sigmatrópicos.

Reações Queletrópicas

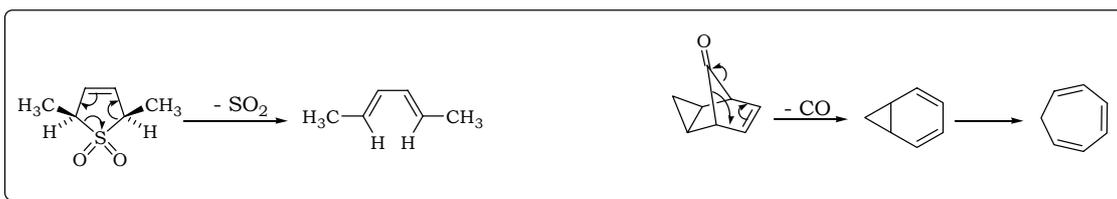


Figura 18: Exemplos de Reações Queletrópicas.

Reações do Tipo “Ene”

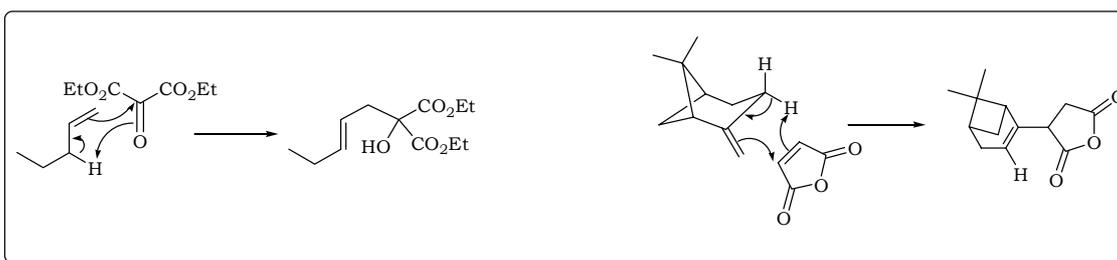


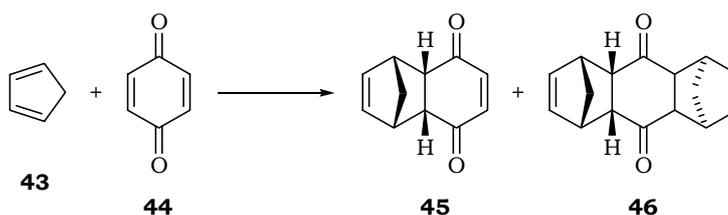
Figura 19: Exemplos de Reações do tipo “Ene”.

Evidentemente que neste texto será dada uma atenção especial às reações de cicloadição, particularmente a de Diels–Alder. Serão abordados alguns aspectos como: reatividade das espécies envolvidas, efeito de catalisadores (ácidos de Lewis), estereoquímica, regioquímica e alguns aspectos teóricos.

1.4 – A Reação de Diels–Alder.³⁶

Desde sua descoberta em 1928³⁷ por Otto Diels e seu estudante Kurt Alder, a reação de Diels–Alder vem se destacando como uma das reações mais empregadas na síntese orgânica.ⁱ Esta reação reúne características de grande valor para química sintética, como o fato de ser essencialmente estereoseletiva e de possibilitar, nas suas versões intermolecular e intra-molecular, a síntese de estruturas de grande complexidade. Um outro aspecto marcante da reação de Diels–Alder é a questão da “economia de átomos”, ou seja, durante o processo reacional, independente da natureza da reação (inter ou intra-molecular), não há perda de átomos ou de grupos funcionais. Em sua publicação original,³⁷ os autores Diels e Alder pareciam prever a revolução que seus estudos trariam para a química sintética, tanto que afirmaram com propriedade:³⁸ “... *Our results will play a role only in the discussion of theoretically interesting questions, for example, the relationships of strain in polycyclic systems, but probably also will yield greater significance in a practical sense. Thus it appears to us that the possibility of synthesis of complex compounds related to or identical with natural products such as terpenes, sesquiterpenes, perhaps even alkaloids, has been moved to the near prospect...*”

A primeira reação publicada pelos seus descobridores envolvia dois compostos relativamente simples, o ciclopentadieno (**43**) e a benzoquinona (**44**). Segundo os autores, foram isolados dois produtos: o *aduto* **45** e o *bis-aduto* **46**.



Esquema 9: Os primeiros Adutos isolados por Diels e Alder.

Os compostos que participam da reação de Diels–Alder, normalmente são chamados de *dieno* e *dienófilo*; a espécie que contribui com dois pares de elétrons π durante a reação é o *dieno* e a que participa com apenas um par de elétrons π o *dienófilo*.

Um ponto contraditório e até surpreendente é o grande intervalo entre o comunicado da existência da reação de Diels–Alderⁱⁱ e a primeira síntese total envolvendo uma reação deste tipo (1951).³⁹ Alguns autores modernos atribuem este intervalo de tempo ao caráter da própria pesquisa realizada por Diels e por Alder e ao empenho destes autores em estudar a reação mais a fundo para então dominar suas características e particularidades. Isto fica bastante evidente quando alguns anos depois da publicação original, Alder publica uma seqüência de trabalhos experimentais que fundamentavam o que hoje conhecemos como “Regra de Alder” ou Regra de Adição “*endo*”.⁴⁰ Um outro motivo a ser destacado é o contexto político e científico vivido na Alemanha nas décadas

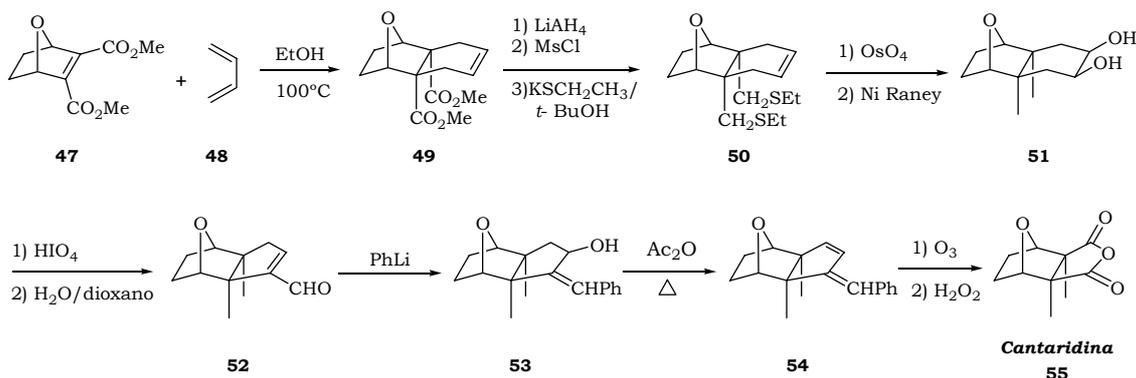
ⁱ Desde sua descoberta foram publicados mais de 28.700 trabalhos envolvendo o termo “Diels–Alder”. Somente nos últimos dois anos (2004–2005) foram publicados 2.281 trabalhos, o que equivale a mais de 3 trabalhos por dia! Fonte: *SciFinder Scholar* 2006.

ⁱⁱ A reação de Diels–Alder também era conhecida como “*diene synthesis*” principalmente antes dos autores ganharem o Prêmio Nobel em 1950.

de 1930 e 1940. Seguramente esta “lacuna” tem origens no atraso imposto pelo regime político da época. Há uma frase dita pelos próprios autores Diels e Alder que mostra bem o interesse em não perderem a autoridade com relação à reação que descobriram.³⁸ ... “We explicit reserve for ourselves the application of the reaction developed by us to the solution of such problems”...

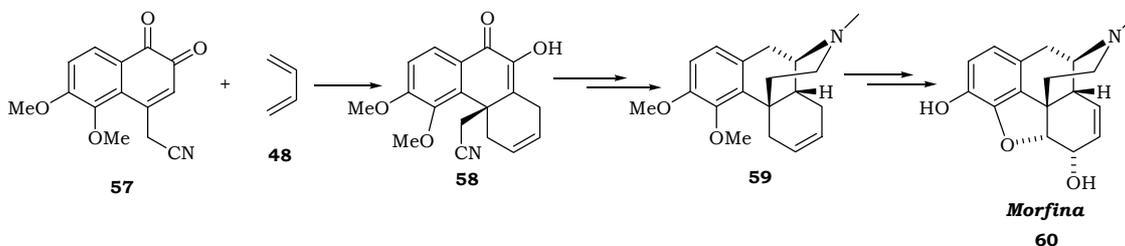
Um momento inevitável de divulgação e reconhecimento dos trabalhos de Diels e Alder foi a indicação e a conquista do Prêmio Nobel em 1950. A partir deste ano começaram a aparecer muitos trabalhos envolvendo não somente a reação de Diels-Alder, mas reações pericíclicas em geral.

A primeira síntese de um produto natural envolvendo a reação de Diels-Alder foi a síntese da cantaridina (**55**) publicada em 1951 por Stork e colaboradores (*esquema 10*).³⁹



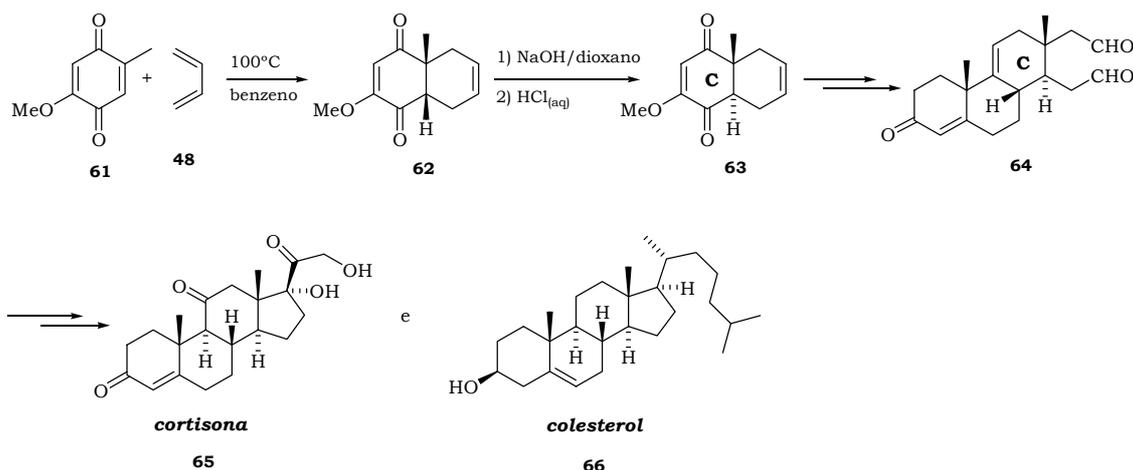
Esquema 10: Primeira Síntese da Cantaridina.

No ano seguinte a esta publicação, Gates e Tschudi publicaram a síntese da morfina (**60**) onde em uma das etapas sintéticas foi empregada a reação de Diels-Alder ou a “diene synthesis”, como se referem os autores na literatura original.⁴¹



Esquema 11: Síntese da Morfina Utilizando a Reação de Diels-Alder.

No entanto, a síntese mais importante da época, e que envolvia a reação de Diels-Alder, foi a síntese dos esteróides cortisona (**65**) e colesterol (**66**), realizada por Woodward e colaboradores.⁴² Nesta síntese foram abandonados alguns procedimentos e rotas sintéticas históricas de preparação destes esteróides, e empregada logo na “primeira etapa”, uma reação de Diels-Alder com uma quinona (*esquema 12*).



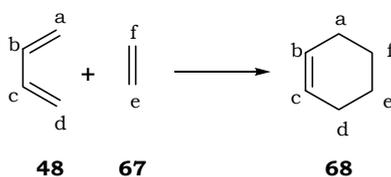
Esquema 12: Síntese da Cortisona e do Colesterol Utilizando a Reação de Diels–Alder.

A partir deste momento a reação de Diels–Alder ganhava não somente mais notoriedade, mas se firmava como uma das ferramentas sintéticas mais promissoras da química orgânica. Lamentavelmente foi durante o auge da aplicação desta reação e de algumas outras descobertas, que ocorreu a morte de seus descobridores (Otto Diels em 1952 e Kurt Alder em 1958).

A seguir serão descritos os principais aspectos da Reação de Diels–Alder dando ênfase a temas como estereoquímica, regioquímica, ativação dos dienos e dienófilos, catálise por ácidos de Lewis, dos aspectos teóricos envolvidos, e de outros detalhes. É preciso ressaltar que não se pretende realizar uma revisão completa sobre o assunto, mas abordar alguns aspectos às vezes esquecidos em alguns textos, e dar uma visão geral sobre cada ponto.

Aspectos Gerais, Estereoquímica e Regioquímica.

Como já mencionado, as duas espécies químicas envolvidas na reação de Diels–Alder são os *dienos* e *dienófilos*. Classicamente poderíamos representar uma reação de Diels–Alder pela reação entre o butadieno (48) e o eteno (67). No processo reacional são desfeitas três ligações do tipo π e formadas duas ligações do tipo σ e uma nova ligação π .



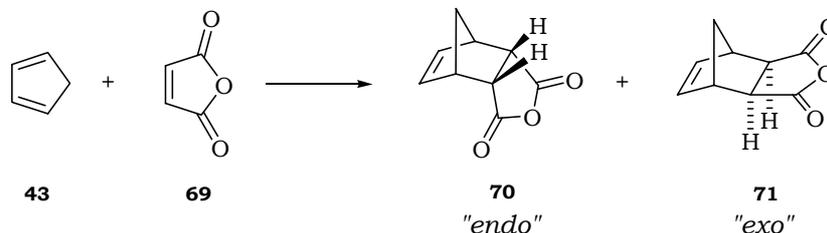
Esquema 13: Reação de Diels–Alder

Do ponto de vista energético, a reação de Diels–Alder ocorre com uma variação não muito alta de energia. Se considerarmos apenas a variação de entalpia (ΔH), proveniente da quebra e formação das ligações, será obtido um valor em torno de 30–40 kcal/mol, sendo que, geralmente, os produtos possuem um conteúdo menor de energia que os reagentes.⁴³ Há, no entanto, situações onde a presença de determinados substituintes pode reverter esta situação.

Com relação à variação de entropia, pode-se dizer que, pelo próprio aspecto da reação de Diels-Alder, ela deve exercer uma importância significativa nos valores absolutos das grandezas cinéticas e termodinâmicas destas reações ($\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$). No caso das entropias molares de ativação (ΔS^\ddagger) são registrados na literatura,⁴³ valores que oscilam pouco de uma reação para outra (entre -29 e -38 $\text{cal} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$). Note que estes valores estão em calorias.

Porém, pelo fato dos valores (ΔS^\ddagger) não variarem substancialmente de uma reação para outra, e de que em uma mesma reação, são esperados valores muito próximos para os estados transição de um isômero e outro (*endo* e *exo*), pode-se, em princípio, não considerar este termo na previsão da reatividade (cálculo das energias de ativação das reações de Diels-Alder). Evidentemente que estas são aproximações às vezes perigosas, e podem levar a erros quando o assunto é comparar *pequenas diferenças de reatividade* (ΔG^\ddagger) entre dienos e dienófilos. No que diz respeito ao cálculo destas grandezas cinéticas e também das termodinâmicas, grande parte dos trabalhos da literatura considera apenas as variações de entalpia (tanto de ativação quanto de reação) e parece ou se esquecer ou não dar tanta importância à entropia. Em outros trabalhos, são consideradas apenas as energias eletrônicas dos compostos ignorando efeitos como temperatura e solvatação.

De uma maneira geral, a diferença de energia entre os reagentes e produtos (calor da reação), não é muito alta nas reações de Diels-Alder e as energias de ativação (ΔE^\ddagger) também não costumam ser elevadas (oscilam em torno de 20 kcal/mol).⁴³ Isto permite que haja em várias circunstâncias, o acúmulo do produto termodinâmico da reação (processo reversível). Na reação de Diels-Alder são esperados dois tipos de produtos: o produto *endo* (geralmente o cinético) e o produto *exo* (geralmente o termodinâmico).



Esquema 14: Adutos de Diels-Alder Endo e Exo.

Em algumas situações é possível obter uma seletividade bem acentuada ou até a formação de um único produto. Este aspecto interessante da reação de Diels-Alder é explicado pela *Regra de Adição Endo*, mais conhecida como *Regra de Alder*.

Nos seus estudos, Alder⁴⁰ mostrou que quando alguns grupos presentes no *dienófilo* interagem com os elétrons π do *dieno*, o estado de transição para a formação do produto *endo*, fica mais estabilizado, favorecendo a sua formação (*produto cinético*). Portanto, a *Regra de Alder* diz que o produto *endo* deve predominar, mas só quando a reação é controlada cineticamente.

A estabilização que favorece o produto *endo* é proveniente da superposição de orbitais π do *dieno* e do *dienófilo*. Consideram-se não apenas os orbitais π diretamente envolvidos na reação, mas também aqueles dos grupos ligados ao dienófilo. Esta estabilização “extra” de energia é conferida pela superposição de orbitais π dos grupos ligados ao *dienófilo* com os orbitais π do *dieno*, e atualmente é denominada como *Estabilização Orbital Secundária* (figura 20).^{44,46}

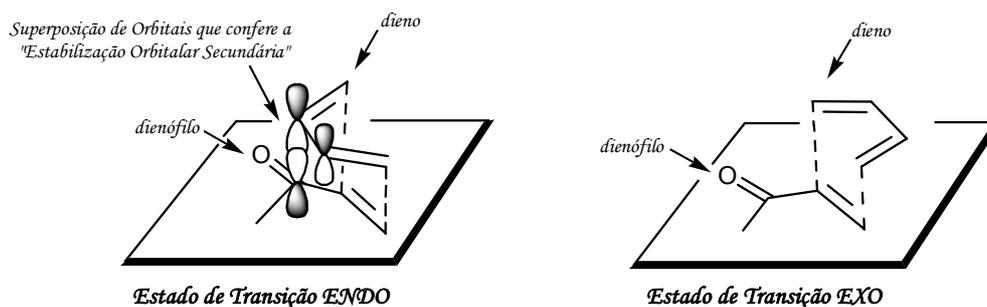


Figura 20: Estados de Transição Endo e Exo nas Reações de Diels–Alder.

Pela observação dos estados de transição das reações de Diels–Alder é possível deduzir outro aspecto importante desta reação; o *Princípio da Adição Cis*.

Este princípio refere-se à configuração relativa dos grupos que pertenciam originalmente ao *dienófilo*, ou dos grupos que faziam parte do dieno. Pode-se dizer que, durante a ocorrência da reação, as duas ligações são formadas do mesmo lado do plano das duplas ligações, tanto do *dieno* quanto do *dienófilo* (figura 21).

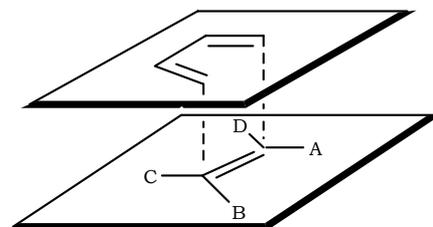


Figura 21: Adição Cis entre um Dieno e um Dienófilo.

Sendo assim, os substituintes que se encontrem em relação *cis* no *dienófilo* (A e B, figura 22) vão guardar essa mesma relação *cis* no produto. Aqueles que estiverem em relação *trans* (A e C, por exemplo) também estarão em relação *trans* no produto.

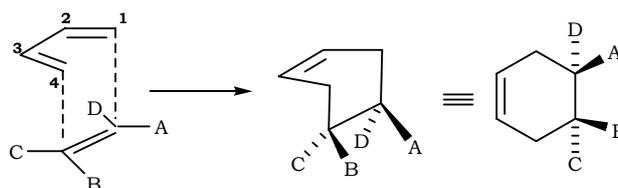


Figura 22: Estereoquímica dos Substituintes do Dienófilo.

Considerando agora os substituintes nas posições 1 e 4 de um *dieno* na forma *cisóide* (figura 23), pode-se observar que quando ambos se encontram em *cis* (sempre comparando o substituinte de uma dupla com a outra dupla ligação) eles estarão em relação *cis* no produto (por exemplo, os substituintes X e Y da figura 23). Para os substituintes que estiverem em *trans* (Z e W), a relação entre eles no produto final também será *cis*.

Se um dos substituintes estiver em *cis* (D) e outro em *trans* (E) a relação entre eles no produto será *trans* (figura 23).

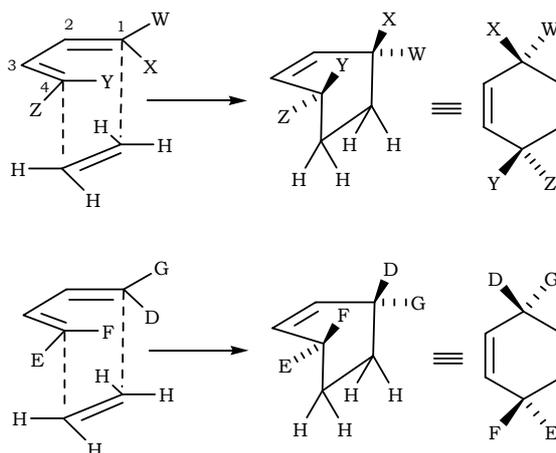


Figura 23: Estereoquímica dos Substituintes do Dieno.

De uma maneira geral, a reação de Diels–Alder além de ser considerada altamente estereoseletiva, também estereoespecífica, pelo fato de que a cicloadição sempre ocorre em *cis* (*Princípio da Adição Cis*).

Um outro aspecto interessante é quando uma reação de Diels–Alder já estereoseletiva, também apresenta regioseletividade. Na figura 24 contém um exemplo onde são possíveis quatro isômeros 74–77, sendo que dois são obtidos preferencialmente (*endo-orto* e *exo-orto*).

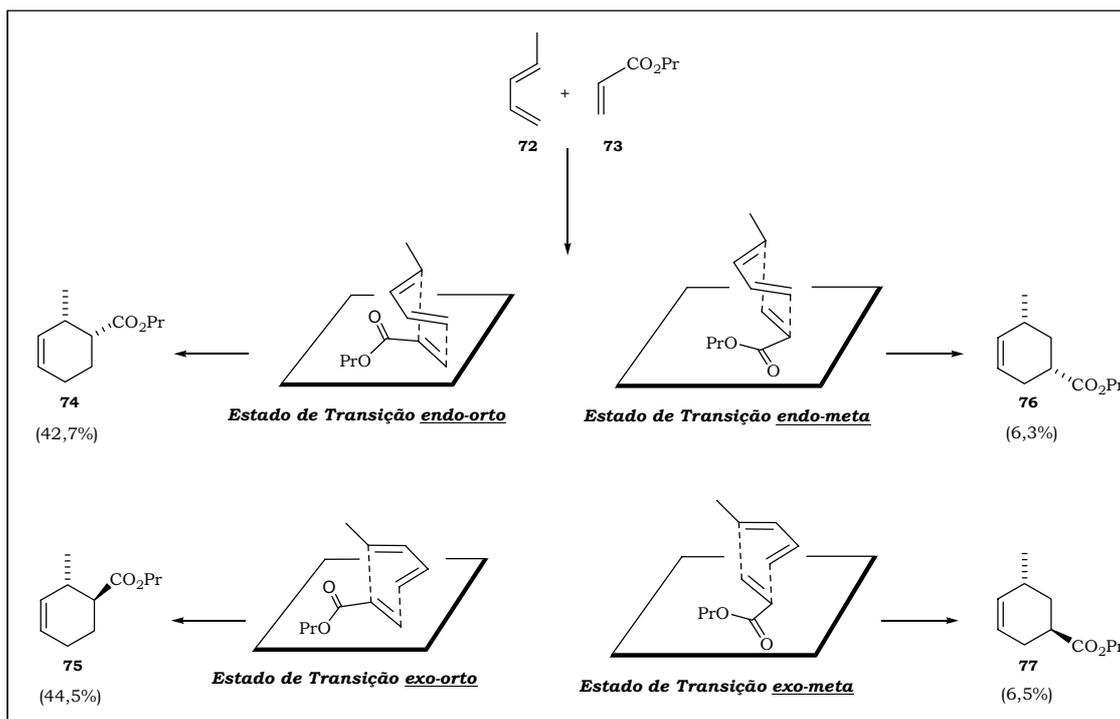


Figura 24: Estados de Transição Envolvendo Estereoseletividade e Regioseletividade.

A estereoseletividade é altamente influenciada pelos efeitos estéricos (*Impedimento Estérico*) e eletrônicos (*Estabilização Orbital Secundária*) já a regioseletividade é influenciada principalmente pela *Simetria dos Orbitais de Fronteira*.⁴⁵

Segundo as *Teorias Quânticas*, uma ligação química entre átomos será mais facilmente formada quando os orbitais envolvidos estiverem em fase e quanto maior for a superposição entre eles. Desta maneira, pode-se dizer que a regioquímica das reações de Diels-Alder pode ser controlada com a variação dos tipos de substituintes dos *dienos* e *dienófilos*, e com a posição destes substituintes. Na *figura 25* é mostrado em que circunstância um determinado regioisômero é favorecido. Estes dados podem ser confirmados tanto experimentalmente quanto pelos coeficientes dos Orbitais de Fronteira *HOMO* e *LUMO* (*HOMO-Highest Occupied Molecular Orbital*; *LUMO-Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) das espécies envolvidas.

Nota-se nos casos I e II (*figura 25*), que independentemente da natureza dos grupos substituintes (*doadores* ou *captadores* de elétrons), o produto favorecido é o de *Orientação "orto"*. Para os casos III e IV são favorecidos os produtos de *Orientação "para"*. No entanto, a natureza destes substituintes pode variar a proporção dos produtos, e em "*casos extremos*" (de grande impedimento estérico), pode predominar o isômero geralmente menos favorecido. Há também uma variação significativa nestas seletividades se forem variadas a temperatura do sistema reacional, a pressão (condições de alta pressão), ou se as reações forem realizadas sob catálise ácida (ácidos de Lewis).

Na *figura 26* constam alguns exemplos dos aspectos de regioseletividade aqui descritos.^{46, 47}

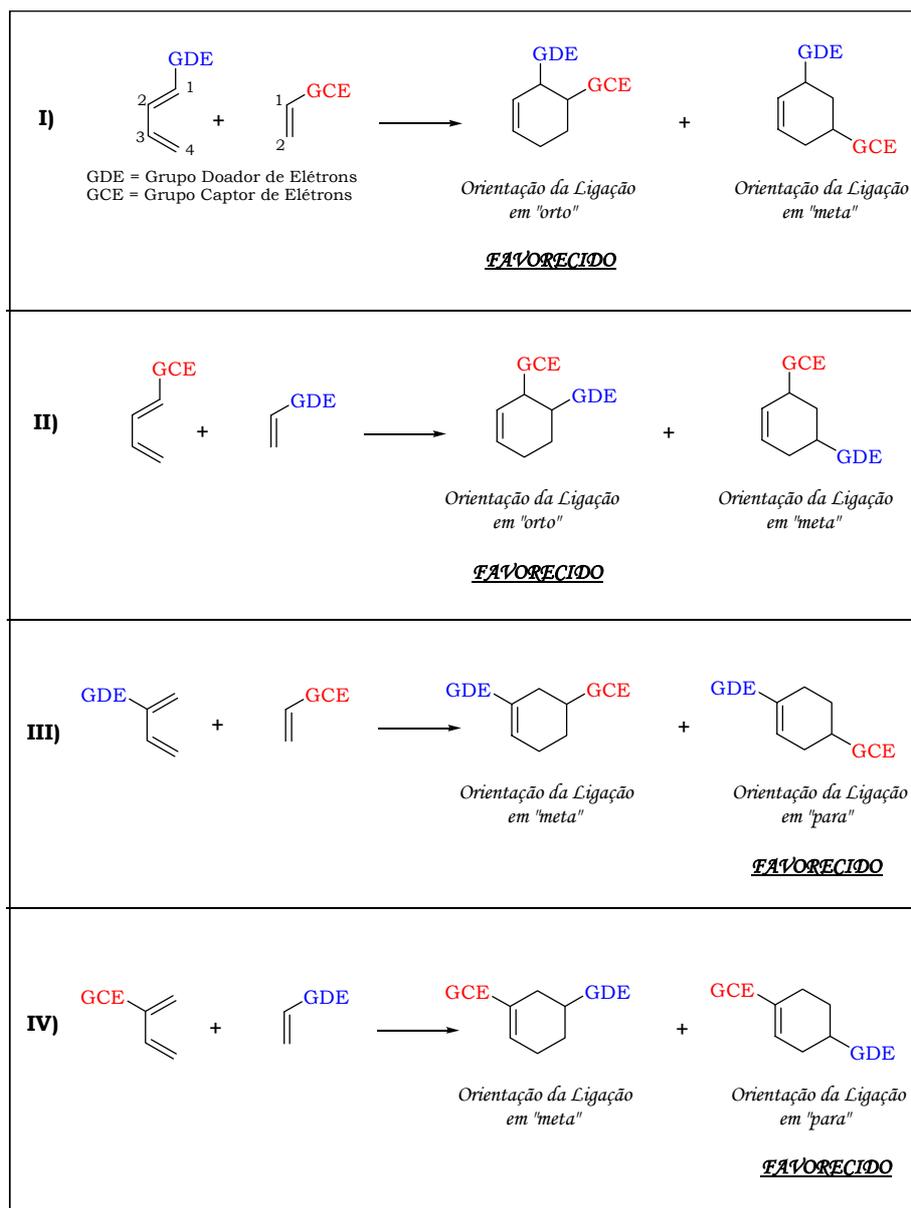


Figura 25: Regioquímica na Reação de Diels–Alder.

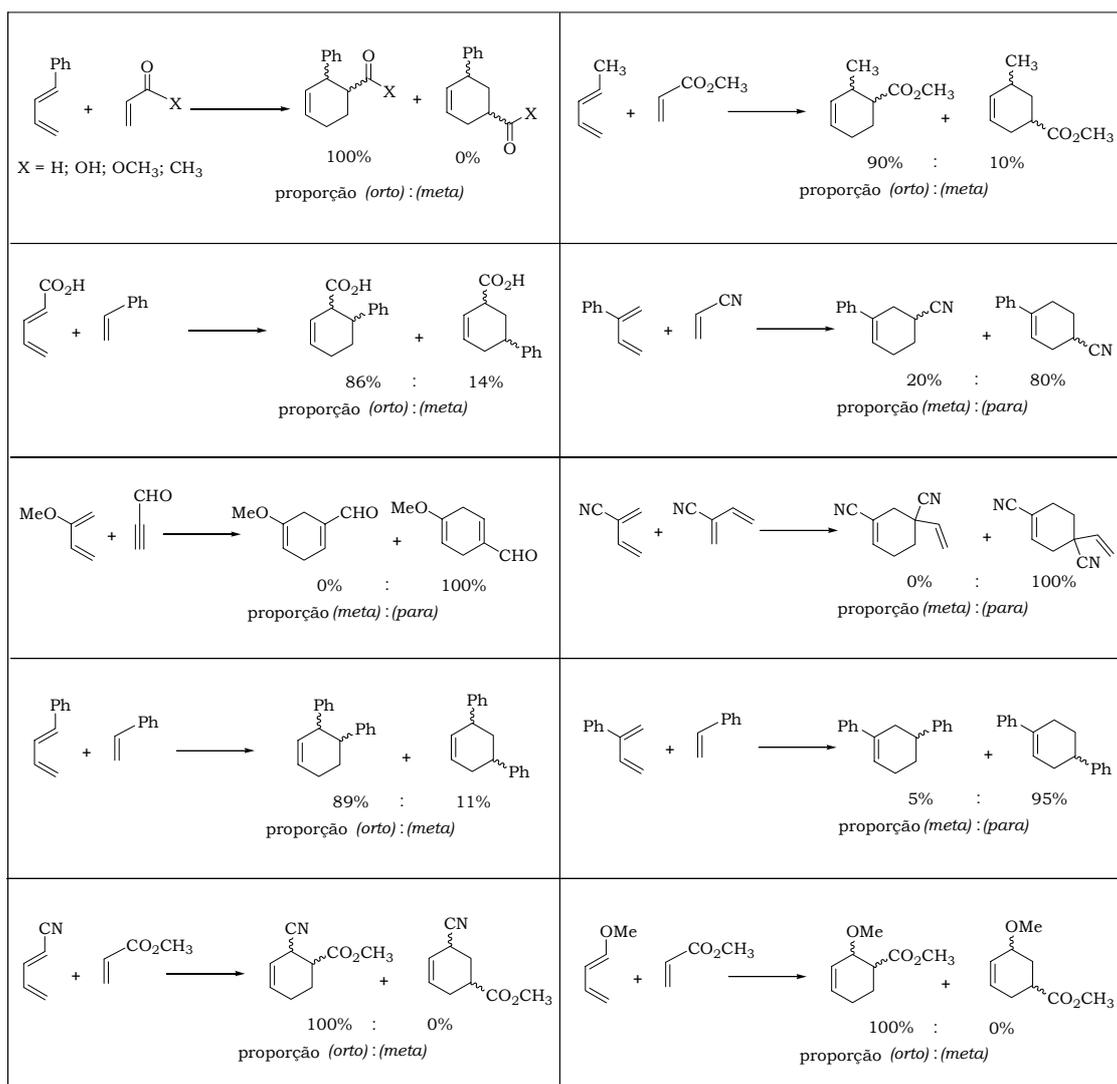


Figura 26: Exemplos de Reações de Diels–Alder Regioeletivas.^{46,47}

Um exemplo dos valores dos coeficientes de orbitais HOMO_{dieno}–LUMO_{dienófilo}, pode ser visto na figura 27. Também são mostradas as superfícies dos orbitais de fronteira indicando a regioquímica favorável.

De uma maneira geral *dienos* com grupos doadores de elétrons em C₁ (caso I – figura 25) torna o coeficiente em C₄ maior o que faz com que a regioquímica favorecida seja a de junção “orto”, já que o coeficiente maior no LUMO do *dienófilo* (substituído com grupos captadores de elétrons) se localiza em C₂. A presença de grupos captadores de elétrons em C₁ do *dieno* modifica significativamente a energia dos orbitais de fronteira, mas não faz variar significativamente os valores dos coeficientes de orbitais, de modo a não alterar as tendências de regioquímica.

Quando os grupos doadores de elétrons (GDE) se encontram em C₂ no *dieno* o maior coeficiente de HOMO deste *dieno* está localizado em C₁, favorecendo a junção em “para”.

Algumas reações menos típicas também são relatadas onde ambos (*dieno* e *dienófilo*) estão substituídos por grupos apenas *doadores* ou apenas *captadores* de elétrons.

Mesmo assim as tendências de regioseletividade (orientação *orto*–*meta* e *meta*–*para*) continuam valendo, variando apenas as velocidades com que as reações se processam.

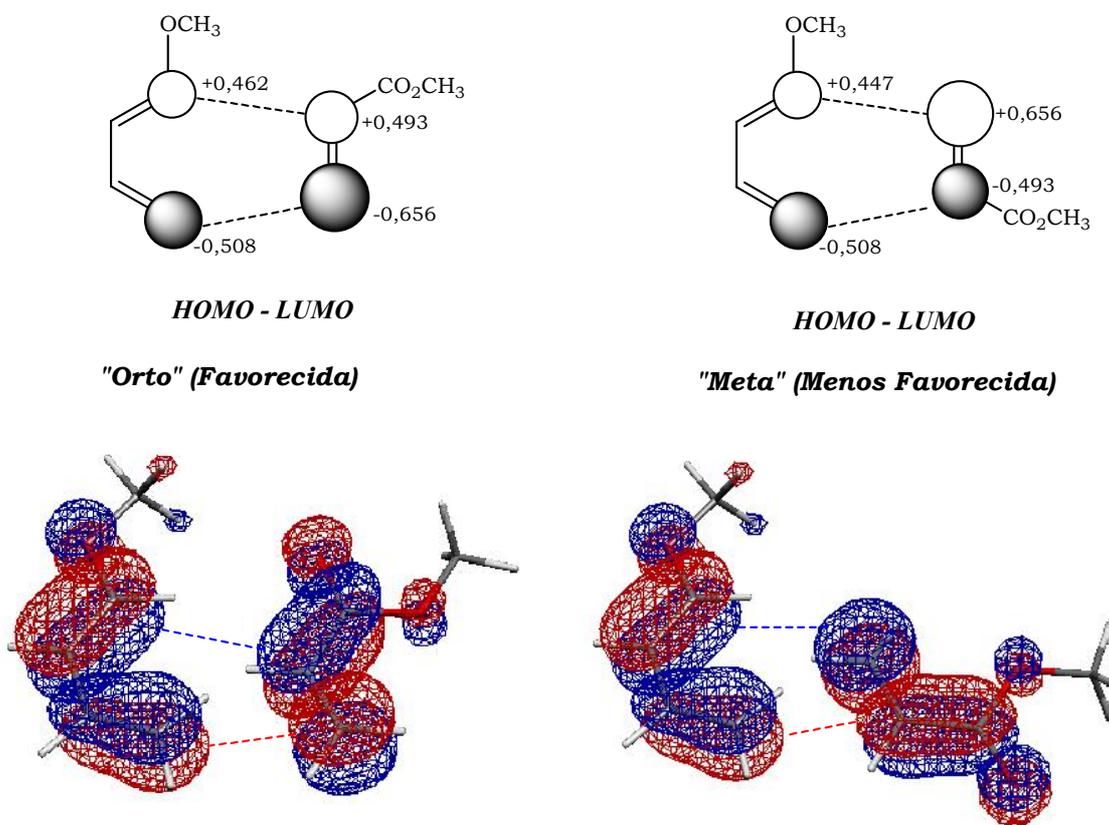


Figura 27: Coeficientes de Orbitais de Fronteira e Superfícies Moleculares destes Orbitais (método PM3).

Reatividade.

A reação de Diels–Alder pode ser favorecida quando *dienos* e *dienófilos* se encontram devidamente ativados. Esta ativação pode ocorrer quando substituintes com caráter doador de elétrons (GDE) estão ligados ao *dieno* e substituintes com caráter captor de elétrons (GCE) estão ligados ao *dienófilo*. Nesta circunstância diz-se que a reação ocorre com “*Demanda Normal de Elétrons*” e segundo a teoria de orbitais moleculares, as energias dos Orbitais de Fronteira (HOMO e LUMO) são alteradas; há um aumento da energia de HOMO do *dieno* e uma diminuição da energia de LUMO do *dienófilo*, diminuindo assim o “gap” de energia entre os orbitais das espécies envolvidas. Uma consequência direta disto é que as energias dos *Estados de Transição* também são diminuídas, favorecendo a ocorrência da reação.

Outras reações de Diels–Alder podem ser favorecidas e ocorrer com “*Demanda Inversa de Elétrons*”. Nesta circunstância o *dieno* encontra-se substituído com grupos captadores de elétrons (GCE) e o *dienófilo* com grupos doadores de elétrons (GDE); neste caso o “gap” de energia entre o LUMO_{dieno} – HOMO_{dienófilo} é menor.

Do ponto de vista das energias dos *Orbitais de Fronteira*, é possível classificar facilmente se uma reação de Diels–Alder ocorre com demanda direta ou inversa de elétrons. Basta calcular as energias dos FMO das estruturas em questão e então efetuar a

diferença entre as energias do ($\text{HOMO}_{\text{dieno}} - \text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$) e do ($\text{LUMO}_{\text{dieno}} - \text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$). A combinação de menor “gap” de energia será a mais favorecida. Será considerada com *Demanda Normal de Elétrons* aquela cujo “gap” é menor em ($\text{HOMO}_{\text{dieno}} - \text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$), e com *Demanda Inversa de Elétrons* aquela cujo “gap” é menor em ($\text{LUMO}_{\text{dieno}} - \text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$). Na situação onde os grupos substituintes do dieno e dienófilo são apenas *doadores de elétrons* ou apenas *captadores de elétrons*, a reação pode ocorrer com *Demanda Normal ou Inversa de Elétrons*.⁴⁶

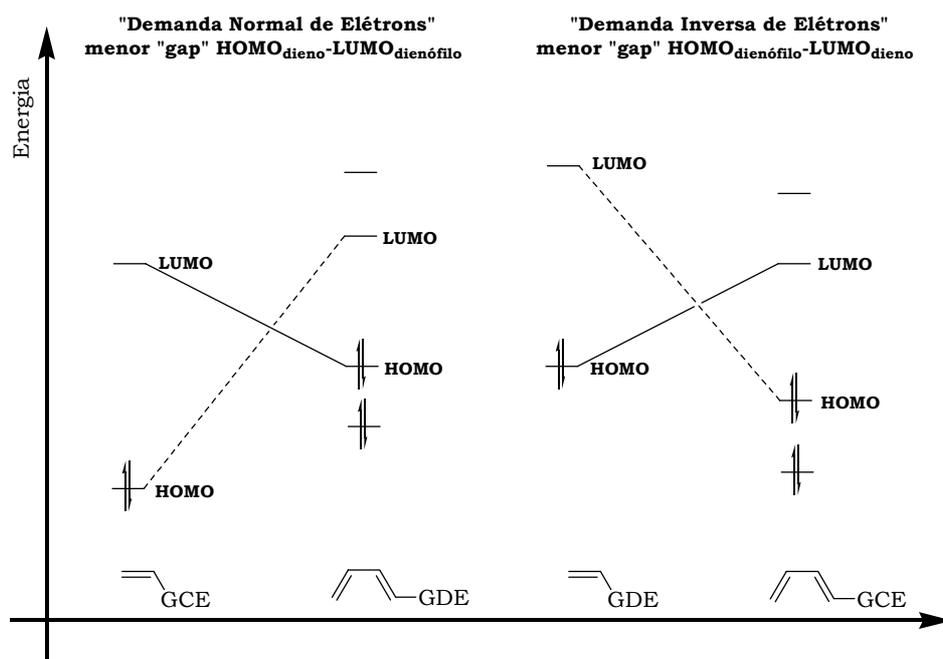
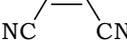
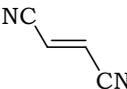
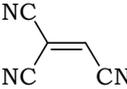
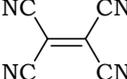


Figura 28: Demanda Eletrônica em Algumas Reações de Diels–Alder.

As energias dos Orbitais de Fronteira são extremamente úteis na previsão da reatividade nas reações de Diels–Alder. Porém, atualmente, têm sido utilizados alguns parâmetros de reatividade derivados da Teoria Funcional de Densidade (DFT),³⁴ que segundo alguns autores como Contreras e colaboradores,⁴⁸ descrevem melhor as propriedades eletrônicas dos compostos.

Estes autores utilizam como índice de reatividade as propriedades globais como o potencial químico eletrônico ($\mu \approx (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$), a dureza química ($\eta \approx E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) e a eletrofilicidade global ($\omega = \mu^2 / 2\eta$). A eletrofilicidade global (ω) pode ser entendida como sendo uma medida do quanto um *dienófilo* está propenso a adquirir uma carga adicional (aproximação do sistema doador π), durante a formação do estado de transição. Um bom dienófilo é então caracterizado por um alto valor de ω , e consequentemente um alto valor de μ (em módulo) e baixo valor de η . Na *tabela 8* são mostrados alguns exemplos destes valores.

Tabela 8: Propriedades Globais de Alguns Compostos que realizam Reação de Diels–Alder

Compostos	HOMO(a.u)	LUMO(a.u)	μ (a.u)	η (a.u)	ω (eV)
	-0,2667	-0,0188	-0,1239	0,2885	0,73
	-0,2115	-0,0099	-0,1107	0,2016	0,83
	-0,2892	-0,0563	-0,1728	0,2329	1,74
	-0,3112	-0,1037	-0,2074	0,2075	2,82
	-0,3056	-0,1101	-0,2078	0,1956	3,01
	-0,3068	-0,1126	-0,2097	0,1942	3,08
	-0,3231	-0,1497	-0,2364	0,1734	4,38
	-0,3351	-0,1823	-0,2587	0,1528	5,96

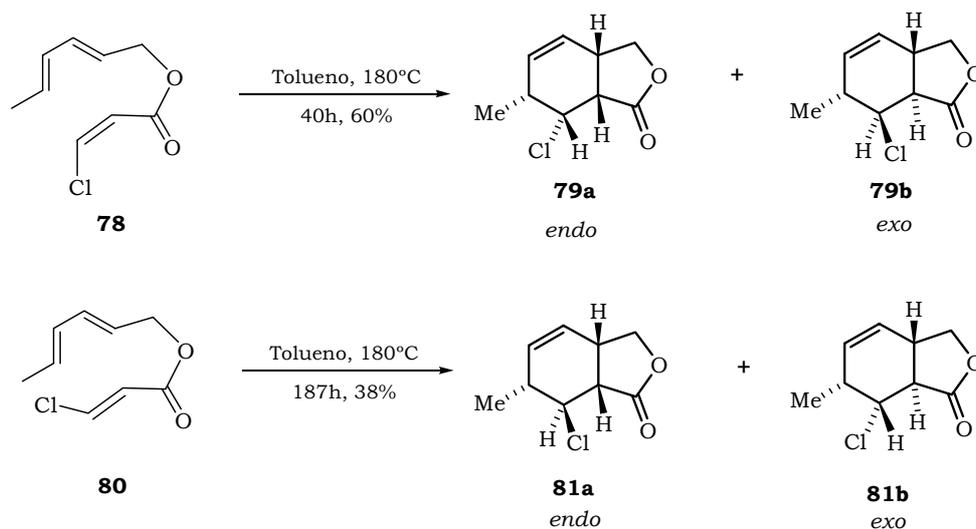
a.u = unidades atômicas; *eV* = elétrons–Volt.

Estes parâmetros, apesar de deduzidos de uma teoria baseada na densidade eletrônica, ainda consideram apenas os efeitos eletrônicos locais, e não são “capazes” de levar em conta os efeitos espaciais, muito importantes em se tratando das reações de Diels–Alder. Uma maneira de contornar estas “falhas” obtidas nas previsões de reatividade (tanto pelo “gap” de energia (HOMO–LUMO) quanto pelos parâmetros ω , μ e η), é localizar e calcular as energias dos *Estados de Transição* dos compostos envolvidos. Neste sentido, a reação de Diels–Alder é um excelente modelo de cálculo, dado o caráter geralmente concertado da reação.

Atualmente, inúmeros trabalhos vêm sendo publicados na literatura⁴⁹ descrevendo bem a reatividade relativa entre espécies envolvidas nas reações de Diels–Alder, além de aspectos como regioseletividade e estereoseletividade. Os exemplos a seguir foram extraídos do trabalho Cayzer e colaboradores.⁵⁰ Neste caso, foram escolhidas duas reações de Diels–Alder Intramoleculares, cujas proporções *endo:exo* dos adutos formados variam drasticamente e foram descritas pelos cálculos teóricos realizados. Os exemplos aqui destacados fazem parte de um conjunto de muitos outros, conforme pode ser verificado na literatura citada.⁵⁰

Neste trabalho foram realizados vários cálculos de localização dos estados de transição (TS) e de otimização dos respectivos materiais de partida. Juntamente com os cálculos foram realizados os experimentos reacionais com o objetivo de confrontar os resultados. Foram calculadas as energias de ativação para cada isômero (*endo* e *exo*) e os seus valores foram comparados (distribuição de Boltzmann) para que se determinasse a proporção teórica entre os produtos.

No *esquema 15*, são apresentadas duas das reações estudadas⁵⁰ (compostos **78** e **80**) onde foram obtidos os adutos **79a/79b** e **81a/81b**.



Esquema 15: Reações de Diels–Alder Intramoleculares.

Na tabela 9 estão resumidos os resultados teóricos e experimentais e na figura 29 são apresentadas as estruturas dos estados de transição que foram localizados.

Tabela 9: Resultados Experimentais e Teóricos Obtidos para as Reações do Esquema 15.

Material de Partida	T °C	Tempo (h)	Produtos <i>Endo:Exo</i> (experimental)	Produtos <i>Endo:Exo</i> (teórica)	E _{cinética} <i>Endo:Exo</i> (kcal/mol)(teórica)
78	180	40	18:82	10:90	38,38 : 36,35
80	180	187	72:28	85:15	39,67 : 41,25

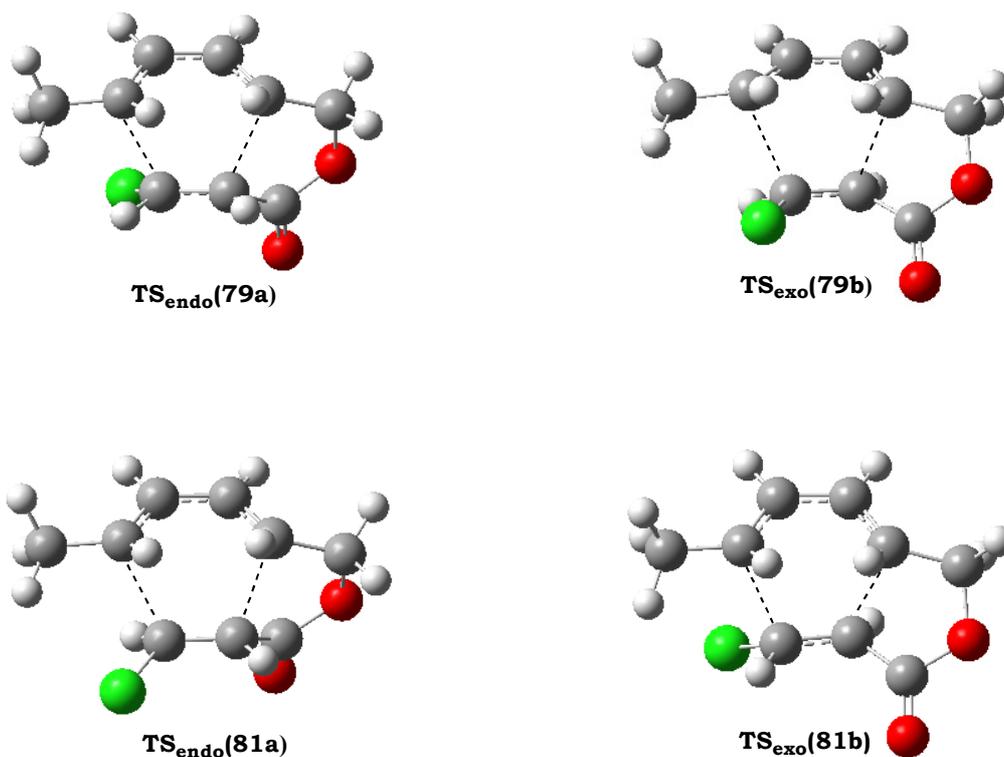


Figura 29: Estados de Transição Localizados com o Modelo B3LYP/6–31+G(d).

Nas figuras 30 e 31 podem ser visualizadas as curvas de reação para os compostos 78 e 80, contendo um esboço de cada espécie envolvida no processo reacional, bem como as energias relativas entre os materiais de partida e os estados de transição.

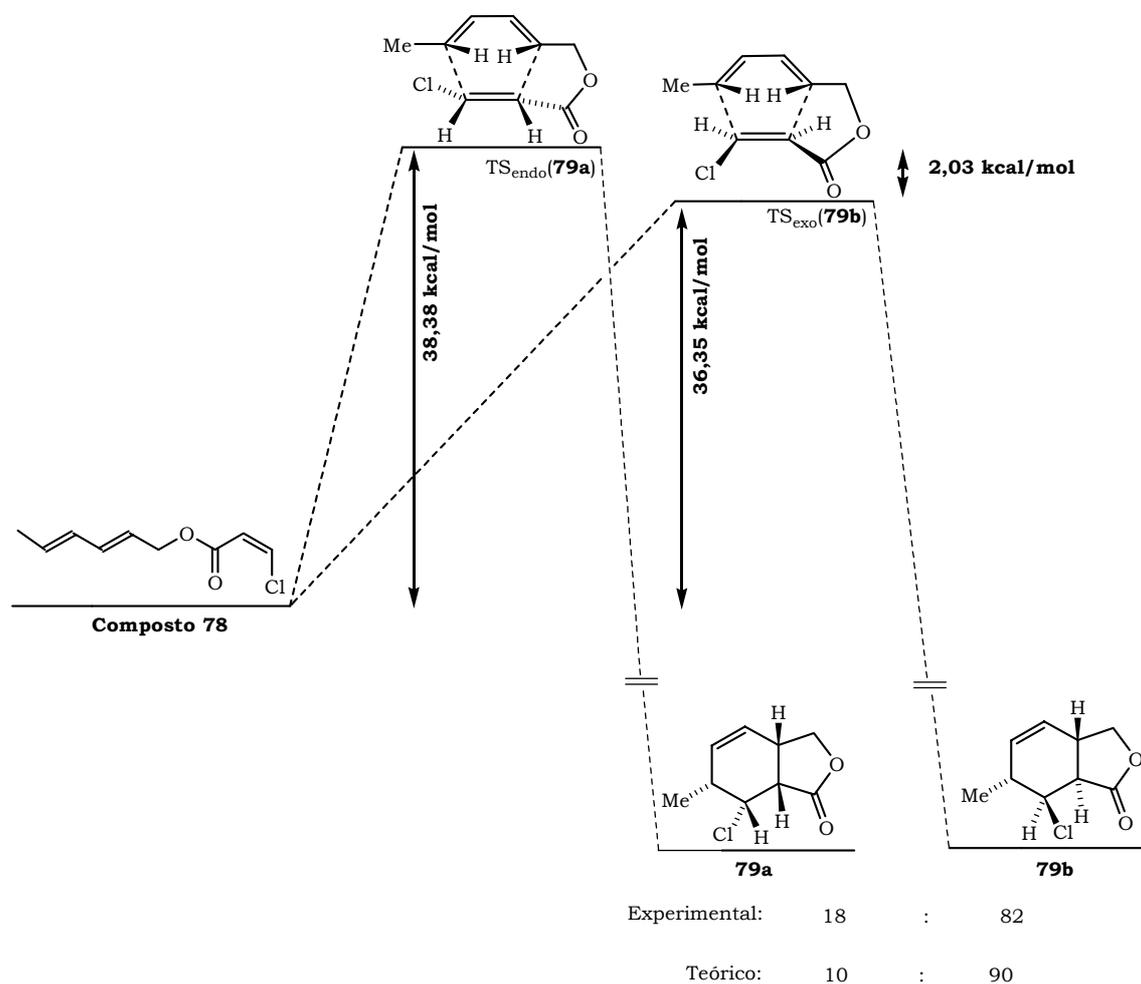


Figura 30: Curvas de Reação para o Composto 78.

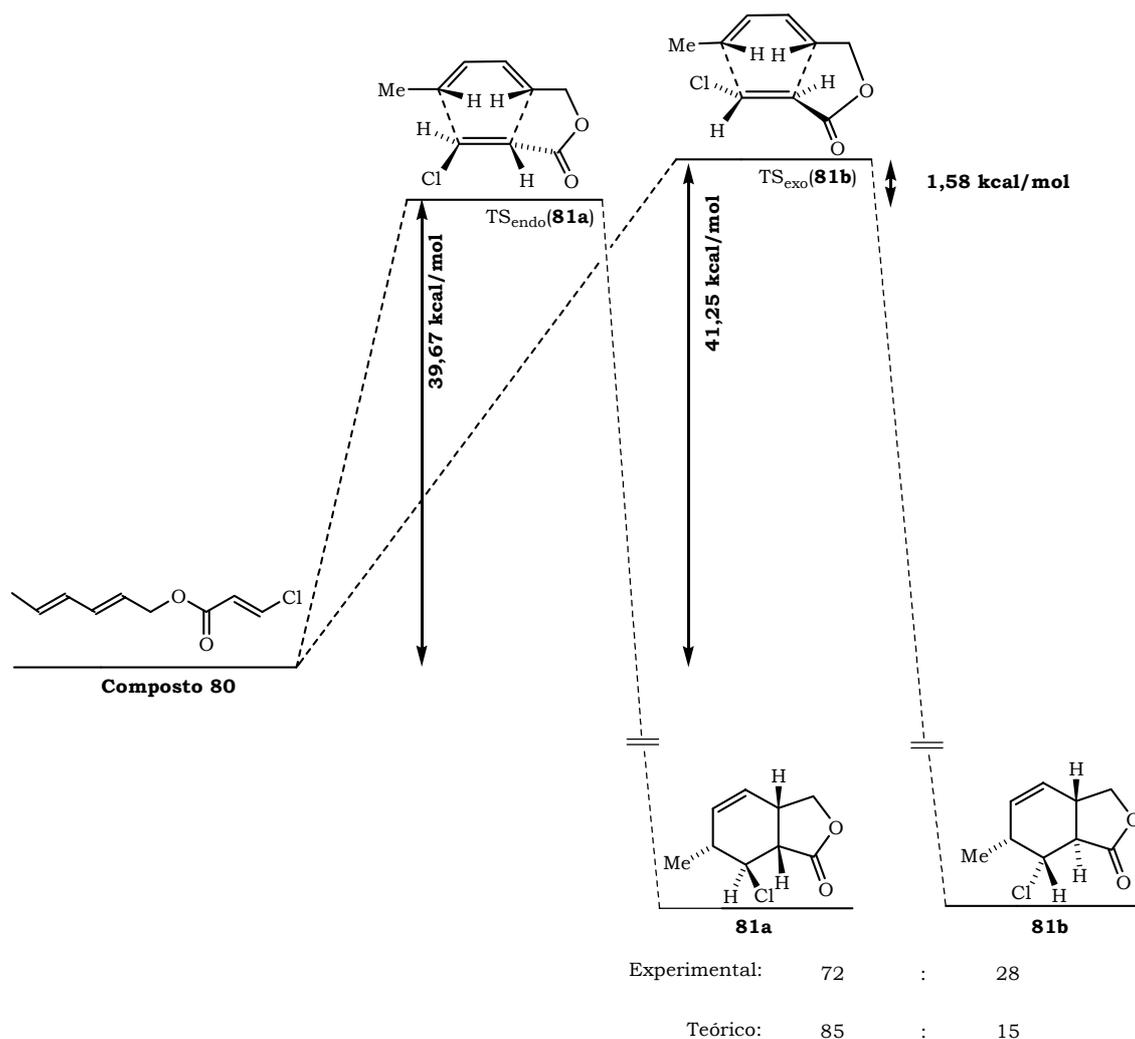


Figura 31: Curvas de Reação Para o Composto 80.

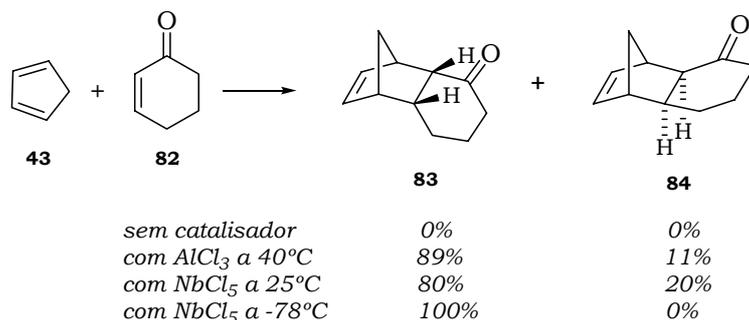
Fundamentalmente pode-se destacar o fato de que os cálculos descreveram com eficiência as proporções entre os produtos obtidos. Cabe reforçar a inversão das proporções dos adutos *endo:exo* pela simples mudança da estereoquímica do Cl nos materiais de partida, que foi descrita pelos cálculos teóricos.

Catálise por Ácidos de Lewis.

Até o início dos anos 60 (1960) acreditava-se que alguns catalisadores (como ácidos de Lewis) poderiam influenciar muito pouco a velocidade da reação de Diels-Alder. Porém, com a publicação dos trabalhos de Yates e Eaton,⁵¹ vários outros pesquisadores passaram a utilizar ácidos de Lewis em reações de Diels-Alder. Atualmente, é bastante reconhecido o papel de catalisadores em reações de Diels-Alder.

Basicamente o ácido de Lewis se complexa mais fortemente com grupos como carbonila (CO), nitrila (CN), dentre outros, geralmente ligados ao dienófilo. Nesta circunstância, o dienófilo se torna extremamente reativo, pois é diminuída significativamente a energia do orbital LUMO. A reação entre o ciclopentadieno (43) e a ciclo-hexenona (82) constitui um exemplo interessante da ação de ácidos de Lewis. Esta reação quando realizada em condições térmicas (apenas com aquecimento) não evolui

para a formação de nenhum dos adutos (*endo* e *exo*) esperados. Quando realizada sob catalise, a reação pode até ser 100% estereoseletiva (esquema 16).⁵²



Esquema 16: Ação de Ácidos de Lewis em Reações de Diels–Alder.^{52,53}

Na figura 32 é apresentado um exemplo de Orbitais de Fronteira e de suas energias relativas com e sem AlCl₃. Nota-se uma redução significativa do “gap” de energia HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo} quando a reação está sob a ação deste ácido de Lewis.⁵⁴

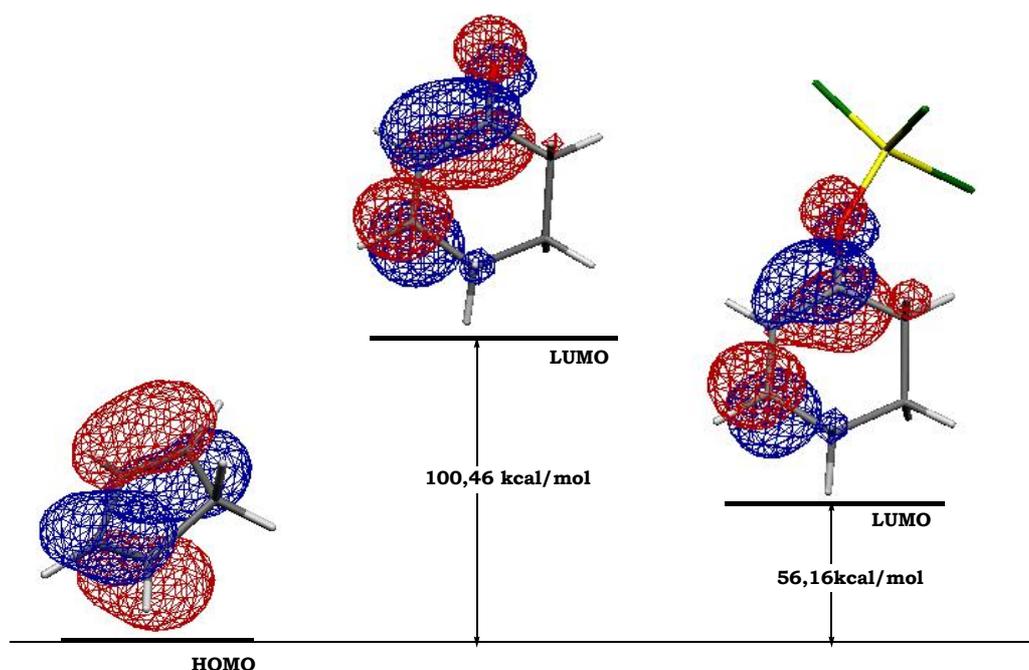
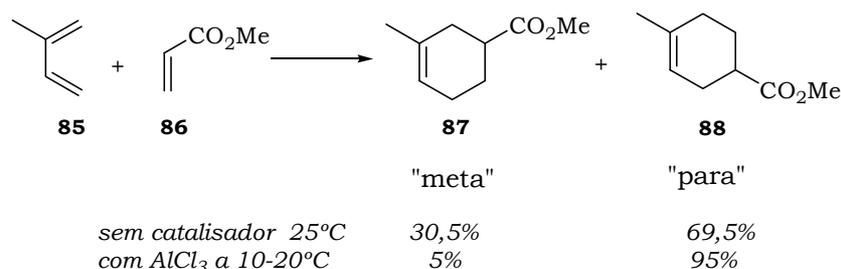


Figura 32: “Gap” de Energia entre HOMO de 43 e LUMO de 76 (com e sem catalise) – B3LYP/6–311++G(d,p).

Além de favorecer as reações e induzir estereoseletividade, os ácidos de Lewis (AlCl₃, BF₃, TiCl₄, NbCl₅...) podem induzir também a regioseletividade nas reações de Diels–Alder. Um dos trabalhos pioneiros sobre regioseletividade induzida por ácidos de Lewis foi realizado por Inukai e Kojima⁵⁵ e serve como um bom exemplo. A reação entre o isopreno (85) e o acrilato de metila (86) fornece os dois regioisômeros 87 e 88. Sem a ação de AlCl₃, a reação além de lenta (41 dias), são obtidas proporções relativamente próximas entre os regioisômeros, e um rendimento de 32%. Na presença do AlCl₃, a reação se processa em 3 horas dando uma regioseletividade superior e um rendimento melhor (50%).



Esquema 17: Efeitos dos Ácidos de Lewis na Regioselectividade.

Alguns outros catalisadores (complexos metálicos e compostos de boro) podem induzir até enantioselectividade nas reações de Diels–Alder, porém este é um assunto que não será detalhado neste texto, e que poderá ser bem visto em alguns trabalhos da literatura.⁵⁶

Para concluir esta discussão sobre a reação de Diels–Alder serão apresentadas algumas idéias sobre a “*Influência da Pressão nas Reações de Diels–Alder*” (geralmente ausente nos principais textos que falam sobre a reação de Diels–Alder), e por fim, serão apresentadas algumas sínteses notáveis.

Influência da Pressão nas Reações de Diels–Alder.

As reações de Diels–Alder realizadas sob altas pressões são a primeira vista um pouco inviáveis, dada a necessidade de pressões relativamente altas (1–20kbar).^v No entanto, é possível atingir estes valores utilizando reatores específicos (cilindros com pistões) que atualmente nem são de tão difícil acesso.^{36e}

As vantagens em se utilizar altas pressões para promover as reações de Diels–Alder são muitas. Frequentemente são encontrados vários problemas de caráter experimental ao se realizar uma reação desta natureza, e talvez, o principal deles seja a degradação dos materiais de partida por serem termo–sensíveis, ou sensíveis a ácidos de Lewis.

Neste sentido, as reações realizadas sob alta pressão, oferecem uma grande vantagem pois tendem a favorecer um número bem menor de reações laterais e a favorecer bastante as cicloadições. A razão pela qual a reação de Diels–Alder é favorecida por altas pressões é relativamente simples, porém quase nunca citada nos textos de química orgânica.

A reação de Diels–Alder apresenta um volume molar de ativação (ΔV^\ddagger) negativo, o que quer dizer que as moléculas no estado de transição ocupam um volume menor que nos reagentes.⁵⁷ Nas reações intermoleculares esta “contração de volume” é bem mais pronunciada que nas intramoleculares e pode oscilar de -10 à $-45 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$.

A dependência da constante de velocidades (k) destas reações com a pressão é dada pela equação 6.

$$\left(\frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_T = - \frac{\Delta V^\ddagger}{RT} \quad (\text{Equação 6})$$

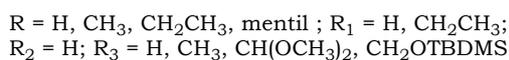
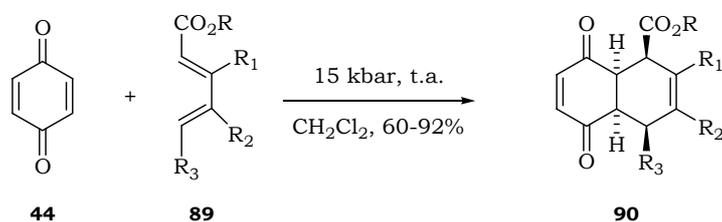
^v Estes valores em uma unidade mais familiar (atm) parecem ainda mais assustadores. A pressão de 1kbar equivale a 986,9 atm, o que quer dizer que estas reações são realizadas sob pressões entre mais ou menos 1.000 e 20.000 atm.

Logo, se ΔV^\ddagger é negativo, a velocidade da reação tende a aumentar quanto maior for a pressão aplicada. As conseqüências disso é que não somente a velocidade de formação dos produtos é aumentada, mas também podem ser modificadas as razões entre alguns isômeros (regioseletividade e estereoseletividade). Uma outra vantagem é que o equilíbrio destas reações geralmente é deslocado, visto que o volume molar de reação também é negativo (ΔV). Desta maneira, o aumento da pressão provoca o aumento da constante de equilíbrio favorecendo a formação dos produtos (equação 7).

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial P}\right)_T = -\frac{\Delta V}{RT} \quad (\text{Equação 6})$$

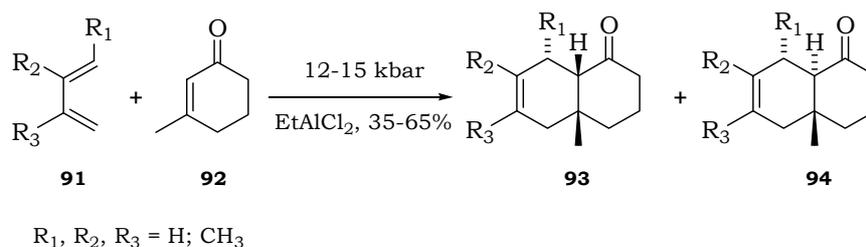
Há muitos exemplos interessantes, onde algumas reações de Diels–Alder que não ocorrem em condições térmicas, ocorrem sob pressão. Também de algumas reações que ocorrem em condições térmicas muito drásticas, e que acabam ocorrendo em temperaturas relativamente baixas sob pressão. De uma maneira geral, as reações sob altas pressões também podem ser associadas com as condições em que estas reações são comumente realizadas (uso de temperaturas superiores à ambiente e também de ácidos de Lewis), porém, com a vantagem de serem bem mais favorecidas e de requererem condições bem mais suaves.

As reações relatadas por Dauben e Baker⁵⁸ servem como exemplos interessantes onde o dienos como **89**, que são pouco reativos a temperatura ambiente e que polimerizam em altas temperaturas, reagem bem formando adutos como **90**, quando a reação é realizada sob pressão de 15 kbar.



Esquema 18: Exemplo de Reação de Diels–Alder sob Alta Pressão.

Um outro exemplo de grande expressão é a reação entre dienos do tipo **91** e a 3-metil-ciclo-hexenona (**92**), que não ocorre em nenhuma das condições usuais (sob catálise de ácidos de Lewis e em temperaturas acima da ambiente), mas sob pressão e catálise de EtAlCl₂, ela ocorre fornecendo adutos como **93** e **94**, que são intermediários de alguns produtos naturais.⁵⁹



Esquema 19: Exemplo de Reação de Diels–Alder sob Alta Pressão e Catalise.

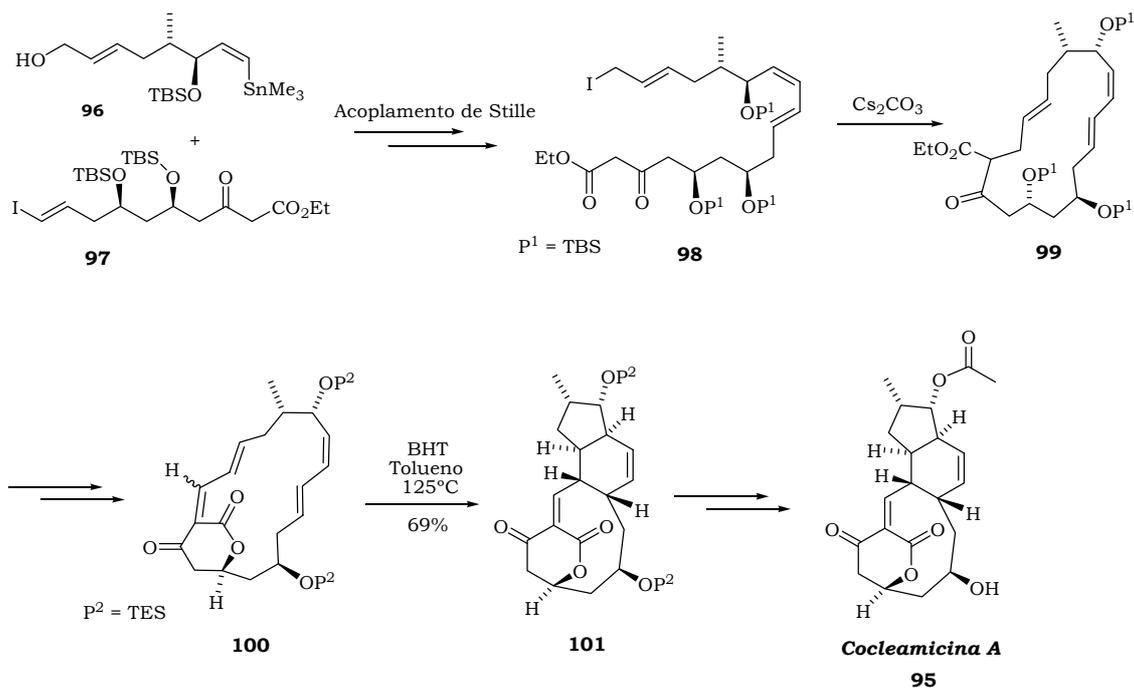
Atualmente, o número de trabalhos encontrados na literatura que envolve reações de Diels–Alder sob altas pressões, é realmente elevado. Uma excelente revisão foi realizada por Fringueli e outros autores.^{36e}

Sínteses Envolvendo Reações de Diels–Alder.

Conforme foi dito logo no início desta seção, não se pretendia realizar uma revisão completa sobre o assunto “Reação de Diels–Alder”, mas apenas abordar os principais aspectos desta reação, em especial os que seriam de interesse para este trabalho. Não foram abordadas algumas versões importantes da Reação de Diels–Alder, como as reações *Intramoleculares*, as reações do tipo *Hetero Diels–Alder*, e as reações de *Retro Diels–Alder*. Sendo assim, foram selecionados nesta última seção sobre o assunto, alguns exemplos que destaquem a aplicabilidade da reação de Diels–Alder como um todo, e também destas versões não abordadas ao longo deste texto. Os exemplos selecionados são aleatórios e tirados de algumas revisões sobre o assunto.

O primeiro exemplo selecionado é a síntese da (+)-cocleamicina A (**95**), realizada por Roush e colaboradores.⁶⁰ Esta substância apresenta atividades biológicas significativas como antimicrobial e citotóxica (contra células leucêmicas).

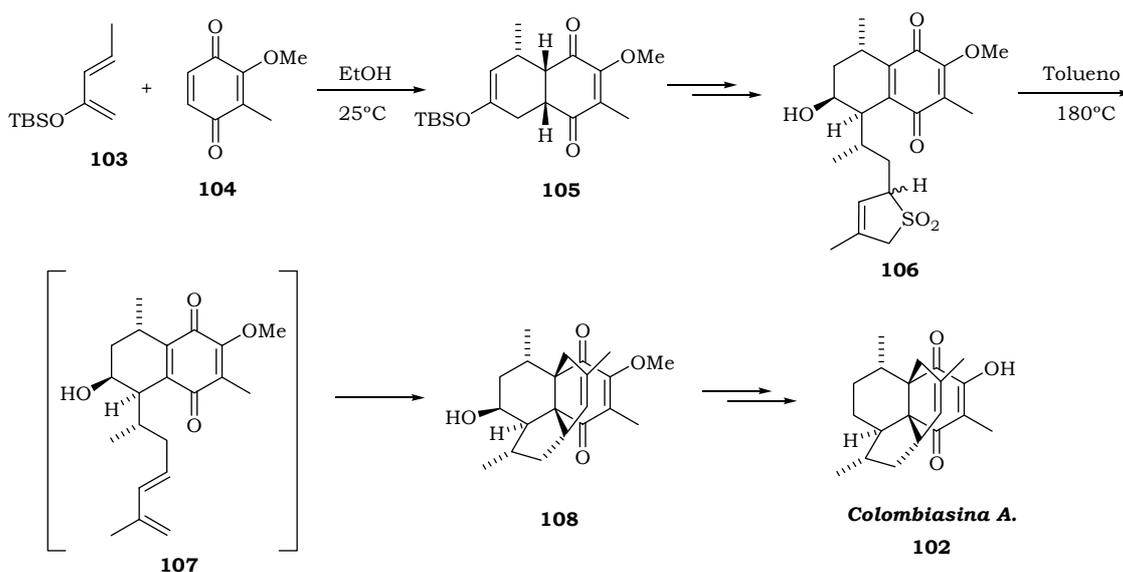
Como a síntese é relativamente longa, serão destacadas as etapas mais importantes. Partindo dos intermediários **96** e **97** os autores realizam algumas transformações, dentre elas uma reação de acoplamento de Stille, e em seguida uma ciclização com Cs₂CO₃, originando **99**. Após algumas transformações o intermediário **99** foi convertido em **100**, já devidamente funcionalizado para realizar a reação de Diels–Alder intramolecular e originar de maneira eficiente o policiclo **101**. A partir do intermediário **101** obteve-se em mais algumas etapas o produto natural **95**.



Esquema 20: Síntese da Cocleamicina A.

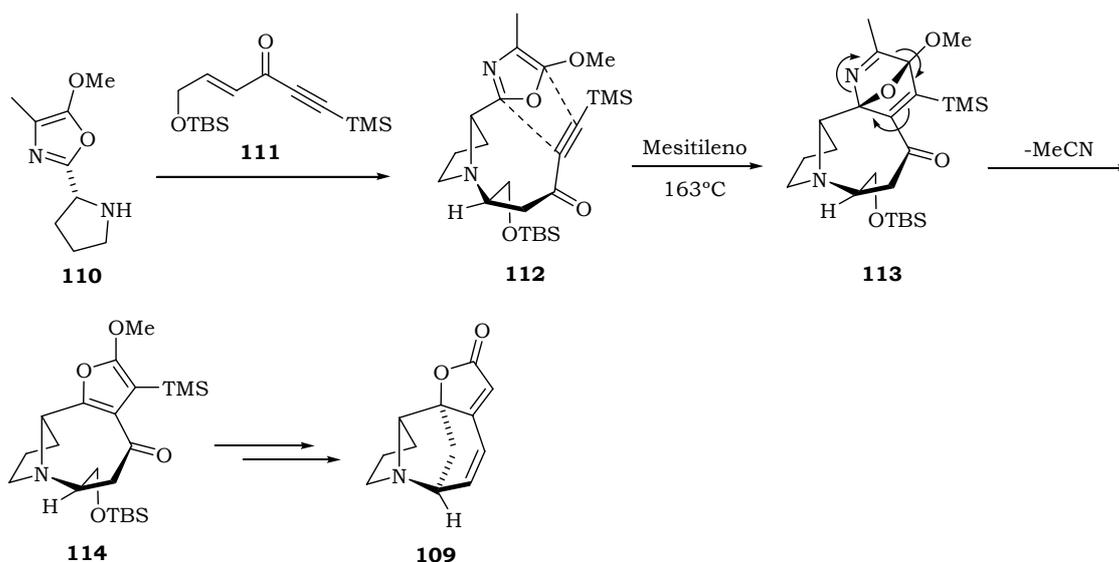
Não poderíamos deixar de destacar ao menos um dos trabalhos de Nicolaou,^{36c} que frequentemente utiliza a reação de Diels-Alder em suas sínteses. Das várias substâncias naturais já preparadas pelo seu grupo, pode-se destacar a síntese da (±)-colombiasina A (**102**). Este diterpeno tem se mostrado uma droga bastante eficiente no combate a colônias de *Microbacterium tuberculosis* H37Rv.⁶¹

A síntese foi realizada em poucas etapas, dentre as quais, duas envolviam a reação de Diels-Alder. Logo na primeira etapa foi utilizada uma reação de Diels-Alder entre o dieno **103** e a quinona **104**, que forneceu exclusivamente o aduto *endo* **105**. Após algumas transformações o composto **105** foi convertido em **106**, que no mesmo meio reacional sofreu uma eliminação queletrópica, seguida de uma Diels-Alder intramolecular. O composto **108** foi depois convertido no produto natural **102**.



Esquema 21: Síntese da Colombiasina A.

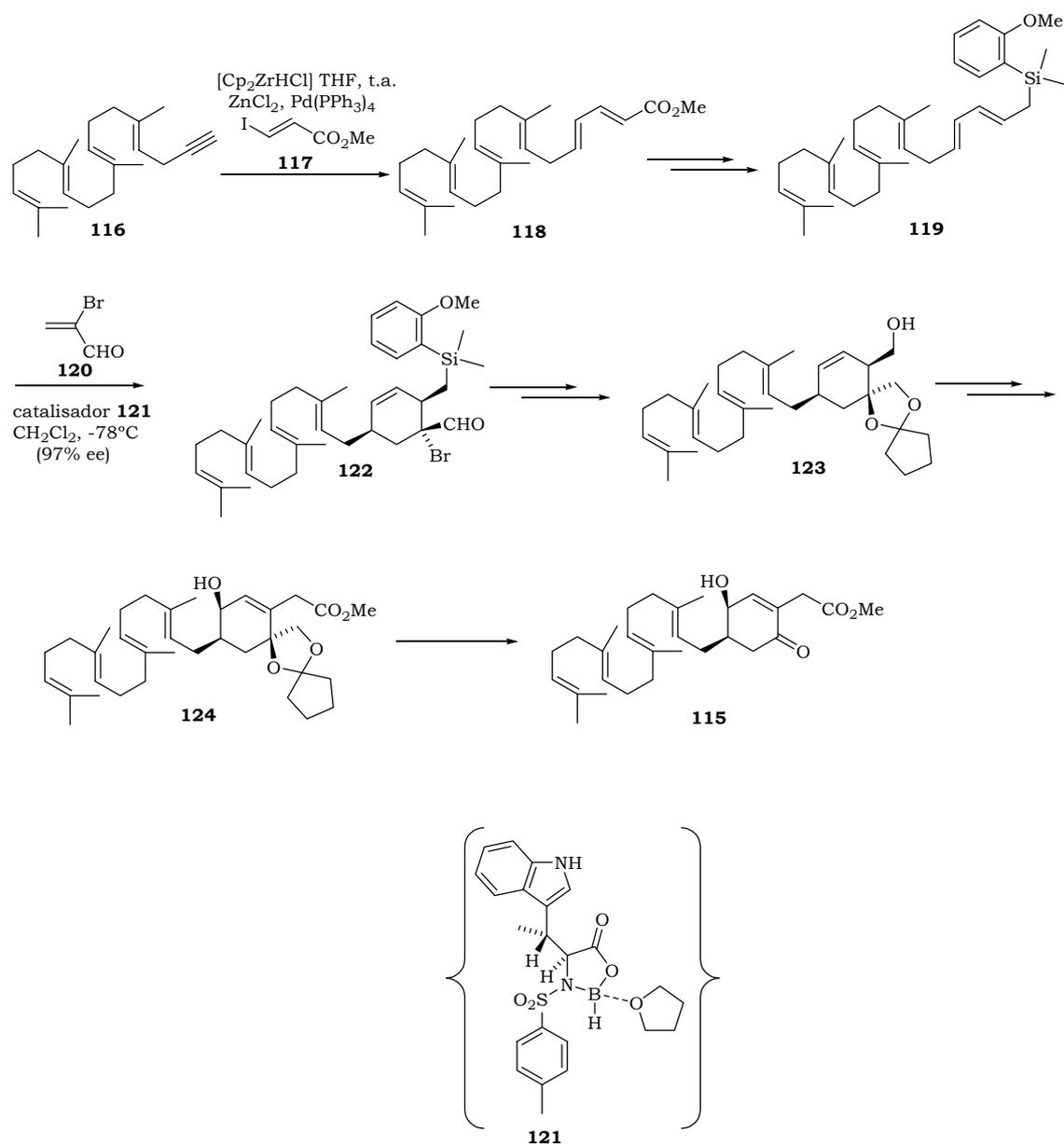
O terceiro exemplo selecionado envolve uma reação do tipo hetero Diels–Alder e uma Retro Diels–Alder. Na síntese da (-)-norsericurinina (**109**) Jacobi e colaboradores⁶² realizam inicialmente uma adição de Michael do composto **110** em **111**, o que forneceu **112**. Em seguida, o composto **112** sofreu uma reação do tipo hetero Diels–Alder originando **113**, que no mesmo meio sofreu uma retro Diels–Alder originando **114**. O composto **114** após algumas transformações deu origem ao produto natural **109** que tem apresentado algumas atividades relacionadas ao sistema nervoso central; dentre estas atividades destaca-se a inibição da acetilcolinesterase.⁶²



Esquema 22: Síntese da (-)-Norsericurinina.

Um último exemplo selecionado é o da síntese da eunicenona (**115**) realizada por Corey e colaboradores.⁶³ Este produto natural atua como inibidor de algumas glicoproteínas e tem sido testado no combate a doenças cardiovasculares.⁶³

Nesta síntese os autores utilizaram um catalisador quiral na reação de Diels–Alder (derivado de boro) para preparar de maneira enantioseletiva o produto natural **115** (esquema 23). Inicialmente o geranyl-geranylacetileno (**116**) sofreu uma reação de acoplamento com o composto **117**. Em seguida o produto **118** foi convertido em **119** após algumas transformações. O composto **119** foi submetido à reação de Diels–Alder com a 2-bromoacroleína (**120**) na presença do catalisador **121**, o que forneceu o aduto **122** com 97% de excesso enantiomérico e na proporção 98:2 dos adutos *endo/exo*, respectivamente. Após algumas etapas, o composto **122** foi convertido em **123** e depois em **124**. O intermediário **124** foi desprotegido fornecendo o produto natural **115** (com 98,5% de pureza enantiomérica).



Esquema 23: Síntese da Eunicenona.

É preciso encerrar por aqui esta seção sobre a reação de Diels–Alder para não tornar este texto por demais cansativo. De fato, muitos aspectos da reação de Diels–Alder não foram abordados, e desta maneira, é preciso reafirmar o caráter ilustrativo desta seção da tese.

Pode-se concluir que a reação de Diels–Alder agrega características muito especiais, e, portanto, é impossível realizar uma revisão ampla sobre o assunto que ocupe tão poucas páginas.

Objetivos - Parte A

2 – Objetivos

Esta parte do trabalho teve como objetivo principal desenvolver algumas metodologias sintéticas que possibilitassem a preparação do 1,4-metano[10]anuleno (**41**), uma estrutura hipotética e com diversas peculiaridades estruturais, cuja síntese ainda não foi descrita na literatura. A idéia central era produzir **41**, para então estudar suas propriedades químicas e físicas, e, fundamentalmente, avaliar a existência de estabilização aromática neste composto.

Do ponto de vista sintético, o anuleno **41** é constituído de um sistema carbônico do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**) contendo várias insaturações.

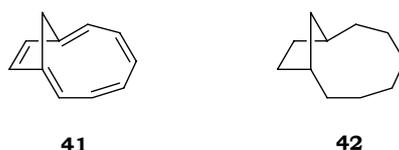


Figura 33: Sistemas Bicíclicos.

Estes sistemas carbônicos possuem várias semelhanças com alguns produtos naturais que possuem heteroátomos nas pontes, como o goiazensolido (**125**) e outros furanoelíngolidos.⁶⁴ Há ainda na literatura alguns trabalhos que envolvem intermediários do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**) na síntese de outros produtos naturais como o Taxol[®] e seus derivados.⁶⁵

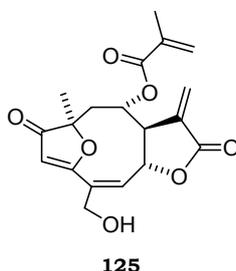


Figura 34: Estrutura do Goiazensolido.

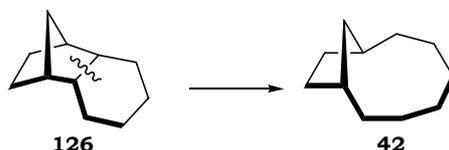
Desta maneira, as metodologias desenvolvidas para a síntese de sistemas como **42**, poderiam conduzir à síntese do anuleno desejado **41**, e servir como modelo para a preparação de produtos mais complexos, inclusive aqueles que contenham alguns heteroátomos.

Independentemente dos estudos de caráter sintético, tínhamos também como objetivo avaliar a existência de aromaticidade no anuleno **41** do ponto de vista teórico, utilizando alguns dos métodos descritos na seção 1.2 (Aromaticidade).

Plano de Pesquisa – Parte A

3 – Plano de Pesquisa

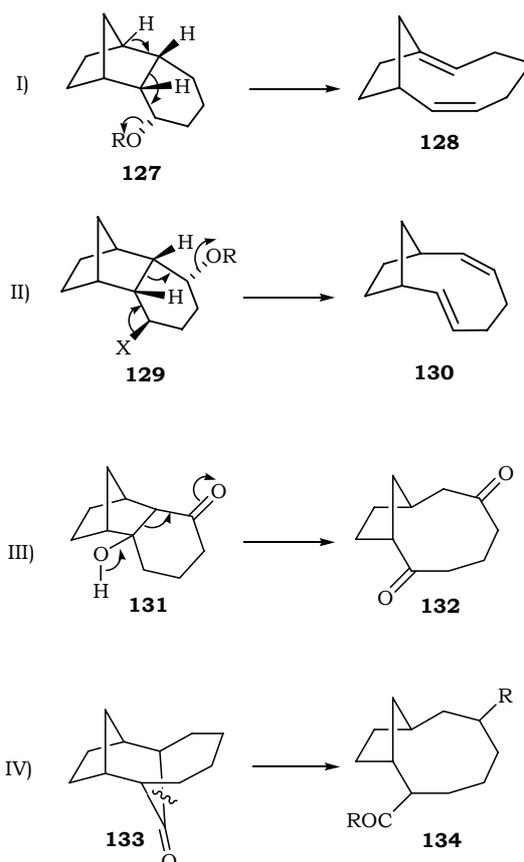
Do ponto de vista sintético, o sistema do tipo biciclo[6.2.1]undecano (**42**) poderia ser preparado através da ruptura de uma ligação σ entre carbonos, localizada na junção dos anéis de uma estrutura como **126**.



Esquema 24: Preparação Direta de um Biciclo[6.2.1]undecano.

Clivagens deste tipo podem ser realizadas de várias maneiras, dentre as quais, escolheu-se para estudar neste trabalho:

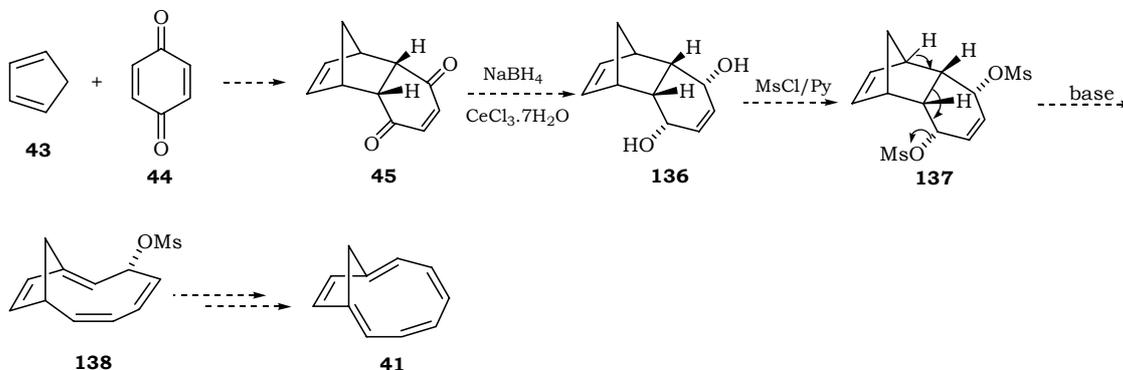
- Uma eliminação-fragmentação 1,4 em intermediários como **127** e **129**.
- Uma reação de retro-aldol em intermediários como **131**.
- Algumas transformações que possibilitassem uma reação de clivagem na posição carbonílica de compostos como **133** (esquema 25).



Esquema 25: Reações de Fragmentação.

Sendo assim, a primeira abordagem sintética sugerida neste trabalho, parte da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**43**) e a benzoquinona (**44**), o que conduz

à formação do aduto **45**. Após a redução das carbonilas de **45** e formação do mesilato **137**, seria obtido um bom intermediário para realizar os testes de *eliminação-fragmentação 1,4*. Se obtido o composto **138**, algumas outras transformações seriam necessárias para obtenção do anuleno **41**.

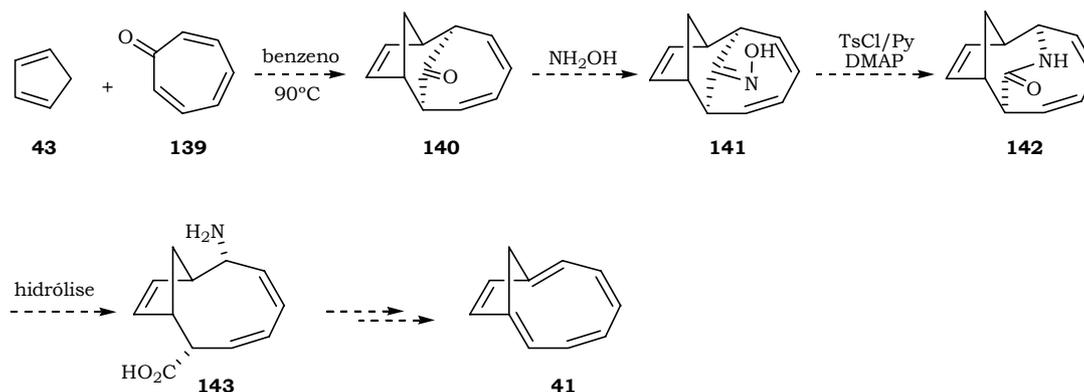


Esquema 26: Primeira Abordagem Sintética Proposta.

Outros intermediários contendo grupos acetato (OAc), halogênios, e outros substituintes, foram também sugeridos no lugar de **137**.

Com relação aos estudos de fragmentação, apresentado no item (II) do *esquema 25*, foram sugeridas algumas reações em intermediários contendo halogênios no lugar de **X** (fragmentação com Zn).

Uma outra abordagem sintética proposta neste trabalho, iniciava-se com uma cicloadição do tipo [6+4], conforme mostrado no *esquema 27*. Nesta proposta, tinha-se a vantagem de que os intermediários sintéticos (especialmente **143**) já possuíam as substituições, e as estereoquímicas das ligações dupla, adequadas para a obtenção do anuleno **41**.



Esquema 27: Segunda Abordagem Sintética Proposta.

A reação entre o ciclopentadieno (**43**) e a tropona (**139**) já era conhecida, e em condições térmicas fornece o composto **140**. Este composto, após algumas transformações, provavelmente seria transformado na lactama **142**. Uma simples reação de hidrólise em **142** daria origem ao intermediário **143**, bastante apropriado para a síntese do anuleno **41**.

Estas foram as propostas iniciais deste trabalho. Evidentemente que, com a execução das reações, muitos problemas foram surgindo e algumas modificações foram inevitáveis.

Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

Parte A

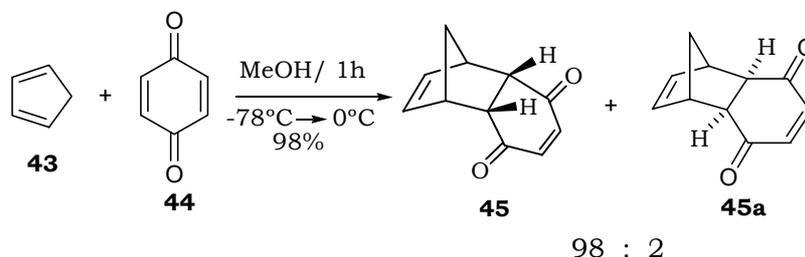
4 – Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

Nesta seção serão descritas as atividades de caráter experimental, incluindo sempre que necessário, algumas discussões sobre as etapas realizadas. Por questões de ordem esta seção será subdividida em algumas partes com o objetivo de facilitar caso o leitor queira verificar apenas uma determinada etapa. Uma nota importante é que todas as substâncias dotadas de estereoquímica foram sintetizadas de forma racêmica, e serão representadas apenas as configurações relativas dos compostos.

Conforme mostrado na seção “Plano de Pesquisa”, a primeira abordagem sintética (esquema 26) envolve na primeira etapa uma reação de Diels–Alder. Em seguida, são sugeridas algumas transformações e a obtenção de alguns intermediários importantes para a realização da fragmentação desejada. Logo depois são descritas as atividades referentes à segunda abordagem sintética (esquema 27).

Abordagem Sintética Baseada na Reação de Diels–Alder.

A reação de Diels–Alder entre o ciclopentadieno (**43**) e a benzoquinona (**44**) já está descrita em alguns trabalhos da literatura.⁶⁶ No entanto, praticamente todos estes trabalhos relatam apenas a formação do aduto *endo* **45**, afirmando que ele é obtido exclusivamente. Todas as metodologias aqui citadas,⁶⁶ foram testadas e a que forneceu o aduto **45** em melhor rendimento e maior pureza (com 2% do isômero *exo* **45a**), foi a realizada em metanol e baixa temperatura (esquema 28).^{66a}

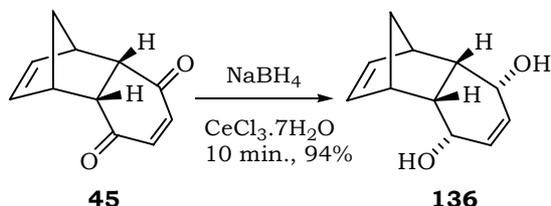


Esquema 28: Síntese do Aduto **45**.

Trabalhar com misturas ao longo de uma síntese nem sempre é confortável, pois as análises dos intermediários acabam sendo dificultadas. Neste caso, a quantidade do aduto *exo* **45a** na mistura é relativamente baixa, e por isso, resolveu-se prosseguir considerando apenas o aduto *endo* **45**. Nas etapas posteriores os intermediários foram obtidos devidamente puros (livres das “impurezas” derivadas do aduto *exo* **45a**).

Transformações Realizadas no Aduto de Diels–Alder 45.

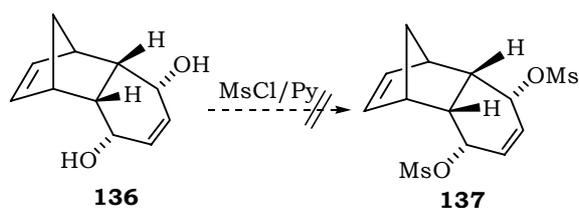
Dando continuidade, o aduto **45** foi reduzido ao diol **136** utilizando NaBH_4 na presença de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e a -25°C (rendimento de 94% após cristalização em CH_2Cl_2). Esta redução é 100% estereoseletiva, uma vez que na estrutura *cis-endo* de **45**, uma das faces (face *endo*) encontra-se impedida para a redução.

Esquema 28: Preparação do Diol **136**.

Sabe-se que o cloreto de cério é um eficiente catalisador e atua na *redução* 1,2 regioseletiva de cetonas α,β -insaturadas por NaBH_4 em metanol.^{67,68} Alguns estudos realizados por nosso grupo de pesquisa,⁶⁸ apontam também para a influência do CeCl_3 na estereoquímica dos produtos da redução de ciclopentanonas, quando o redutor utilizado é NaBH_4 . No caso da conversão de **45** em **136**, o CeCl_3 foi utilizado apenas para evitar a *redução* 1,4 de **45**, que é favorável sem o uso deste lantanídeo.⁶⁹

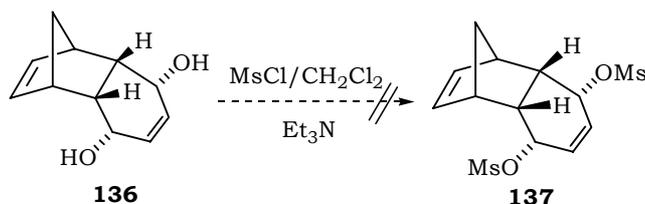
Em seguida, tentou-se realizar a conversão do diol **136** no dimesilato **137**. No entanto, esta etapa se mostrou bastante problemática produzindo misturas complexas nas várias tentativas realizadas.

A primeira condição testada foi utilizando MsCl /piridina/(com ou sem DMAP) a 0°C .⁷⁰ Após alguns minutos de reação, observou-se a formação de vários produtos reacionais, dentre os quais, nenhum parecia ser o dimesilato **137** (análise de RMN de ^1H do produto bruto).

Esquema 29: Primeira Tentativa de Preparação do Dimesilato **137**.

Houve a suspeita de que na condição realizada, poderiam ocorrer reações de substituição alílica dos grupos mesilato por íons cloreto. Havia ainda a possibilidade, de que em piridina, estivessem ocorrendo algumas reações de eliminação. Para evitar ao menos as possíveis eliminações ocorridas em piridina, resolveu-se utilizar um solvente neutro e base (Et_3N) em quantidades estequiométricas para tentar produzir **137**.⁷¹

Mesmo nesta condição não foi possível obter o dimesilato **137**; o que se observou, foi novamente a formação de uma mistura complexa.

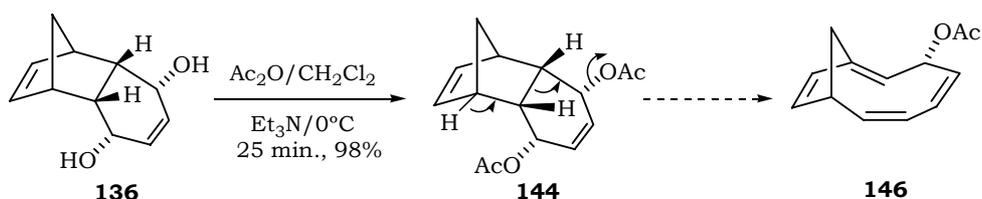


Esquema 30: Segunda Tentativa de Preparação do Dimesilato 137.

Este resultado sugere também que os íons cloreto possivelmente realizam algumas reações de substituição, especialmente de bons grupos de saída como o mesilato. Nos dois casos testados tentou-se isolar por cromatografia em coluna alguns dos produtos reacionais, porém, não se obteve êxito em nenhuma das separações.

Com o objetivo de prosseguir com a metodologia proposta inicialmente, e até certo ponto, dar suporte a algumas das hipóteses anteriores, resolveu-se sintetizar o diacetato **144**, isto porque, o grupo acetato sendo um grupo de saída menos eficiente, poderiam ser evitadas algumas das reações indesejadas.

O composto **144** foi facilmente preparado pela reação de **136** com Ac_2O em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ (rendimento de 98%).⁷²



Esquema 31: Preparação do Diacetato 144.

Esta preparação confirma a hipótese de que os derivados mesilados (*mono* e *di*) até poderiam estar se formando, no entanto, a facilidade com que ocorrem outras reações impossibilitava a obtenção do produto **137**.

O objetivo agora era testar se o diacetato **144** sofreria a *eliminação-fragmentação 1,4* na presença de bases não nucleofílicas. Havia alguns indícios de que a fragmentação desejada poderia ocorrer (*esquema 31*) primeiramente porque seriam aliviadas as tensões no anel tipo norborneno de **144**, depois as ligações dos hidrogênios das “cabeças de ponte” de **144** estavam suficientemente alinhadas (praticamente no mesmo plano) em relação às ligações que mantinham os grupos acetato ligados ao anel de seis membros (ver *figura 35*).

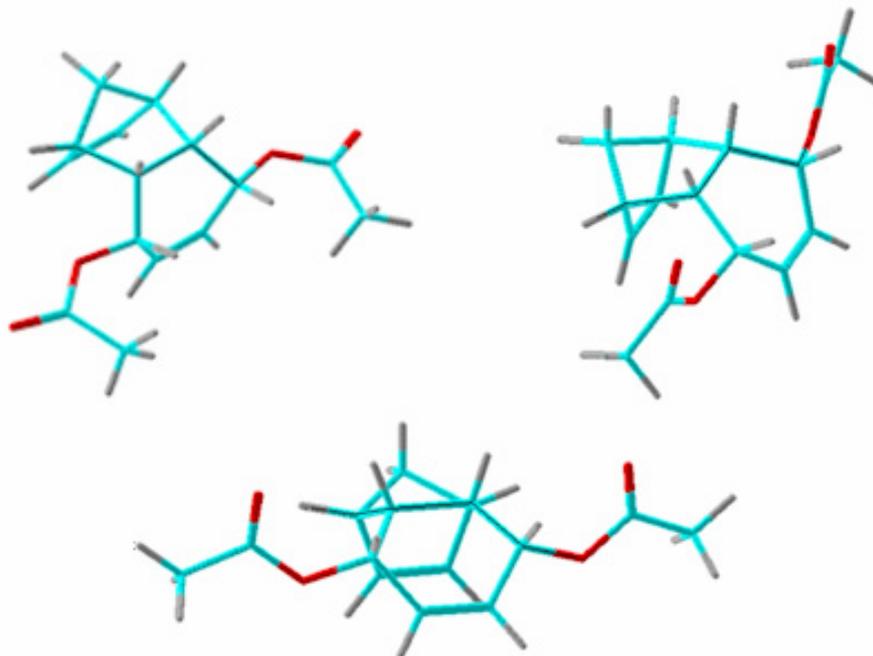
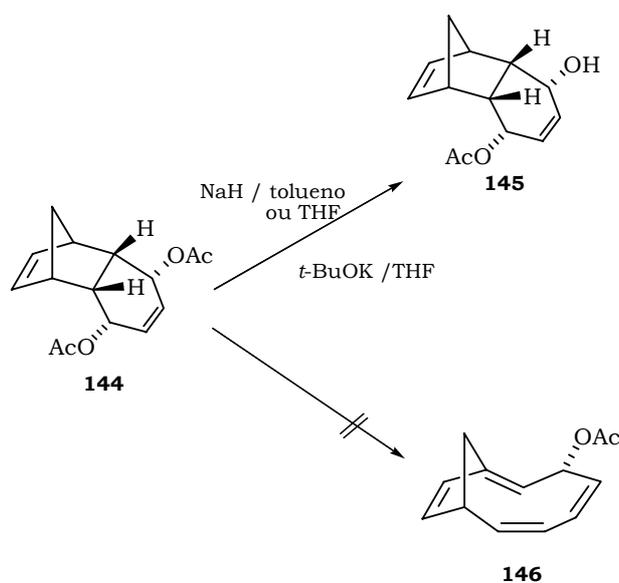


Figura 35: Projeções de uma das Conformações do Diacetato **144**.^{vi73}

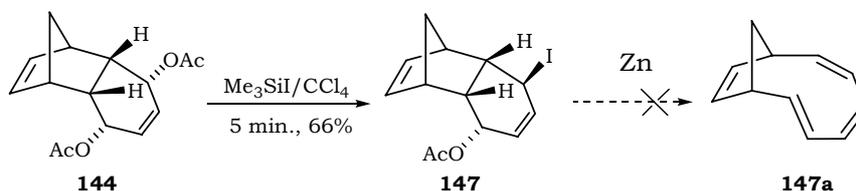
Os testes com o composto **144** foram realizados utilizando NaH em THF ou tolueno⁷⁴ e também *t*-BuOK em THF. Em todos os casos foram obtidos apenas os produtos de hidrólise parcial dos grupos acetato. Na reação com NaH a hidrólise parcial deve ser provocada pelo NaOH, presente no NaH comercial. Já na reação realizada em *t*-BuOK/THF, a hidrólise deve ocorrer pela ação de KOH presente no *t*-BuOK. Em nenhum destes casos houve a formação do produto esperado **146**.



Esquema 32: Tentativa de Eliminação-Fragmentação 1,4 no Diacetato **144**.

^{vi} Esta conformação foi obtida através de uma busca conformacional utilizando programa GMMX com interface no PCModel 7.0. O campo de força utilizado foi o MM3.

Uma alternativa direta para aproveitar o intermediário **144** e ao mesmo tempo possibilitar uma fragmentação (como no item II do esquema 25) era a substituição de um dos acetatos de **144** por um iodeto. Esta substituição deixaria o iodeto em *trans* com o acetato remanescente (esquema 33).



Esquema 33: Alternativa Inviável Por Questões de Estereoquímica.

No entanto, a dupla ligação vizinha ao grupo acetato e ao iodeto de **147**, dificulta muito a existência de uma conformação que favoreça a reação desejada, ou seja, com os grupos acetato e iodeto devidamente alinhados para a *eliminação-fragmentação 1,4* (ver figura 36). O composto **147** até foi preparado pela reação de **144** com $\text{SiMe}_3/\text{CCl}_4$ (rendimento de 66%),⁷⁵ mas de fato, a reação com Zn metálico não forneceu o produto **147**. Foi obtida uma mistura de onde não se conseguiu isolar nenhum produto devidamente puro.

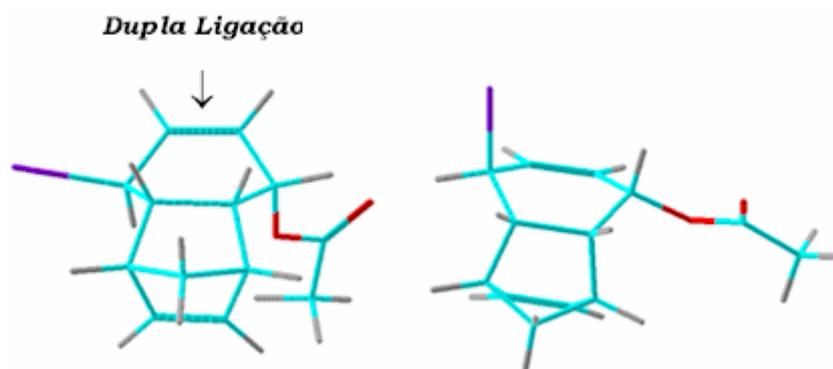
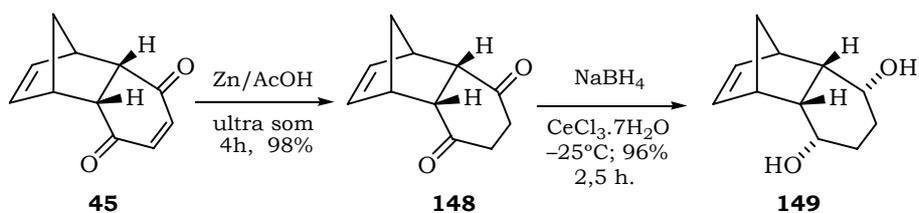


Figura 36: Conformações de Menor Energia para o Composto **147**.^{vii}

Ao que tudo indicava, a presença da dupla conjugada do composto **45** (esquema 28) inviabilizava várias das etapas pretendidas (a formação do dimesilato **137** e a fragmentação com zinco). Parecia claro que a redução desta insaturação simplificaria **45**, possibilitando algumas transformações até então sem sucesso.

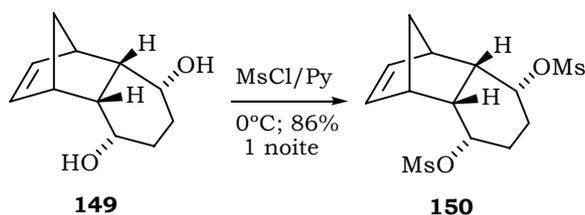
O composto **45** foi reduzido seletivamente com Zn/AcOH e o uso de ultra som, obtendo a dicetona **148** com 98% de rendimento.⁷⁶ Em seguida, as carbonilas de **148** foram reduzidas com $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (96% de rendimento). Neste caso, não era de fundamental importância a utilização de CeCl_3 na reação, porém, verificou-se que na presença deste catalisador a reação era muito mais rápida e eficiente, fornecendo **149** com boa pureza após uma simples cristalização em CH_2Cl_2 .

^{vii} Estas foram as duas principais conformações obtidas na busca conformacional (campo de força MM3 – PCModel 7.0).



Esquema 34: Modificações no Aduto 45.

Depois de obtido o composto **149**, o objetivo era realizar algumas das transformações testadas anteriormente sem sucesso. Primeiramente, tentou-se transformar o composto **149** em **150** pela reação com MsCl e piridina.⁷⁷ Esta reação ocorreu com relativa facilidade e com bom rendimento (86%), reforçando a hipótese de que a ligação dupla presente nos intermediários da abordagem anterior, de fato facilitava algumas reações laterais.



Esquema 35: Síntese do Dimesilato 150.

O composto **150** estava agora substituído com um bom grupo de saída e com a estereoquímica adequada, tanto a eliminação de um dos hidrogênios da “cabeça de ponte”, quanto para uma *eliminação-fragmentação 1,4* em um halo-mesilato (ver na *figura 37* e *esquema 37* adiante).

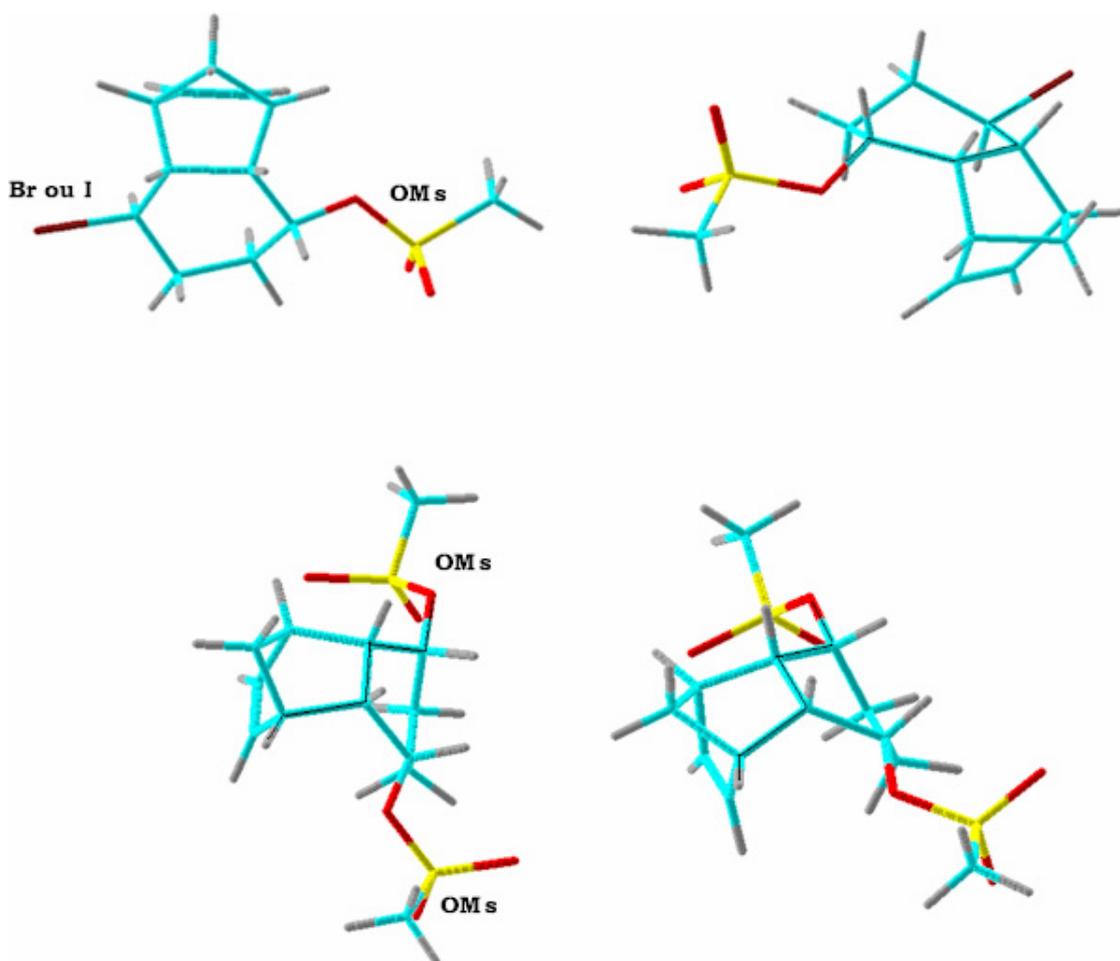
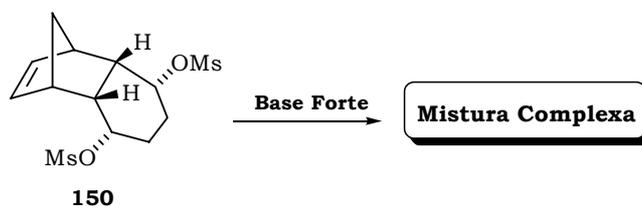


Figura 37: Conformações dos Derivados 151 e 150 que Permitem as Eliminações Desejadas (Campo de Forças MM3 – PCModel 7.0).

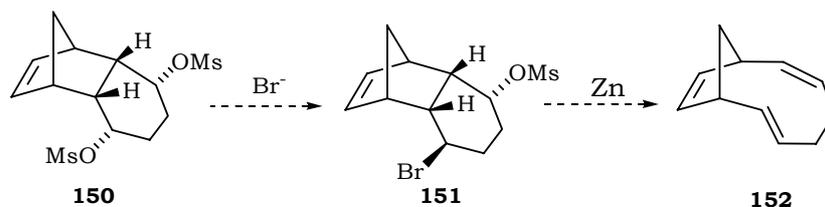
No entanto, esta nova abordagem também apresentava seus problemas. A presença de dois grupos CH_2 vizinhos a dois bons grupos de saída (OMs) tornava possível a ocorrência de algumas reações laterais (eliminações). A única maneira de saber se as fragmentações pretendidas ocorreriam era realizando os testes reacionais.

Como previsto a reação do dimesilato 150 com bases fortes (NaH/THF ou *t*-BuOK/THF) produziram misturas bastante complexas, de onde não foi possível isolar e analisar nenhum produto devidamente puro.



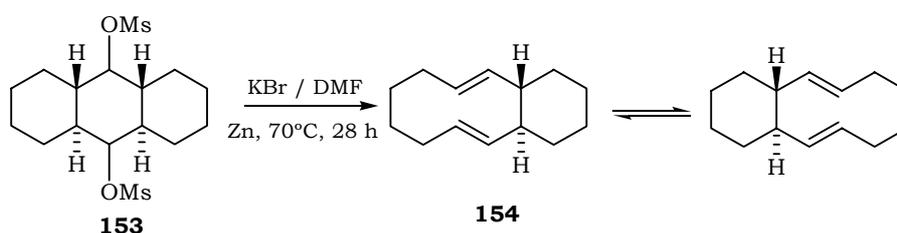
Esquema 36: Tentativas de Eliminação-Fragmentação 1,4 no Composto 150.

A próxima alternativa era tentar transformar o composto 150 no halo-mesilato 151, para então realizar alguns testes de fragmentação com zinco.



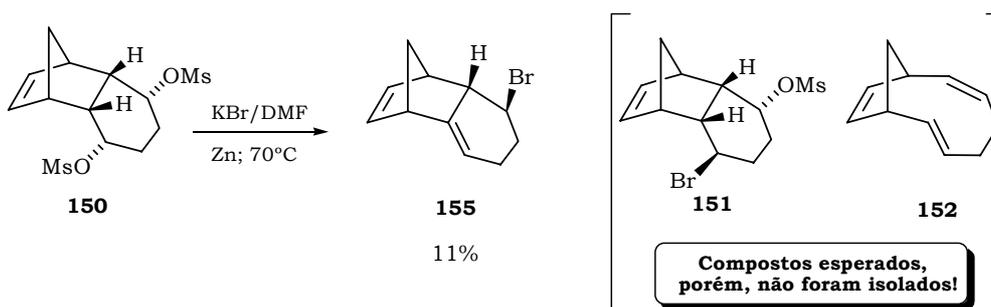
Esquema 37: Tentativas de Eliminação-Fragmentação 1,4 no Composto 150.

Esta nova estratégia parecia bastante adequada, pois o composto 151 possuía as características necessárias para realizar a *eliminação-fragmentação* desejada. Também são conhecidos alguns exemplos de fragmentação deste tipo,⁷⁷ conforme exemplificado no esquema 38.



Esquema 38: Fragmentação com o Dimesilato 153.⁷⁷

Sendo assim, reagiu-se o composto 150 com KBr/DMF/Zn,⁷⁷ obtendo-se uma mistura com vários produtos, da qual se conseguiu isolar apenas o composto 155 devidamente puro (rendimento de 11%). Este resultado deixava clara a facilidade com que algumas reações laterais poderiam ocorrer nestas condições reacionais. Neste sentido, tentou-se realizar primeiro a preparação do derivado 151 em condições mais suaves (com KBr ou utilizando KI) para depois realizar a reação com zinco. Todas as tentativas foram inaproveitáveis.

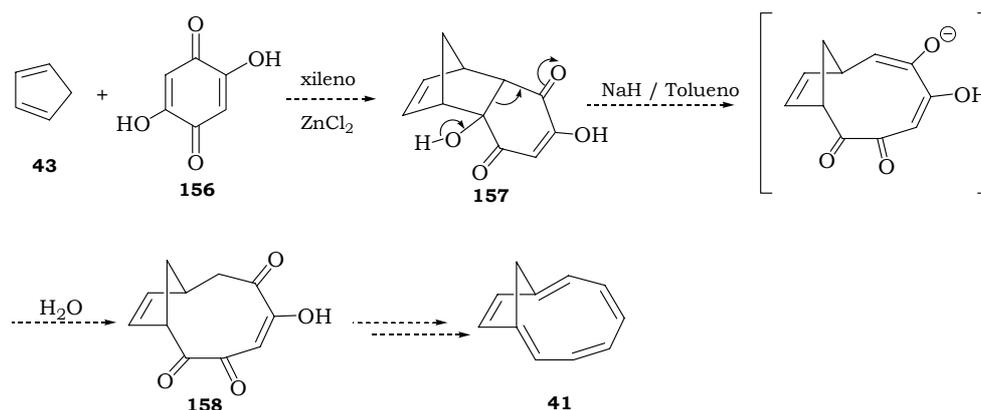


Esquema 39: Tentativa de Eliminação 1,4 com KBr e Zinco.

Neste ponto do trabalho resolveu-se não mais insistir com esta abordagem e partir para algumas tentativas baseadas na reação de retro-aldol (*item III* do esquema 25).

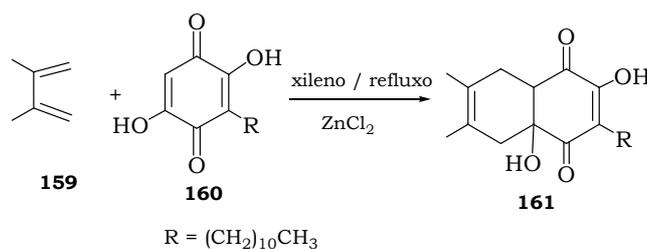
Abordagens Sintéticas Utilizando Quinonas Substituídas nas Reações de Diels–Alder.

Diante dos insucessos obtidos nas abordagens anteriores, resolveu-se investir em uma nova proposta sintética, que envolve uma reação de Diels–Alder com quinonas substituídas. Esta nova proposta partia da reação entre o ciclopentadieno (**43**) e a 2,5-di-hidroxibenzoquinona (**156**), que após sofrer a reação de Diels–Alder, forneceria um intermediário adequado para a síntese de sistemas como **158** (via retro-aldol). A reação de retro-aldol pretendida (*esquema 40*), já havia sido aplicada pelo nosso grupo de pesquisa a um sistema semelhante.⁷⁴



Esquema 40: Nova Proposta Sintética Utilizando a 2,5-di-hidroxibenzoquinona (**156**).

Um exemplo de certa maneira particular também reforçou o caráter promissor desta nova proposta. Apesar da quinona **160**, que é um produto natural,⁷⁸ possuir uma grande cadeia alquílica a reação desta substância com o dieno **159** é conhecida (*esquema 41*).⁷⁸



Esquema 41: Reação de Diels–Alder Realizada com a Quinona (**157**).

Os novos estudos foram iniciados fazendo reagir o ciclopentadieno (**43**) com a 2,5-di-hidroxibenzoquinona (**156**) em xileno/ZnCl₂ a refluxo. Já nesta primeira etapa, percebeu-se que o grupo alquílica da quinona **160** exercia papel importante, isto porque, a quinona de interesse **156** era extremamente insolúvel em xileno. Muito provavelmente a grande cadeia alcânica da quinona **160** deve deixá-la solúvel em xileno e em muitos outros solventes.

Mesmo diante da insolubilidade de **156** insistiu-se com este teste reacional deixando-se reagir por 24 horas, observando-se apenas a formação do dímero do ciclopentadieno, e de alguns polímeros, além da recuperação parcial de **156**.

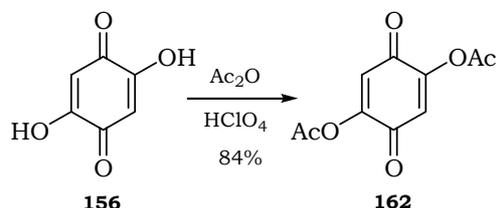
Esta reação foi repetida nas mesmas condições em um tubo selado (150°C) e da mesma forma não se obteve nenhum resultado proveitoso.

Após estes primeiros testes reacionais resolveu-se testar a solubilidade da quinona **156** em vários outros solventes (acetato de etila, metanol, DMSO e THF), sendo que em THF obteve-se o melhor resultado. Neste último solvente foram realizados três testes reacionais, resumidos na *tabela 10*. Em nenhum dos casos obteve-se o aduto **157**.

Tabela 10: Testes Realizados em THF.

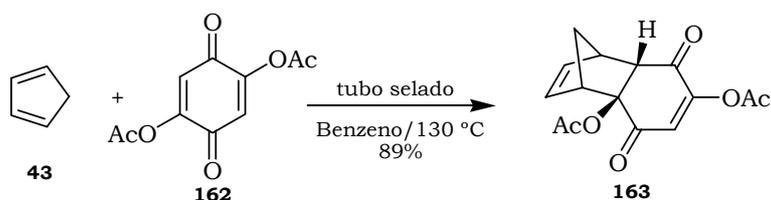
<i>Materiais de Partida</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Catalisador</i>	<i>Tempo</i>	<i>Produtos</i>
43 (4 equivalentes)	refluxo	nenhum	24 h	Polímeros e 156 remanescente
+	refluxo	ZnCl ₂	24h	Polímeros e 156 remanescente
156 (1 equivalente)	150 °C (tubo selado)	ZnCl ₂	24h	Polímeros

Como a abordagem sintética com quinonas substituídas parecia promissora, resolveu-se modificar a quinona **156**, acetilando suas hidroxilas. Esta modificação certamente a tornaria mais solúvel e possivelmente mais reativa para uma reação de Diels-Alder. A acetilação da quinona **156** pôde ser facilmente realizada com Ac₂O e HClO₄ 10%,⁷⁹ fornecendo **162** com 84% de rendimento.



Esquema 42: Acetilação da Quinona **156**.

Em seguida testou-se a reação do composto **162** com ciclopentadieno (**43**) em benzeno e a 130°C (tubo selado),⁷⁹ por 7 horas, obtendo-se o aduto **163** (apenas o isômero *endo*), com 89% de rendimento.

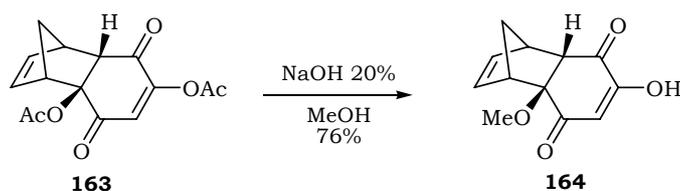


Esquema 43: Síntese do Aduto **163**.

Neste ponto, acreditava-se que uma simples hidrólise dos grupos acetato presentes em **163**, forneceria o aduto **157**, ou até já possibilitaria a reação de retro-aldol

pretendida. Já era esperado que o grupo acetato localizado na junção dos anéis (carbono terciário) fosse mais resistente à reação de hidrólise.

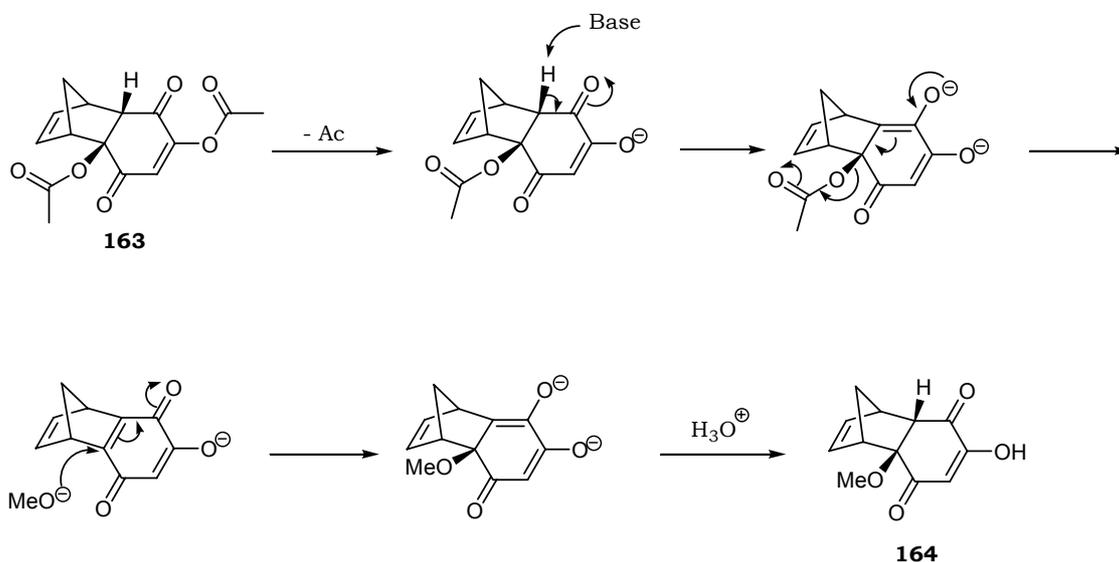
Começou-se por testar uma solução de metanol e NaOH aquoso (20%) para realizar a hidrólise dos acetatos de **163**.¹³¹ Assim que se adicionou a solução alcalina a uma mistura contendo **163** e metanol, verificou-se uma mudança na coloração do meio e poucos minutos depois já não havia mais material de partida. Num primeiro momento, acreditava-se que o aduto **163** tinha sofrido apenas uma hidrólise parcial (apenas do acetato ligado à dupla ligação). Após o isolamento do produto formado, as análises de RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensionais), revelaram um resultado surpreendente, o composto formado era **164** e com rendimento de 76% (esquema 43).



Esquema 43: Primeira Tentativa de Hidrólise dos Acetatos de **163**.

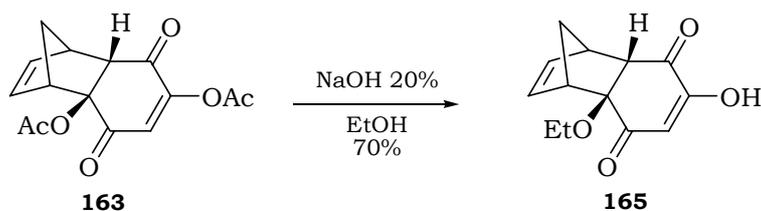
Este resultado era no mínimo inesperado principalmente pela entrada do íon metóxido, porém, os experimentos de HMBC e NOE DIFF não deixaram dúvidas quanto à estrutura **164**.

A proposta mecanística para a obtenção de **164** está demonstrada no esquema 44; a adição do tipo 1,4 com íons metóxido parece ser a maneira mais razoável de se explicar a presença de (OCH_3) neste produto.



Esquema 44: Mecanismo de Adição de Alcóxidos no Composto **163**.

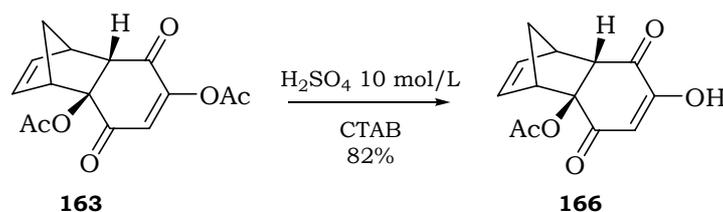
Com o objetivo de reafirmar a facilidade com que íons alcóxido realizam *adições* 1,4 nestas estruturas, resolveu-se testar esta hidrólise nas mesmas condições anteriores, porém agora utilizando etanol como solvente. Como esperado, houve a adição de etóxido em **163**, fornecendo **165** com 70% de rendimento.

Esquema 45: Reação de **163** com Etóxido de Sódio.

Foram realizados ainda outros testes de hidrólise dos acetatos em meio básico (NaOH/THF; K_2CO_3 em MeOH), porém nenhum dos resultados foram proveitosos.

Algumas outras tentativas foram realizadas em meio ácido tentando-se, por exemplo, reagir **163** com H_2SO_4 10 mol/L e CTAB à temperatura ambiente.⁸⁰ Após 10 minutos de reação, observou-se o consumo de todo o material de partida e isolou-se o produto **166**, proveniente da hidrólise em apenas uma das posições (do acetato ligado à dupla ligação).

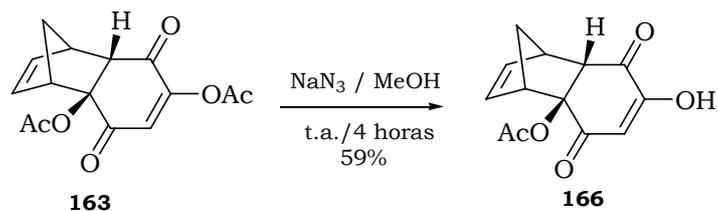
Em um outro experimento insistiu-se um pouco mais deixando reagir por um tempo maior (8 horas) e mesmo assim o produto formado foi apenas **166**. Ao aquecer o meio reacional até 80°C constatou-se a formação de uma mistura polimérica.

Esquema 46: Teste de Hidrólise de **163** em Meio Ácido.

Um outro teste em meio ácido foi realizado tentando promover uma reação de metanólise. O diacetato **163** foi colocado para reagir com metanol e HCl (quantidades catalíticas). Tanto a temperatura ambiente quanto a refluxo foi obtido apenas o produto **166**.

Como última tentativa utilizou-se uma metodologia bastante apropriada para a hidrólise de ésteres relativamente impedidos, uma reação com NaN_3 em MeOH/DMF.⁸¹

Quando o diacetato **163** foi tratado com excesso de NaN_3 em MeOH/DMF (temperatura ambiente), obteve-se novamente o composto **166**, resultado da metanólise do acetato ligado à dupla ligação. Foram realizados outros testes com estes reagentes, porém a refluxo, obtendo-se apenas misturas complexas.

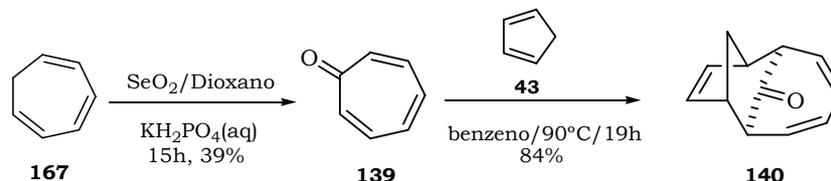
Esquema 47: Teste de Hidrólise de **163** com NaN_3 em Metanol.

Muitas são as hipóteses para esta dificuldade em obter o produto completamente hidrolisado **156**. Talvez, a que não possa ser descartada, é que, sob aquecimento, a hidrólise (ou metanólise) ocorre, mas é acompanhada de uma reação de *retro*-Diels-Alder e degradação dos compostos formados. De qualquer forma nenhum destes resultados era proveitoso do ponto de vista da síntese pretendida.

De uma maneira geral, todos estes estudos serviram para elevar o conhecimento do grupo no que diz respeito à reatividade de algumas quinonas, de algumas reações que os adutos de Diels-Alder sofrem com facilidade, enfim, para se tirar algum aprendizado. Quanto ao objetivo de produzir um aduto que possibilitasse a reação de *retro*-aldol (como **157**), este não pôde ser alcançado. Foi diante das dificuldades com mais esta abordagem, que se resolveu investir na proposta sintética que envolvia uma cicloadição do tipo [6+4].

Cicloadição do tipo [6+4] – Uma Nova Abordagem Para a Síntese do Anuleno 41.

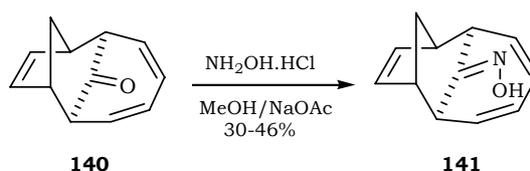
Esta nova abordagem sintética (*esquema 27*) partiu da cicloadição [6+4] entre o ciclo-pentadieno (**43**) e a tropona (**139**), que forneceu como produto o composto **140** (84% de rendimento).⁸² Para realizar esta preparação, inicialmente sintetizou-se a tropona (**139**) através de uma oxidação alílica do ciclo-heptatrieno (**167**) com SeO_2 (39% de rendimento).⁸³



Esquema 48: Síntese do Composto 140.

Em seguida foram realizadas as primeiras tentativas de conversão da cetona **140** na oxima **141**.^{viii} Estas transformações são comumente realizadas com NH_2OH , no entanto, este composto é comercializado na forma de cloridrato ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) e precisa ser gerado no meio reacional na sua forma não protonada. Um procedimento muito comum é utilizar uma solução contendo metanol, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e acetato de sódio;⁸⁴ geralmente, nestas condições, a concentração de hidroxilamina é suficiente para que a reação ocorra.

Ao tentar reagir a cetona **140** nas condições descritas acima ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{MeOH}/\text{NaOAc}$), o composto **141** foi obtido após 3 dias de reação, porém, os rendimentos referentes aos vários testes realizados, oscilaram entre 30 e 46%, recuperando-se em todos os casos uma boa quantidade de material de partida. Foram realizados muitos experimentos tentando aumentar as quantidades dos reagentes ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e NaOAc), porém, os melhores resultados não superaram os 46% de rendimento.

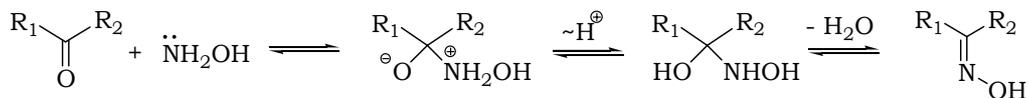


*Esquema 49: Síntese do Composto 141 – Método 1.*⁸⁴

Nesta reação a espécie nucleofílica é a hidroxilamina (NH_2OH). Nas condições utilizadas, provavelmente é estabelecido um equilíbrio em solução entre o cloridrato ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) e o acetato (AcO^-), de maneira que, a concentração de NH_2OH não seja suficientemente alta para deslocar os equilíbrios envolvidos na conversão da cetona **140** (bastante impedida) na oxima **141**. Se observado o mecanismo desta conversão (*esquema 50*) fica claro que uma maior concentração de NH_2OH pode deslocar o equilíbrio no

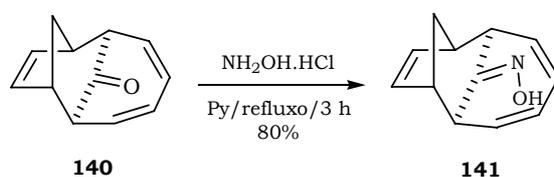
^{viii} Uma outra opção seria a transformação direta da cetona **140** em uma lactona (Rearranjo de Bayer-Villiger), ao invés de transformá-la antes em uma oxima e depois em uma lactama. No entanto, esta alternativa foi exaustivamente estudada em outra circunstância e em nenhum dos testes obteve-se sucesso.

sentido da oxima **141**. Uma outra possibilidade é que os íons piridínio, formados no meio reacional, atuem catalisando a etapa de transferência de H^+ .



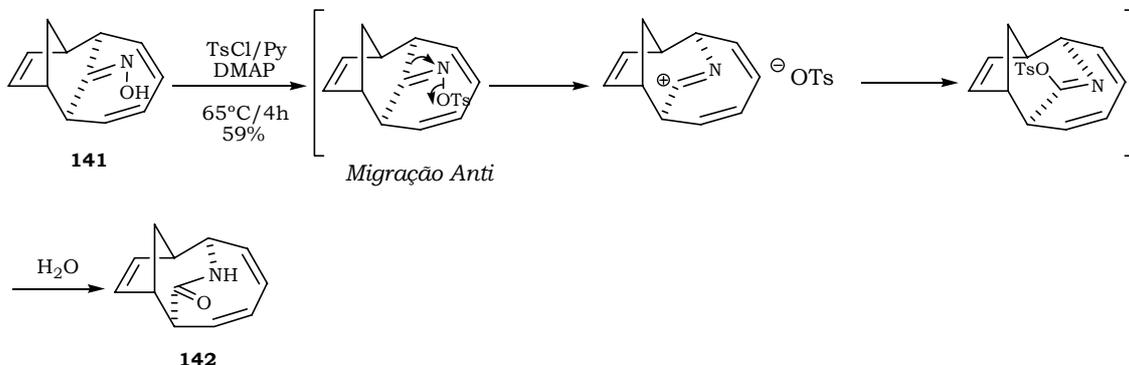
Esquema 50: Equilíbrios Envolvidos na Formação de Oximas.

Sendo assim, resolveu-se utilizar apenas, piridina, que atua como base e solvente ao mesmo tempo, ao invés de metanol e acetato de sódio.⁸⁵ Os resultados foram excelentes, pois a cetona **140** foi totalmente convertida na oxima **141** em apenas 3 horas com um rendimento de 80%.



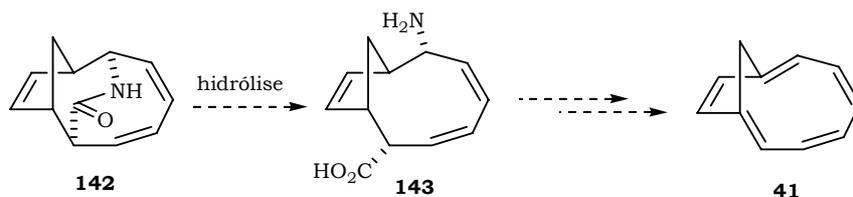
Esquema 51: Síntese do Composto **141** – Método 2.⁸⁵

Em seguida, a oxima **141** foi transformada na lactama **142** através do rearranjo de Beckmann,⁸⁶ na presença de TsCl, piridina e DMAP. Nesta conversão obteve-se um rendimento de 59%, comum em reações deste tipo.



Esquema 52: Síntese do Composto **142** – Rearranjo de Beckmann.

Após obtido o composto **142**, acreditava-se que uma simples reação de hidrólise da função lactama pudesse fornecer o sistema bicíclico **143**, que já possuía grande semelhança com anuleno **41** (esquema 53).



Esquema 53: Próximas Etapas Pretendidas.

As primeiras tentativas de hidrólise foram realizadas em meio básico, utilizando-se soluções aquosas de NaOH (10, 20, 30%). Já neste primeiro teste, notou-se que a lactama **142** apresenta uma considerável resistência à hidrólise.

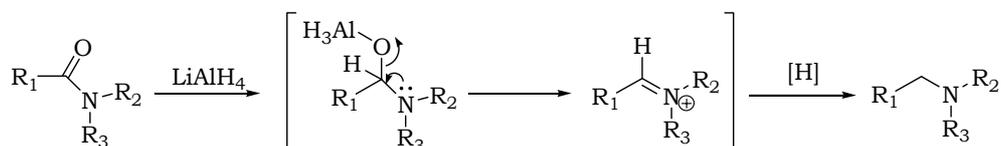
As reações com estas soluções alcalinas foram realizadas à temperatura ambiente e a refluxo (24 h), sendo que, em nenhum dos casos observou-se a formação de um produto reacional; apenas o material de partida **142** foi recuperado.

Convencidos de que esta hidrólise não ocorreria com facilidade, tentou-se utilizar soluções de metóxido de sódio em metanol (10 e 20%). Acreditava-se que o íon metóxido, sendo um nucleófilo mais forte, poderia favorecer a formação do produto desejado. Novamente os resultados não foram satisfatórios; mesmo após ficar sob refluxo por várias horas, o material de partida foi recuperado e nenhum produto reacional foi obtido.

A próxima alternativa era tentar uma hidrólise ácida, evitada até o momento devido à presença de algumas ligações duplas na lactama **142**. O primeiro teste realizado foi em ácido sulfúrico aquoso (3 mol/L) a temperatura ambiente. Após várias horas de reação não se observou nenhum produto reacional. A reação foi levada a refluxo (24 h), e neste caso, observou-se a presença de alguns polímeros insolúveis e de material de partida **142**.

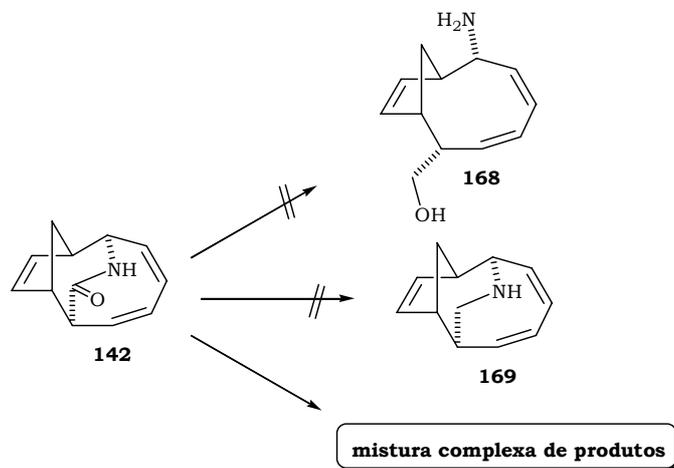
Quando se tentou utilizar uma mistura de MeOH e H₂SO₄ (9 mol/L),⁸⁷ apropriada para a metanólise de amidas impedidas, observou-se a completa degradação da lactama **142**.

Uma última tentativa foi testar a redução de **142** com LiAlH₄. Neste caso tinha-se o indicativo de que a formação de uma amina cíclica do tipo **169** (esquema 55) era possível segundo alguns exemplos já conhecidos na literatura (esquema 54).⁸⁸



Esquema 54: Conversão de Algumas Amidas em Aminas Utilizando LiAlH₄.⁸⁸

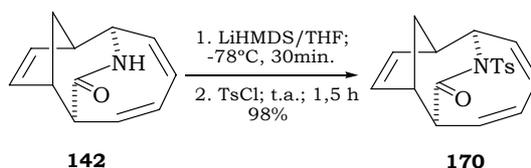
A reação de **142** na presença de LiAlH₄ e THF forneceu uma mistura complexa de produtos, dentre os quais não foi identificado nenhum dos produtos esperados (**168** e **169**).



Esquema 55: Reação de **142** com LiAlH_4 .

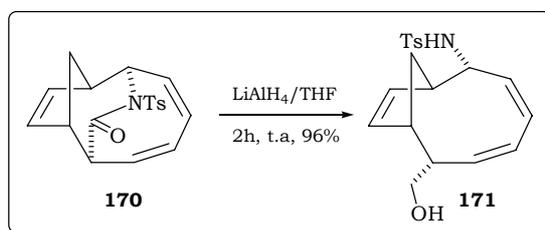
Parecia evidente a necessidade de se realizar alguma transformação em **142** que pudesse favorecer a quebra da ligação C–N desta lactama. A primeira alternativa foi inserir um grupo captor de elétrons (*p*-toluenosulfonil) no nitrogênio da lactama **142**. Isso aumentaria o caráter eletrofílico da carbonila e ao mesmo tempo facilitaria a quebra da ligação C–N.

Ao reagir a lactama **142** com a base LiHMDS e em seguida com TsCl, obteve-se a lactama tosilada **170** com rendimento de 98%.⁸⁹

Esquema 56: Preparação da Lactama Tosilada **170**.

Conforme mostrado no esquema 54, em geral, amidas podem ser transformadas em aminas, quando reduzidas por LiAlH_4 . No entanto, amidas substituídas no nitrogênio por grupos captors de elétrons, podem fornecer o produto de quebra da ligação C–N, seguida da redução do grupo aldeído formado.

Sendo assim, reagiu-se o composto **170** com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ à temperatura ambiente, obtendo-se o sistema bicíclico **171** com 96% de rendimento.⁹⁰

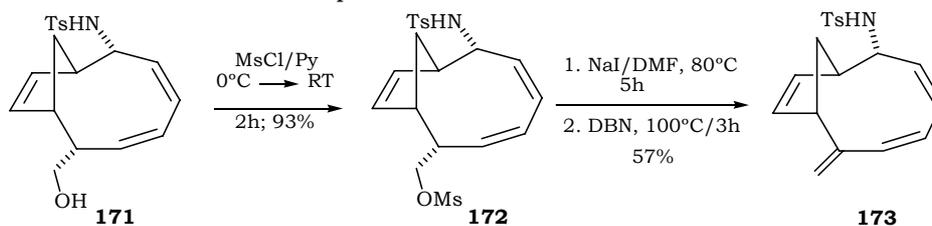
Esquema 57: Preparação do Composto **171**.

A preparação do biciclo **171** foi recebida com certo otimismo com relação à continuidade da síntese pretendida. Além disso, uma busca na literatura realizada mais recentemente, revelou a existência de poucas preparações de sistemas como **171**, dentre as quais, duas foram realizadas pelo nosso grupo de pesquisa, uma anterior,⁷⁴ e esta até aqui descrita.⁹¹ A metodologia aqui desenvolvida parece representar uma boa e eficiente alternativa para a clivagem de amidas com grande impedimento estérico. Cabe ainda destacar a importância que estruturas como **171** possuem dentro da química sintética, uma vez que são intermediários de algumas sínteses de produtos naturais relevantes.⁶⁵

Quando se observa a estrutura **171**, pode-se planejar várias modificações que forneçam o aneleno desejado (o foco desta parte do trabalho). Do ponto de vista sintético, faltava ainda inserir duas insaturações no anel de 10 membros de **171**.

A primeira alternativa experimentada foi eliminar o grupo OH de **171**, deixando uma dupla exocíclica, que poderia ser isomerizada mais tarde. Para esta transformação, o álcool **171** foi convertido no mesilato **172**, pela reação com MsCl e piridina (93% de

rendimento).⁷⁰ Em seguida, o mesilato **172** foi transformado em **173** (rendimento de 57%),⁹² conforme mostrado no esquema 58.

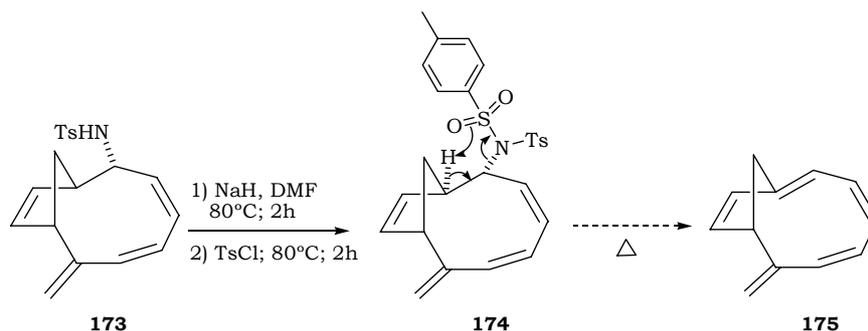


Esquema 58: Preparação do Composto **173**.

O próximo passo era introduzir uma dupla ligação no anel carbônico eliminando o grupo sulfonamida (NHTs). No entanto, este grupo não é um bom grupo de saída em se tratando de uma eliminação 1,2⁹³ e precisa ser tosilado novamente ou transformado em um sal quaternário para ser eliminado.

A transformação da sulfonamida **173** na disulfonimida **174** possibilitaria realizar uma eliminação térmica do grupo (NTs)₂.⁹³ Nesta transformação o hidrogênio da “cabeça de ponte” de **174** está devidamente disposto para eliminação térmica, conforme mostrado no esquema 59.

O composto **174** foi preparado,^{93d} mas em baixo rendimento (12 - 17%) e, além disso, sofria decomposição em poucas horas.

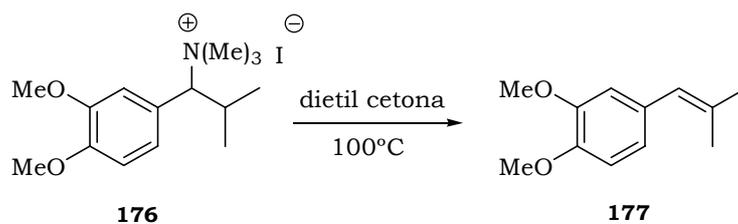


Esquema 59: Preparação do Composto **174**.

A ineficiência na obtenção de **174**, bem como sua baixa estabilidade, levou ao abandono da tentativa de eliminar o grupo sulfonamida (NHTs) por este caminho.

Uma outra possibilidade era tentar alquilar exaustivamente o nitrogênio do grupo NHTs de **173**, e realizar uma eliminação do tipo Hoffmann. Para esta eliminação resolveu-se verificar se a estereoquímica *cis* do produto de alquilação de **173**, permitiria a eliminação desejada.

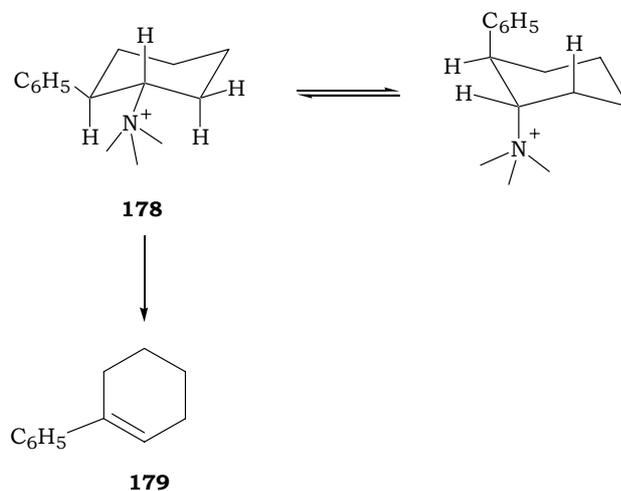
De fato, a eliminação de Hoffmann é favorecida para grupos que se encontrem numa relação *trans* (antiperiplanares).⁹⁴ Contudo, existem alguns casos em que esta eliminação pode ocorrer via E1⁹⁵ ou E1cb.⁹⁶ Um dos exemplos que dão um bom indicativo de uma eliminação do tipo E1 pode ser visto no esquema 60.^{95a}



Esquema 60: Eliminação de Hoffmann via E1.

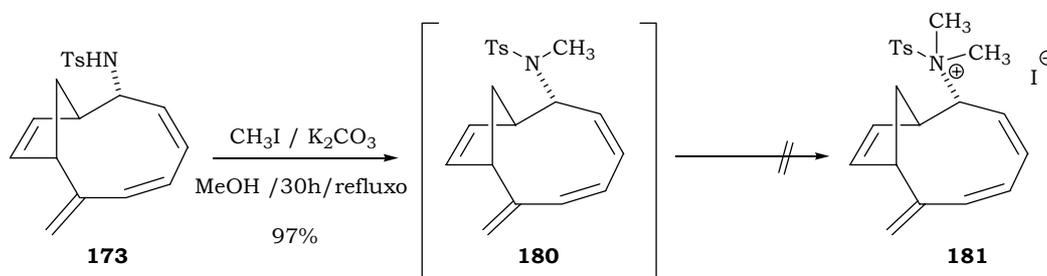
Esta eliminação de Hoffmann ocorre na ausência de base, evidenciando bem o mecanismo proposto (E1). O composto **176** é simplesmente aquecido em dietil cetona a 100°C, fornecendo **177**.

Em outro trabalho,⁹⁶ pode ser observada a conversão da *trans*-2-fenil-ciclo-hexilamina (**178**) em 1-fenil-ciclo-hexeno (**179**), evidenciando a ocorrência de uma eliminação de Hoffmann mecanismo do tipo E1cb (esquema 61).



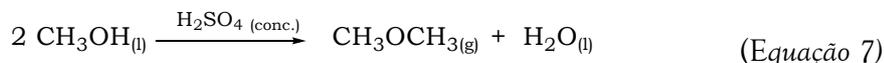
Esquema 61: Eliminação de Hoffmann via E1cb.

Diante destes exemplos favoráveis, resolveu-se converter o composto **173** em **181** pela reação com excesso de CH_3I em metanol e K_2CO_3 .⁹⁷ De forma não muito inesperada, foi obtido apenas o composto **180**, deixando claro que o nitrogênio ligado ao grupo tosilato não era muito nucleofílico, e que por isso, o composto **181** não foi obtido.

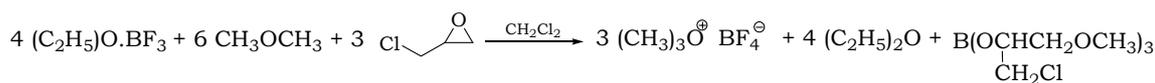


Esquema 62: Alquilação de 173 com Iodeto de Metila.

Para preparar o sal de amônio **181** a partir de **180**, resolveu-se testar um alquilante bem mais reativo; o sal $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$. A síntese do trimetiloxônio tetrafluorborato $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ requer o uso de éter dimetílico, que foi preparado a partir da desidratação de metanol com H_2SO_4 concentrado (equação 7).⁹⁸

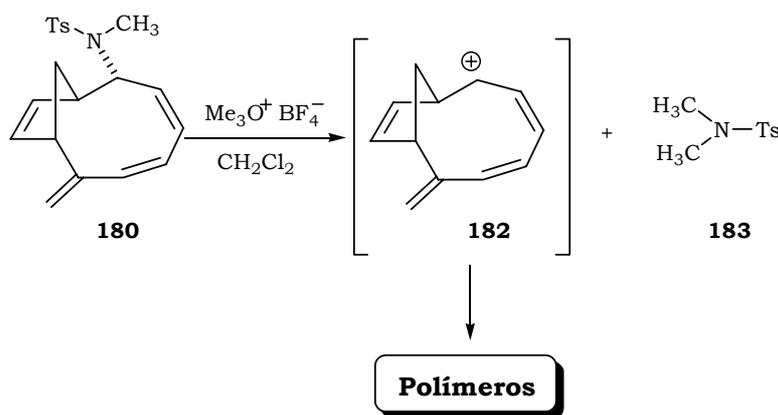


Em seguida o sal de oxônio foi preparado pela reação do éter dimetílico com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e epícloridrina (equação 8).⁹⁸



(Equação 8)

A reação entre o composto **180** e o $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (2 equivalentes) em diclorometano anidro, forneceu uma mistura contendo o composto **183** e alguns polímeros insolúveis.



Esquema 63: Reação de **180** com $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$.

Este resultado foi recebido com certo pessimismo, pois, a formação do composto **183** dava uma forte indicação de que o composto **180** estava sofrendo a alquilação e o sal quaternário formado era eliminado facilmente na forma da sulfonamida **183**. A indicação de que o carbocátion **182**, um possível intermediário para a eliminação desejada, estava efetivamente se formando era muito forte. No entanto, ao invés de sofrer uma eliminação e possibilitar a formação do anuleno **41**, este carbocátion sofria apenas polimerização, deixando fortes dúvidas sobre a possibilidade de sintetizar o anuleno **41**, desta ou de qualquer outra forma.

Restava ainda testar esta reação na presença de uma base (compatível com o meio reacional) para tentar favorecer a eliminação do hidrogênio da “cabeça da ponte” do provável carbocátion **182**.

A reação de **180** com $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ foi realizada novamente, agora na presença de K_2CO_3 anidro, e da mesma maneira foi observada a formação da sulfonamida **183** e de polímeros.

Este último teste reacional torna evidente a dificuldade de eliminar o hidrogênio da “cabeça da ponte” da estrutura **182**. Já eram esperadas altas tensões de anel quando fossem introduzidas as duas ligações duplas que faltavam para dar origem ao anuleno **41**, tensões estas que poderiam ser compensadas pela existência de uma estabilização aromática em **41**.

Os resultados experimentais aqui apresentados não devem ser tomados como uma prova definitiva da não possibilidade de preparar o 1,4-metano[10]anuleno (**41**). No entanto, foi suficiente para que estes estudos fossem, por hora, interrompidos.

Se realmente a dificuldade de se preparar o anuleno **41** provém da alta tensão introduzida pelas ligações duplas nas posições 1,4 (cabeça de ponte), especialmente quando a ponte do biciclo é do tipo metano, pode ser interessante, no futuro, investir algum esforço para preparar os anulenos **41a** e **41b**.

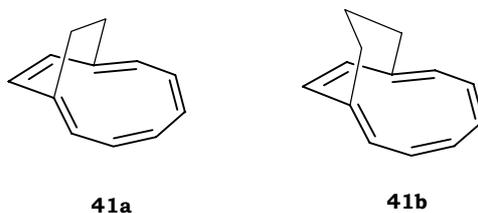


Figura 38: 1,4-Etano e 1,4-Propano[10]Anuleno.

Seria assim possível verificar definitivamente não só a viabilidade de preparação de [10]anulenos com pontes nas posições 1,4, como também a existência e a variação do caráter aromático conforme as diferenças estruturais.

Por hora, estes insucessos com as abordagens sintéticas incentivaram ainda mais a realização de alguns estudos teóricos que pudessem apontar (qualitativamente e quantitativamente) a existência de aromaticidade no anuleno **41**. Estes estudos estão descritos na próxima seção.

Aromaticidade em Metano[10]Anulenos

5. Aromaticidade em Metano[10]Anulenos.

Nesta parte do trabalho serão descritos os estudos sobre a existência e a determinação quantitativa da aromaticidade em três metano[10]anulenos; o 1,4-metano[10]anuleno (**41**), o 1,5-metano[10]anuleno (**40**) e o 1,6-metano[10]anuleno (**14**). Realizar estes estudos com este conjunto de compostos foi de fundamental importância, pois, os anulenos **14** e **40** já foram sintetizados e suas propriedades aromáticas são bem conhecidas. Os resultados teóricos obtidos para os anulenos **14** e **40** serviram como parâmetro de comparação para a avaliação das propriedades do anuleno **41**. Estes estudos encontram-se atualmente submetidos para publicação⁹⁹ e por isso serão destacados aqui os principais resultados obtidos através de diferentes critérios de avaliação da aromaticidade. Todos os métodos e índices teóricos, aqui utilizados, encontram-se descritos na seção 1.2 sobre “Aromaticidade”.

Estrutura dos Metano[10]Anulenos 41, 40 e 14.

Primeiramente as estruturas dos anulenos **41**, **40** e **14** foram otimizadas¹⁰⁰ com o modelo B3LYP/6-311+G(d,p).^{ix} Em seguida, foram avaliados alguns parâmetros como os comprimentos de ligação ao longo do perímetro dos anéis dos três anulenos (de C1 até C10), alguns ângulos de ligação e alguns ângulos diedros, especialmente nas imediações das pontes (figura 39).

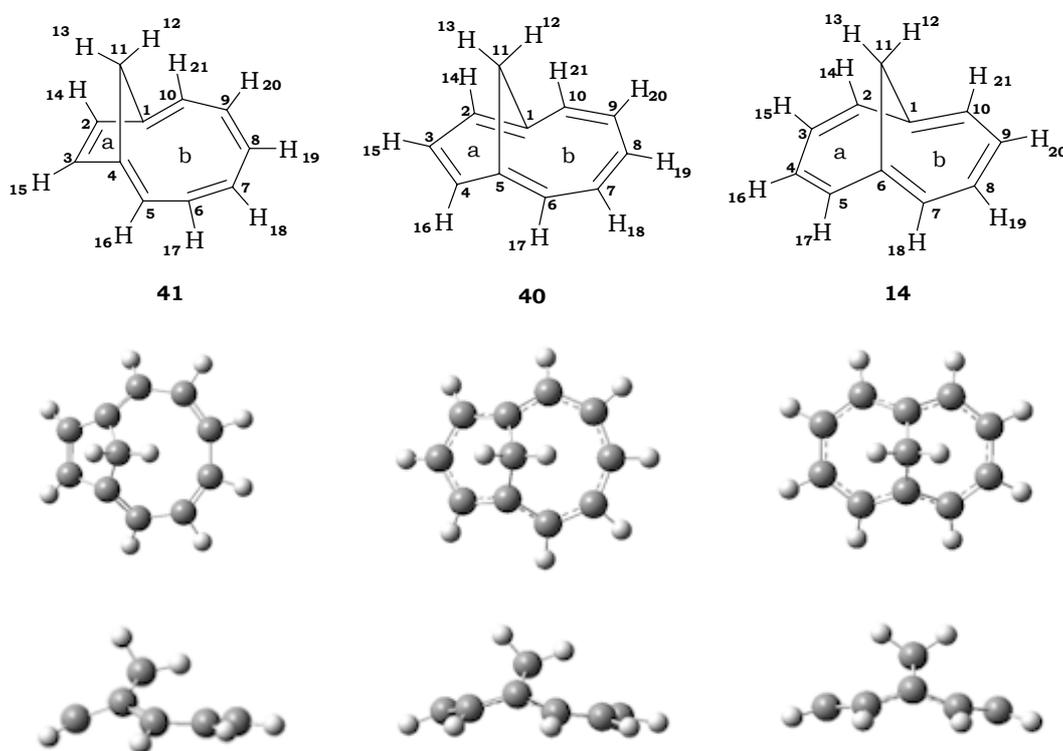


Figura 39: Estruturas dos Metano[10]Anulenos **41**, **40** e **14**.¹⁰¹

^{ix} Em todos os cálculos realizados nesta parte do trabalho (sobre aromaticidade) foi utilizado o modelo B3LYP/6-311+G(d,p).

É bem conhecido que, os compostos com estabilização aromática apresentam uma série de propriedades características, e uma delas é a equalização dos comprimentos de ligação ao longo do anel ressonante. Desta forma, uma maneira simples utilizada para avaliar a aromaticidade dos anulenos **41**, **40** e **14**, foi verificar a variação dos comprimentos de ligação. Na *tabela 11* estão listados todos os comprimentos das ligações C–C ao longo dos anéis (de C1 até C10) dos anulenos em estudo.

Tabela 11: Comprimentos de Ligação ao Longo dos Anéis de **41**, **40** e **14**.

Ligações	Comprimento das Ligações (Å)	Anulenos		
		41	40	14
1	C1–C2	1,446	1,403	1,408
2	C2–C3	1,383	1,412	1,392
3	C3–C4	1,446	1,412	1,424
4	C4–C5	1,358	1,403	1,392
5	C5–C6	1,441	1,392	1,409
6	C6–C7	1,389	1,406	1,409
7	C7–C8	1,456	1,415	1,392
8	C8–C9	1,389	1,416	1,424
9	C9–C10	1,441	1,406	1,390
10	C10–C1	1,358	1,392	1,408
	média	1,411	1,406	1,405
	(Variância) $\sigma^2(\text{C-C})$	$136,0 \times 10^{-5}$	$6,63 \times 10^{-5}$	$15,0 \times 10^{-5}$
	(Desvio Padrão) $\sigma(\text{C-C})$	$3,68 \times 10^{-2}$	$0,81 \times 10^{-2}$	$1,22 \times 10^{-2}$

A estrutura do 1,4-metano[10]anuleno (**41**) foi a que apresentou a maior variância e o maior desvio padrão, indicando que os comprimentos de ligação neste anuleno estão mais alternados. Para os metano[10]anulenos **40** e **14** os valores encontrados para a variância e o desvio padrão foram bem menores e semelhantes entre si. Por este critério estatístico é esperado que a aromaticidade em **41**(caso haja) seja menor que em **40** e **14**.

Quanto aos ângulos de ligação pode-se dizer que, quaisquer valores que se distanciarem do valor ideal para um carbono sp^2 (120°), estarão contribuindo para o surgimento de tensões no anel (*tabela 12* e *figura 40*).

Tabela 12: Ângulos de Ligação ao Longo dos Anéis de 41, 40 e 14.

Ângulos	Ângulos de Ligação	Anulenos		
		41	40	14
1	C1C2C3	107,9	116,9	122,5
2	C2C3C4	108,0	121,3	127,7
3	C3C4C5	130,0	117,0	127,7
4	C4C5C6	123,2	128,7	122,5
5	C5C6C7	135,0	123,7	122,5
6	C6C7C8	142,7	133,9	127,7
7	C7C8C9	142,7	138,3	127,7
8	C8C9C10	134,9	133,9	127,7
9	C9C10C1	123,2	123,7	122,6
10	C10C1C2	129,9	128,7	126,6
11	C1C11C4	98,6	-	-
12	C1C11C5	-	105,0	-
13	C1C11C6	-	-	99,6

Pela análise dos valores lançados em gráfico, fica fácil perceber que os ângulos de ligação especialmente do anuleno **40** e **14** diferem menos do valor ideal (120°) do que no anuleno **41**, indicando que os anulenos **40** e **14** devem estar menos tensionados que **41** (figura 39).

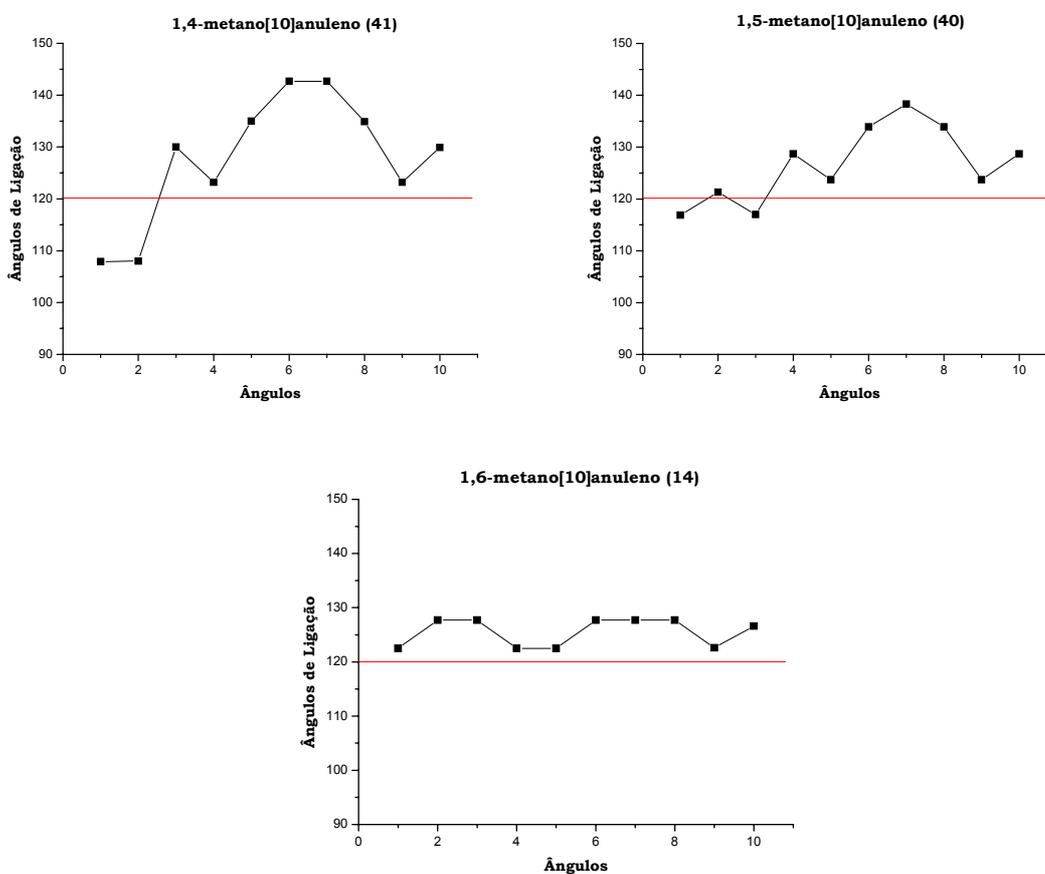


Figura 40: Variação dos Ângulos de Ligação nos Anéis de 41, 40 e 14.

Também, a análise de alguns dos ângulos diedros, localizados nas imediações das pontes, pode dar uma boa idéia a respeito da planaridade de cada anuleno. Alguns destes ângulos encontram-se destacados em negrito na *tabela 13*; se considerarmos as suas variações em relação a um valor ideal de $\pm 180^\circ$ (situação onde os sistemas em análise são totalmente planares), todos estão fora da situação ideal. No entanto, pode-se dizer que a planaridade dos anulenos em estudo segue a seguinte ordem: **41 < 40 < 14**.

Tabela 13: Alguns Ângulos Diedros nas Imediações das Pontes de **41**, **40** e **14**.

Ângulos Diedros	Anulenos		
	41	40	14
C1C2C3C4	0,0	-12,7	-19,2
C2C3C4C5	-129,0	12,7	0,0
C3C4C5C6	139,7	-137,6	19,2
C4C5C6C7	-25,2	142,1	-144,6
C5C6C7C8	-5,0	-17,2	144,6

Energias Relativas dos Anulenos **41**, **40** e **14**.

Uma outra maneira de avaliar a aromaticidade relativa destes anulenos é pela comparação das energias obtidas nas otimizações de cada estrutura. Como estes compostos são isômeros, e contém átomos com as mesmas hibridizações, a diferença de energia entre eles pode ser tomada como uma medida direta dos efeitos de estabilização/desestabilização existentes em cada um destes compostos. Na *tabela 14* estão relacionadas as energias dos anulenos **41**, **40** e **14**; também estão presentes as diferenças entre elas.

Tabela 14: Energias e Energias Relativas dos Anulenos **41**, **40** e **14** Obtidas com B3LYP/6-311+G(d,p).

Anulenos	E+ZPE (Hartree)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
41	-424,997006	40,44
40	-425,035037	16,58
14	-425,061458	0,00

Por estes valores pode-se concluir que a estabilidade relativa entre estas estruturas segue a seguinte ordem: **41 << 40 < 14**.

Quanto à esta diferença expressiva de energia entre **41** e **14** (40,44 kcal/mol) e **41** e **40** (23,86 kcal/mol) pode-se dizer que ela é proveniente ou das tensões de anel, mais acentuadas no 1,4-metano[10]anuleno (**41**), ou da menor ou não existência de estabilização aromática em **41**. No entanto, os valores das energias relativas dão apenas uma idéia do efeito global (balanço entre as energias de tensões de anel/pontes e da estabilização aromática existente), mas não descrevem cada efeito de maneira independente.

Para avaliar separadamente os efeitos de tensão nos anéis e nas pontes, foram sugeridas algumas *reações homodesmóticas*, conforme mostrado adiante.

Reações Homodesmóticas.²⁷

As reações homodesmóticas propostas para estes anulenos estão mostradas na *tabela 15*. Note que nestas reações hipotéticas o número de átomos e as hibridizações são mantidos durante a reação. Para a montagem e realização dos cálculos termoquímicos ($\Sigma E_{(\text{produtos})} - \Sigma E_{(\text{reagentes})}$) que é chamada de SE(HD) (“homodesmotic steric energy”) foram considerados os reagentes e produtos otimizados com o mesmo modelo quântico, B3LYP/6-311+G(d,p).

De certa forma, os valores obtidos nas três reações traduzem exatamente a diferença de energia entre cada anuleno. No entanto, na forma de reação química, fica mais evidente o quanto o conteúdo energético do 1,4-metano[10]anuleno (**41**) é maior. Pela *tabela 15*, podem ser verificados valores positivos das energias das reações dos anulenos **40** e **14** (10,02 e 26,60 kcal/mol, respectivamente), indicando que o conteúdo de energia dos *produtos* (não aromáticos) é *maior* que o conteúdo de energia dos *reagentes*, sendo isto um forte indício da existência de aromaticidade nos anulenos **40** e **14**. Para a reação do anuleno **41** é obtida uma diferença de energia negativa (-13,84 kcal/mol) indicando que, ao perder a ponte, este composto libera energia, e que havia uma forte tensão no sistema, provavelmente, sem estabilização aromática. Por estes resultados é possível inferir sobre a estabilização aromática nestes anulenos da mesma maneira que pelas energias relativas das estruturas. **41** << **40** < **14**. Há também um forte indício de que **41** não deve ser aromático.

Tabela 15: Reações Homodesmóticas Propostas para os Anulenos **41**, **40** e **14**.

<i>Reações Homodesmóticas</i>				<i>SE(HD) kcal/mol</i>
	+	2 =	→	-13,84
	+	2 =	→	10,02
	+	2 =	→	26,60

Para avaliar o quanto os anéis e as pontes absorvem tensão separadamente, foram realizados alguns outros cálculos. Primeiramente realizou-se a desconexão das pontes metilênicas de cada metano[10]anuleno. Em seguida, foram adicionados hidrogênios às valências livres dos anéis e calcularam-se as energias de cada anel, agora sem as pontes. Note que foram mantidas as conformações que cada anel possuía no seu anuleno de origem. As energias de cada um dos anéis foram comparadas com a energia do [10]anuleno otimizado. Esta diferença de energia foi chamada de SE(ba) (steric energy of the bent annulene) e pode ser entendida como sendo a energia absorvida pelo anel para ficar na conformação menos estável.¹⁰² Na *figura 41* são mostradas as estruturas envolvidas nestes cálculos.

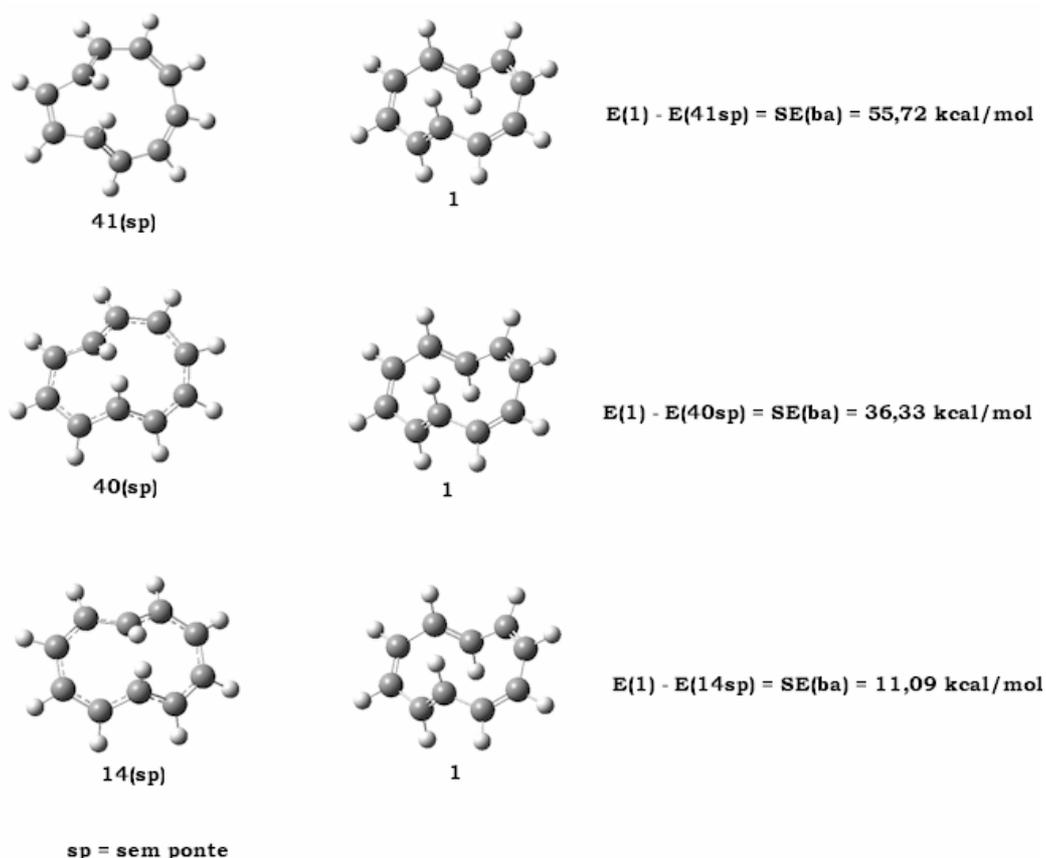


Figura 41: Estruturas dos Anulenos Envolvidos no Cálculo de SE(ba).

Neste caso pode-se observar que o anel principal do 1,4-metano[10]anuleno (**41**), aqui chamado de **41(sp)**, é aquele que se encontra mais tencionado (55,72 kcal/mol) seguido pelos anéis **40(sp)** (36,33 kcal/mol) e **14(sp)** (11,09 kcal/mol).

Já para o cálculo das energias de tensão nas pontes comparou-se a energia de cada uma das pontes desconectadas dos anulenos **41**, **40** e **14** com o propano otimizado. Evidentemente, que a cada ponte metilênica foram adicionados dois grupos CH_3 para que pudessem ser comparadas com o propano otimizado. Na figura 42 estão mostradas as estruturas envolvidas nos cálculos. Pode-se observar que a ponte do 1,6-metano[10]anuleno (**14**) é que se encontra mais tencionada (16,11 kcal/mol) seguida pela ponte do 1,4-metano[10]anuleno(**41**) (14,98 kcal/mol) e do 1,5-metano[10]anuleno (**40**) (8,32 kcal/mol). Este resultado pode ser interpretado como um reflexo direto do ângulo assumido por cada uma das pontes quando ligadas aos anulenos (ver na figura 42).

O resultado da soma das tensões de anel (SE(ba)) mais as tensões nas pontes (SE(br)) pode ser representado por SE(sum). Na tabela 16 são mostrados todos estes resultados. Mais uma vez a ordem de estabilidade entre os anulenos em estudo foi **41** << **40** < **14**. Apesar da ponte do anuleno **14** estar mais tencionada do que as outras, no geral, o anuleno **14** é o mais estável.

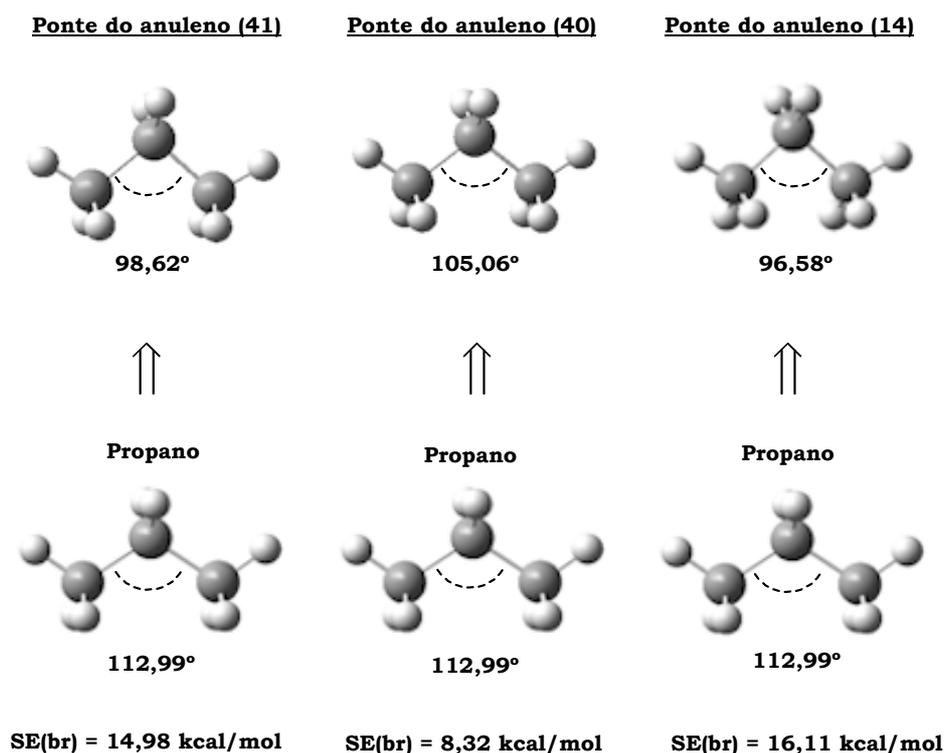


Figura 42: Estruturas das Pontes Envolvidas nos Cálculos de SE(br).

Tabela 16: Cálculo das Tensões nos Anéis e nas Pontes dos Anulenos 41, 40 e 14.

<i>Anulenos</i>	<i>SE(ba) kcal/mol</i>	<i>SE(br) kcal/mol</i>	<i>SE(sum) kcal/mol</i>
1,4-metano[10]anuleno (41)	55,72	14,98	70,70
1,5-metano[10]anuleno (40)	36,33	8,32	44,65
1,6-metano[10]anuleno (14)	11,09	16,11	27,27

Em princípio, a diferença entre cada um dos SE(sum) deveria fornecer as mesmas diferenças de energia da *tabela 14* (energias relativas). Se realizadas estas diferenças serão obtidos valores muito próximos, mostrando que o modelo proposto para avaliar individualmente as tensões de anel e nas pontes é válido.

Energias de Ressonância (RE).

As energias de Ressonância (RE) foram calculadas para os anulenos 41, 40 e 14. Para o cálculo foram utilizadas as diferenças de energia dos orbitais de fronteira ($\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}}$) de cada anuleno e uma média das ordens de ligação ao longo do perímetro dos anéis ($\pi\rho_{rs}$), obtidas pelo método NRT (Natural Resonance Theory).

$$RE = -\frac{(\pi\rho_{rs})^2}{24}(\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (\text{Equação 4})$$

Para efeito de comparação, foi calculada também a RE para o naftaleno que possui um sistema π muito semelhante aos anulenos em estudo. Os resultados estão mostrados na tabela 17.

Tabela 17: Cálculo das RE para os Anulenos 41, 40 e 14 e para o Naftaleno (B3LYP/6-311+G(d,p)).

Compostos	RE (kcal/mol)	$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ (kcal/mol)	$\pi\rho_{rs}$
1,4-metano[10]anuleno (41)	72,32	-84,34	1,444
1,5-metano[10]anuleno (40)	79,40	-87,55	1,485
1,6-metano[10]anuleno (14)	88,39	-102,23	1,450
naftaleno	95,62	-109,49	1,457

Os valores destas energias de ressonância estão diretamente relacionados com a aromaticidade; quanto maior o valor de RE maior é a estabilização aromática nos compostos. Quando se compara as RE de cada um dos metano[10]anulenos com a RE do naftaleno, percebe-se que a aromaticidade no naftaleno é maior. No entanto, a ordem de aromaticidade obtida para os anulenos é a mesma obtida pelos demais critérios energéticos; $41 < 40 < 14$.

Análises dos NBO (Natural Bond Orbital).¹⁰³

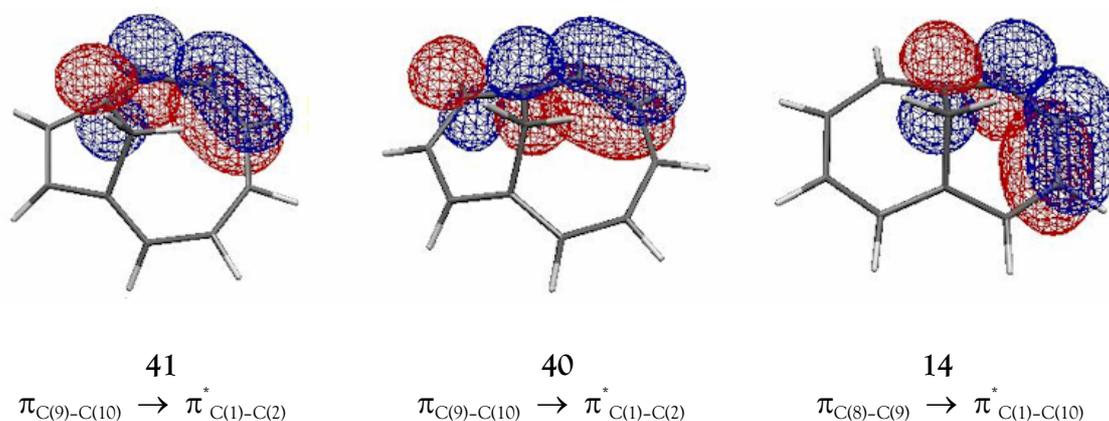
As interações entre os Orbitais Naturais de Ligação (NBO) podem fornecer inúmeras informações a respeito das interações estereoeletrônicas em uma substância. No caso da avaliação da aromaticidade, através das interações estabilizadoras ($\Delta E^{(2)}$), quanto maiores as interações dos NBOs ligantes e antiligantes ao longo das ligações π do anel, maior será a estabilização aromática.

Na tabela 18 estão relacionadas as interações existentes ao longo dos anéis de cada um dos anulenos em estudo.

Tabela 18: Energias de Estabilização ($\Delta E^{(2)}$) para os Anulenos 41, 40 e 14 (B3LYP/6-311+G(d,p))

Interações	$\Delta E^{(2)}$ (kcal/mol)		
	41	40	14
$\pi_{C(1)-C(2)} \rightarrow \pi_{C(3)-C(4)}^*$		23,45	
$\pi_{C(2)-C(3)} \rightarrow \pi_{C(4)-C(5)}^*$	17,12		18,20
$\pi_{C(3)-C(4)} \rightarrow \pi_{C(5)-C(6)}^*$		22,42	
$\pi_{C(4)-C(5)} \rightarrow \pi_{C(6)-C(7)}^*$	15,21		17,30
$\pi_{C(5)-C(6)} \rightarrow \pi_{C(7)-C(8)}^*$		20,47	
$\pi_{C(6)-C(7)} \rightarrow \pi_{C(8)-C(9)}^*$	15,01		23,69
$\pi_{C(7)-C(8)} \rightarrow \pi_{C(9)-C(10)}^*$		18,56	
$\pi_{C(8)-C(9)} \rightarrow \pi_{C(1)-C(10)}^*$	11,62		20,15
$\pi_{C(9)-C(10)} \rightarrow \pi_{C(1)-C(2)}^*$		19,64	
$\pi_{C(10)-C(1)} \rightarrow \pi_{C(2)-C(3)}^*$	13,46		17,73

Para os anulenos **40** e **14** as interações $\Delta E^{(2)}$ são praticamente da mesma ordem e variam de 17 a 24 kcal/mol; já para o anuleno **41** estas interações são mais fracas variando de 11 a 17 kcal/mol. Uma vez que a magnitude destas interações entre os NBOs podem ser tomadas como critério de avaliação da aromaticidade, a ordem obtida é: **41** < **40** \approx **14**. Na *figura 43* são apresentadas algumas interações entre NBOs ao longo do perímetro dos anéis.



*Figura 43: Interações entre os NBOs dos Anulenos 41, 40 e 14.*²⁹

Um último aspecto, avaliado com a análise NBO, foi a existência de homoaromaticidade (interações entre orbitais π nas imediações dos carbonos “cabeça de ponte”). Para os três metano[10]anulenos foram encontradas interações fracas e médias variando de 0,5 a 3,4 kcal/mol. No entanto, a detecção deste fenômeno por métodos teóricos é bastante difícil e observada para um número pequeno de estruturas.⁹⁹ Os valores destas interações estão relacionados na *tabela 19* e as superfícies dos orbitais mostradas na *figura 44*.

Tabela 19: ($\Delta E^{(2)}$) nas Imediações das Pontes dos Anulenos 41, 40 e 14.

Compostos	Interações	$\Delta E^{(2)}$ (kcal/mol)
41	$\pi_{C(1)-C(10)} \rightarrow \pi^*_{C(4)-C(5)}$	0,52
40	$\pi_{C(1)-C(2)} \rightarrow \pi^*_{C(5)-C(6)}$	1,40
14	$\pi_{C(6)-C(7)} \rightarrow \pi^*_{C(1)-C(10)}$	3,40

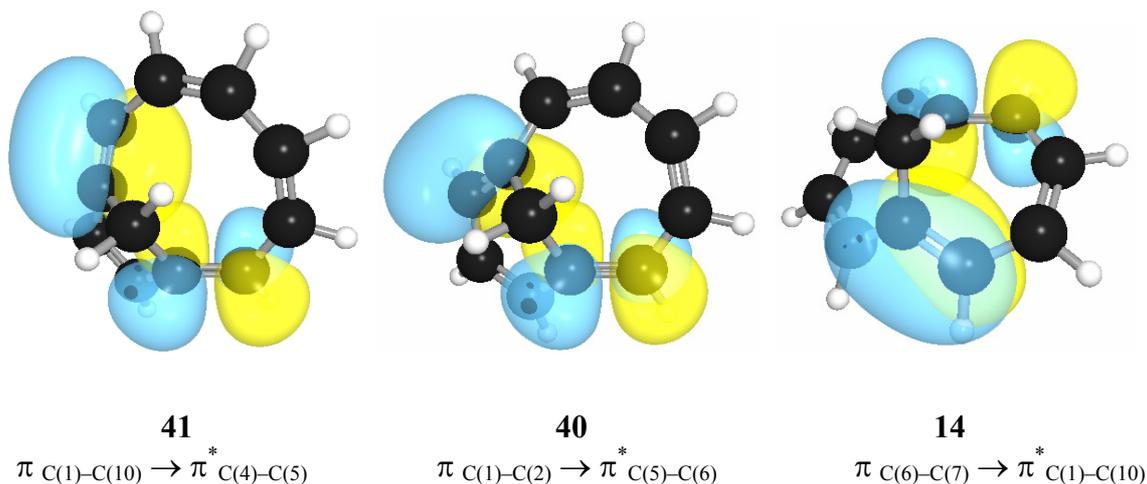


Figura 44: Interações entre os NBOs nas Imediações das Pontes de 41, 40 e 14.¹⁰⁴

Análise NRT (Natural Resonance Theory).²⁵

A primeira informação valiosa que pode ser tirada da análise NRT é com relação às ordens de ligação no perímetro dos anéis. É esperado para compostos aromáticos que estas ordens não oscilem muito fora de 1,5, o que caracteriza um híbrido de ressonância (sem muitas distinções entre as ligações duplas e simples). Na medida em que os valores das ordens de ligação se distanciam de 1,5 é esperado um decréscimo da aromaticidade. É evidente que pequenas variações podem ser consideradas normais, devido a outros fatores estruturais. Na *tabela 20* são apresentados os valores das ordens de ligação encontrados para os anulenos em estudo.

Tabela 20: Ordens de Ligação no Perímetro dos Anéis dos Anulenos 41, 40 e 14 (B3LYP/6-311+G(d,p)).

Ligações	Ordens de Ligação	Anulenos		
		41	40	14
1	C1-C2	1,111	1,483	1,438
2	C2-C3	1,778	1,485	1,498
3	C3-C4	1,111	1,485	1,377
4	C4-C5	1,780	1,484	1,498
5	C5-C6	1,109	1,485	1,438
6	C6-C7	1,774	1,493	1,438
7	C7-C8	1,116	1,480	1,498
8	C8-C9	1,774	1,480	1,377
9	C9-C10	1,109	1,493	1,498
10	C10-C1	1,780	1,485	1,438

Estes resultados, quando lançados em gráfico, deixam ainda mais clara a alternância acentuada das ordens de ligação do 1,4-metano[10]anuleno (41), indicando um baixo caráter aromático deste anuleno (*figura 45*).

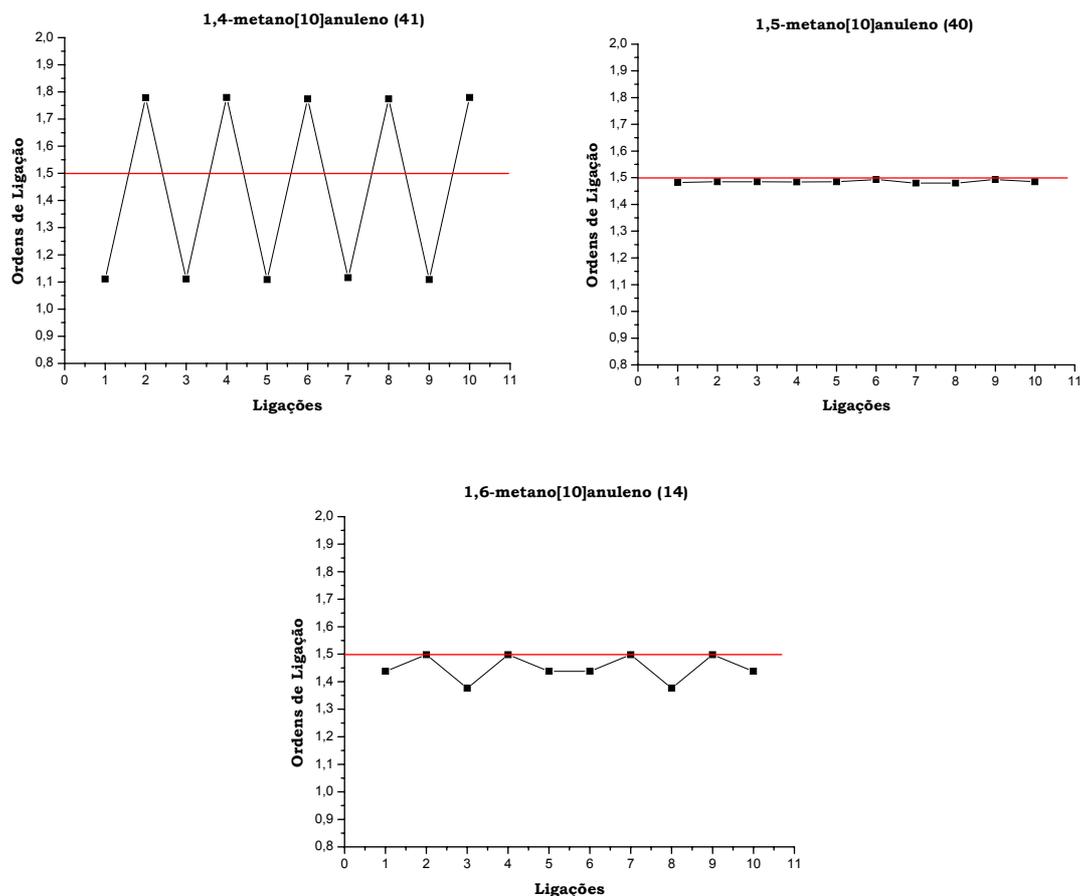


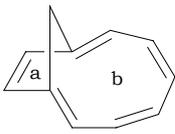
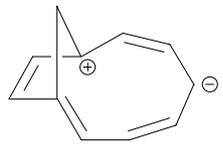
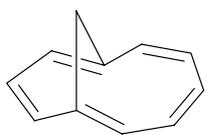
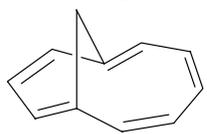
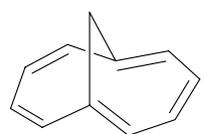
Figura 45: Variação das Ordens de Ligação ao Longo do Perímetro dos Anéis de 41, 40 e 14.

Uma outra informação tirada da análise NRT é com relação às estruturas de ressonância dos compostos. Para o anuleno 41 foram encontradas 10 estruturas de ressonância, e dentre elas, apenas uma é neutra e com peso de 44,3%. Para o anuleno 40 foram encontradas 16 estruturas de ressonância, dentre as quais, duas são neutras e com pesos de 42,7% cada. Por fim, para o anuleno 14 foram encontradas 18 estruturas de ressonância, sendo apenas duas neutras e com pesos de 24,5 %.

Pelo próprio número de estruturas de ressonância encontradas para os anulenos em estudo, é possível inferir algo sobre a aromaticidade nestes compostos. Sabe-se que quanto maior o número de estruturas canônicas de ressonância, maior é a estabilização aromática. Um dado interessante é a presença de apenas uma estrutura neutra para o anuleno 41, indicando que a estrutura que contém duas ligações duplas no setor (a) do anel de 41 é desfavorável. Também não foram encontradas, para nenhum dos anulenos em estudo, estruturas de ressonância que indicassem ligação entre os carbonos das pontes.

Na *tabela 21* são mostradas as duas principais estruturas de ressonância de cada anuleno, encontradas pelo método NRT.

Tabela 20: Principais Estruturas de Ressonância Encontradas para os Anulenos 41, 40 e 14.

Metano[10]anulenos	Estruturas de Ressonância	Peso das Formas Canônicas (%)
41		44,3
		11,0
40		42,7
		42,7
14		24,5
		24,5

Pela análise NRT é possível ordenar os compostos quanto à aromaticidade da seguinte maneira: 41 < 40 < 14.

Índice HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity).^{23, 12a-b, 12e}

Os índices HOMA para cada um dos anulenos 41, 40 e 14, bem como para cada setor (a) e (b) dos anéis (figura 39), foram calculados utilizando como R_{opt} (raio ótimo) igual a 1,388 Å, R_{av} (raio médio) sendo as médias dos comprimentos de ligação no perímetro dos anéis e R_i os comprimentos de ligação ao longo do perímetro dos anéis. Para a constante α foi utilizado o valor 257,70 e n o número de ligações no perímetro de cada anel.^{12a-b, 12e}

$$HOMA = 1 - [\alpha(R_{opt} - R_{av})^2 + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{av} - R_i)^2] = 1 - EN - GEO \quad (\text{Equação 3})$$

O cálculo de HOMA também foi realizado para o naftaleno com o objetivo de comparar os índices dos metano[10]anulenos com um outro composto conhecidamente aromático. Na tabela 21 encontram-se todos os índices obtidos para o anel como um

todo (de C1 até C10) e para os setores (a) e (b) dos anéis; são mostrados também os termos EN e GEO separadamente.

Tabela 21: Índices HOMA (B3LYP/6-311+G(d,p)).

	Setor (a)			Setor (b)			Total		
	HOMA	EN	GEO	HOMA	EN	GEO	HOMA	EN	GEO
41	0,410	0,359	0,231	0,554	0,070	0,376	0,511	0,133	0,356
40	0,897	0,098	0,005	0,905	0,070	0,025	0,901	0,081	0,018
14	0,886	0,076	0,038	0,886	0,076	0,038	0,886	0,076	0,038
naftaleno	0,783	0,082	0,135	0,783	0,082	0,135	0,783	0,082	0,135

O 1,4-metano[10]anuleno (**41**) possui o menor valor de HOMA indicando que a aromaticidade neste anuleno é menor e pode não existir. Surpreendentemente o anuleno **40** parece ser ligeiramente mais aromático que **14** por este critério. No entanto, os valores dos índices HOMA para **40** e **14**, são muito próximos, indicando que estes anulenos apresentam estabilizações aromáticas quase da mesma ordem. Um outro dado interessante é o decréscimo da aromaticidade nos “anéis” (a) dos anulenos **41** e **40**, respectivamente 0,410 e 0,897. Provavelmente por serem “anéis” menores acabam sofrendo maiores variações da geometria.

Comparando os termos EN e GEO (Total) pode-se observar que o anuleno **41** possui uma maior alternância (GEO) entre os comprimentos de ligação (0,356), e da mesma forma, uma grande elongação (EN) entre os comprimentos de ligação (0,133), resultando em um índice HOMA bem distante do valor ideal que é 1.

Se o naftaleno for tomado como referência, teremos os anulenos **40** e **14** com bons índices de aromaticidade e o anuleno **41** com um índice razoavelmente abaixo. Note que o índice HOMA do *naftaleno* já é baixo devido ao alto valor de GEO para sua estrutura; este resultado é proveniente da grande alternância dos comprimentos de ligação quando se compararam as ligações ao longo do perímetro do naftaleno com a ligação localizada entre os dois anéis.

Critério NICS (Nucleus Independent Chemical Shift).³¹

Um último critério aplicado aos anulenos **41**, **40** e **14** foi o critério NICS. Para os cálculos foram considerados alguns pontos no espaço localizados no centro, 1Å acima e 1Å abaixo do “plano” de cada setor (a) e (b) dos anéis dos anulenos em estudo. Para a obtenção dos índices foram calculados os tensores de blindagem nestes pontos (*figura 46*). Os cálculos foram realizados também para o *naftaleno* e para o “*naftaleno torcido*” com o objetivo de realizar algumas comparações. Na *tabela 22* estão relacionados os valores de NICS obtidos para todas estas estruturas.

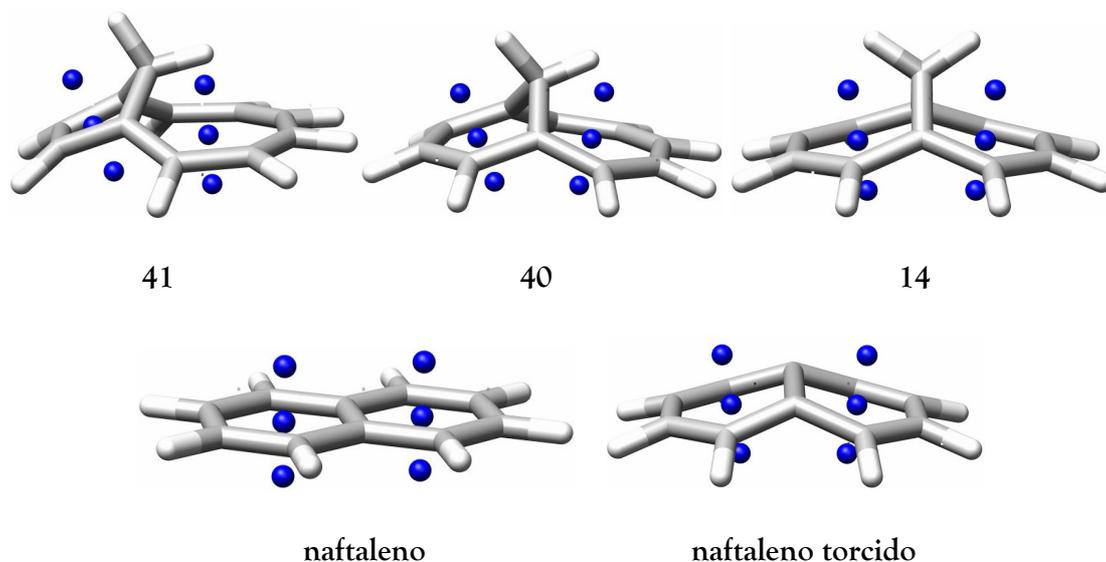


Figura 46: Representação das Estruturas e dos Pontos onde foram Calculados os Índices NICS.

Tabela 22: Índices NICS (B3LYP/6-311+G(d,p)).

Compostos	Setor (a)			Setor (b)		
	NICS(-1)	NICS(0)	NICS(1)	NICS(-1)	NICS(0)	NICS(1)
41	-19,3	-17,1	-8,45	-16,4	-7,72	-14,5
40	-19,5	-17,9	-9,69	-14,3	-12,8	-12,0
14	-16,4	-14,8	-10,3	-16,4	-14,8	-10,3
naftaleno	-10,7	-8,56	-10,7	-10,7	-8,55	-10,7
naftaleno torcido	-15,1	-11,6	-7,98	-15,1	-11,6	-8,03

Os índices NICS são muito interessantes no processo de avaliação da aromaticidade, principalmente por estarem relacionados com uma propriedade marcante dos compostos aromáticos, o diamagnetismo, e pela facilidade com que podem ser calculados os tensores de blindagem para uma determinada estrutura. No entanto, há muitos efeitos que afetam estes valores dos tensores e para alguns compostos são obtidos valores não muito condizentes com a estabilização aromática do sistema. Em outras palavras, a presença de grupos funcionais próximos dos pontos onde estão sendo calculados os índices NICS afeta a precisão dos valores. Como já foi mencionado na seção 1.2, quanto mais negativos forem os índices maiores serão as blindagens locais, e consequentemente maior a aromaticidade.

No caso dos metano[10]anulenos **41**, **41** e **14** foram verificadas muitas variações de NICS devido à presença das pontes metilênicas e à falta de planaridade dos anulenos em estudo.

De uma maneira geral, a falta de planaridade nestes metano[10]anulenos faz com que sejam obtidos NICS(0) e NICS(1) menos negativos, ou seja, a aromaticidade medida no centro do anel e 1Å acima é menor quando comparada com a medida a 1Å abaixo.

Para facilitar a análise, primeiro serão comparados os resultados obtidos para o setor (a) de cada estrutura. Admitindo o *naftaleno* como referência, os valores de NICS(1) para os três metano[10]anulenos são menos negativos, indicando uma forte influência das pontes neste índices. Estas influências impedem quaisquer conclusões sobre a aromaticidade nestes pontos; cabe lembrar que a influência das pontes não são iguais nos três metano[10]anulenos.

Um outro fato interessante foi que o índice NICS(-1) é bem menor que NICS(1). Este efeito pôde ser justificado quando os índices para o “*naftaleno torcido*” foram calculados. Ficou claro que no *naftaleno torcido* o NICS(-1) também era menos negativo que o NICS(+1), justificando que esta variação ocorria em virtude da falta de planaridade; novamente ficou difícil inferir algo sobre a aromaticidade pois a planaridade em cada metano[10]anuleno é variável.

Quando se analisa o setor (b) dos anéis destas estruturas é verificado um comportamento muito semelhante com uma diferença nos índices NICS(+1). No caso deste anel os índices são menos negativos do que no setor (a), isto porque, os pontos onde os índices foram calculados estão agora mais distantes das pontes, sendo menos influenciados.

Por fim, não foi possível tirar nenhuma conclusão concreta sobre a aromaticidade destes metano[10]anulenos pelo uso do critério NICS. As peculiaridades estruturais destes compostos fazem com que a análise não se aplique muito bem, o que não quer dizer que este método não tenha o seu devido valor.

Conclusões Sobre os Estudos Teóricos com os Metano[10]Anulenos.

Os resultados teóricos aqui apresentados trouxeram informações valiosas a respeito das estruturas e da aromaticidade nos metano[10]anulenos **14**, **40**, **41**. Alguns índices e técnicas utilizadas apontaram para uma não existência de estabilização aromática em **41**.

Parte B: Estudos Sintéticos e Teóricos sobre a (±)-Baquenolida A.

Introdução – Parte B

1 – Introdução

Os bacanos constituem uma classe relativamente rara de sesquiterpenos derivados biogeneticamente dos eremofilanos.¹⁰⁵ Algumas das estruturas ligadas aos bacanos possuem um anel β -metileno- γ -butirolactônico ligado em espiro a um sistema *cis*-hidrindano com dois carbonos metilados. O produto natural mais simples derivado da classe dos bacanos é a baquenolida A (**184**) (figura 47).¹⁰⁶

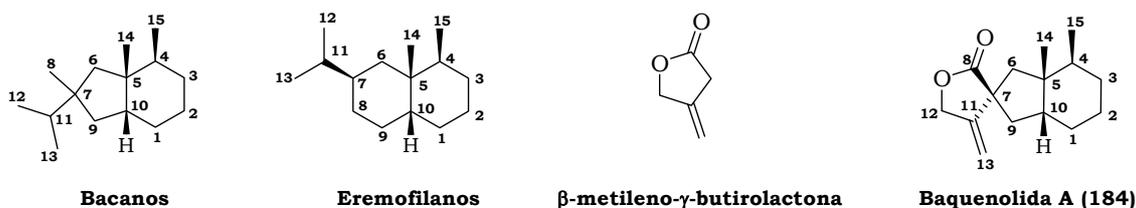


Figura 47: Bacanos, Eremofilanos e Lactonas

A baquenolida A (**184**) foi isolada pela primeira vez a partir dos brotos de uma planta da família Compositae (*Petasites japonicus*) de maneira independente por dois grupos de pesquisa japoneses. Considerando um dos nomes locais da espécie de onde se isolou **184** (“bakke”), Kitahara e colaboradores^{106a} denominaram esta nova substância como baquenolida A (“bakkenolide A”). Por outro lado, Naya e colaboradores^{106b} resolveram denominá-la como fuquinanolida (“fukinanolide”) baseando-se em outro nome atribuído à planta (“fuki”). Na literatura são utilizados os dois nomes, no entanto, neste texto será utilizado aquele que aparece mais frequentemente nos trabalhos, a baquenolida A.

Este produto natural representa um grande desafio do ponto de vista sintético, pois além do sistema *cis*-hidrindânico (figura 48), há duas metilas em *cis* nos carbonos C4 e C5. Também, o anel β -metileno- γ -butirolactônico encontra-se ligado em espiro, com o grupo metileno oposto às metilas.

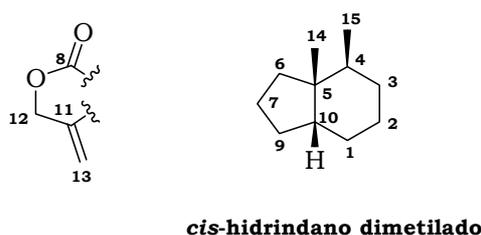
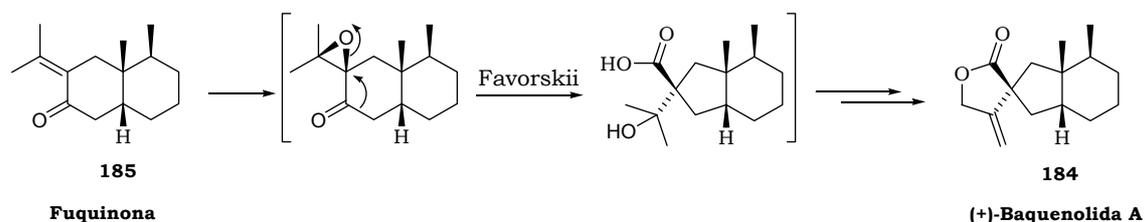


Figura 48: Sistemas *Cis*-Hidrindânico Dimetilado e Lactônico.

Em geral as atividades biológicas de lactonas sesquiterpênicas são acentuadas quando um grupo metileno encontra-se ligado na posição α .¹⁰⁷ No entanto, além de possuir uma estrutura muito peculiar, a baquenolida A (**184**) apresenta algumas atividades biológicas significativas, entre as quais, pode-se destacar: atividade citotóxica acentuada contra células cancerosas da epiderme humana,¹⁰⁸ atividade inibidora do apetite de algumas espécies de insetos e atividade larvicida.¹⁰⁹

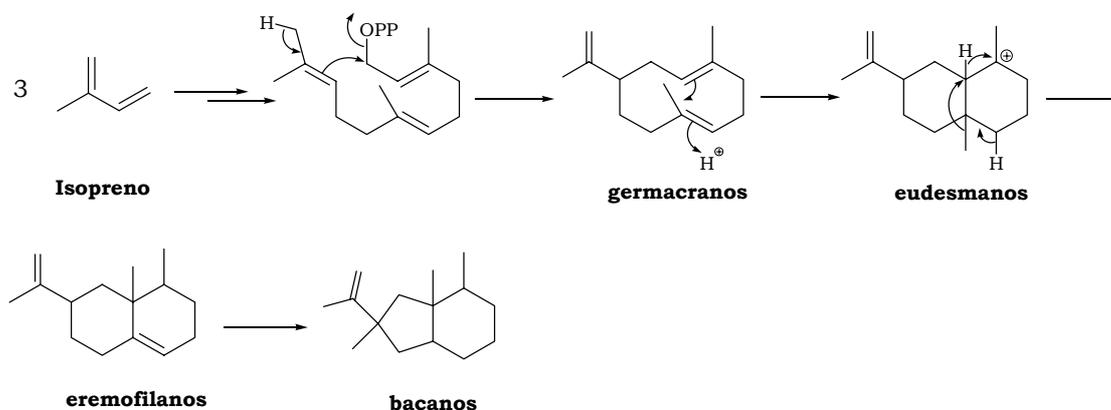
Atualmente, são conhecidas várias fontes naturais de onde são isoladas, além da baquenolida A (**184**), outras estruturas correlacionadas (ver *tabela 23*). Existem ainda, mais de quarenta produtos naturais que possuem estrutura semelhante à da baquenolida A (**184**).^{105a}

Acredita-se que os bacanos, logo, também a baquenolida A (**184**), sejam derivados biogeneticamente dos eremofilanos. Kitahara e colaboradores^{106a,110} sugeriram que o precursor biogenético da baquenolida A (**184**) é a fuquinona (**185**).



Esquema 64: Biogênese da Baquenolida A (**184**).

De acordo com esta sugestão, uma epoxidação seguida de um rearranjo de Favorskii transformaria o esqueleto carbônico de **185** em um bom precursor da baquenolida A (**184**). É importante notar que as baquenolidas são sesquiterpenóides que não seguem a “regra do isopreno”, pois sofrem rearranjos moleculares em etapas avançadas da biossíntese, conforme a proposta apresentada no *esquema 65*.¹¹¹

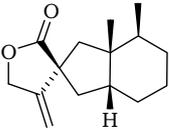
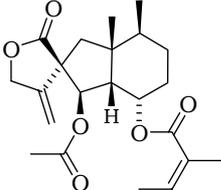
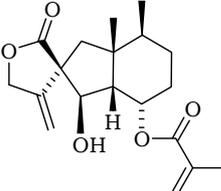
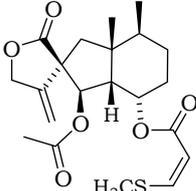
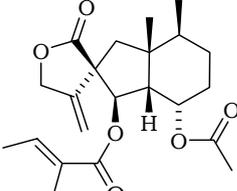
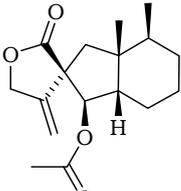


Esquema 65: Biossíntese dos Bacanos.

Desde o isolamento da baquenolida A (**184**) e de outras baquenolidas, houve um interesse acentuado de alguns grupos de pesquisa em sintetizar esta estrutura. Além do desafio sintético representado, a preparação de **184** foi de grande importância para confirmar a estrutura sugerida para este produto natural.^{106a}

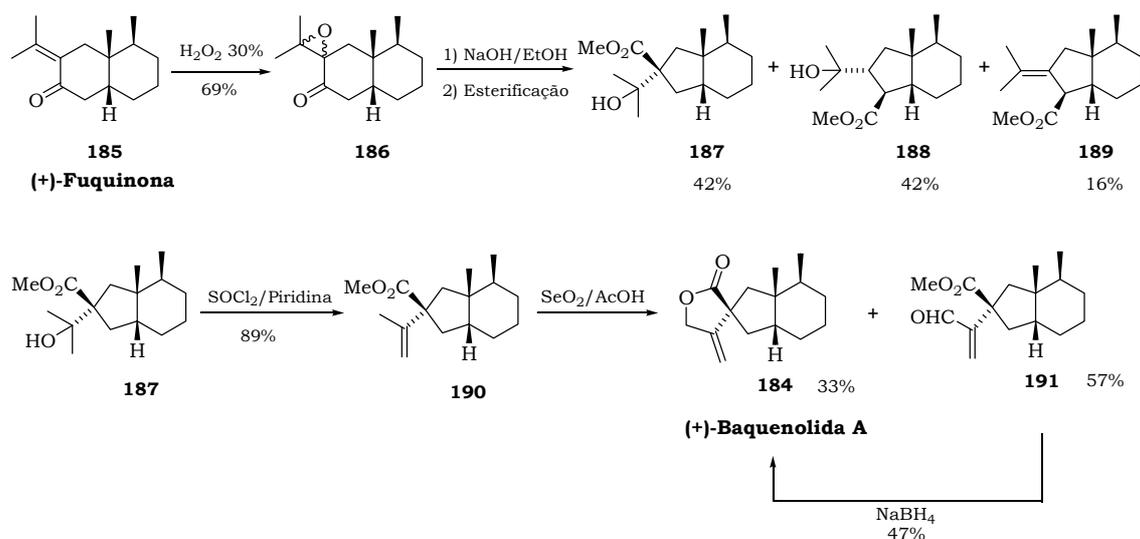
Na próxima seção, serão descritas as sínteses da baquenolida A (**184**), até o momento publicadas.

Tabela 23: Baquenolida A e Estruturas Correlatas.

Baquenolidas	Espécies e Locais do Isolamento
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{106b-d,112} <i>Petasites albus</i> (Checoslováquia, ^{105b} Escócia ¹⁰⁸), <i>Cacalia hastata</i> (Japão), ¹¹³ <i>Ligularia hodgsonii</i> (Japan), ¹¹⁴ <i>Petasites hydridus</i> (Escócia), ^{108,115} <i>Petasites flagrans</i> (Escócia), ¹⁰⁸ <i>Homogyne alpina</i> (Checoslováquia, ¹¹⁶ Suíça ¹¹⁷), <i>Cetraria islandica</i> (Noruega), ¹¹⁸ <i>Petasites palmatus</i> (Japão), ¹¹⁹ <i>Ligularia persica</i> (Iran), ¹²⁰ <i>Hertia cheirifolia</i> (França), ¹²¹ <i>Ligularia sagitta</i> (China), ¹²² <i>Ligularia intermedia</i> (China), ¹²³
Baquenolida A (ou Fuquinanolid A)	
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{106b-d,112,124} <i>Petasites formosanus</i> (Taiwan) ¹²⁵
Baquenolida B (ou Fuquinolida)	
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ^{112b-c}
Baquenolida C	
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{106b,d,112b-c} <i>Petasites formosanus</i> (Taiwan) ^{125, 126}
Baquenolida D (ou S-Fuquinolida)	
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ^{112b,c,127}
Baquenolida E	
	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ¹²⁸
9-Acetoxifuquinanolid A	

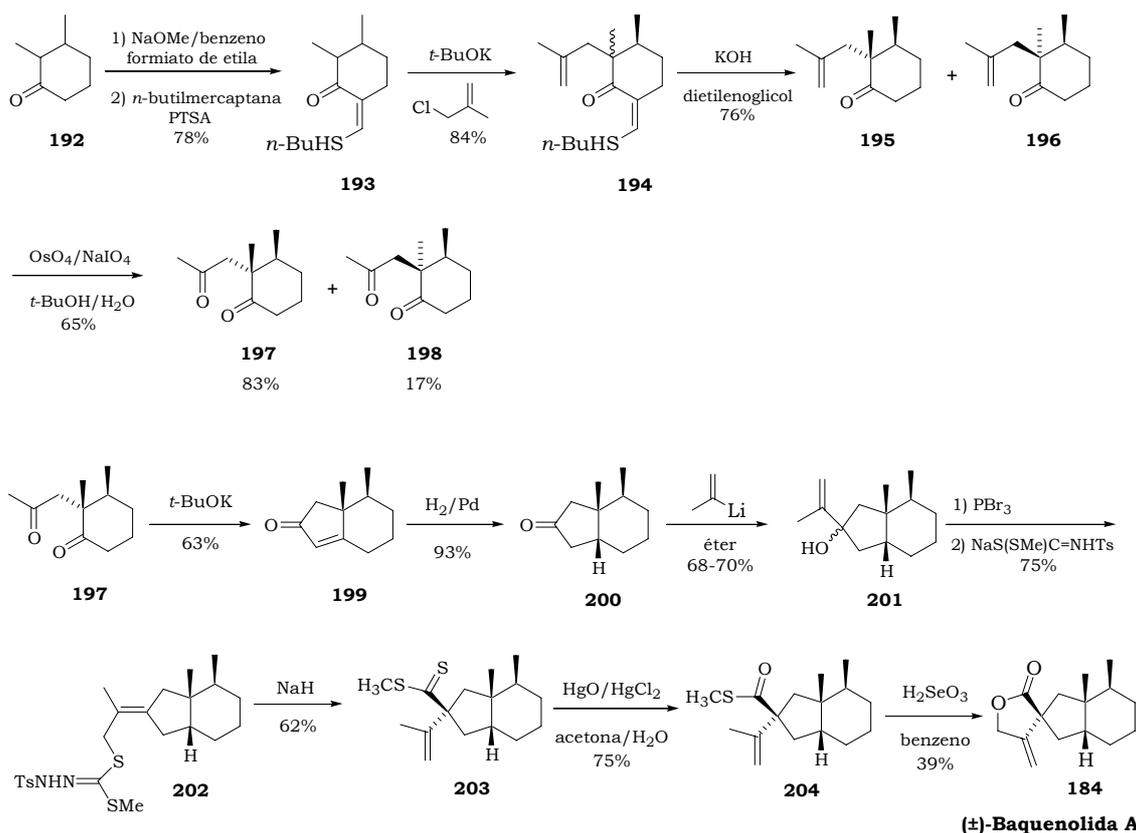
1.1 – Sínteses da Baquenolida A (184).

Em 1973 foram publicadas as duas primeiras sínteses da baquenolida A (184). Hayashi¹²⁹ e colaboradores utilizaram a rota biossintética sugerida por Kitahara¹¹⁰ e realizaram uma síntese biomimética a partir da (+)-fuquinona (185) natural. Nesta síntese o composto 185 foi convertido no epóxido 186, que após um rearranjo de Favorskii com NaOH/EtOH, forneceu três produtos, os quais foram esterificados e isolados. O álcool 187 foi desidratado com SOCl₂ e piridina originando o isopropenil éster 190. Este último produto foi convertido na (+)-baquenolida A (184) pela reação com SeO₂ e AcOH. Nesta transformação o aldeído 191 é produzido majoritariamente, porém, este produto também pôde ser convertido na (+)-baquenolida A (184), pela reação com NaBH₄ (esquema 66).



Esquema 66: Síntese Biomimética da (+)-Baquenolida A (184) – Síntese de Hayashi.

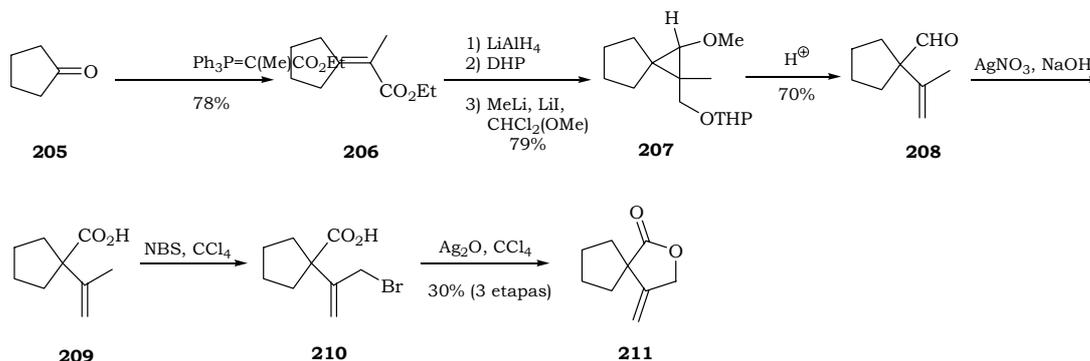
No mesmo ano Evans e colaboradores¹³⁰ publicaram a primeira síntese total da baquenolida A (184). Nesta síntese, o produto natural 184 foi preparado em 13 etapas a partir da 2,3-dimetilciclo-hexanona (192) (esquema 67). Nas primeiras etapas da síntese, a cetona 192 foi convertida nos produtos 197 e 198, que foram devidamente separados; os autores deram continuidade à síntese utilizando apenas o composto 197 (tendo os grupos metila com estereoquímica apropriada). Após uma seqüência de reações foi obtido o composto 202, que é o principal intermediário da síntese de Evans. O composto 202 foi então convertido em 203 após um rearranjo [2,3]-sigmatrópico na presença de NaH. Após algumas outras transformações a (±)-baquenolida A (184) foi obtida com um rendimento total de 1,8%.



Esquema 67: Síntese de Evans.

Na mesma época alguns outros grupos de pesquisa se empenharam no desenvolvimento de outras metodologias para a preparação da baquenolida A (184) e de outras baquenolidas.

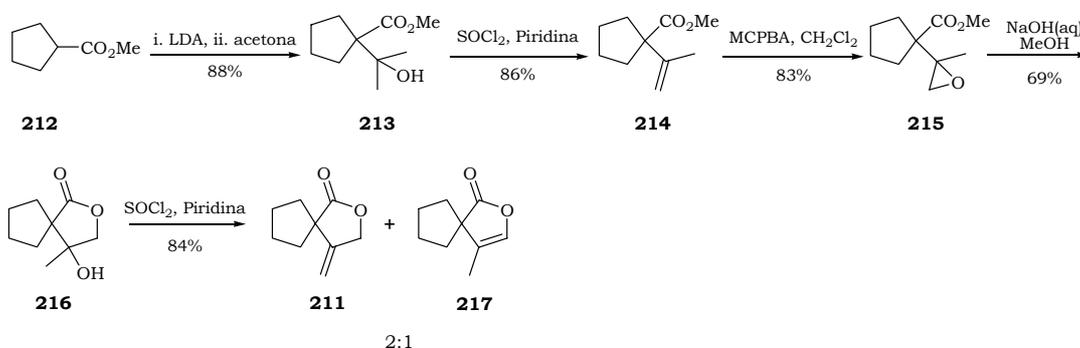
Ainda na década de 70 um grupo de pesquisa brasileiro publicou um trabalho relacionado com a síntese de baquenolidas.^{131,x} Neste trabalho foram relatados estudos visando à síntese do sistema α -espiro- β -metileno- γ -butirolactona (211), visivelmente um fragmento do produto natural 184.



Esquema 68: Síntese de Campbell.

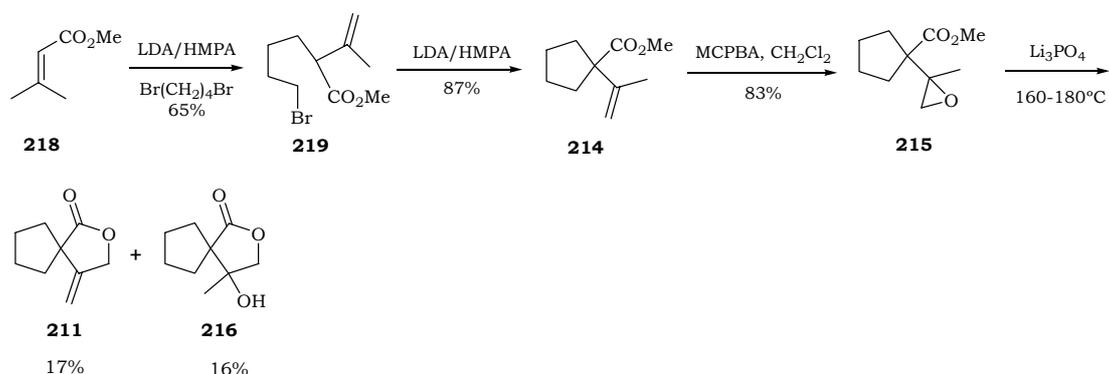
^x Este trabalho foi proposto pelo Prof. Campbell em uma de suas visitas ao Brasil, no entanto, toda a pesquisa foi desenvolvida por brasileiros no IQ da Universidade de São Paulo - Prof. Nicola Petragnani, Prof. Timothy J. Brocksom e Prof. Mauricio G. Constantino.

Pouco tempo depois, Petragnani e colaboradores¹³² publicaram uma nova abordagem para a síntese da espiro lactona **211**, envolvendo a abertura de um anel epóxido para a formação do anel lactônico. Nesta síntese o epóxido **215** é obtido em três etapas a partir do éster **212**. Após a reação de **215** com base forte obteve-se a lactona **216** que foi convertida em **211** e **217**.



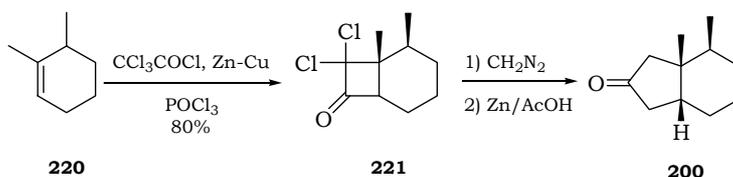
Esquema 69: Síntese de Petragnani.

No final da década de 70, Brocksom e colaboradores¹³³ publicaram mais um modelo sintético visando à aplicação na síntese de baquenolidas. Nesta nova abordagem, o anel de cinco membros ligado em espiro com a lactona é construído após duas alquilações do éster **218** utilizando dibromobutano. A α -espiro- β -metileno- γ -butirolactona (**211**) foi obtida diretamente a partir do epóxido **215**.



Esquema 70: Síntese de Brocksom.

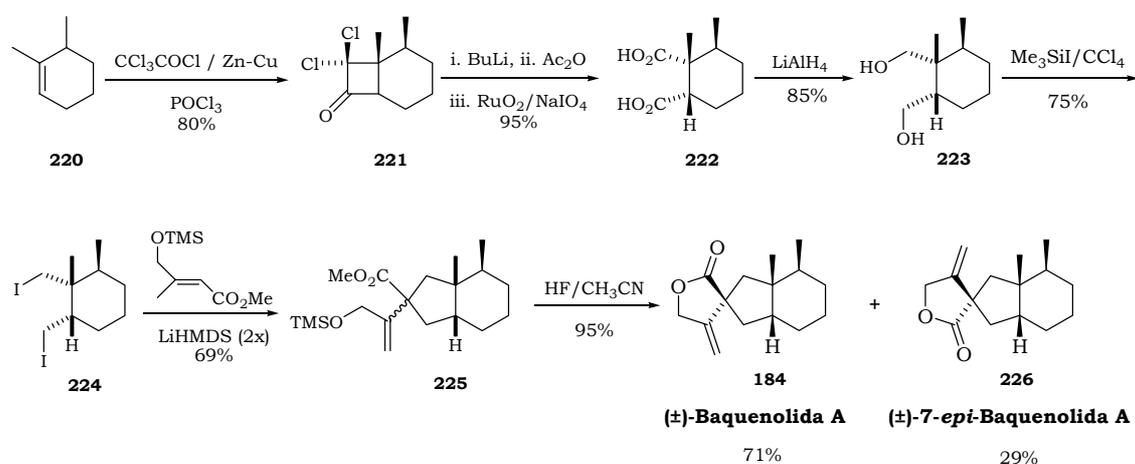
Em 1985 Greene e colaboradores^{134,135} publicaram uma rota alternativa para a síntese de Evans. Seguindo uma metodologia descrita em 1979 pelos próprios autores,^{134,135} o intermediário **200**, antes preparado em 7 etapas por Evans, foi sintetizado agora em apenas três. Nesta preparação, o 1,6-dimetilciclo-hexeno (**220**) sofreu uma cicloadição [2+2] com dicloroceteno originando o composto **221**, que após duas etapas, foi convertido na cetona **200**.



Esquema 71: Síntese Formal de Greene.

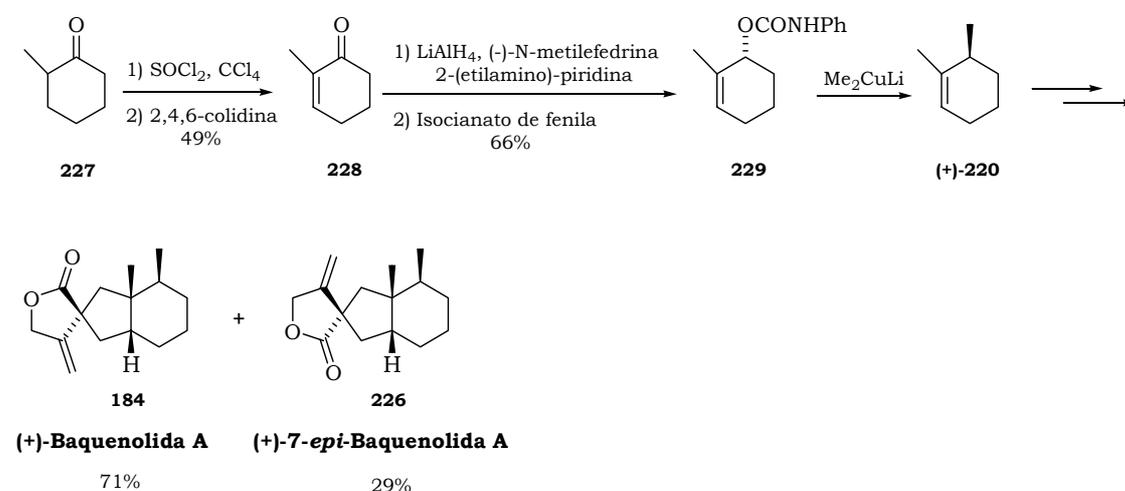
A grande vantagem desta abordagem sintética é que ela tornava possível a síntese enantioselectiva da baquenolida A (184), através de algumas adaptações da síntese de Evans, partindo de 220 enantiomericamente puro.

No mesmo trabalho Greene e colaboradores¹³⁵ publicaram a segunda síntese total da baquenolida A (184), na sua forma racêmica. Nesta preparação os autores abandonaram a abordagem anterior, que culminava na síntese da cetona 200, e optaram por aplicar uma metodologia semelhante à desenvolvida por Brocksom e colaboradores (esquema 70).¹³³ A etapa determinante desta síntese foi a preparação do composto 225. Nesta etapa, formou-se uma mistura epimérica (em C7), onde obteve-se majoritariamente o epímero favorável à síntese da (±)-baquenolida A (184). Uma outra etapa particularmente interessante desta síntese foi a conversão do di-iodeto 224 em 225, utilizando um éster sililado, o que possibilitou a obtenção direta das baquenolidas 184 e 226.



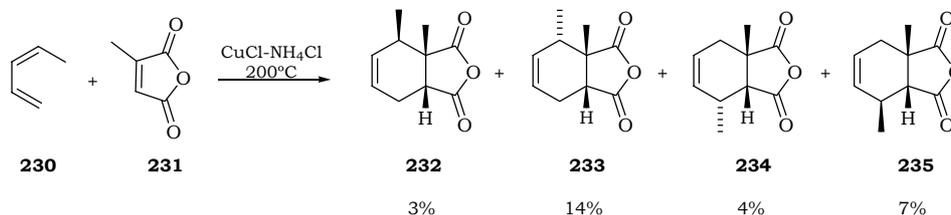
Esquema 72: Síntese de Greene.

Em seguida (1988) os mesmos autores publicaram a síntese da (+)-baquenolida A (184) e da (+)-7-*epi*-baquenolida A (226), partindo de 220 enantiomericamente puro (esquema 73).



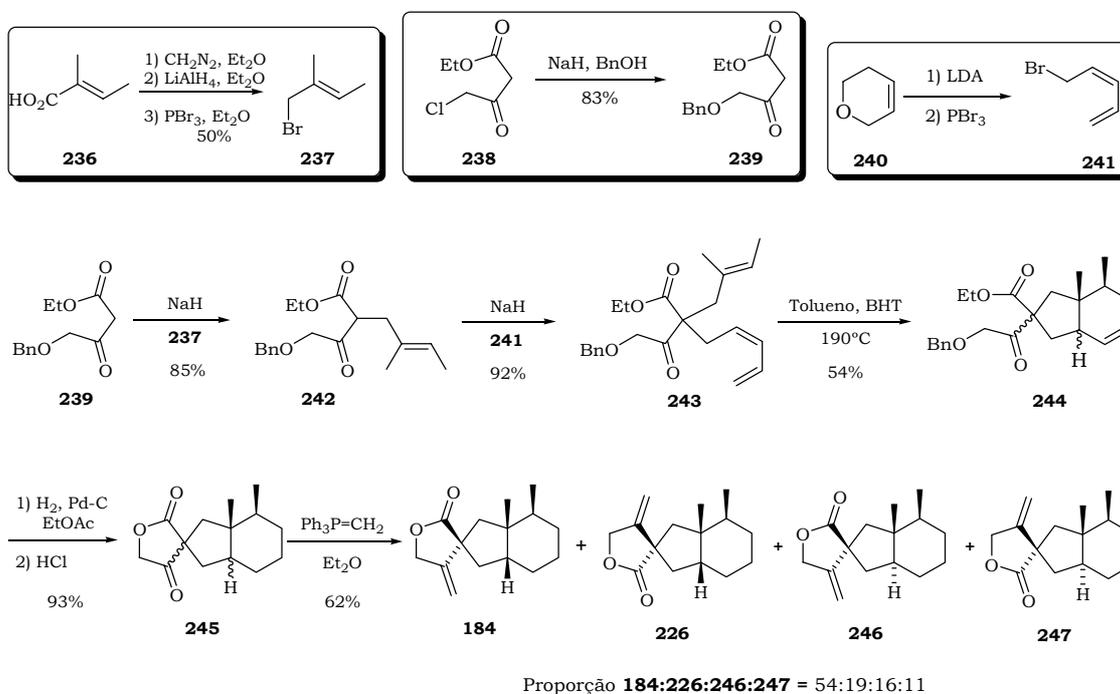
Esquema 73: Síntese Enantioselectiva de Greene.

Os primeiros estudos sobre a síntese de baquenolidas envolvendo reações de Diels–Alder foram relatados por Brocksom e Constantino.¹³⁶ Neste trabalho, os autores propuseram a construção do anel *cis*-dimetilato **232** através de uma cicloadição intermolecular entre o anidrido citracônico (**231**) e o *cis*-piperileno (**230**). O composto **232** foi obtido, porém em baixo rendimento (3%).



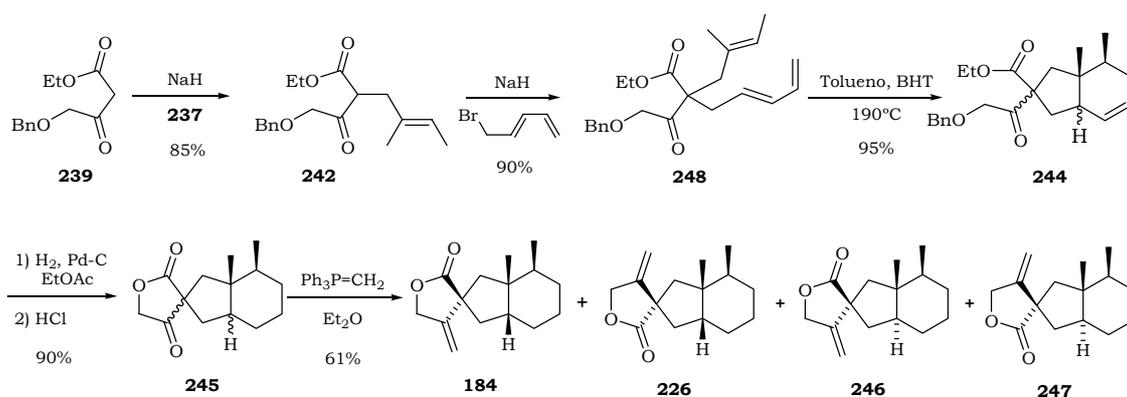
Esquema 74: Reações de Diels–Alder Aplicadas à Síntese de Baquenolidas.

Somente em 1999 é que foi relatada a primeira síntese total da baquenolida A (**184**) envolvendo uma reação de Diels–Alder na sua versão intramolecular.¹³⁷ Inicialmente os materiais de partida **237**, **239** e **241** foram convenientemente sintetizados e, então, utilizados na preparação do intermediário **243**. A reação de Diels–Alder intramolecular de **243** forneceu uma mistura de quatro isômeros que não foram separados nesta etapa da síntese. Os produtos desta cicloadição passaram por mais duas transformações até serem obtidas as quatro baquenolidas **184**, **226**, **246** e **247**, nas proporções indicadas no esquema 75. Apesar da mistura formada, a (±)-baquenolida (**184**) foi obtida majoritariamente e em apenas seis etapas, desprezando-se as preparações dos materiais de partida.



Esquema 75: Síntese de Back Utilizando o (3Z)-5-bromopenta-1,3-dieno (**241**).

Posteriormente, Back e colaboradores¹³⁸ utilizaram um outro dieno para a síntese do intermediário que sofria a Diels-Alder intramolecular. A única diferença nesta abordagem foi a utilização do (3E)-5-bromopenta-1,3-dieno para a síntese de **248**.

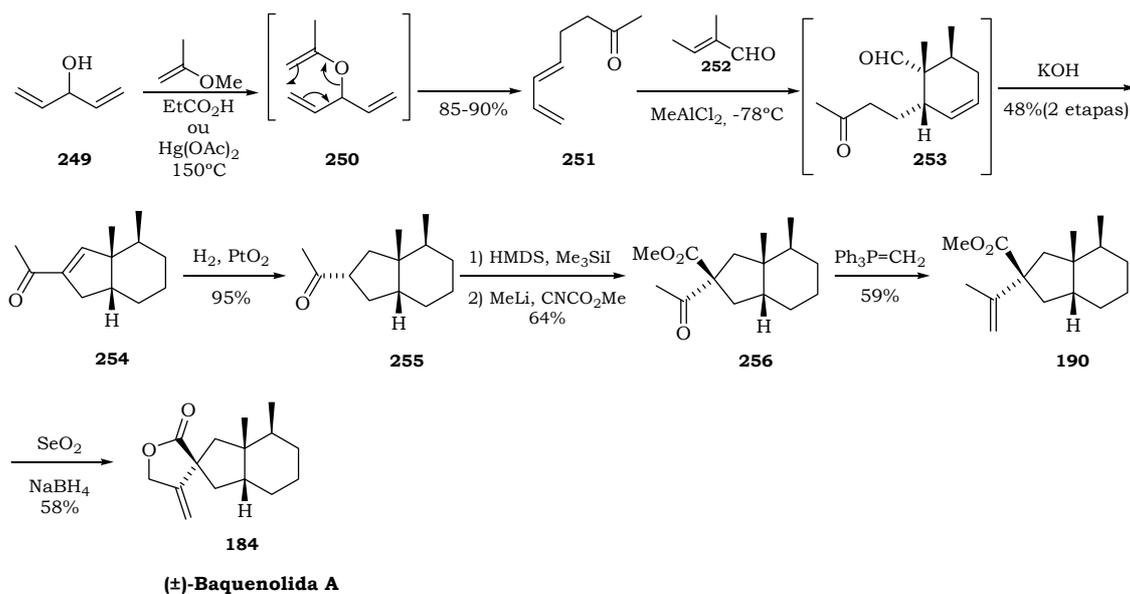


Esquema 76: Síntese de Back Utilizando o (3E)-5-bromopenta-1,3-dieno.

Nesta nova abordagem, a estereoseletividade no sentido de produção da (±)-baquenolida (**184**) foi menor (24%). Ainda no mesmo trabalho onde foi publicada a síntese do esquema 76, foram relatadas algumas outras reações de Diels-Alder relacionadas com a síntese de baquenolidas, no entanto, nenhuma destas tentativas conduziu à formação de **184**.

A última síntese total da (±)-baquenolida A (**184**), até então relatada na literatura, é a Síntese de Reddy (esquema 77).¹³⁹ Esta preparação tem como etapa principal uma reação de Diels-Alder na sua versão intermolecular.

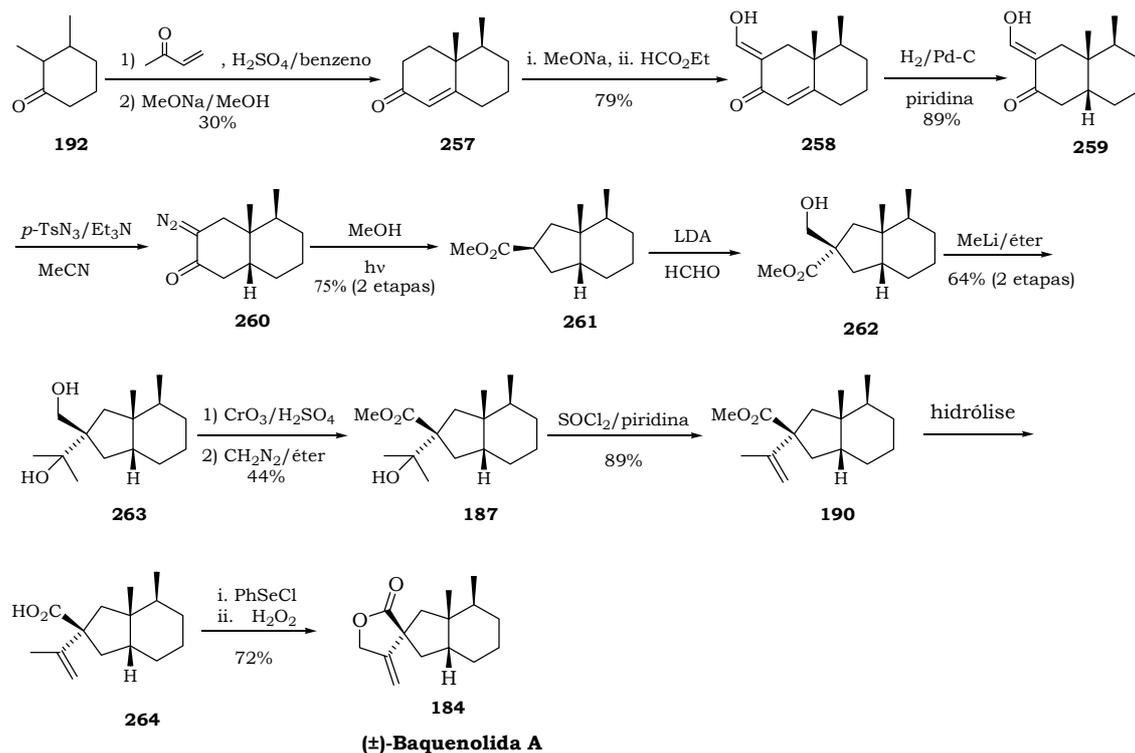
Inicialmente o dieno **251** foi preparado através de um *Rearranjo de Claisen* do intermediário **250**. Em seguida, a reação de Diels-Alder de **251** com o tiglaldeído (**252**) originou aduto **253** (excesso diastereoisomérico de ≈ 95%), que foi imediatamente convertido em **254**. Após algumas transformações, o intermediário **254** foi convertido no produto natural **184**. Na última etapa da síntese a metodologia utilizada foi a mesma de Hayashi.¹²⁹



Esquema 77: Síntese de Reddy.

Para concluir esta seção sobre as sínteses da baquenolida A (**184**), serão apresentados três trabalhos que não poderiam ser omitidos. O primeiro deles é sobre a (±)-baquenolida (**184**) realizada por Petraghani e Silva, até o momento não publicado.¹⁴⁰ Os outros dois são sobre a síntese da (-)-7-*epi*-baquenolida A (**226**), realizada por Srikrishna e colaboradores.¹⁴¹

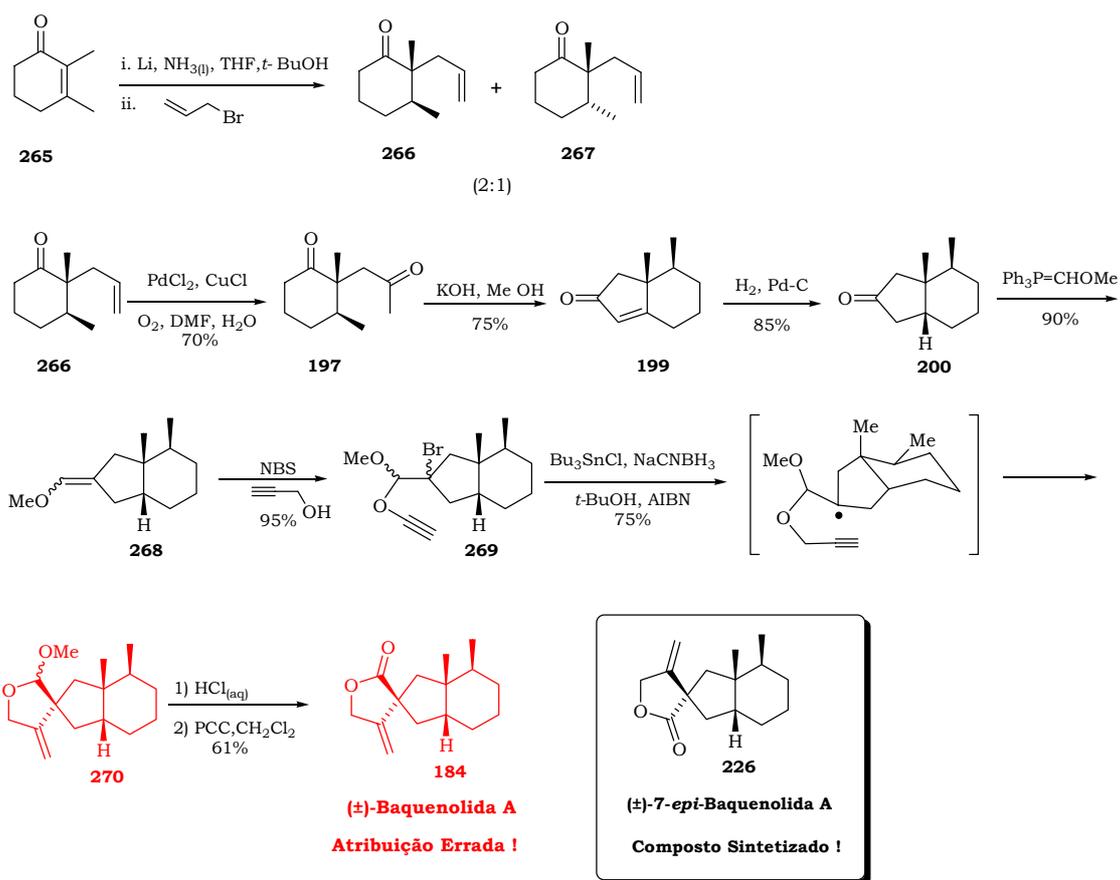
A síntese desenvolvida por Petraghani e Silva envolveu cinco etapas iniciais até a preparação da diazocetona **260**, que sofreu um rearranjo fotoquímico para originar o éster **261**. A formilação de **261** forneceu o intermediário **262**, cuja estereoquímica é apropriada para a preparação da (±)-baquenolida (**184**). No total foram utilizadas 13 etapas reacionais até a obtenção de **184**, com rendimento global de 2,85%.



Esquema 78: Síntese de Petragnani e Silva.

As duas sínteses descritas por Srikrishna e colaboradores são um tanto quanto contraditórias. O primeiro trabalho publicado em 1994 traz a síntese 100% estereoseletiva da (±)-baquenolida (184) com a afirmação de que as análises de RMN de ^1H a 270 MHz estavam de acordo com as de uma amostra autêntica.

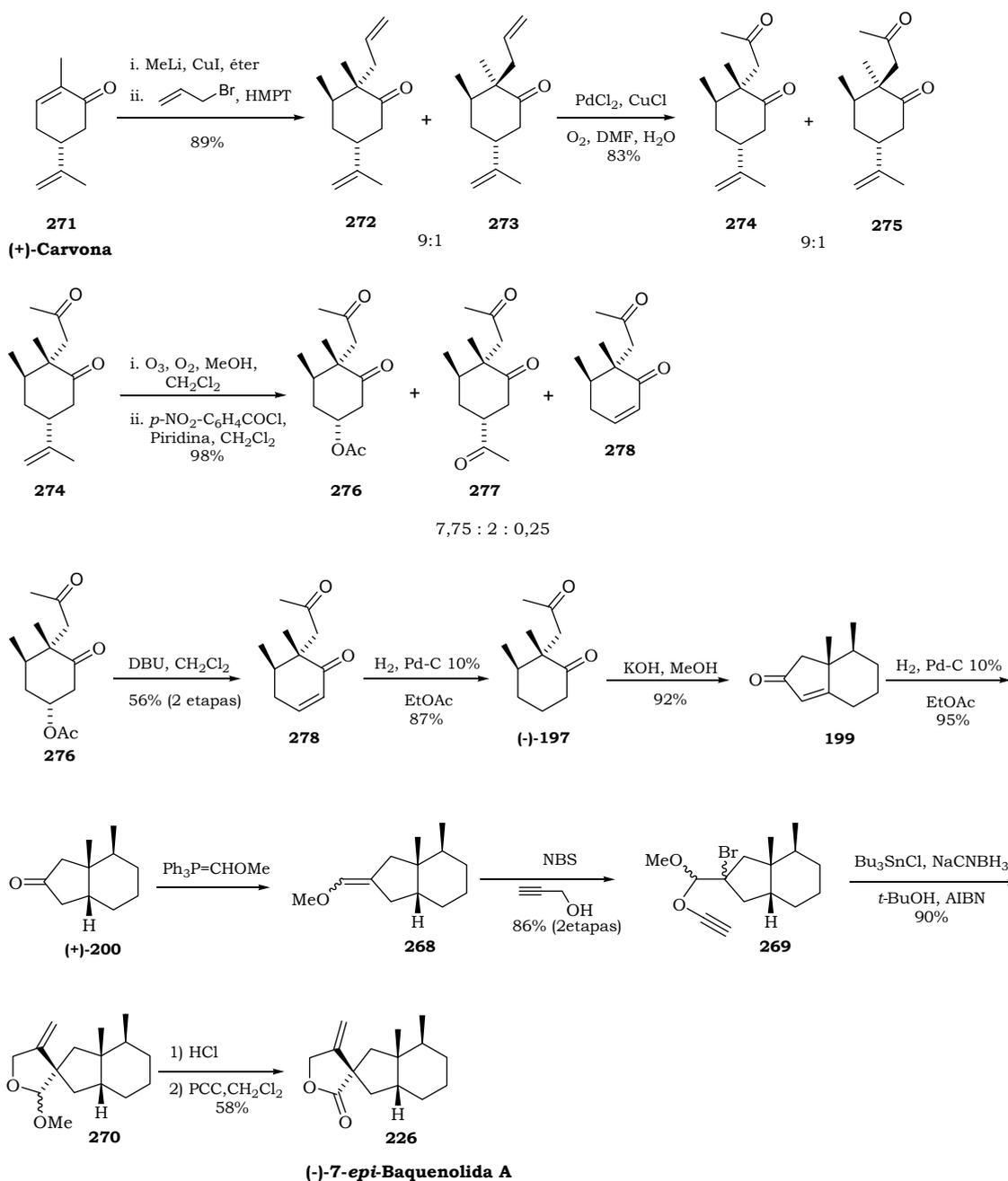
Nesta síntese (esquema 79), os autores prepararam o mesmo intermediário de Evans, a cetona 200, e sintetizaram o anel lactônico por uma outra metodologia. Na etapa principal da abordagem sintética ocorre uma ciclização radicalar, que segundo os autores, fornecia exclusivamente o intermediário 270. Após duas etapas reacionais era obtida a (±)-baquenolida (184).



Esquema 79: Primeira Síntese de Srikrishna e Colaboradores.

No entanto, em 1998 os próprios autores afirmaram ter havido um equívoco na elucidação estrutural do produto natural obtido na síntese anterior. Na publicação de 1998, os autores relataram uma síntese muito semelhante à anterior (do ponto de vista da etapa chave da abordagem sintética - ciclização radicalar) afirmando ter obtido a (-)-7-*epi*-baquenolida A (**226**).

Neste caso, partiu-se da (+)-carvona **271** e após algumas transformações foi obtido o intermediário **197** enantiomericamente puro (esquema 80). Utilizando as mesmas etapas reacionais realizadas na síntese anterior os autores obtiveram a (-)-7-*epi*-baquenolida A (**226**), corretamente elucidada.



Esquema 80: Segunda Síntese de Srikrishna e Colaboradores.

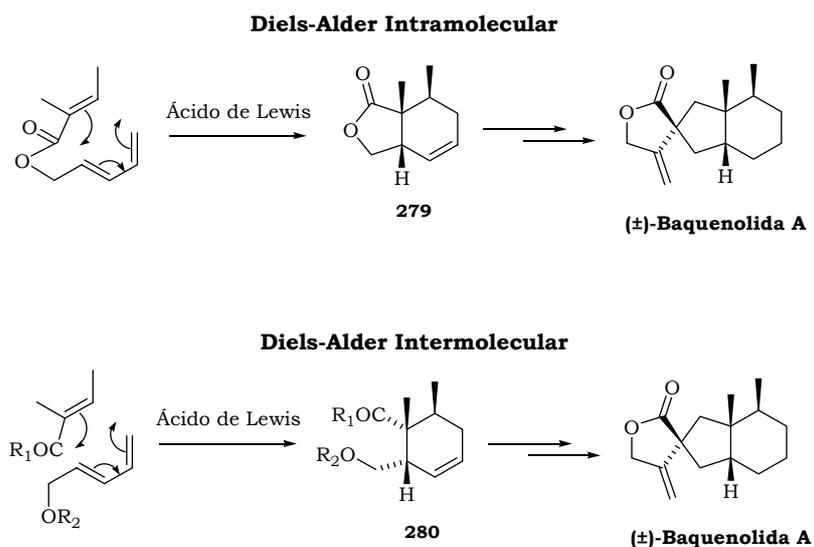
Na próxima seção, serão apresentadas as abordagens sintéticas que foram propostas e executadas na *parte B* deste trabalho e que conduziram a uma nova síntese da (\pm)-baquenolida A (**184**).

Objetivos – Parte B

2.- Objetivos

Nesta parte do trabalho teve-se como objetivo realizar a síntese da (\pm)-baquenolida A (**184**), através da reação de Diels-Alder. A síntese deste produto natural já era pretendida há algum tempo pelo nosso grupo de pesquisa, no entanto, apenas alguns modelos sintéticos haviam sido desenvolvidos.^{131,133}

Fundamentalmente pretendia-se produzir os compostos *cis*-dimetilados **279** ou **280** através de reações de Diels-Alder intra ou intermoleculares, e depois construir o sistema α -espiro- β -metileno- γ -butirolactônico a partir destas estruturas.



Esquema 81: Objetivos da Parte B deste Trabalho.

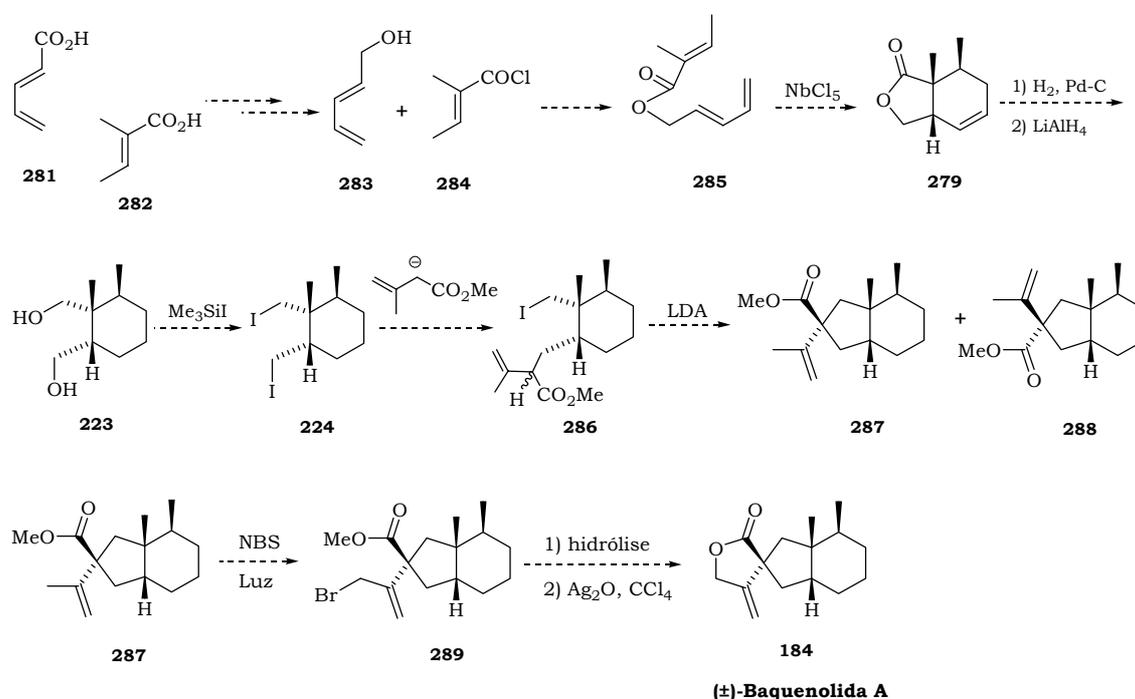
Plano de Pesquisa – Parte B

3 – Plano de Pesquisa

A síntese do aduto **279** através de uma reação de Diels–Alder Intramolecular foi sugerida por Brocksom e Constantino em 1984,¹³⁶ e estudada por Nakamura durante seu doutorado.¹⁴² No entanto, mesmo após várias tentativas, o aduto desejado não foi obtido.

Mesmo conhecendo este resultado negativo, acreditávamos que sob a ação de um ácido de Lewis bem eficiente, a Diels–Alder intramolecular mostrada no *esquema 82* pudesse ocorrer, e por isso, propusemos alguns testes com NbCl₅. A eficiência deste ácido de Lewis nas reações de Diels–Alder já foi bem estabelecida por pesquisas anteriores de nosso grupo.^{143,144}

A preparação do composto **285** poderia ser realizada partindo-se de derivados do ácido β-vinilacrilico **281** e do ácido tíglico **282**. Em seguida, a ciclização intramolecular catalisada por NbCl₅ poderia dar origem ao aduto **279**.



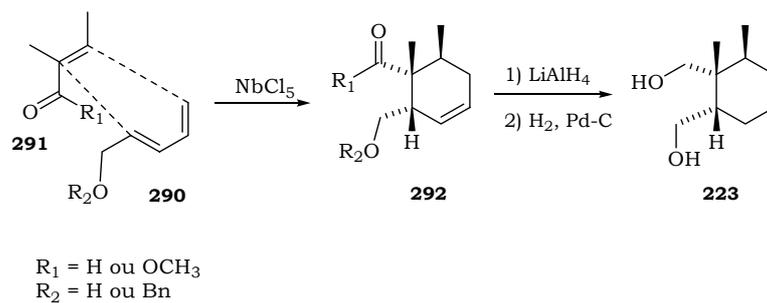
Esquema 82: Primeira Proposta Sintética via Diels–Alder Intramolecular.

Uma vez obtido o composto **279**, algumas outras transformações poderiam dar origem ao di-iodeto **224**, um intermediário apropriado para realizar as etapas de alquilação/anelação e obter os epímeros **287** e **288**. Neste sentido, nenhum dos modelos desenvolvidos anteriormente (*esquemas 68, 69 e 70*)^{131,132,133} eram suficientes para prever se haveria alguma estereoseletividade e qual dos epímeros seria favorecido.

Após a obtenção dos epímeros **287** e **288**, os mesmos poderiam ser separados ou não, e a síntese poderia ser desenvolvida até a produção da baquenolida A (**184**) na sua forma racêmica.

Uma outra possibilidade seria efetuar uma reação de Diels–Alder intermolecular, também catalisada por NbCl₅, obtendo após algumas transformações, o mesmo produto **223** já mencionado. Neste processo, seria provavelmente mais eficiente utilizar não o

ácido **281**, mas o álcool correspondente, conhecidamente mais reativo; uma proteção da hidroxila deste álcool poderia ser necessária para reduzir a sua polimerização (esquema 83).



Esquema 83: Segunda Proposta Sintética via Diels–Alder Intermolecular.

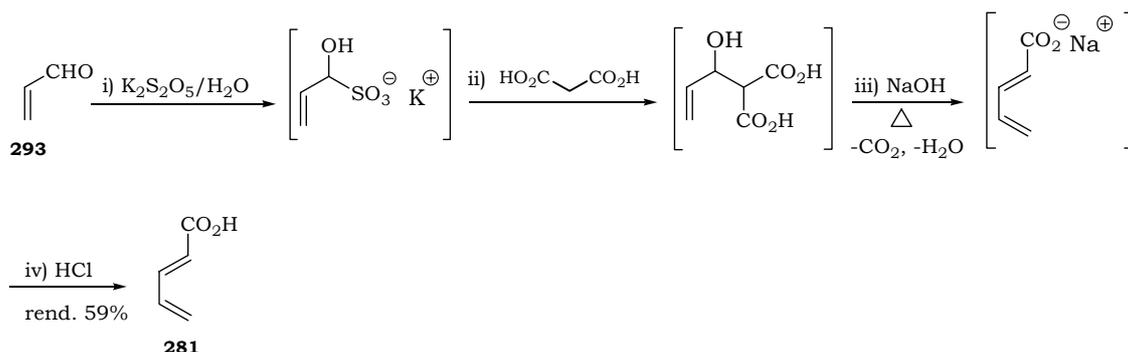
Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

Parte B

4 – Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

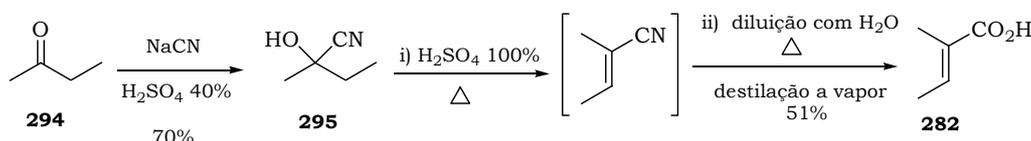
Preparação dos Ácidos β -vinilacrílico (281) e Tíglico (282).

Os estudos relativos a esta segunda parte do trabalho, foram iniciados pela preparação dos ácidos β -vinilacrílico (281) e tíglico (282). O ácido 281 foi preparado a partir da acroleína (293) seguindo a seqüência de reações mostradas no esquema 84.¹⁴⁵



Esquema 84: Preparação do Ácido β -vinilacrílico (281).

Para a síntese do ácido tíglico (282), primeiro preparou-se a cianidrina 295 a partir da butanona (294).¹⁴⁶ Em seguida o composto 295 foi desidratado e a respectiva nitrila foi hidrolisada originando o ácido 282 (esquema 85).¹⁴⁶

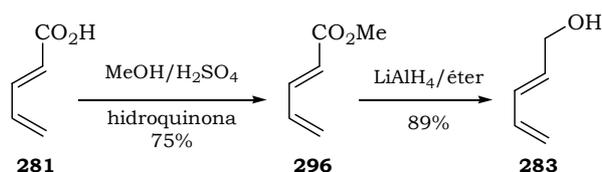


Esquema 85: Preparação do Ácido tíglico (282).

Preparação do Composto 285 e Testes da Reação de Diels-Alder Intramolecular.

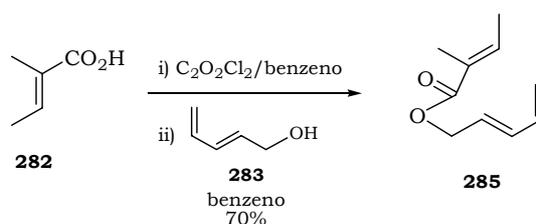
A preparação do composto 285 foi realizada em três etapas reacionais, partindo do ácido β -vinilacrílico (281).

O ácido 281 foi esterificado com $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ fornecendo o éster 296 (75% de rendimento).¹⁴⁷ Em seguida, o composto 296 foi reduzido com LiAlH_4 fornecendo o álcool 283 com 89% de rendimento (esquema 86).¹⁴⁸



Esquema 86: Preparação do Álcool 283.

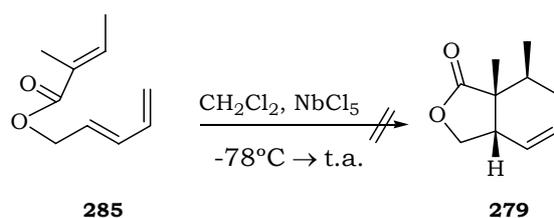
Após a preparação do álcool 283, o ácido tíglico (282) foi transformado no seu cloreto de ácido pela reação com cloreto de oxalila, e em seguida no éster 285, com rendimento de 70% (esquema 87).¹⁴⁹



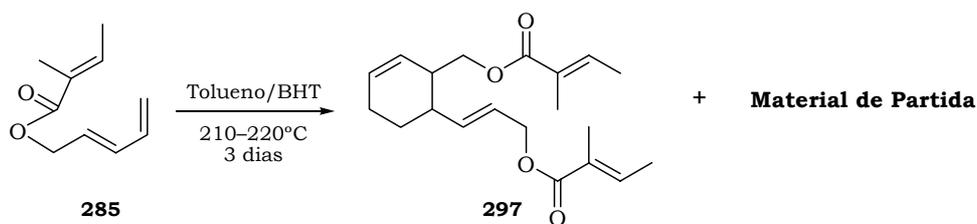
Esquema 87: Preparação do Composto 285.

Como já mencionado, a reação de Diels–Alder intramolecular com o composto 285 já havia sido estudada¹⁴² em diferentes condições reacionais (térmicas e sob catálise). Restava ainda testar um ácido de Lewis altamente eficiente, como o NbCl_5 .

Foram realizados vários testes variando-se a quantidade de NbCl_5 (0,1–1 equivalente), as temperaturas reacionais (de -78°C até refluxo) e utilizando-se alguns solventes compatíveis com este ácido de Lewis (CH_2Cl_2 , Et_2O). Em quase todos os experimentos obteve-se apenas a formação de polímeros ou a formação de polímeros com recuperação parcial do material de partida. Em alguns casos foi observada a formação de pequenas quantidades de ácido tíglico (282) provavelmente devido à presença de alguns vestígios de água no meio reacional.

Esquema 88: Teste da Reação de Diels–Alder Intramolecular de 279 com NbCl_5 .

Para concluir estes estudos que envolviam a versão intramolecular da reação de Diels–Alder, resolveu-se realizar um teste em condições térmicas bem drásticas ($210\text{--}220^\circ\text{C}$) e alta diluição ($1\text{mg/mL} \sim 6 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$). Esta reação foi realizada em benzeno/BHT utilizando-se um tubo selado Aldrich®. Após três dias, observou-se um consumo parcial do material de partida 285 e a formação de um produto cuja análise de RMN de ^1H indicava não ser o aduto desejado 279. Uma breve análise destes dados de RMN ^1H indicou a formação de um provável dímero,¹⁵⁰ conforme mostrado no esquema 89.



Esquema 89: Teste da Reação de Diels–Alder Intramolecular de 285 em Condições Térmicas.

As reações testadas nesta parte do trabalho somadas às muitas outras realizadas anteriormente¹⁴² podem levar a duas conclusões sobre esta reação de Diels–Alder Intramolecular:

– A primeira delas é que sob catálise o material de partida ou se degrada ou não sofre a cicloadição desejada.

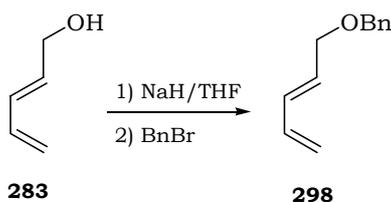
– A segunda é que em condições térmicas a reação que ocorre não é a esperada, mas provavelmente uma ciclização intermolecular. Este último resultado reforça ainda mais a hipótese de que a energia de ativação para ciclização desejada é muito alta e não pode ser atingida sem que outras reações laterais ocorram preferencialmente.

Desta maneira, a abordagem que envolvia uma reação de Diels–Alder intramolecular foi definitivamente abandonada e deu-se continuidade aos estudos, testando a cicloadição proposta no *esquema 83*.

Reação de Diels–Alder entre o Dieno 298 e o Tiglaldeído (299).¹⁵¹

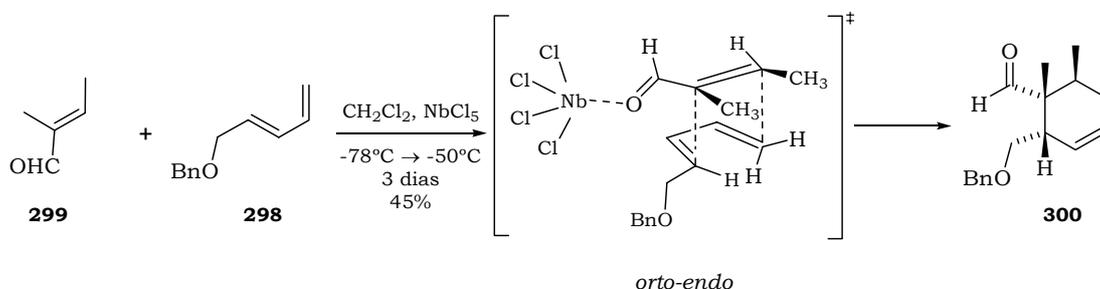
Para de realizar os testes da reação de Diels–Alder intermolecular, proposta no esquema 83, resolveu-se preparar o dieno 298 a partir do seu correspondente álcool 283. Algumas experiências anteriores mostraram que o composto 283 sofria facilmente polimerização em meio ácido.

O ânion do álcool 283 foi preparado com NaH/THF e em seguida protegido com brometo de benzila, fornecendo 298 com 90% de rendimento.¹⁵²



Esquema 90: Preparação do Dieno 298.

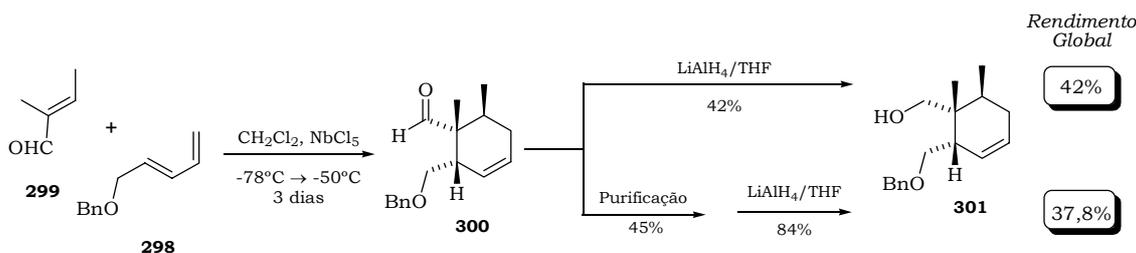
Em seguida, foram realizados vários experimentos entre o dieno 298 e o tiglaldeído (299) na presença de NbCl₅, variando-se a temperatura, as quantidades de ácido de Lewis, o solvente e as proporções molares entre o dieno e o dienófilo; os melhores resultados foram obtidos quando a reação foi conduzida em CH₂Cl₂ à baixa temperatura (-78°C → -50°C), utilizando 0,25 equivalentes de NbCl₅ e 4 equivalentes do dienófilo 299. Nestas condições, o aduto 300 foi obtido com 45% de rendimento após purificação (esquema 91).



Esquema 91: Reação de Diels–Alder entre o Dieno 298 e o Dienófilo 299.

A estrutura do aduto 300 foi devidamente elucidada com o auxílio de várias técnicas de RMN de ¹H e ¹³C (uni e bidimensionais), experimentos de NOE DIFF, além de IV e massa (ESI-TOF).

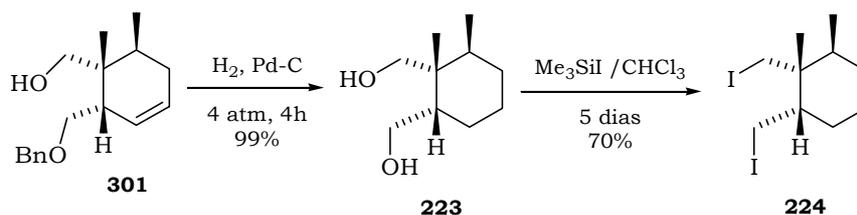
Durante a execução dos experimentos reacionais de 298 com 299 suspeitou-se que parte do aduto 300, um aldeído, estivesse se decompondo especialmente durante a purificação por cromatografia em coluna de sílica, por isso, tentou-se realizar um teste reduzindo o produto bruto da reação de Diels–Alder com LiAlH₄, isolando-se o correspondente álcool 301. Neste caso, obteve-se um rendimento global de 42% (média de 64% por etapa), um pouco superior quando são consideradas as duas reações envolvidas separadamente (45% na Diels–Alder e 84% na redução a partir do aduto 300 puro; total de 37,8%), conforme mostrado no esquema 92.

Esquema 92: Reações de Redução de 300 com LiAlH_4 .

Este é um resultado excelente, pois o intermediário 301, obtido com rendimento satisfatório em apenas duas etapas, possui toda a estereoquímica relativa correta para a síntese de produtos naturais da classe dos eremofilanos e dos bacanos, incluindo as baquenolidas.

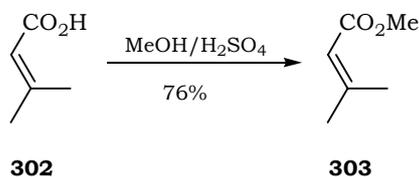
Transformações Realizadas no Aduto 300 – Síntese da (\pm)-Baquenolida A (184).

Dando continuidade aos estudos propostos, o composto 301 foi convertido no diol 223 em uma única etapa, através da reação com H_2 na presença Pd-C/etanol (rendimento de 99%).¹⁵³ Em seguida, o diol 223 foi tratado com excesso de Me_3SiI e forneceu o di-iodeto 224 com 70% de rendimento.¹⁵⁴



Esquema 93: Preparação dos Intermediários 223 e 224.

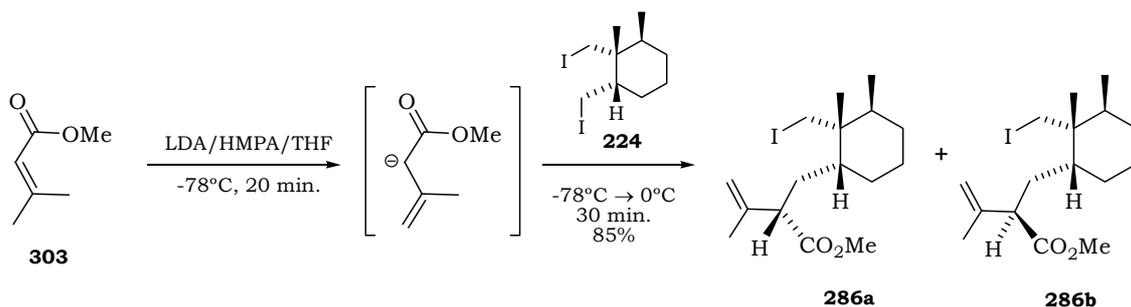
A próxima etapa consistia em adicionar o ânion do 3,3-dimetilacrilato de metila (303) ao di-iodeto 224. Para isto o éster 303 foi previamente preparado, esterificando o ácido 302 com $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (76% de rendimento).¹⁵⁵



Esquema 94: Preparação do Éster 303.

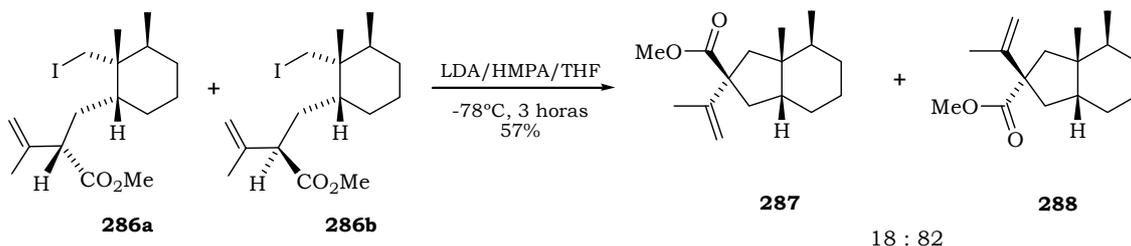
O composto 224 foi então alquilado pela adição do ânion de 303 (preparado em $\text{THF}/\text{LDA}/\text{HMPA}$ a -78°C), fornecendo uma mistura equimolar dos diastereoisômeros 286a e 286b (esquema 95 – 85% de rendimento).^{133,156} Estes compostos foram separados para facilitar a identificação dos produtos reacionais. No entanto, para os propósitos

sintéticos, esta separação era desnecessária uma vez que na próxima etapa da síntese seria gerado um carbânion exatamente no centro quiral que diferenciava os dois isômeros.



Esquema 95: Preparação dos Diastereoisômeros 286a e 286b.

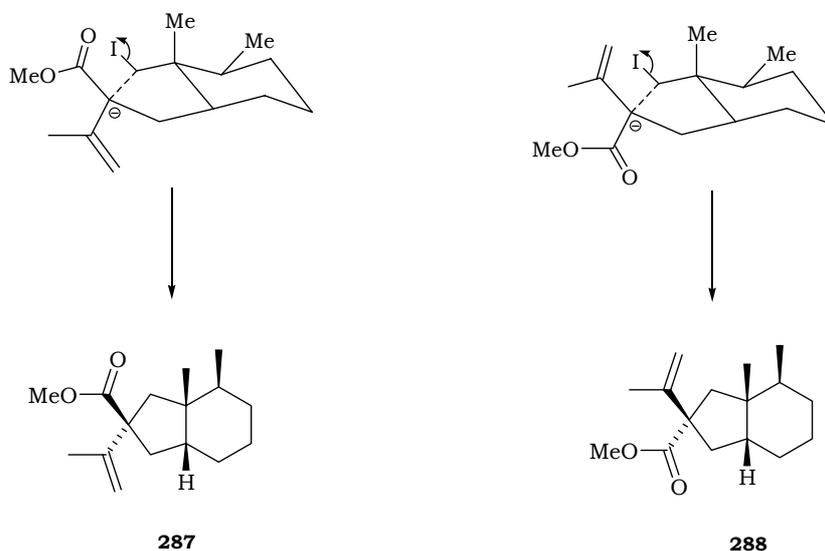
Para a realização da próxima etapa prevista na síntese (esquemas 82 e 83), utilizou-se uma mistura dos compostos 286a e 286b que foram tratados com uma solução de LDA/HMPA/THF a -78°C . Após três horas de reação foi obtida a mistura epimérica contendo 287 e 288 nas proporções de 18:82 respectivamente (esquema 96).^{133,139,156} Esta reação foi testada também em condições onde a temperatura foi elevada de -78°C até 0°C . Neste caso o tempo reacional foi menor (2 horas) e a proporção entre os epímeros foi ligeiramente diferente, favorecendo ainda mais a formação do epímero 288 (proporção de 15:85 em relação aos epímeros 287 e 288, respectivamente).



Esquema 96: Reação de Ciclização a partir dos Diastereoisômeros 286a e 286b.

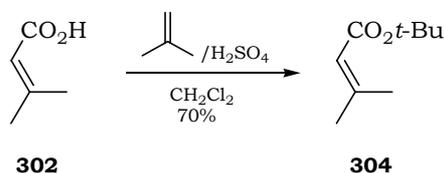
Estes resultados não foram muito satisfatórios do ponto de vista da síntese pretendida, pois o epímero cineticamente favorável 288, não era o que conduziria à síntese da (\pm)-baquenolida A (184).

Pôde-se concluir que o composto **288**, formado a partir do ânion cuja conformação do grupo carboxila está oposta às metilas em *cis* (esquema 97), é favorecido, e que provavelmente a utilização de um éster mais volumoso poderia permitir que o outro epímero fosse formado em proporções mais adequadas aos objetivos da síntese proposta.



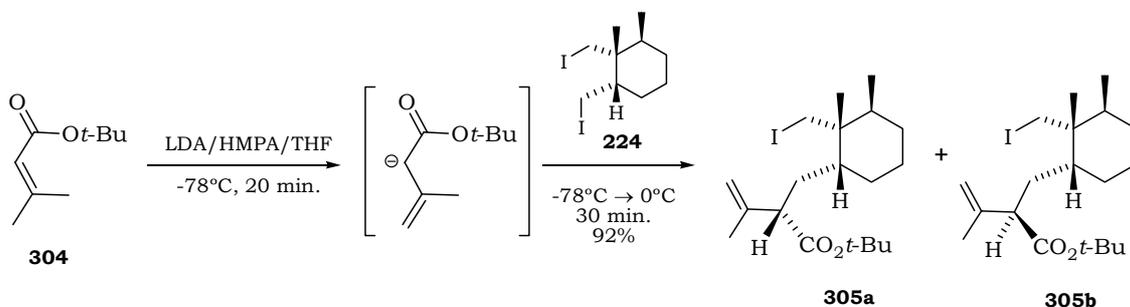
Esquema 97: Conformações dos Ânions que Conduzem à Formação de **287** e **288**.

Para um próximo teste foi escolhido o éster *t*-butílico **304**, obtido pela reação de **303** com isobutileno em meio ácido.¹⁵⁷



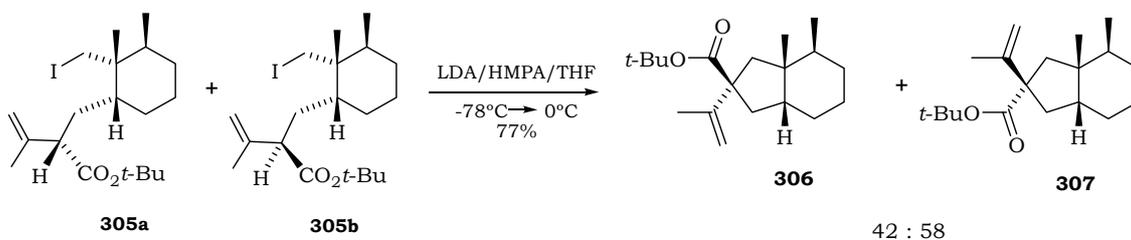
Esquema 98: Preparação do Éster *t*-Butílico **304**.

O composto **224** foi então alquilado com o ânion do éster **304**. A reação foi iniciada a -78°C e mantida a 0°C por 30 minutos, fornecendo os diastereoisômeros **305a** e **305b** com 92% de rendimento.



Esquema 99: Preparação dos Diastereoisômeros **305a** e **305b**.

A mistura dos diastereoisômeros **305a** e **305b** foi tratada com uma solução de LDA/HMPA/THF a -78°C por 1 hora. Após este período não se observou a formação de uma quantidade apreciável de produtos reacionais (ao contrário do que foi observado na reação envolvendo os compostos **286a** e **286b** – *esquema 96*) e por isso a temperatura foi sendo elevada lentamente até 0°C . A reação foi mantida por mais duas horas nesta temperatura até o consumo total dos materiais de partida. Os epímeros **306** e **307** foram obtidos com 77% de rendimento e na proporção de 42:58, respectivamente.



Esquema 100: Reação de Ciclização a partir dos Diastereoisômeros **305a** e **305b**.

Este resultado confirmou a hipótese de que um éster mais volumoso tornaria menos favorecida a conformação do enolato que dá origem ao epímero indesejado **307**. Além disso, permitiu dar continuidade à síntese agora com uma proporção relativamente superior do epímero adequado, neste caso **306**.

Na figura 49 são mostradas as prováveis curvas que representam a formação dos ésteres metílicos **287** e **288** e dos ésteres *t*-butílicos **306** e **307**. Provavelmente, o aumento da proporção do epímero **306**, se deve ao fato de que a energia do estado de transição TS₍₃₀₇₎ foi aumentada em relação à do TS₍₂₈₈₎, ao passo que, a energia do estado de transição TS₍₃₀₆₎ deve ter se alterado muito pouco com relação ao TS₍₂₈₇₎.

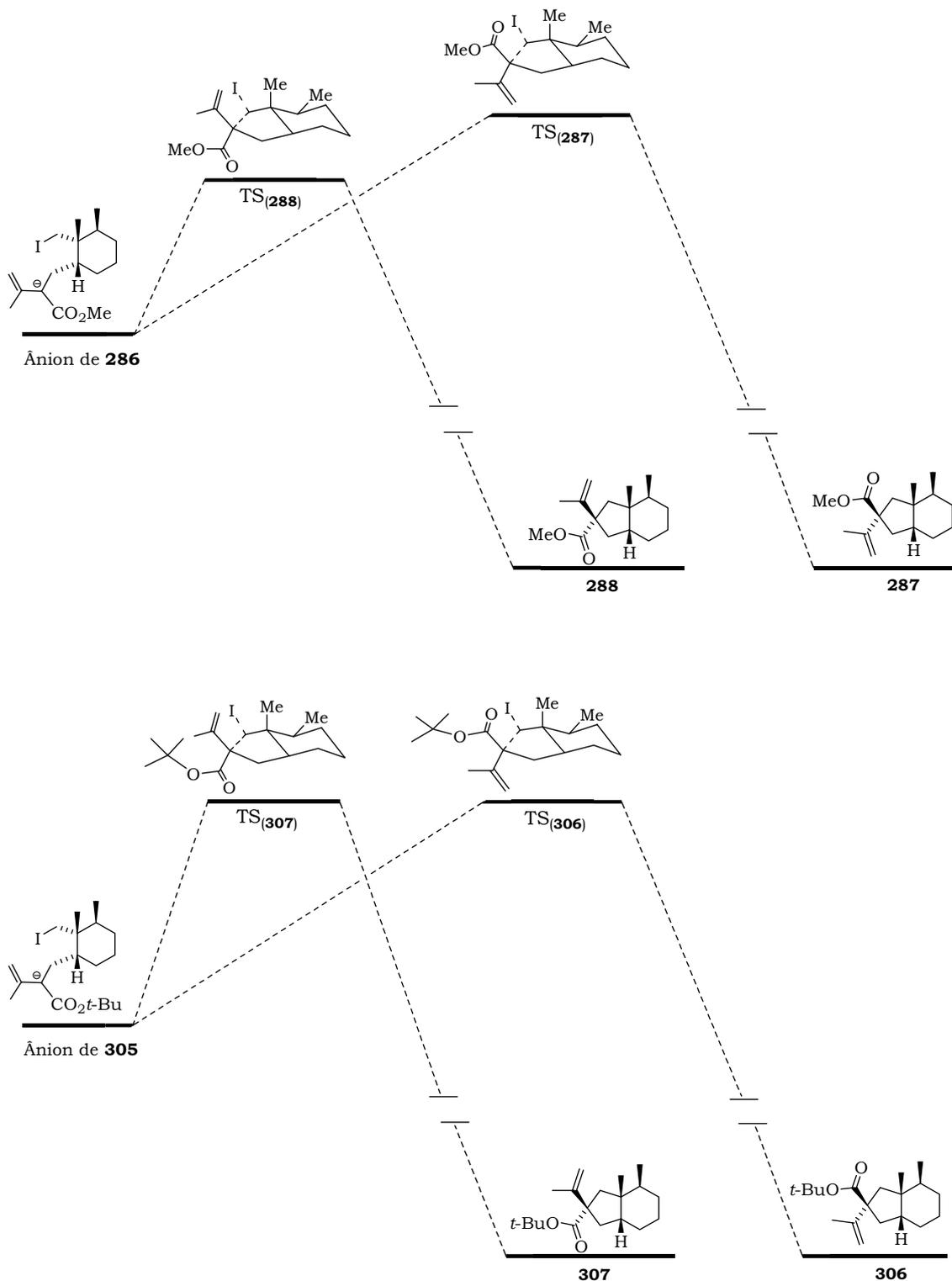
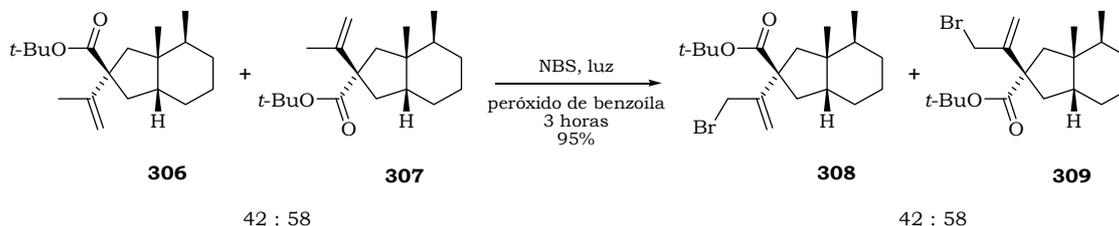


Figura 49: Prováveis Curvas de Reação dos Ésteres **287**, **288**, **306** e **307**.

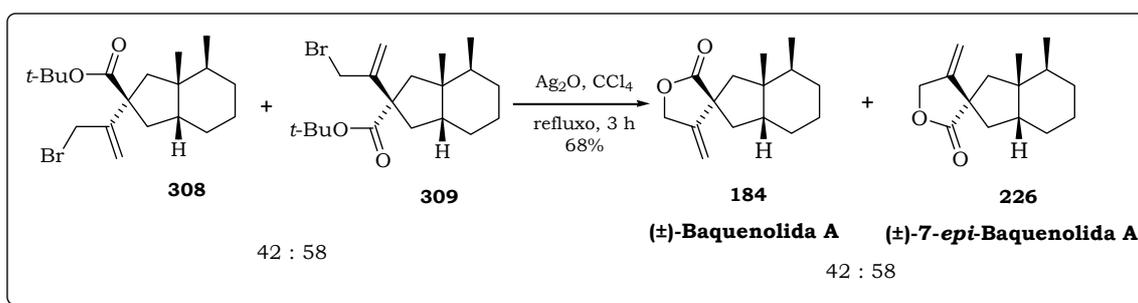
Na próxima seção serão apresentados alguns cálculos das energias das espécies envolvidas nestas reações, incluindo a localização dos prováveis estados de transição. Por hora, serão descritas as demais atividades de caráter sintético.

Sendo assim, uma mistura dos epímeros **306** e **307** foi submetida à reação com NBS e luz o que forneceu os produtos bromados **308** e **309** com 95% de rendimento.¹³¹



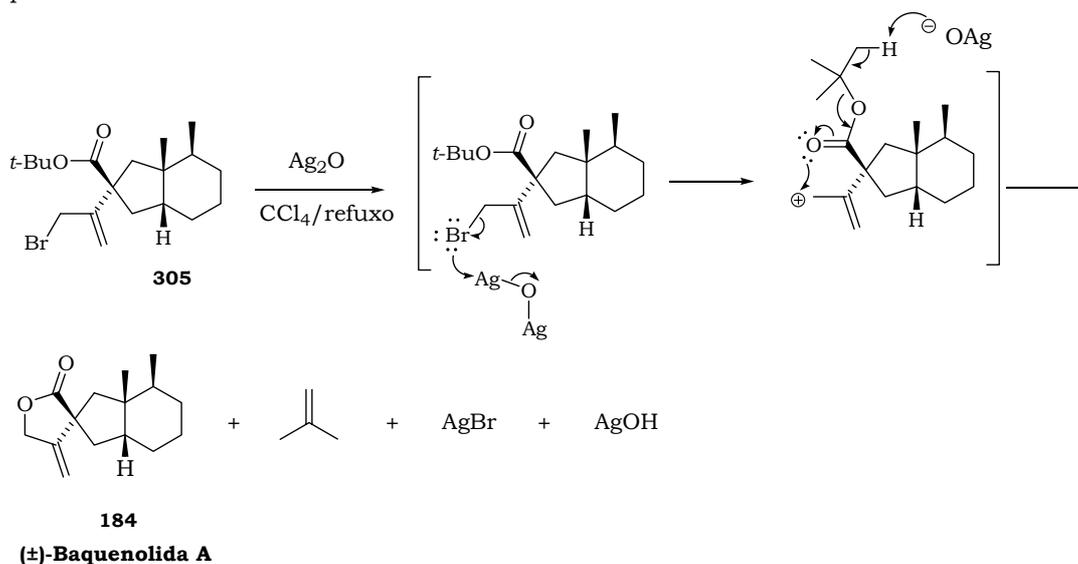
Esquema 101: Bromação Alílica dos Epímeros **306** e **307**.

Em seguida, reagiu-se a mistura dos produtos **308** e **309** com $\text{Ag}_2\text{O}/\text{CCl}_4$ sob refluxo por 3 horas, o que forneceu uma mistura da (\pm)-baquenolida A (**184**) e da 7-*epi*-(\pm)-baquenolida A (**226**), com 68% de rendimento.¹³¹



Esquema 102: Preparação dos Produtos Finais **184** e **226**.

Um provável mecanismo para esta última etapa reacional está representado no esquema 103.



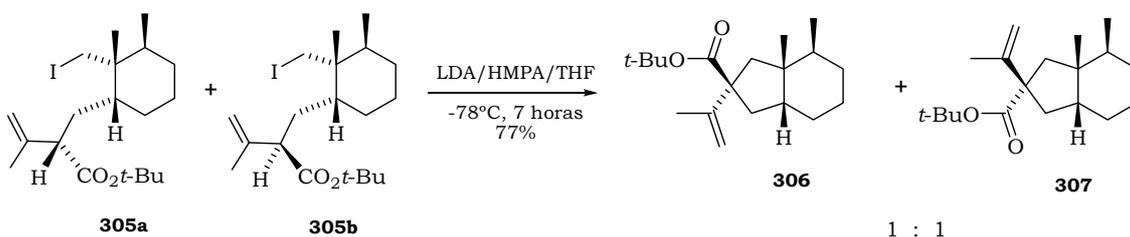
Esquema 103: Mecanismo de Formação dos Produtos **184** e **226**.

Com a exceção dos isômeros **286a** e **286b**, não foi possível separar por cromatografia em coluna de sílica as demais misturas diastereoisoméricas produzidas ao longo da síntese. Desta maneira, somente os produtos **184** e **226** foram separados por HPLC, conforme o método desenvolvido e descrito na parte experimental deste trabalho. O produto natural **184** e seu isômero **226** foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , e tiveram seus espectros comparados com alguns relatados na literatura.^{137,138} Além dos produtos finais, praticamente todos os intermediários foram analisados por espectrometria de massa (ESI - Electron-Spray Ionization), obtendo-se valores dentro do padrão de alta resolução (detecção por TOF - Time of Flight), e por espectroscopia de infra-vermelho.

Estudos sobre a Variação das Proporções dos Epímeros 306 e 307.

Após ter concluído a síntese do produto natural **184**, e fundamentalmente testado a eficácia de todas as metodologias propostas, resolveu-se investir um pouco mais em algumas modificações que pudessem produzir uma melhora na proporção do epímero **306**.

Desta maneira, insistiu-se com a reação de ciclização dos ésteres *t*-butílicos **305a** e **305b**, mantendo a temperatura do meio reacional à -78°C por um tempo bem superior (7 horas), elevando-se em seguida a temperatura até 0°C . Os resultados foram um pouco melhores, pois nestas condições os epímeros foram obtidos em proporções mais favoráveis (1:1 de **306** e **307** respectivamente).

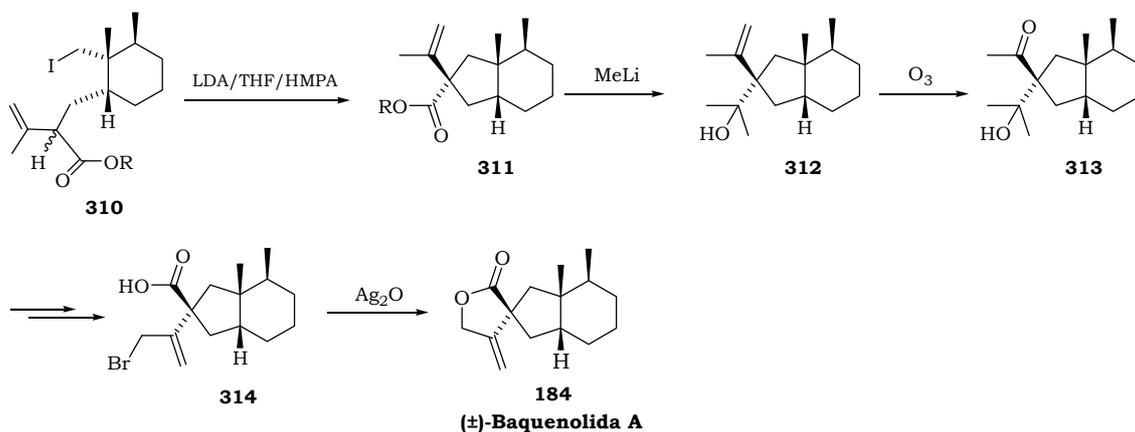


Esquema 104: Síntese de **306** e **307** – Modificação

Outros testes reacionais onde a temperatura do meio foi mantida à -78°C por 10h, renderam os mesmos resultados, visto que, com 7 horas praticamente todo o material de partida era consumido.

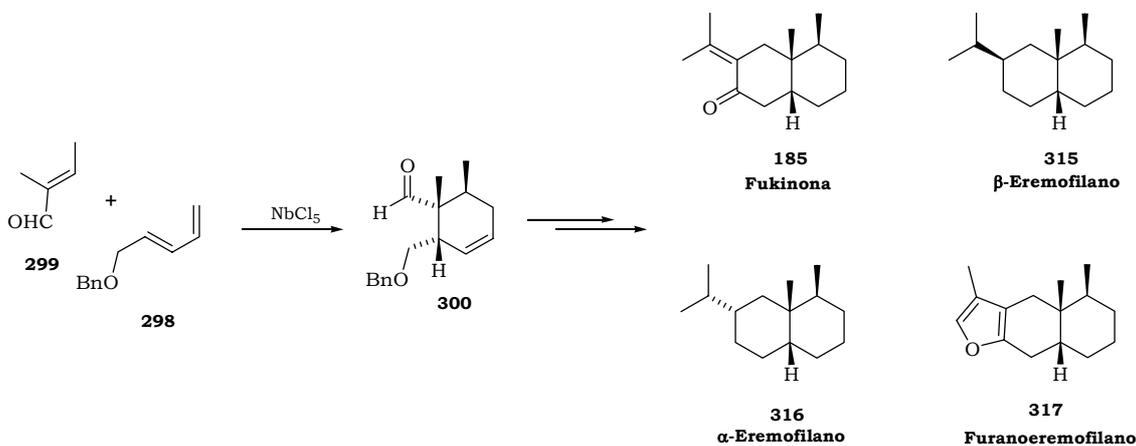
Estes experimentos deixaram claro que as energias dos estados de transição para a formação de **306** e **307** eram muito próximas, e que, o uso de grupos um pouco mais volumosos ligados à carboxila poderia favorecer ainda mais a formação de estruturas com a mesma estereoquímica que **306**. No entanto, estes estudos foram por hora interrompidos, deixando a possibilidade de que outras reações de ciclização sejam melhor investigadas. Por exemplo, poderiam ser estudados ésteres contendo grupos derivados do trietilcarbinol ou mesmo diciclo-hexilcarbinol, mais volumosos que o *t*-butílico.

Uma outra possibilidade é também direcionar a reação de ciclização no sentido de produzir “apenas” um epímero do tipo **311**, até então indesejado, e após algumas transformações obter o produto natural **184** (esquema 105).



Esquema 105: Perspectivas Futuras.

Deve-se destacar ainda a possibilidade de sintetizar vários produtos naturais do tipo eremofilanos a partir dos primeiros intermediários envolvidos nesta síntese.



Esquema 110: Perspectivas Futuras – Síntese de Eremofilanos

5 – Cinética das Reações de Formação dos Compostos 287, 288, 306 e 307: Um Estudo Teórico

Nesta seção do trabalho serão apresentados alguns estudos teóricos sobre a cinética das reações de ciclização (*esquemas 96, 100 e 104*) apresentadas na seção anterior. Os resultados experimentais referentes a estas reações permitiram que algumas conclusões fossem tiradas a respeito das prováveis energias de ativação para a formação de cada um dos epímeros **287, 288, 306 e 307**. Além disso, foi demonstrada experimentalmente a influência da temperatura do meio reacional nas proporções dos produtos reacionais e a mudança das energias relativas dos estados de transição provocadas por ésteres mais volumosos, como aquele que possui o grupo Ot-Bu.

Primeiramente, realizou-se uma busca conformacional (Campo de forças MM3)⁷³ dos estados de transição,^{xi,158} que dão origem aos epímeros **287, 288, 306 e 307**. Em seguida as estruturas de mínima energia foram otimizadas com o modelo B3LYP/cc-pVDZ¹⁰⁰ e todos os estados de transição foram localizados, reproduzindo fundamentalmente uma reação de substituição nucleofílica. As frequências vibracionais foram calculadas caracterizando cada um dos mesmos pela obtenção de uma única frequência negativa associada às ligações quebradas e formadas. Em seguida, os ânions dos compostos **286 e 305** foram otimizados¹⁰⁰ com o mesmo modelo teórico, considerando cada uma das conformações que dão origem aos epímeros **287, 288, 306 e 307**. As estruturas dos produtos também foram otimizadas.

As energias obtidas para cada uma das estruturas (enolatos de partida, estados de transição e produtos) estão mostradas na *tabela 24*.

^{xi} Um estado de transição pode ser caracterizado quando uma determinada frequência vibracional calculada (ν) é negativa e a mesma está associada a um processo de quebra/formação de ligações químicas. A frequência vibracional entre dois átomos ligados i e j é proporcional a uma constante de forças F_{ij} que é o elemento da matriz de constante de força, extraída dos cálculos químico-quânticos.

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{F_{ij}}{(m_i m_j)^{\frac{1}{2}}}} \quad F_{ij} = \frac{1}{(m_i m_j)^{\frac{1}{2}}} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial x_i \partial x_j} \right)$$

Como pode ser visto, F_{ij} é proporcional à derivada segunda da energia em função da posição. Esta derivada fornece matematicamente a curvatura da superfície de energia. Se F_{ij} é positivo a curvatura da superfície de energia é positiva, logo, esta superfície terá um ponto de mínimo nas imediações onde a derivada primeira é zero. Se F_{ij} é negativo a curvatura da superfície de energia é negativa indicando que nas imediações onde a derivada primeira é zero haverá um ponto de máximo (ponto de máxima energia = corresponde a um *Estado de Transição*). Além disso, se a frequência (ν) é negativa ela deve ser considerada como sendo uma frequência imaginária, pois a raiz quadrada de F_{ij} não pode ser negativa se F_{ij} for um número real. Uma frequência imaginária de ligação pode ser entendida como uma frequência associada a ligações que não se formaram nem se romperam efetivamente, o que caracteriza quimicamente um estado de transição (TS).

Tabela 24: Energias dos Enolatos de Partida, Estados de Transição, Produtos e de Ativação.

Energia dos Enolatos de Partida (Hartree)	Energia dos Estados de Transição (Hartree)	Energia dos Produtos (Hartree)	Energia de Ativação (kcal/mol)
(286)→(287) -786,848435	TS ₍₂₈₇₎ -786,844972	(287) -775,440766	2,17
(286)→(288) -786,844762	TS ₍₂₈₈₎ -786,843315	(288) -775,442590	0,91
(305)→(306) -904,715431	TS ₍₃₀₆₎ -904,713905	(306) -893,309866	0,96
(305)→(307) -904,714055	TS ₍₃₀₇₎ -904,712056	(307) -893,310862	1,25

Na figura 51 estão representadas energias de ativação e as energias relativas das estruturas envolvidas e na tabela 25 são apresentadas as proporções teóricas e experimentais dos produtos 287, 288, 306 e 307, obtidos à -78°C.

Do ponto de vista qualitativo, os resultados obtidos pelos cálculos teóricos descrevem bem as proporções entre os epímeros 287/288 e 306/307. No caso da proporção entre 287 e 288 são observados valores de 18:82 experimentalmente e de 4:96 pelos cálculos teóricos. Esta diferença entre as proporções (experimentais e teóricas) é até considerável, no entanto, os cálculos descrevem bem qual dos estados de transição é o de menor energia. Quando foram calculadas as energias dos estados de transição TS₍₃₀₆₎ e TS₍₃₀₇₎, conforme previsto, houve um aumento considerável da energia relativa do estado de transição que possui a carboxila oposta às metilas do hidrindano (TS₍₃₀₇₎) em relação ao outro estado de transição TS₍₃₀₆₎, tornando-as quase idênticas. Estes resultados confirmam a hipótese de que o grupo (Ot-Bu) sendo mais volumoso faz com que o epímero desejado 306 seja obtido em proporções mais satisfatórias.

É importante notar que pelos cálculos há uma inversão nas proporções dos epímeros quando se troca o grupo OMe por Ot-Bu (tabela 25). Experimentalmente, não foram observadas inversões nas proporções quando se utilizou o composto 305 (éster *t*-butílico) e esta inversão nem era esperada, pois, quando a temperatura do meio não foi mantida por muito tempo à -78°C obteve-se o epímero 306 em menor proporção. Este resultado indicava que muito provavelmente a melhor proporção seria de 1:1, conforme foi realmente observado.

De uma maneira geral pode-se concluir que os resultados teóricos foram precisos, porém não exatos. Especialmente no caso dos TS₍₃₀₆₎ e TS₍₃₀₇₎ as “energias reais” devem ser muito próximas (quase idênticas) o que dificulta sua descrição teórica. Sabe-se que quando as diferenças de energia entre conformações ou isômeros configuracionais é muito pequena são necessários níveis de teoria muito refinados para que sejam obtidos resultados com melhor exatidão. A complexidade destas estruturas impede a utilização destes níveis de teoria, quando os recursos computacionais não são suficientes. Atualmente estão sendo realizados alguns outros cálculos buscando melhorar um pouco as proporções teóricas. Provavelmente a utilização de funções difusas (*aug*, ou “+” no caso de bases como 6-31 G(d,p)) deve ajudar a descrever melhor os átomos pesados e com isso refinar um pouco mais os cálculos. Infelizmente, com os recursos computacionais que dispomos,¹⁵⁹ não é possível efetuar cálculos para estas moléculas utilizando métodos mais apropriados, como MP2.

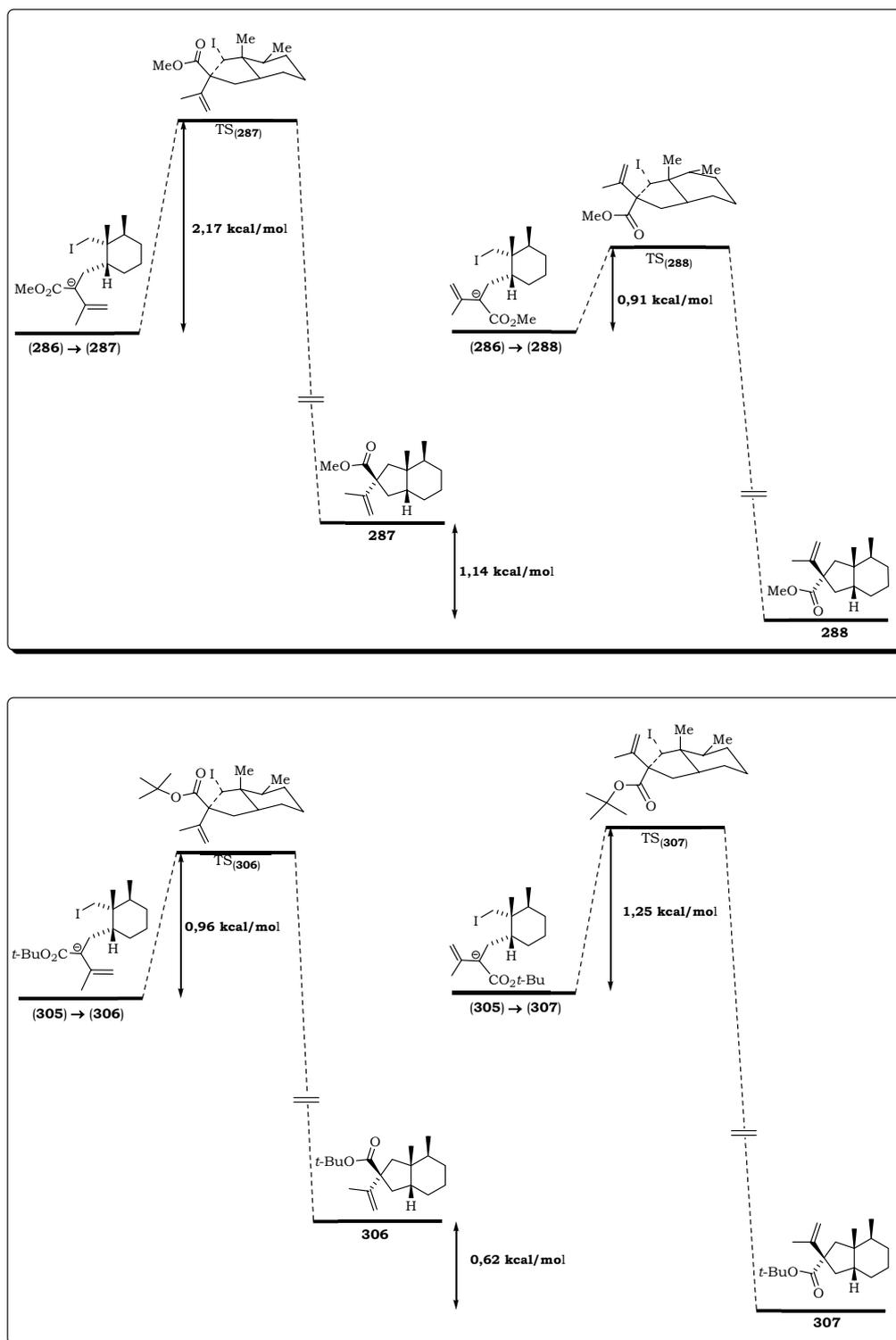


Figura 51: Energias de Ativação

Tabela 25: Proporções Teóricas e Experimentais dos Produtos 287, 288, 306 e 307.

Produtos	Proporções Experimentais	Proporções Teóricas *	Energia Cinética Relativa (Teórica)
(287) : (288)	18 : 82	4 : 96	2,38
(306) : (307)	50 : 50	68 : 32	0,77

* Calculadas à -78°C pela distribuição de Boltzmann.

Conclusões e Considerações Finais

6 – Conclusões e Considerações Finais – Parte A e B.

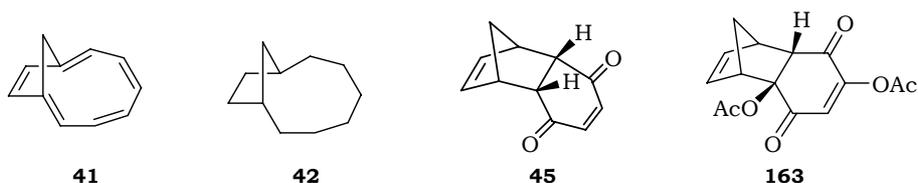
“Os produtos naturais, a maior fonte de inspiração para os químicos orgânicos sintéticos, constituem uma variedade tão extensa de estruturas que faz a natureza parecer, na perspectiva humana, uma fonte inesgotável de novos produtos. Essa variedade deixa atônitos até os mais criativos químicos. Não nos deve surpreender que, dentre tanta riqueza seja possível encontrar produtos úteis para todos os fins e em abundância”.¹⁶⁰

A mesma natureza, que numa aparente simplicidade, sintetiza inúmeras estruturas orgânicas, desafia a inteligência humana e provoca-nos a imitá-la.

Às vezes, a própria criatividade humana sugere alguns compostos, no entanto, sem conhecer a viabilidade de prepará-lo. De tão complexos, eles se tornam inviáveis.

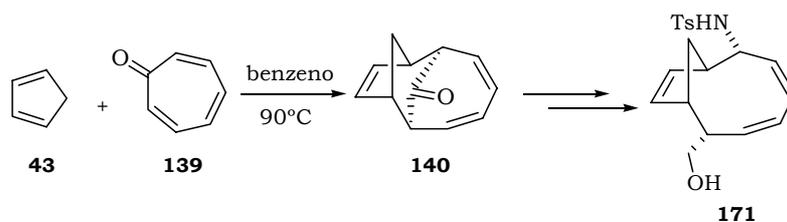
Para iniciar esta seção de conclusões cabe considerar as palavras descritas acima que na opinião do autor traduzem bem o conjunto deste trabalho.

Na primeira parte deste trabalho foram estudadas várias metodologias de preparação do 1,4-metano[10]anuleno (**41**) e, conforme pôde ser visto, houve muita dificuldade para realizar algumas transformações nos compostos derivados dos adutos de Diels-Alder **45** e **163**. Estas transformações tinham como objetivo preparar alguns intermediários para que pudessem sofrer as fragmentações desejadas (*esquema 25*) e produzir sistemas do tipo **42**, um precursor direto do anuleno **41**.



Em muitos casos observou-se a ocorrência de várias reações indesejadas resultando no abandono de algumas abordagens. Um caso bastante particular é do aduto **163** que ao invés de sofrer apenas uma reação de hidrólise básica dos grupos acetato, sofreu também uma eliminação seguida de adição conjugada de alcóxidos. De uma maneira geral, pôde-se avaliar um pouco mais a química e as peculiaridades de alguns adutos de Diels-Alder e seus derivados, e os insucessos com as abordagens envolvendo reações de *eliminação-fragmentação*, não devem ser vistos como uma prova da inviabilidade destes sistemas na obtenção de estruturas como **42**; há exemplos relatados pelo nosso próprio grupo de pesquisa onde uma estrutura derivada de **45** forneceu um biciclo do tipo **42**.⁷⁴

A abordagem que permitiu avançar com os propósitos desta primeira parte do trabalho foi a que envolvia uma cicloadição do tipo [6+4], fornecendo resultados bem mais promissores. O composto bicíclico **171** foi obtido de maneira eficiente e em poucas etapas (5 etapas e rendimento global de 37,3%). Conforme destacado, este composto guarda grande semelhança estrutural se comparado com o anuleno **41**, o que reforçou o propósito de prosseguir com a síntese deste anuleno.



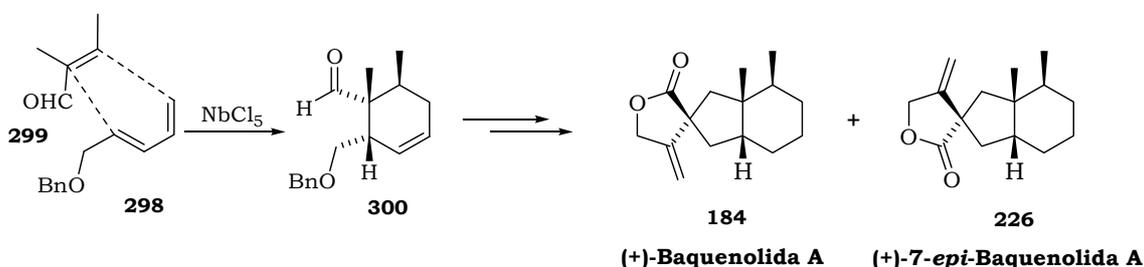
No entanto, após algumas tentativas ficou evidente a dificuldade em gerar todas as insaturações necessárias a partir de **171**. A evidência de formação do carbocátion **182** e sua resistência para sofrer eliminação foram decisivas para que por hora fossem interrompidas as tentativas de preparação do anuleno **41**. Estas evidências experimentais instigaram a realização de alguns estudos teóricos utilizando-se vários métodos de avaliação da aromaticidade em compostos orgânicos. Foram obtidos vários indícios de que o anuleno **41**, principalmente se comparado aos anulenos **40** e **14**, deve possuir estabilizações bem menores podendo ser *não aromático* ou até *anti-aromático*.

Sob certos aspectos, esta primeira parte do trabalho possibilitou um conhecimento mais aprofundado a respeito de algumas transformações em adutos de Diels-Alder provenientes de ciclopentadieno e benzoquinonas, e principalmente, culminou na síntese de uma estrutura de grande valor sintético, o composto **171**, além de algumas evidências sobre a não existência de aromaticidade no anuleno **41**.

Na segunda parte deste trabalho (*Parte B*) foram estudadas algumas abordagens sintéticas que conduziram à obtenção do produto natural (\pm)-baquenolida A (**184**) e um de seus epímeros a (\pm)-7-epi-baquenolida A (**226**). A síntese de **184** foi realizada de maneira original envolvendo um total de 8 etapas e rendimento global de 13,3%. Também ficou comprovada a eficiência de alguns modelos sintéticos propostos há alguns anos por Brocksom e Constantino.^{131,133}

Com relação à abordagem inicialmente estudada, ficou clara a dificuldade de se produzir sistemas como **279** a partir de uma reação de Diels-Alder intramolecular. Um conjunto de fatores parece contribuir para impossibilitar esta cicloadição, como a presença das metilas na dupla dienofílica de **285** e a facilidade com que algumas reações indesejadas ocorrem.

A segunda abordagem estudada teve como etapa principal uma reação de Diels-Alder intermolecular catalisada por NbCl_5 , que forneceu um precursor adequado para a síntese de eremofilanos e de baquenolidas. Mais uma vez o NbCl_5 mostrou ser um ácido de Lewis extremamente eficiente e de grande utilidade para a química orgânica sintética.



Há outras transformações que foram fundamentais para a conclusão desta síntese de **184** e que merecem ser destacadas, como as ciclizações sofridas pelos compostos **286a/286b** e **305a/305b**. A obtenção do epímero que possibilitou a preparação de **184** se mostrou problemática e foram necessários alguns estudos variando-se a temperatura das

reações e os grupos funcionais dos intermediários. Aparentemente a presença de um grupo mais volumoso (diferente do OMe do composto **286**) é que favoreceu a obtenção de uma mistura epimérica mais adequada para a continuidade da síntese de **184**.

Os estados de transição que conduziam à formação das estruturas **287**, **288**, **306** e **307** também foram avaliados com alguns estudos teóricos, e dentro das limitações que estruturas desta complexidade impõem, pode-se dizer que os resultados foram bastante úteis e estiveram de acordo com os estudos experimentais.

Finalmente, cabe destacar que este trabalho agrega importantes estudos de caráter sintético e teórico envolvendo reações de grande expressão na química orgânica sintética. Todos os estudos aqui desenvolvidos contribuíram para a ampliação dos interesses de nosso grupo de pesquisa e deixam em aberto, várias outras temáticas de estudo.

Parte Experimental

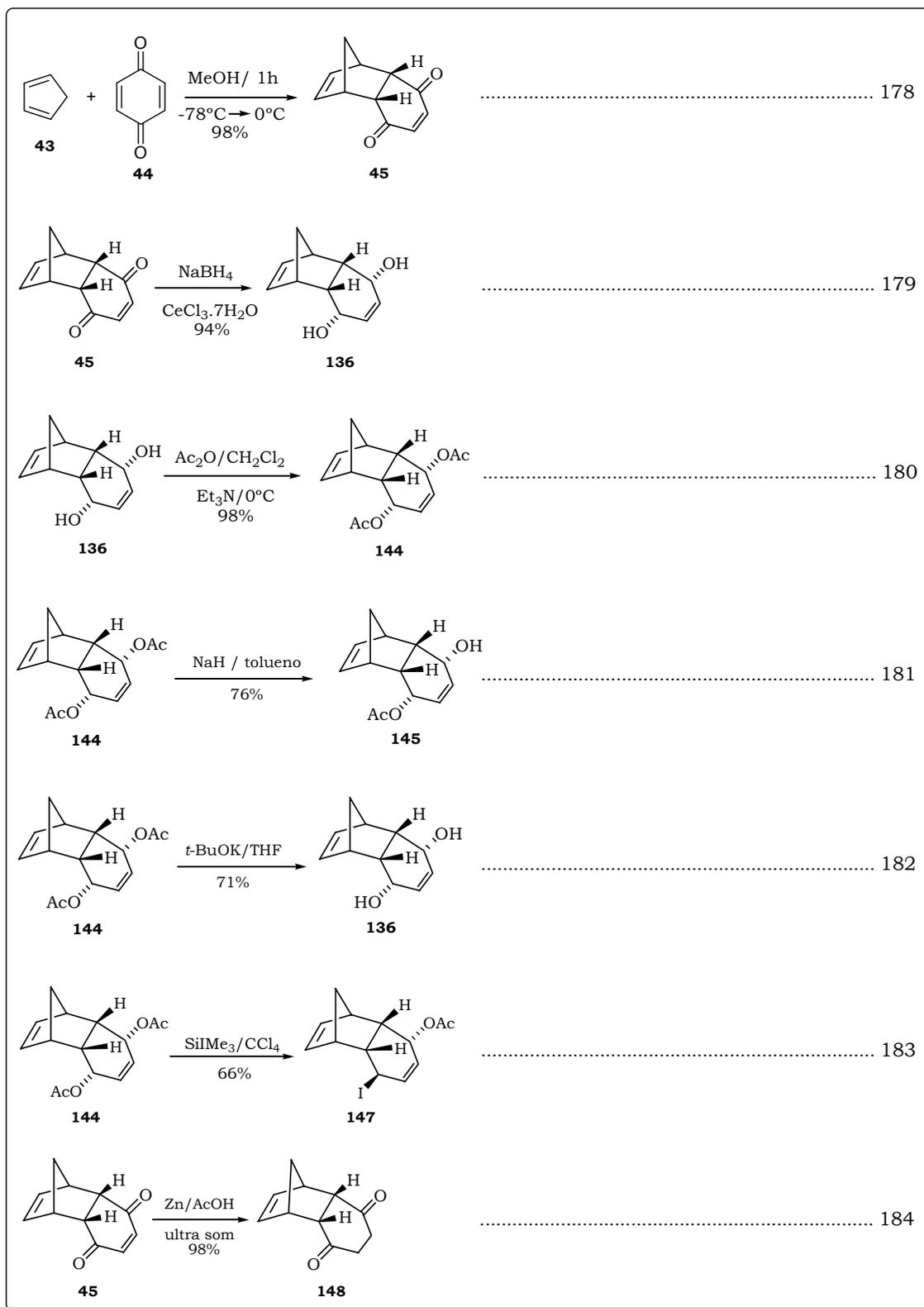
7 – Parte Experimental – Parte A e B

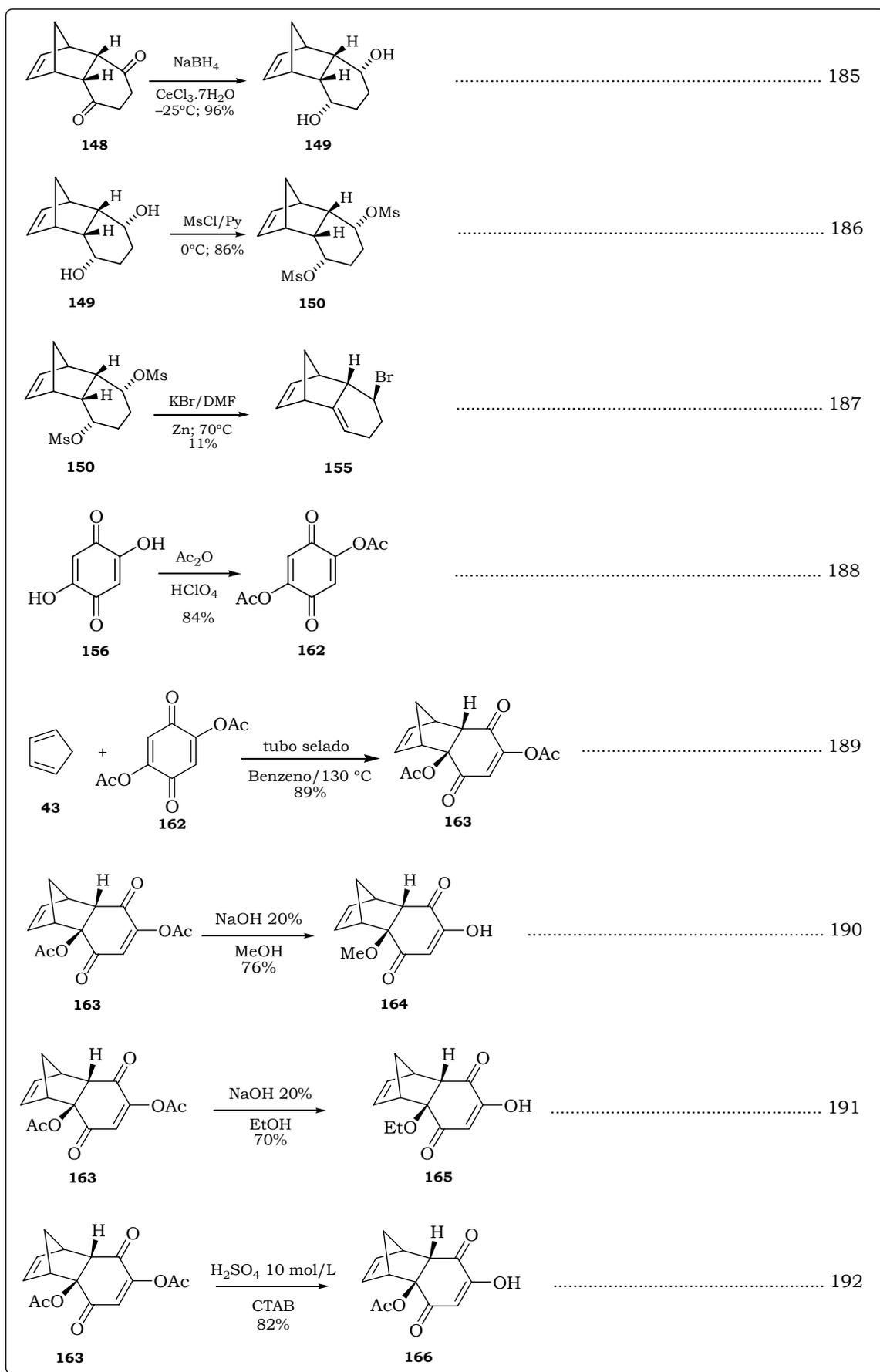
- Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- Todas as substâncias dotadas de assimetria foram sintetizadas de forma racêmica.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) foram obtidos a 300, 400 e 500 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500 respectivamente. 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 = singleto,^{xii} s.l = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupletto, quint = quintupletto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, d.d.d.d = duplo duplo duplo dubleto, d.d.d.d.d = duplo duplo duplo duplo dubleto, d.d.t.d = duplo duplo triplo dubleto, d.t = duplo tripleto, d.d.t = duplo duplo tripleto, d.d.d.t = duplo duplo duplo tripleto, d.t.t = duplo triplo tripleto, d.q = duplo quadrupletto, d.d.q = duplo duplo quadrupletto, t.t = triplo tripleto, t.d.d = triplo duplo dubleto, dqint = duplo quintupletto, q.q = quadruplo quadrupletto, m = multipletto.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram obtidos a 75, 100 e 125 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente. Estes espectros foram traçados utilizando-se as seguintes técnicas:
 - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio
 - DEPT-135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- Os experimentos de NOE DIFF foram realizados nos espectrômetros Bruker DPX-300 e Bruker DRX-500, conforme a necessidade.
- As análises de espectroscopia de correlação ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) (RMN-2D) foram realizadas no espectrômetro Bruker DRX-500, de acordo com a necessidade durante a atribuição dos compostos. Foram utilizadas técnicas como $^1\text{H}-^1\text{H}$ gCOSY, gJ-res, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMBC.
- Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

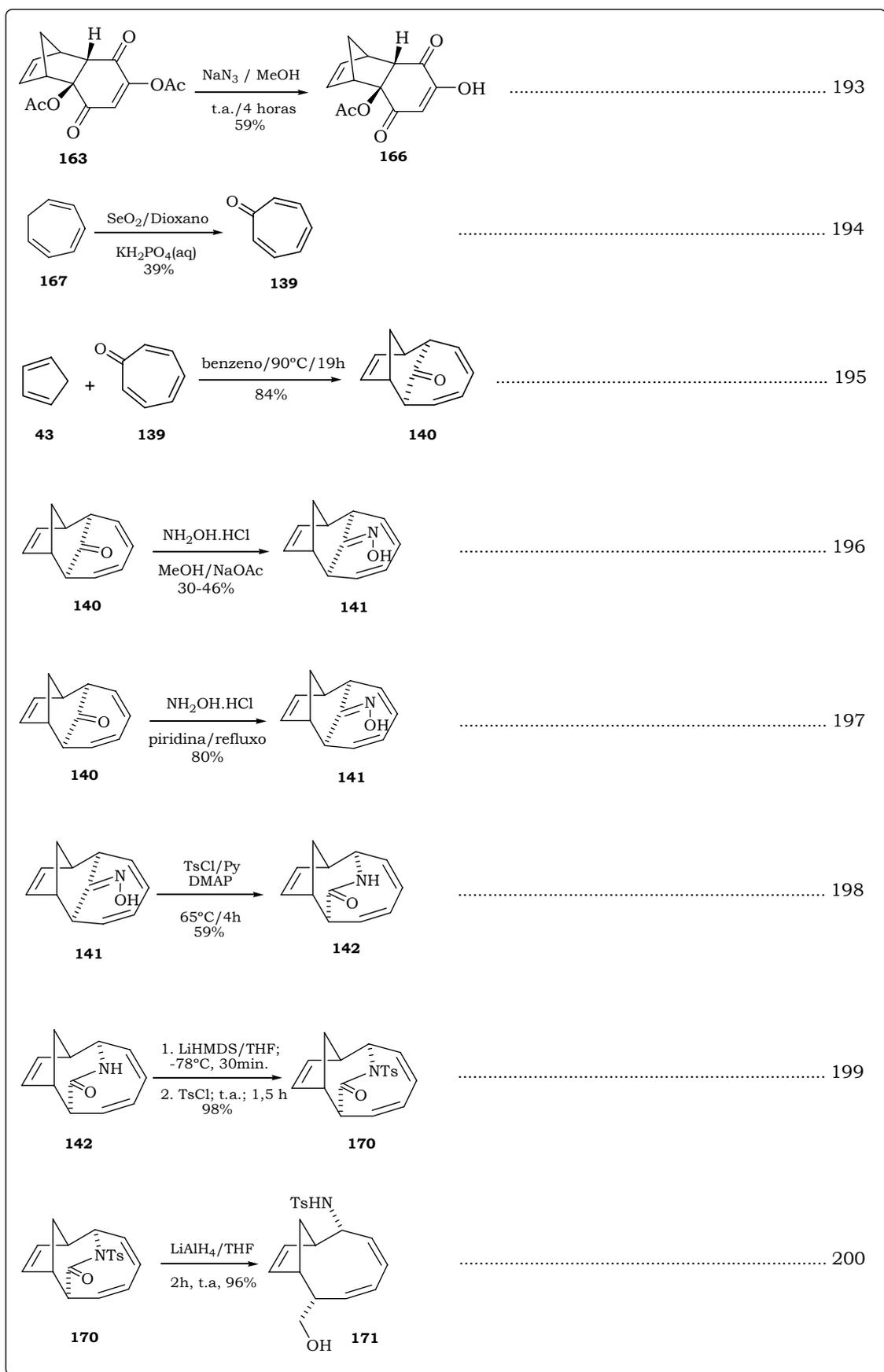
^{xii} Segundo recomendação da AUREMN – Associação dos Usuários de Ressonância Magnética Nuclear – deve-se utilizar “simpleto”.

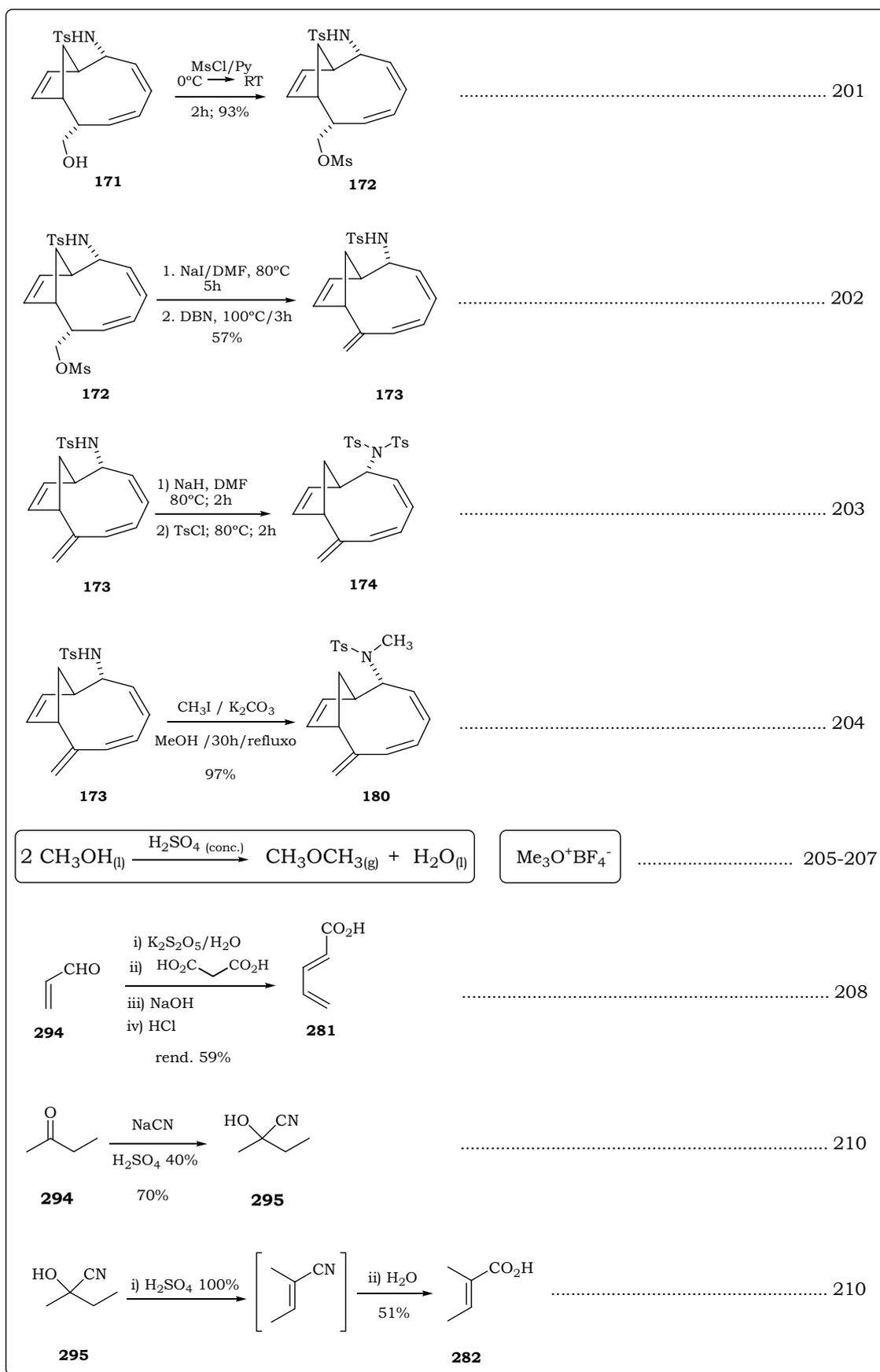
- Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho HP GC/MS SYSTEM 5988-A.
- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um equipamento Electron Spray ESI-Q-TOF Micromass, no modo positivo. As análises foram realizadas utilizando uma solução das substâncias em metanol às vezes contendo ácido fórmico.
- As análises elementares (micro análises) foram realizadas em um aparelho Fisons modelo EA 1108 CHNS.
- 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 80-230 e 200-400 mesh da ACROS®.
- 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 horizontal Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno.
- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Buchler e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 30 mmHg.
- Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.¹⁶¹

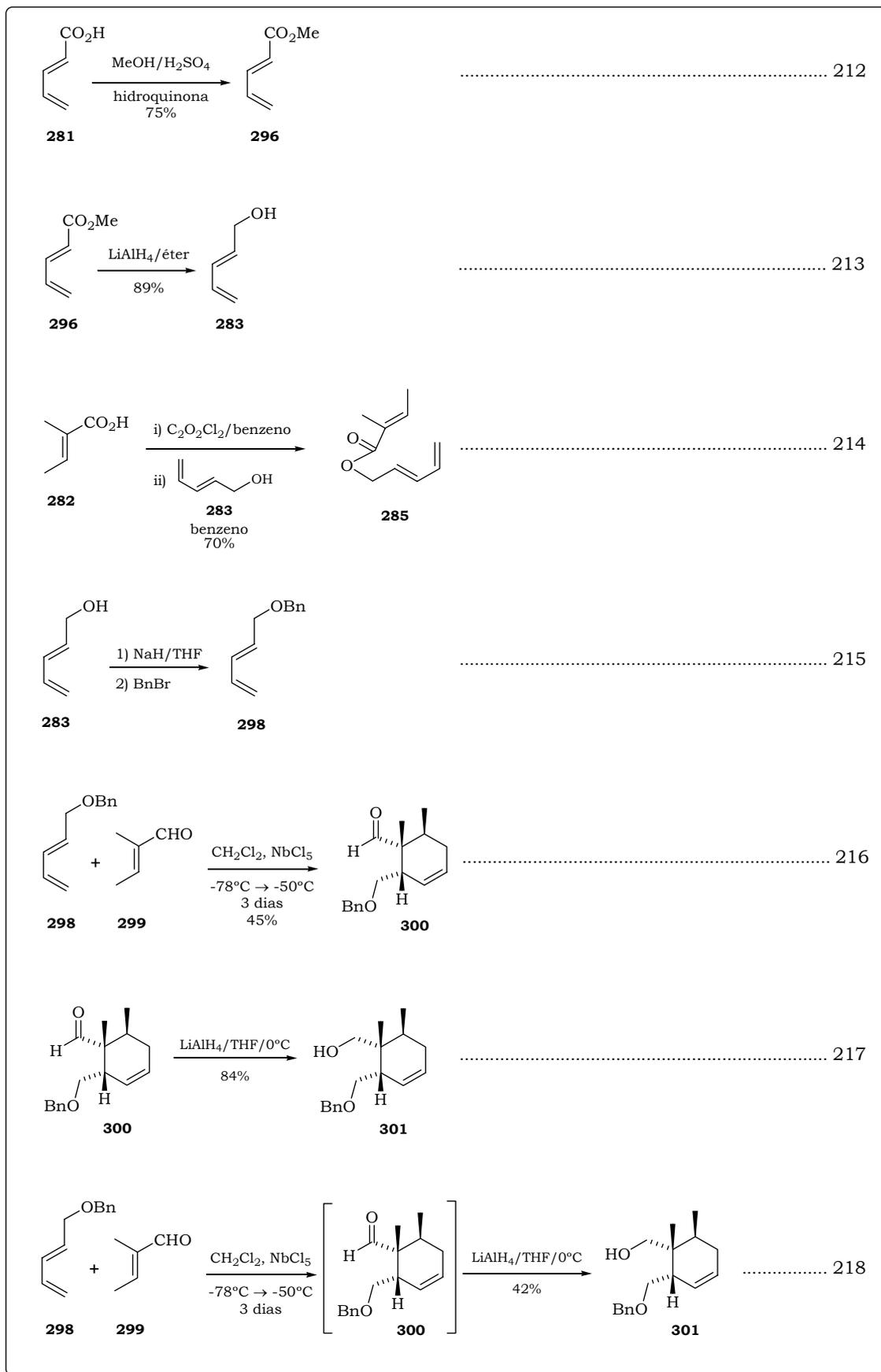
Índice das Reações.

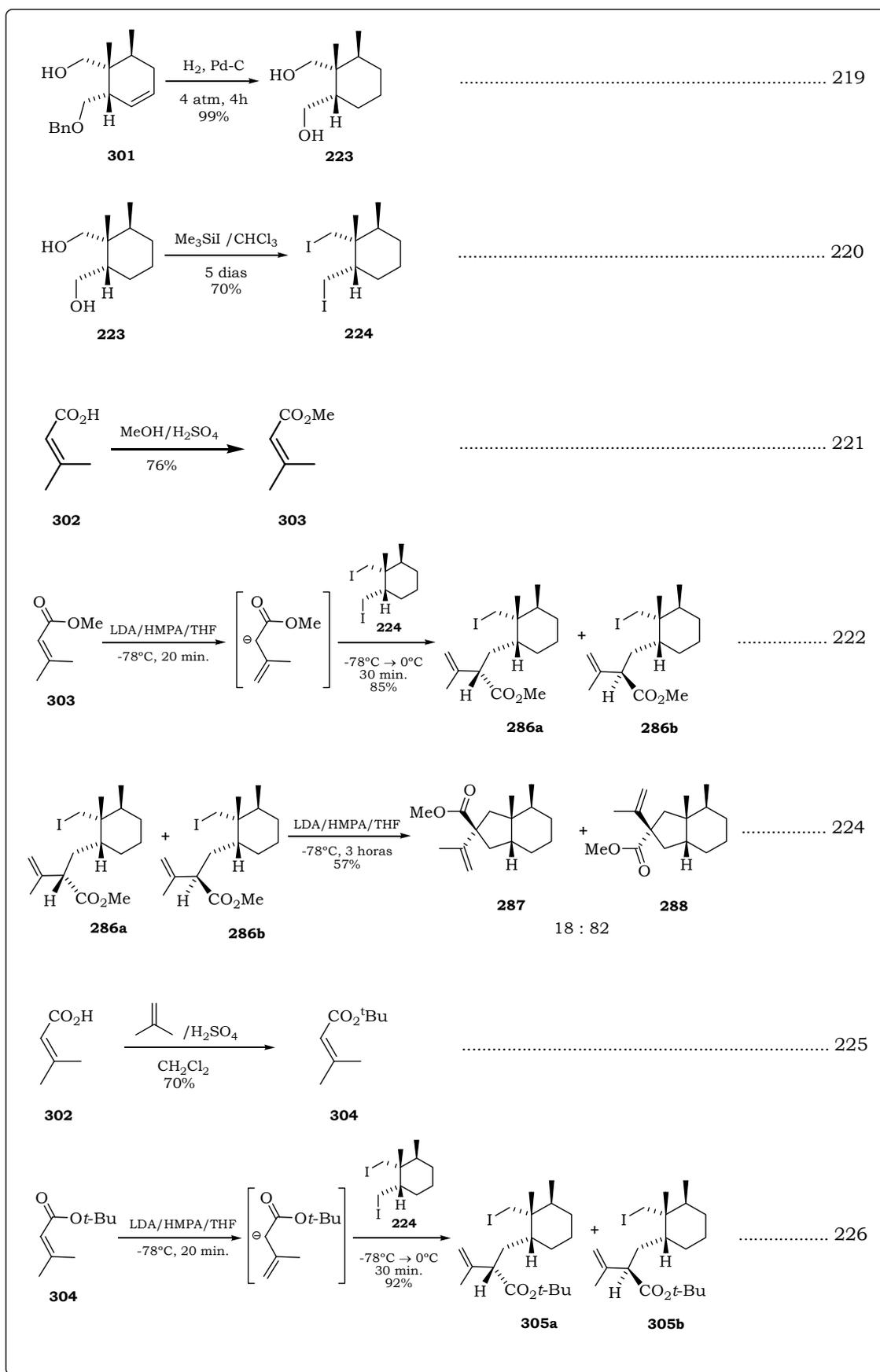


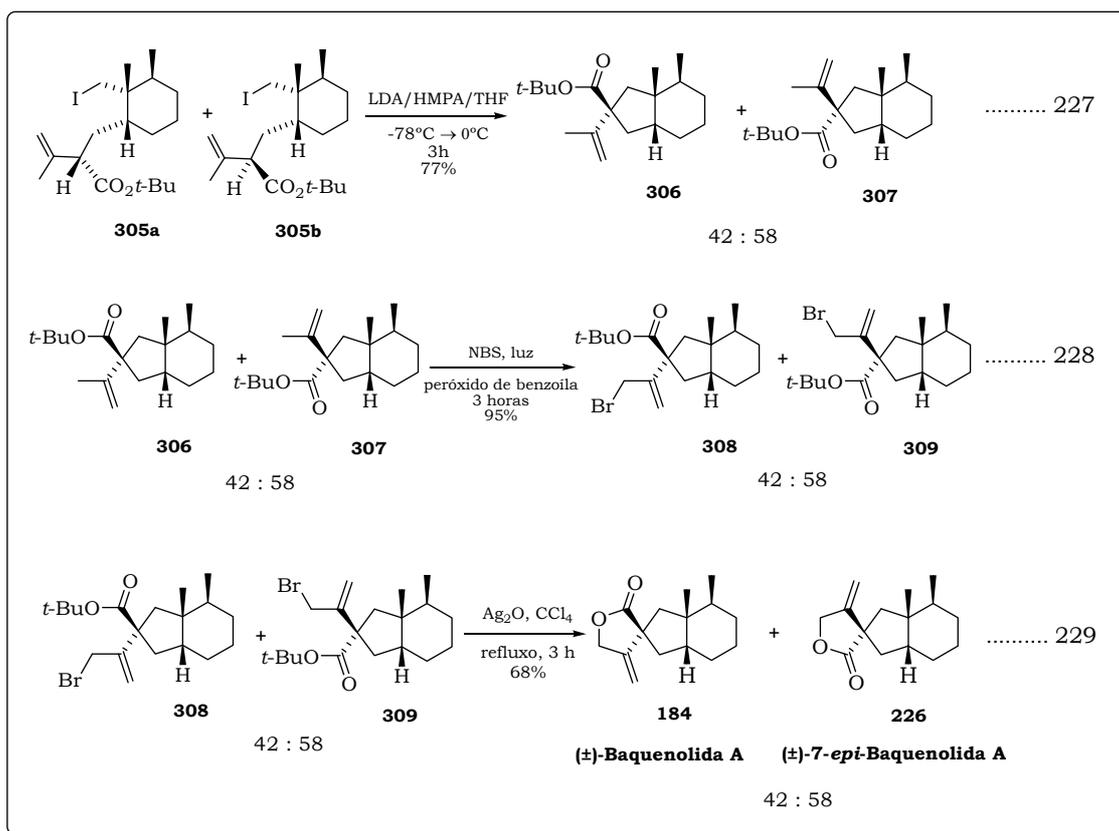




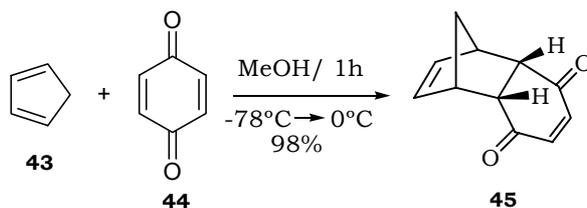








7.1 – Preparação da (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (45).^{66a}



Procedimento: Para uma solução de 1,00 g (9,25 mmol) da benzoquinona (43) em 33 mL de metanol, mantida a -78°C , adicionou-se gota a gota uma solução do ciclopentadieno (43) recentemente desdimerizado (0,63 g, 9,5 mmol em 8 mL de metanol também resfriado). A reação foi abandonada deixando reagir até o banho atingir a temperatura ambiente (cerca de 1 hora). Ao final da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e os cristais foram lavados com hexano gelado e secados a vácuo.

Rendimento: 1,58 g (9,07mmol) – 98%

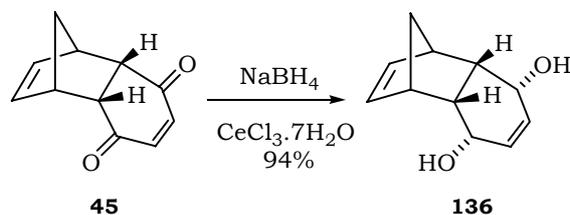
Pf: 63–65 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,44 (dt, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz; $J_2 = J_3 = 1,7$ Hz; $J_4 = J_5 = 0,7$ Hz); 1,55 (dt, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz; $J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 3,20–3,26 (m, 2H); 3,53 – 3,58 (m, 2H); 6,07 (t, 2H, $J_1 = J_2 = 1,7$ Hz); 6,58 (sl, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 48,3 (CH); 48,7 (CH₂); 48,7 (CH); 135,3 (CH); 142,0 (CH); 199,4 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1053 cm⁻¹, 1279 cm⁻¹, 1662 cm⁻¹, 2948 cm⁻¹, 2991 cm⁻¹, 3421 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (18,2%); 146 (5,4%), 108 (3,5%), 91 (8,7%); 66 (100%).

7.2 – Preparação do (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diol (136).⁶⁸

Procedimento: Para uma solução do aduto **45** (358 mg, 2,00 mmol em 40 mL de metanol) resfriada a -25°C , foi adicionado $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,51 g, 4,05 mmol) deixando-se agitar fortemente por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se NaBH_4 (200 mg, 5,20 mmol) e após cerca de 1 minuto o resfriamento foi removido e a reação mantida sob agitação por mais 10 minutos. Adicionou-se água ao meio reacional (5 mL) deixando-se agitar por mais 5 minutos e depois removeu-se boa parte do metanol misturado à água, utilizando pressão reduzida. Após remoção de boa parte do solvente reacional, adicionou-se mais água (15 mL) ao meio e extraiu-se com CH_2Cl_2 (5 porções de 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido branco que foi lavado com hexano gelado e novamente secado a vácuo.

Rendimento: 335 mg (1,88 mmol) – 94%

Ponto de fusão: 129–131 $^\circ\text{C}$

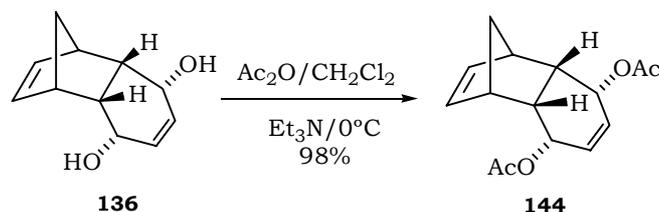
RMN-¹H (MeOD - d_4 , 400 MHz), δ (ppm): 1,25–1,30 (sl, 2H); 2,76–2,83 (m, 2H); 2,96–3,02 (m, 2H); 4,34–4,42 (m, 2H); 4,89 (sl, OH + metanol); 5,24 (sl, 2H); 5,73–5,77 (m, 2H).

RMN-¹³C (MeOD - d_4 , 100 MHz) δ (ppm): 43,4(CH); 49,8 (CH₂); 67,7 (CH); 131,4(CH); 136,7 (CH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 707 cm^{-1} ; 1054 cm^{-1} ; 1352 cm^{-1} ; 2944 cm^{-1} ; 3000–3600 cm^{-1} .

MS m/z (intensidade relativa): $[\text{M}^+]$ (1%); 112 (1,9%), 111 (5,3%), 95 (30,2%); 66 (100%).

7.3 – Preparação do diacetato de (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,8*S*)- triclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-di-ilo (144).⁷²



Procedimento: Foram misturados 612 mg (6,00 mmol, 0,56 mL) de anidrido acético em 606 mg (6,00 mmol, 0,84 mL) de Et₃N a 0°C e sob atmosfera inerte de N₂. Em seguida adicionou-se o diol **136** (360 mg, 2,02 mmol) juntamente com quantidades catalíticas de DMAP. Deixou-se reagir por 5 minutos a 0°C e depois por mais 25 min. à temperatura ambiente. Ao final da reação adicionou-se ao meio 10 mL de solução saturada de NaCl e extraiu-se com éter dietílico várias vezes (5 porções de 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com água (duas porções de 20 mL) e depois solução saturada de NaCl (20 mL) e em seguida, foi secada com MgSO₄ anidro. O solvente removido sob pressão reduzida obtendo-se um sólido branco e puro.

Rendimento: 518 mg (1,98 mmol) - 98%

Ponto de fusão: 70-72 °C

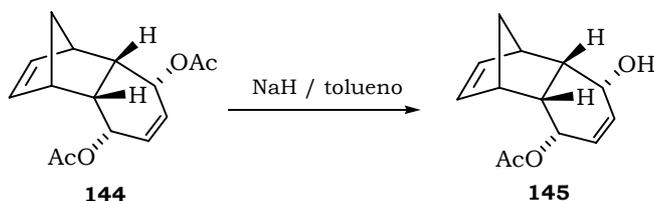
RMN – ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,19 (dl, 1H, J = 8,4 Hz); 1,24 (dt, 1H, J₁ = 8,4; J₂ = J₃ = 1,8 Hz); 2,73-2,78 (m, 2H); 2,94-3,00 (m, 2H); 5,25-5,35 (m, 4H); 5,75 (t, 2H, J₁ = J₂ = 1,6 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21,0 (CH₃); 38,0 (CH); 45,8 (CH); 48,4 (CH₂); 69,4 (CH₂); 128,0 (CH); 135,4 (CH); 170,5 (C=O).

IR ν_{máx.}(KBr): 724 cm⁻¹; 1022 cm⁻¹; 1243 cm⁻¹; 1740 cm⁻¹; 2979 cm⁻¹, 3054 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (0,3%); 203 (2,7%), 137 (9,7%), 95 (51,1%); 66 (100%).

7.4 – Preparação acetato de (\pm) -(1*S*,2*R*,3*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-6-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3-ilo (145).⁷⁴



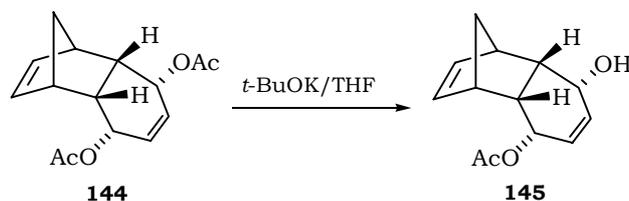
Procedimento: A uma solução contendo 100 mg (0,38 mmol) do diacetato **144** em 2,0 mL de tolueno anidro, sob atmosfera de N₂, adicionou-se NaH 50-60% (18 mg, 0,38 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 3 horas e neste caso não se observou consumo do material de partida e nem a formação de produtos. Adicionou-se mais 3 equivalentes de NaH e aqueceu-se o sistema a refluxo, deixando reagir por mais 3 horas. Após o consumo de todo o material de partida o sistema foi resfriado a 0°C e à mistura reacional adicionou-se água gelada (10 mL) deixando agitar por 1 minuto. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (4 porções de 25 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e secadas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3.

Rendimento: 64 mg (0,29 mmol) – 76%

RMN – ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,30 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 1,36 (dt, 1H, J₁ = 8,2 Hz; J₂ = J₃ = 1,8 Hz); 2,12 (s, 3H); 2,80 – 2,90 (m, 2H); 3,02 (ddd, 1H; J₁ = 9,1 Hz; J₂ = 8,7 Hz; J₃ = 3,6 Hz); 3,05 – 3,10 (m, 1H); 4,47 (dq, 1H, J₁ = 8,6 Hz; J₂ = J₃ = J₄ = 2,8 Hz); 5,29 (dt, 1H, J₁ = 10,5; J₂ = J₃ = 2,8 Hz); 5,36 (dq, 1H, J₁ = 8,7 Hz; J₂ = J₃ = J₄ = 2,8 Hz); 5,47 (dt, 1H, J₁ = 10,5 Hz; J₂ = J₃ = 2,8 Hz); 5,81 (dd, 1H; J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,8 Hz); 5,88 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,8 Hz).

IR v_{máx.} (KBr): 736 cm⁻¹, 1030 cm⁻¹; 1238 cm⁻¹, 1668 cm⁻¹, 1738 cm⁻¹; 2948, 3102-3702 cm⁻¹.

7.5 – Preparação acetato de (\pm) -(1*S*,2*R*,3*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-6-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3-ilo (145) – Reação com *t*-BuOK.



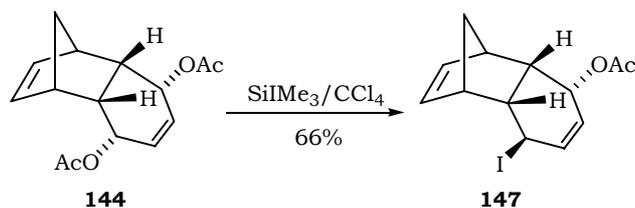
Procedimento: A uma solução contendo 45 mg (0,38 mmol) de *t*-BuOK 95% em 1,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de N₂, adicionou-se o diacetato **144** (100 mg, 0,38 mmol) dissolvido em 1,0 mL do mesmo solvente. A reação foi mantida a temperatura ambiente por 3 horas e neste caso não se observou consumo do material de partida. Adicionou-se mais 3 equivalentes de *t*-BuOK deixando reagir por mais 3 horas à refluxo. Após este período observou-se o consumo total do material de partida e sendo assim adicionou-se água ao meio reacional e extraiu-se com acetato de etila (4 porções de 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se um produto com boa pureza.

Rendimento: 59 mg (0,27 mmol) – 71%

RMN – ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,30 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 1,36 (dt, 1H, $J_1 = 8,2$ Hz; $J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 2,12 (s, 3H); 2,80 – 2,90 (m, 2H); 3,02 (ddd, 1H; $J_1 = 9,1$ Hz; $J_2 = 8,7$ Hz; $J_3 = 3,6$ Hz); 3,05 – 3,10 (m, 1H); 4,47 (dq, 1H, $J_1 = 8,6$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = 2,8$ Hz); 5,29 (dt, 1H, $J_1 = 10,5$; $J_2 = J_3 = 2,8$ Hz); 5,36 (dq, 1H, $J_1 = 8,7$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = 2,8$ Hz); 5,47 (dt, 1H, $J_1 = 10,5$ Hz; $J_2 = J_3 = 2,8$ Hz); 5,81 (dd, 1H; $J_1 = 5,6$ Hz; $J_2 = 2,8$ Hz); 5,88 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz; $J_2 = 2,8$ Hz).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr): 736 cm⁻¹, 1030 cm⁻¹; 1238 cm⁻¹, 1668 cm⁻¹, 1738 cm⁻¹; 2948, 3102–3702 cm⁻¹.

7.6 – Preparação do acetato de (\pm) -(1*R*,2*S*,3*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-6-iodotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3-ilo (147).⁷⁵



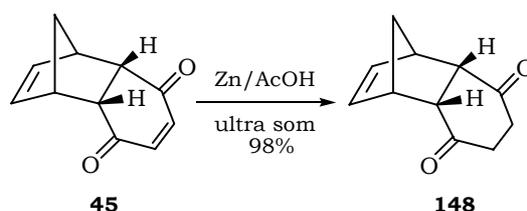
Procedimento: A uma solução contendo 100 mg (0,38 mmol) do diacetato **144** em 3,0 mL de CCl_4 anidro, a 0°C e sob atmosfera inerte de N_2 , adicionou-se 56 μL (0,39 mmol) de Me_3SiI . A mistura foi agitada por 5 minutos e após este tempo adicionou-se 15 mL de água ao meio reacional deixando-se agitar por mais 5 minutos. A mistura reacional foi extraída com várias porções de CCl_4 (4 porções de 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução de bissulfito de sódio 15%. Em seguida a fase orgânica foi secada com MgSO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Obteve-se um líquido amarelado de fácil decomposição.

Rendimento: 84mg (0,25 mmol) – 66%

RMN – ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,07 (s, 3H); 2,19–2,25 (m, 2H); 2,78 (tt, 1H, $J_1 = J_2 = 6,7$ Hz; $J_3 = J_4 = 1,5$ Hz); 2,88–2,94 (m, 1H); 3,15 (dddd, 1H, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, $J_3 = 6,7$ Hz, $J_4 = 5,3$ Hz); 3,36–3,46 (m, 1H); 5,09 (dd, 1H, $J_1 = 3,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz); 5,54 – 5,67 (m, 4H); 5,81 (ddd, 1H, $J_1 = 9,4$ Hz, $J_2 = 3,8$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21,3 (CH_3); 32,10 (CH_2); 32,4 (CH); 41,8 (CH); 46,1 (CH); 50,8 (CH); 53,6 (CH); 81,4 (CH); 129,2 (CH); 129,6 (CH); 131,7 (CH); 133,5 (CH); 170,3 (C=O).

7.7 – Preparação da (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (148).⁷⁶



Procedimento: A uma solução contendo 970 mg (5,56 mmol) do aduto **45** em 7 mL de HOAc glacial, adicionou-se Zn ativado (750 mg 11,5 mmol). A mistura foi posta para reagir em um aparelho de ultra-som por duas horas. Após este tempo adicionou-se mais Zn ativado (750 mg) e 7,0 mL de HOAc, glacial deixando reagir por mais duas horas sob ultra-som. A mistura foi então filtrada e o resíduo foi lavado com 4 porções de 25 mL de dicloro metano. O filtrado foi extraído com água (3 porções de 25 mL) e com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 porções de 25 mL). Estas fases aquosas foram reunidas e novamente extraídas com dicloro metano (2 porções de 50 mL). Finalmente as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio e depois secadas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2. Obteve-se um óleo amarelado.

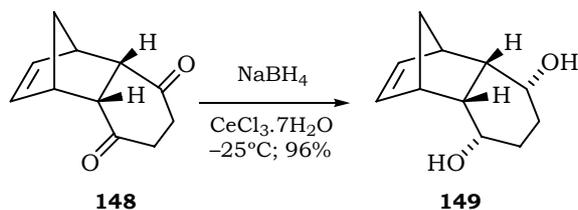
Rendimento: 960 mg (5,45 mmol) - 98%.

RMN - ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 1,42 (dt, 1H, J₁ = 8,7 Hz; J₂ = J₃ = 1,8 Hz); 2,18 - 2,31 (m, 2H); 2,51 - 2,64 (m, 2H); 3,10-3,20 (m, 2H); 3,35-3,45 (m, 2H); 6,11 (t, 2H, J₁ = J₂ = 1,8 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 37,9 (CH₂); 47,4 (CH); 48,7 (CH₂); 51,8 (CH); 136,6 (CH); 209,4 (C=O).

IR ν_{máx.}(KBr): 726 cm⁻¹; 1158 cm⁻¹; 1302 cm⁻¹; 1704 cm⁻¹; 2991 cm⁻¹, 3541 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (9,8%); 148 (4,1%), 110 (19,2%), 82 (18,1%); 66 (100%).

7.8 – Preparação do (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diol (149).

Procedimento: A uma solução da diona **148** (460 mg, 2,61 mmol) em 45 mL de metanol, resfriada a -25°C, foi adicionado CeCl₃·7H₂O (2,05 g, 5,50 mmol) deixando-se agitar fortemente por 5 minutos. Em seguida adicionou-se NaBH₄ (217 mg, 5,63 mmol) deixando reagir por 2,5 horas. Após este tempo, adicionou-se água ao meio reacional (cerca de 20 mL) deixando-se agitar por mais 5 minutos, e depois removeu-se boa parte do metanol misturado à água, utilizando pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se mais água ao meio (10 mL) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (5 porções de 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido branco que foi lavado com hexano gelado e novamente secado a vácuo. O diol **149** se decompõe facilmente em CDCl₃.

Rendimento: 453 mg (2,51 mmol) - 96%

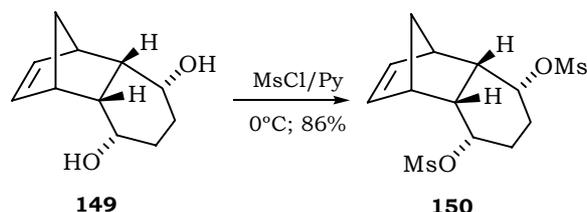
Ponto de fusão: 118-120°C

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz), δ (ppm): 1,28 (d, 1H, J₁ = 7,8 Hz); 1,32 (dt, 1H, J₁ = 7,8 Hz, J₂=J₃ = 1,7 Hz); 1,35-1,44 (m, 2H); 1,60-1,68 (m, 2H); 2,42-2,46 (m, 2H); 2,83-2,88 (m, 2H); 3,01 (d, 2OH, J₁ = 5,8 Hz); 3,90-4,01 (sl, 2H); 6,09 (t, 2H, J₁ = J₂ = 1,7 Hz).

RMN-¹³C (CD₃CN, 100 MHz) δ (ppm): 28,1 (CH₂); 46,0 (CH); 46,3 (CH); 52,6 (CH₂); 66,9 (CH); 134,6 (CH).

IR ν_{máx.}(KBr): 744 cm⁻¹; 908 cm⁻¹; 1039 cm⁻¹; 1340 cm⁻¹; 2947 cm⁻¹, 3000-3700 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (0,4%); 123 (15,7%), 97 (9,5%), 79 (13,1%); 66 (100%).

7.9 – Preparação do dimetanosulfonato de (1*R*,3*R*,6*S*,8*S*)-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-di-ilo (150).⁷⁷

Procedimento: A uma solução contendo 150 mg (0,83 mmol) do diol **149** em 4 mL de piridina anidra, mantida a 0°C e sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se lentamente MsCl (0,42 mL, 5,4 mmol). Após 15 minutos a mistura foi abandonada, sem agitar, por 1 noite (mantida a 6°C). Após este tempo adicionou-se H₂O gelada (15 mL) à mistura reacional deixando agitar até chegar à temperatura ambiente (aproximadamente 40 minutos). O sólido formado foi filtrado em funil de vidro sinterizado e lavado com duas porções de H₂O (3 mL cada). Em seguida o sólido foi lavado com HCl 1 mol/L (2 porções de 5 mL) e depois novamente com duas porções de 3 mL de água. Após alguns minutos sob sucção, lavou-se com duas porções de 3 mL de éter dietílico deixando secar sob por 10 minutos. O sólido foi recolhido e secado a vácuo.

Rendimento: 240 mg (0,71 mmol) – 86%

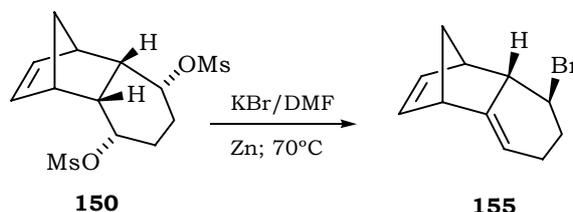
Ponto de fusão: 110–112 °C (ocorreu decomposição)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,36 (dl, 1H, J₁ = 8,5 Hz); 1,56 (dt, 1H, J₁ = 8,5; J₂ = J₃ = 1,7 Hz); 1,61–1,72 (m, 2H); 1,90–2,02 (m, 2H); 2,90–2,95 (m, 2H); 3,04 (s, 6H); 3,09–3,13 (m, 2H); 4,97–5,10 (m, 2H); 6,26 (t, 2H, J₁ = J₂ = 1,7 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 24,9 (CH₂); 38,6 (CH); 43,8 (CH); 45,7 (CH); 52,2 (CH₂); 77,8 (CH); 134,3 (CH).

IR ν_{máx.}(KBr): 525 cm⁻¹; 830 cm⁻¹; 943 cm⁻¹; 1169 cm⁻¹; 1359 cm⁻¹; 2935 cm⁻¹; 3017 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₃H₂₀O₆S₂Na⁺ (MNa⁺), 359,0599; experimental: 359,0666 (Δ de 19 ppm – limite de 50 ppm).

7.10 – Preparação do (\pm)-(1*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-bromotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,9-dieno (155).

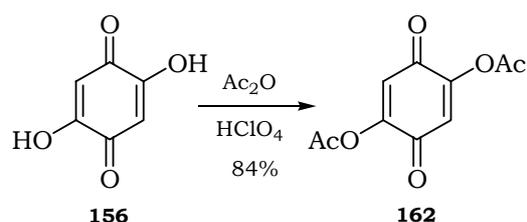
Procedimento: A uma solução contendo 202 mg (0,60 mmol) do dimesilato **150** em 3,5 mL de DMF anidro, sob atmosfera inerte de N_2 , adicionou-se KBr (287 mg, 2,4 mmol) e Zn ativado (240 mg, 3,68 mmol). A mistura reacional foi então aquecida a 70°C por 48 horas, tempo necessário para que houvesse o consumo de todo o material de partida. A mistura reacional foi filtrada e os sólidos retidos foram lavados com hexano. Em seguida adicionou-se água ao meio (20 mL) e extraiu-se com 4 porções de 25 mL de hexano. As fases orgânicas foram então reunidas e lavadas com duas porções de água (25 mL cada) e em seguida secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1.

Rendimento: 15 mg (0,067 mmol) 11%

RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,47 (d, 1H, $J_1 = 8,5$ Hz); 1,60 (dt, 1H, $J_1 = 8,5$ Hz; $J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 2,06–2,36 (m, 4H); 2,69 (dl, 1H, $J = 10,5$ Hz); 3,14 (sl, 1H); 3,22 (sl, 1H); 3,32 (ddd, 1H, $J_1 = 11,3$ Hz; $J_2 = 10,5$ Hz; $J_3 = 4,0$ Hz); 5,46 (dd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz; $J_2 = 2,7$ Hz); 5,90 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz; $J_2 = 3,1$ Hz); 6,11 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 27,4 (CH_2); 34,9 (CH_2); 45,3 (CH); 48,2 (CH_2); 48,7 (CH); 51,6 (CH); 55,7 (CH); 116,4 (CH); 129,8 (CH); 137,2 (CH); 142,4 (C).

7.11 – Preparação do diacetato de 3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dieno-1,4-di-ilo (162).⁷⁹



Procedimento: Em um erlenmeyer contendo anidrido acético (4,0 mL) e a quinona **156** (1,00 g, 7,14 mmol) foi adicionado HClO_4 10% (0,2 mL) sob forte agitação e à temperatura ambiente. Após 5 minutos, a reação foi resfriada a 0°C e assim mantida por mais 5 minutos. A mistura reacional foi filtrada e lavada com uma porção de 2 mL de anidrido acético gelado e depois várias porções de hexano, tudo em um funil de placa sinterizada. Após secagem com vácuo obteve-se um sólido amarelo.

Rendimento: 1,35 g (6,02 mmol) – 84%

Ponto de fusão: 151 – 152 °C

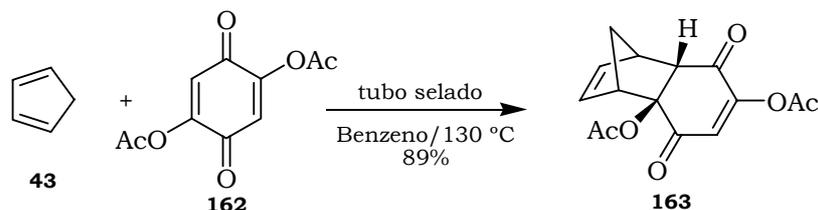
RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 2,35 (s, 6H); 6,63 (s, 2H).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21,1(CH_3); 122,2 (CH); 152,3 (C); 167,4 (C=O); 179,8 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 1124 cm^{-1} ; 1195 cm^{-1} ; 1623 cm^{-1} ; 1683 cm^{-1} ; 1771 cm^{-1} ; 2938 cm^{-1} ; 3073 cm^{-1}

MS m/z (intensidade relativa): 140 (8,6%), 69 (13,8%), 43 (100%).

7.12 – Preparação do diacetato de (\pm) -(1*S*,2*S*,7*S*,8*R*)-3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-2,5-di-ilo (163).⁷⁹



Procedimento: Foram misturados 200 mg (0,89 mmol) do composto **162**, 6 mL de benzeno anidro e ciclopentadieno (**43**) (400 mg; 6,05 mmol) recentemente destilado. A mistura foi realizada em um tubo de vidro (ampola) pirex que devidamente selado. A ampola foi mantida a 130°C por 7 horas. Após este tempo reacional, o produto resultante foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2). Obteve-se um sólido branco.

Rendimento: 230 mg (0,79 mmol) - 89%

Ponto de fusão: 112 - 113 °C

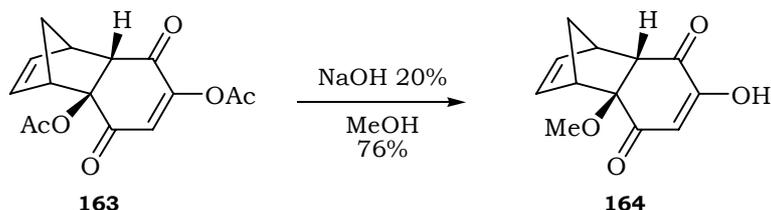
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,76 (dt, 1H, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 1,96 (dtdd, 1H, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz, $J_4 = 0,9$ Hz, $J_4 = 0,8$ Hz); 2,10 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,08 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 3,34 (dtd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz, $J_4 = 0,8$ Hz); 3,43 (ddtd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 2,9$ Hz, $J_3 = J_4 = 1,5$ Hz, $J_5 = 0,9$ Hz); 5,99 (ddt, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, $J_3 = J_4 = 0,9$ Hz); 6,38 (ddt, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 2,9$ Hz, $J_3 = J_4 = 0,8$ Hz); 6,46 (s, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 20,4 (CH₃); 48,0 (CH₂); 49,1 (CH); 53,1 (CH); 57,8 (CH); 85,3 (C); 128,7 (CH); 131,7 (CH); 139,7 (CH); 157,2 (C); 167,5 (C=O); 170,8 (C=O); 190,1 (C=O); 194,4 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 738 cm⁻¹; 1266 cm⁻¹; 1684 cm⁻¹; 1734 cm⁻¹; 1775 cm⁻¹; 2987 cm⁻¹; 3054 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 182 (13,2%), 140 (30,7%), 112 (15,8%); 69 (43%), 43 (100 %).

7.13 – Preparação da (±)-(1*S*,2*S*,7*S*,8*R*)-5-hidroxi-2-metoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (164).¹³¹



Procedimento: A uma solução do aduto **163** (100 mg; 0,34 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionada uma solução de NaOH 20% (0,34 mL). No momento da adição, a solução tornou-se violeta e após consumo total do material de partida (3 minutos), a solução tornou-se marrom. Boa parte do solvente foi então removido a sob pressão reduzida, adicionando-se em seguida água destilada (10 mL) ao meio reacional. A solução foi acidificada até pH entre 3-4 com HCl 3 mol/L, e em seguida extraída com éter etílico (5 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1).

Rendimento: 57 mg (0,26 mmol) - 76%

Ponto de fusão: 112 - 113 °C

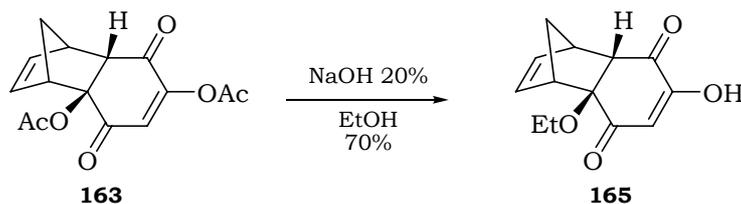
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,72 (dt, 1H, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = J₃ = 1,6 Hz); 2,01 (dt, 1H, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = J₃ = 1,5 Hz, J₄ = J₅ = 0,6 Hz); 3,13 (d; 1H, J = 4,2 Hz); 3,31 (s; 3H); 3,35 (dddd, 1H, J₁ = 3,1 Hz, J₂ = 1,6 Hz, J₃ = 1,5 Hz, J₄ = 0,8 Hz); 3,50 (dddd, 1H, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz, J₃ = 1,6 Hz, J₄ = 1,5 Hz, J₅ = 0,8 Hz); 6,05 (dddd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 3,1 Hz, J₃ = 0,8 Hz, J₄ = 0,6 Hz); 6,11 (dddd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, J₃ = 0,8 Hz, J₄ = 0,6 Hz); 6,24 (s, 1H); 7,38 (sl, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 47,1 (CH₂); 48,1 (CH); 51,7 (CH); 53,3 (CH₃); 54,9 (CH); 87,4 (C); 116,5 (CH); 135,5 (CH); 137,4 (CH); 159,1 (C); 195,4 (C=O); 196,8 (C=O).

IR ν_{máx.}(KBr): 1066 cm⁻¹; 1254 cm⁻¹; 1367 cm⁻¹; 1716 cm⁻¹; 1760 cm⁻¹; 3106-3659 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (1%), 192 (25,9%), 164 (53,4%), 77 (48,3 %), 69 (100%), 66 (50%).

7.14 – Preparação da (\pm)-(1*S*,2*S*,7*S*,8*R*)-2-etoxi-5-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (165).



Procedimento: A uma solução do aduto **163** (100 mg; 0,34 mmol) em etanol (2 mL) foi adicionada solução NaOH 20% (0,34 mL). No momento da adição, a solução tornou-se violeta e após consumo total do material de partida (aproximadamente 10 minutos), a solução tornou-se marrom. Boa parte do solvente foi então removido a sob pressão reduzida, adicionando-se em seguida água destilada (10 mL) ao meio reacional. A solução foi então acidificada até pH entre 3–4 com HCl 3 mol/L, sendo em seguida extraída com éter etílico (5 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1).

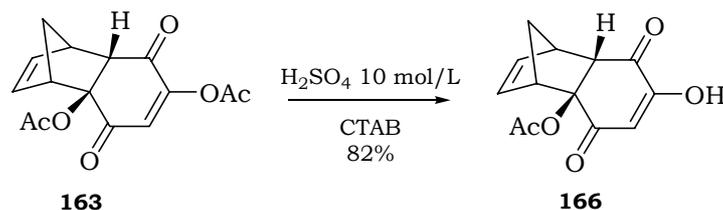
Rendimento: 56 mg (0,24 mmol, 70%)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,17 (t, 3H, $J_1 = J_2 = 7,1$ Hz); 1,71 (dt, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 2,04 (dl, 1H, $J = 8,8$ Hz); 3,11 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 3,35 (m, 1H); 3,43–3,52 (m, 3H); 6,04 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz); 6,09 (dd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz); 6,22 (s, 1H), 7,16 (sl, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15,4 (CH₃); 47,1 (CH₂); 48,1 (CH); 52,0(CH); 55,4(CH); 61,2 (CH₂); 87,0 (C); 116,5 (CH); 135,5 (CH); 137,3 (CH); 159,3 (C); 195,5 (C=O); 197,3 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 738 cm⁻¹; 1082 cm⁻¹; 1266 cm⁻¹; 1752 cm⁻¹; 2980 cm⁻¹; 3102–3712 cm⁻¹.

7.15 – Preparação do acetato de (\pm)-(1*S*,2*S*,7*S*,8*R*)-5-hidroxi-3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-2-ilo (**166**) – Método 1.⁸⁰



Procedimento: Foram misturados 100 mg (0,34 mmol) do composto **163** em 0,5 mL de H₂SO₄ 10 mol/L e 13 mg (0,034 mmol) de CTAB. Após 10 minutos foi observado o consumo total do material de partida **163**. Ao meio reacional foram adicionados 15 mL de H₂O e a mistura foi extraída com 4 porções de 20 mL de éter dietílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (1 porção de 20 mL) e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1).

Rendimento: 70 mg (0,28 mmol) – 82%

Ponto de fusão: 152– 153 °C

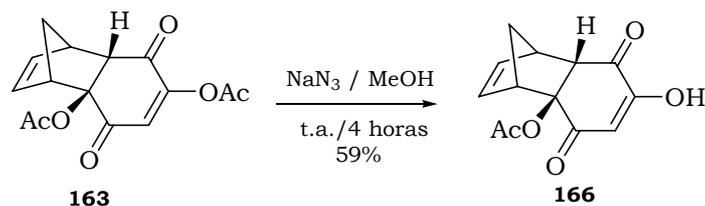
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,77 (dt; 1H, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = J₃ = 1,5 Hz); 2,00 (dl; 1H, J = 9,3 Hz); 2,10 (s, 3H); 3,17 (d; 1H, J = 4,3 Hz); 3,49 (m; 1H); 3,35 (m, 1H); 6,05 (dd; 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 3,0 Hz); 6,16 (dd; 1H, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 2,7 Hz); 6,19 (s; 1H), 7,43 (sl, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 20,6 (CH₃); 48,0 (CH₂); 49,0 (CH); 52,9(CH); 56,1(CH); 85,0(C); 115,0 (CH); 133,6 (CH); 137,8 (CH); 159,0 (C); 170,6 (C=O); 194,3 (C=O); 194,5 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 729 cm⁻¹; 1032 cm⁻¹; 1231 cm⁻¹; 1374 cm⁻¹; 1659 cm⁻¹; 1688 cm⁻¹; 1739 cm⁻¹; 2839–3670 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 206 (55,8%), 150 (36,7%), 69 (42,5%), 66 (35%), 43 (100%).

7.16 – Preparação do acetato de (\pm) -(1*S*,2*S*,7*S*,8*R*)-5-hidroxi-3,6-dioxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-2-ilo (166) – Método 2.⁸¹



Procedimento: Foram misturados 100 mg (0,34 mmol) do composto **163** em 3 mL de MeOH/DMF (3:1). Em seguida adicionou-se 110 mg (1,70 mmol) de NaN₃ deixando reagir à temperatura ambiente por 4 horas. Após este tempo isolou-se o produto formado adicionado 10 mL de água e extraiu-se em seguida com 4 porções de 20 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1).

Rendimento: 50 mg (0,20 mmol) - 59%

Ponto de fusão: 152- 153 °C

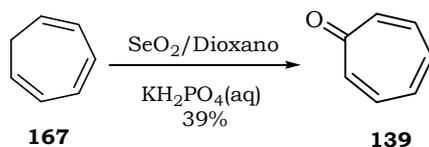
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,77 (dt; 1H, $J_1 = 9,3$ Hz, $J_2 = J_3 = 1,5$ Hz); 2,00 (dl; 1H, $J = 9,3$ Hz); 2,10 (s, 3H); 3,17 (d; 1H, $J = 4,3$ Hz); 3,49 (m; 1H); 3,35 (m, 1H); 6,05 (dd; 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 6,16 (dd; 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz); 6,19 (s; 1H), 7,43 (sl, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 20,6 (CH₃); 48,0 (CH₂); 49,0 (CH); 52,9(CH); 56,1(CH); 85,0(C); 115,0 (CH); 133,6 (CH); 137,8 (CH); 159,0 (C); 170,6 (C=O); 194,3 (C=O); 194,5 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 729 cm⁻¹; 1032 cm⁻¹; 1231 cm⁻¹; 1374 cm⁻¹; 1659 cm⁻¹; 1688 cm⁻¹; 1739 cm⁻¹; 2839-3670 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 206 (55,8%), 150(36,7%), 69 (42,5%), 66 (35%), 43 (100%).

7.17 – Preparação da ciclo-hepta-2,4,6-trien-1-ona (139).⁸³

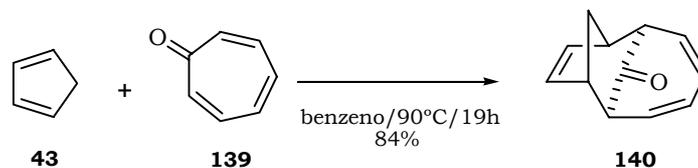


Procedimento: A uma solução contendo 95 mL de 1,4-dioxano, 14,0 mL de 1,3,5-cicloheptatrieno 97% (12,1 g, 131 mmol), uma mistura de 3,80 g de KH_2PO_4 / 9,3 g de H_2O e 10 mg de hidroquinona foram adicionados 15,15 g (133,8 mmol) de SeO_2 (98%). A mistura foi agitada fortemente e aquecida a 90°C por 15 horas. Ao final das 15 horas o aquecimento foi interrompido e 300 mL de H_2O destilada foram adicionados ao meio reacional filtrando-se em seguida a vácuo. O filtrado foi então extraído com 4 porções de 100 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 3 porções de 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 . Por fim a fase orgânica foi secada com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi obtido um resíduo escuro que foi destilado em sistema de destilação curta (short-path) a 0,5 mmHg e 90°C , obtendo-se um líquido amarelo e viscoso.

Rendimento: 5,43 g (51,2 mmols) - 39%

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 6,95–7,20 (m, 6H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 134,9 (CH); 136,8 (CH); 142,2 (CH); 188,3 (C=O).

7.18 – Preparação da (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-tríciclo[4.4.1.1^{2,5}]dodeca-3,7,9-trien-11-ona (140).⁸²

Procedimento: A uma solução, sob atmosfera inerte de N₂, contendo 5,35 g (50,4 mmol) de tropona (139) e 20 mL de benzeno seco, foram misturados 6,70 g (101 mmol) de ciclopentadieno (43) recém destilado, aquecendo-se a 90 °C por 15 horas. Após este tempo mais um equivalente de ciclopentadieno (43) (3,35 g, 50,4 mmol) foi adicionado deixando reagir por mais 4 horas nesta mesma temperatura. Em seguida, o solvente e boa parte do ciclopentadieno em excesso foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1. Obteve-se um sólido branco.

Rendimento: 7,28 g (42,3 mmols) - 84%

Ponto de fusão: 72-73°C.

RMN-¹H, (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,53 (dtt, 1H, J₁ = 11,5 Hz; J₂ = J₃ = 4,9 Hz; J₄ = J₅ = 1,3 Hz); 2,29 (dq, 1H, J₁ = 11,5 Hz; J₂ = J₃ = J₄ = J₅ = 0,9 Hz); 3,05 (dddd, 2H, J₁ = 4,9; J₂ = 3,3; J₄ = 2,2; J₅ = 0,9 Hz); 3,24 (ddt, 2H, J₁ = 7,0; J₂ = 2,2; J₃ = J₄ = 0,9); 5,69 (ddd, 2H, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 7,0 Hz, J₃ = 3,0 Hz); 5,98-6,05 (m, 4H).

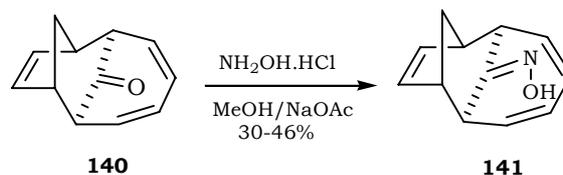
RMN-¹³C, (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 33,2 (CH₂); 48,6 (CH); 57,9 (CH); 126,9 (CH); 128,3 (CH); 135,5 (CH); 208,8 (C=O).

IR ν_{máx.} (KBr): 732 cm⁻¹, 1684 cm⁻¹, 1711 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹, 3024 cm⁻¹, 3406 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 172 [M⁺] (5,3%), 128 (6,2%), 107 (100%), 79 (8,4%), 77 (19,2), 66 (48,0%), 51 (19,8%) 39 (41,3%).

Análise Elementar: calc. para C₁₂H₁₂O, C: 83,69, H: 7,02; experimental: C: 83,81, H: 6,90.

7.19 – Preparação da oxima da (\pm)-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-tríciclo[4.4.1.1^{2,5}]dodeca-3,7,9-trien-11-ona (**141**) – Método 1.⁸⁴



Procedimento: A uma solução contendo 5,02 g (29,1 mmol) da cetona **140** e 150 mL de metanol, adicionou-se NaOAc (1,43 g, 17,4 mmol) e NH₂OH.HCl (10,10 g, 145 mmols). A mistura ficou sob agitação magnética por 3 dias observando-se a formação de produtos, mas não o consumo total do material de partida **140**. À mistura reacional adicionou-se um excesso de 4,03 g (58,2 mmol) de NH₂OH.HCl aquecendo-se a refluxo por 12 horas. Ainda assim, o composto **140** não foi totalmente consumido. A reação foi interrompida cessando o aquecimento e evaporando-se a maior parte do solvente. Em seguida adicionou-se 120 mL de H₂O destilada e extraiu-se com acetato de etila (4 vezes de 100 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavada com uma porção de 50 mL de solução saturada de NaCl e depois secada com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e as substâncias **140** e **141** foram separadas por cromatografia em coluna de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

Rendimento: composto **141** – 1,63 g (8,73 mmols) – 30%

Composto **140** (recuperado) – 3,03 g.

Ponto de fusão: 125–165 °C (O produto se decompõe nesta faixa de temperatura)

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,38 (dtt, 1H, $J_1 = 11,1$ Hz; $J_2 = J_3 = 5,0$ Hz; $J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 2,03 (dqt, 1H, $J_1 = 11,1$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = J_5 = 0,8$ Hz); 2,86–2,91 (m, 1H); 2,91–2,96 (m, 1H); 3,21 (dddd, 1H, $J_1 = 6,6$ Hz; $J_2 = 3,8$; $J_3 = 3,0$; $J_4 = 0,8$ Hz); 4,23 (ddt, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz; $J_2 = J_3 = 3,0$ Hz; $J_4 = 0,8$ Hz); 5,85–6,04 (m, 6H); 8,10 (sl, 1H).

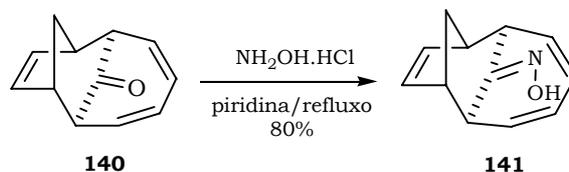
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 33,8 (CH₂); 39,5 (CH); 45,7 (CH); 47,2 (CH); 47,7 (CH); 126,2 (CH); 127,5 (CH); 131,2 (CH); 133,3 (CH); 134,9(CH); 135,0 (CH); 158,7 (C=NOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 732 cm⁻¹, 852 cm⁻¹, 1346 cm⁻¹, 1455 cm⁻¹, 1588 cm⁻¹, 2933 cm⁻¹, 3267 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 187 [M⁺] (6,3%), 170 [M⁺-OH] (24%), 121 (93,4%), 104 (12%), 91 (14,8%), 78 (100%), 66 (14,1%), 39 (24,5%).

Análise Elementar: calc. para C₁₂H₁₃NO, C: 76,98, H: 7,00; N: 7,48 experimental: C: 77,40, H: 7,15, N: 7,59.

7.20 – Preparação da oxima da (\pm)-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-tríciclo[4.4.1.1^{2,5}]dodeca-3,7,9-trien-11-ona (**141**) – Método 2.⁸⁵



Procedimento: Foram misturados 4,86 g (69,3 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (96%) e 25 mL de piridina deixando sob agitação e a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida adicionou-se 3,0 g (17,4 mmol) da cetona **140** deixando reagir por 3 horas a refluxo. A piridina foi então destilada e ao residuo adicionou-se 150 mL de CH_2Cl_2 , lavando em seguida com 2 porções de 50 mL de H_2O . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O residuo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2.

Rendimento: 2,62g (14,0 mmols) – 80%

Ponto de fusão: 125–165 °C (O produto se decompõe nesta faixa de temperatura)

RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 1,38 (dtt, 1H, $J_1 = 11,1$ Hz; $J_2 = J_3 = 5,0$ Hz; $J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 2,03 (dqt, 1H, $J_1 = 11,1$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = J_5 = 0,8$ Hz); 2,86–2,91 (m, 1H); 2,91–2,96 (m, 1H); 3,21 (dddd, 1H, $J_1 = 6,6$ Hz; $J_2 = 3,8$; $J_3 = 3,0$; $J_4 = 0,8$ Hz); 4,23 (ddt, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz; $J_2 = J_3 = 3,0$ Hz; $J_4 = 0,8$ Hz); 5,85–6,04 (m, 6H); 8,10 (sl, 1H).

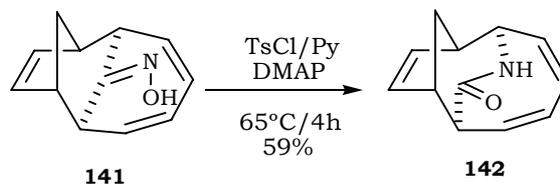
RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 33,8 (CH_2); 39,5 (CH); 45,7 (CH); 47,2 (CH); 47,7 (CH); 126,2 (CH); 127,5 (CH); 131,2 (CH); 133,3 (CH); 134,9(CH); 135,0 (CH); 158,7 (C=NOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr): 732 cm^{-1} , 852 cm^{-1} , 1346 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1588 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} , 3267 cm^{-1} .

MS m/z (intensidade relativa): 187 [M^+] (6,3%), 170 [$\text{M}^+ - \text{OH}$] (24%), 121 (93,4%), 104 (12%), 91 (14,8%), 78 (100%), 66 (14,1%), 39 (24,5%).

Análise Elementar: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$, C: 76,98, H: 7,00; N: 7,48 experimental: C: 77,40, H: 7,15, N: 7,59.

7.21 – Preparação da (±)-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*Z*,9*Z*)-11-azatriciclo[4.4.2.1^{2,5}]trideca-3,7,9-trien-12-ona (142).⁸⁶



Procedimento: A uma solução contendo 1,0 g (5,3 mmol) da oxima **141** em 30 mL de piridina foram adicionados 2,60 g (13,4 mmol) de TsCl (recristalizado) e 10 mg de DMAP, deixando agitar à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida a mistura por aquecida a 65°C por 3,5 horas. A piridina foi destilada a vácuo e ao meio reacional foram adicionados 50 mL de H₂O. O resíduo foi extraído com de AcOEt (3 porções de 50 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila - gradiente de concentração 3:7, 2:8.

Rendimento: 590 mg (3,15 mmol) - 59%

Ponto de fusão: 161-162 °C.

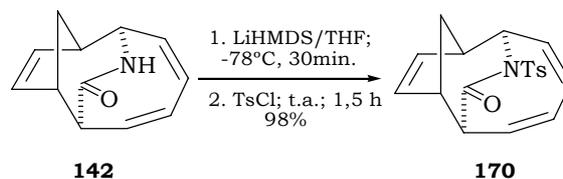
RMN-¹H (CDCl₃, 500MHz), δ (ppm): 1,60 (ddt, 1H, J₁ = 12,1 Hz; J₂ = J₃ = 6,3 Hz; J₄ = 1,9 Hz); 2,25 (dt, 1H, J₁ = 12,1 Hz; J₂ = J₃ = 1,5 Hz; J₄ = J₅ = 0,7 Hz); 2,99 (ddt, 2H, J₁ = J₂ = 6,3 Hz; J₃ = 2,9 Hz; J₄ = 1,5 Hz); 3,64 (dddd, 1H, J₁ = 9,6 Hz; J₂ = 6,3 Hz; J₃ = 1,9 Hz; J₄ = 1,0 Hz); 3,81 (dt, J₁ = 7,8 Hz; J₂ = J₃ = 6,3 Hz); 5,81 (ddd, 1H, J₁ = 5,9 Hz; J₂ = 2,9 Hz, J₃ = 0,7 Hz); 5,95-6,09 (m, 4H); 6,10 (dd, 1H, J₁ = 5,9 Hz; J₂ = 2,9 Hz; J₃ = 0,7 Hz); 6,27 (sl, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 33,9 (CH₂); 45,5 (CH); 47,9 (CH); 50,7 (CH); 53,8 (CH); 127,4 (CH); 128,3 (CH); 132,9 (CH); 133,5 (CH); 135,5 (CH); 137,5 (CH); 174,4 (C=O).

IR v_{máx.} (KBr): 715 cm⁻¹, 1652 cm⁻¹, 2917 cm⁻¹, 3191 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 187 [M⁺] (7.5%), 93 (25.7%), 86 (46.5%), 84 (69.1%), 67 (25.3%), 51 (34.4%), 49 (100%), 35 (15.7%).

7.22 – Preparação da (±)-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*Z*,9*Z*)-11-[(4-metilfenil)sulfonyl]-11-azatriciclo[4.4.2.1^{2,5}]trideca-3,7,9-trien-12-ona (170).⁸⁹



Procedimento: A uma solução contendo 6,0 mL de THF anidro e 1,03 mL (4,73 mmol) de HMDS (hexametildisilazano), sob atmosfera de N₂, foram adicionados 2,0 mL (3,66 mmol) de uma solução de n-BuLi, a 25°C. Em seguida a mistura foi refluxada por 30 minutos e então resfriada até -78°C. Adicionou-se a esta mistura refrigerada uma solução contendo 500 mg (2,67 mmol) da lactama 142 em 3,0 mL de THF anidro, deixando reagir por 1,0 hora nesta temperatura. Após este tempo foram adicionados 935 mg (4,80 mmol) de TsCl deixando a temperatura do sistema reacional chegar até a ambiente. Após 1,5 horas de agitação (a 25°C) adicionou-se 30 mL de uma solução saturada de NH₄Cl extraíndo a fase aquosa com éter etílico (5 porções de 60 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas uma vez com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila - 8:2.

Rendimento: 895 mg (2,62 mmol) - 98%

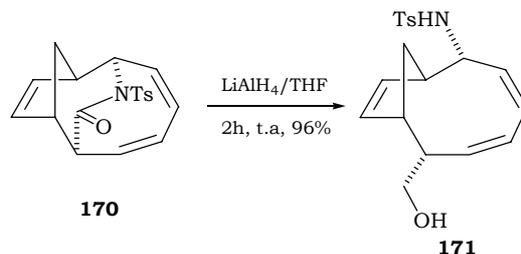
Ponto de fusão: 214-215 °C.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,63 (dddd, 1H, J₁ = 12,3 Hz; J₂ = 6,9 Hz; J₃ = 5,8 Hz; J₄ = 1,7 Hz); 2,23 (dt, 1H, J₁ = 12,3 Hz; J₂ = J₃ = 1,6 Hz); 2,38 (s, 3H); 3,00 (ddd, 1H, J₁ = 7,1 Hz; J₂ = 5,8 Hz; J₃ = 2,9 Hz); 3,28 (dt, 1H, J₁ = J₂ = 6,9 Hz; J₃ = 3,0 Hz); 3,68 (ddd, 1H, J₁ = 10,3 Hz; J₂ = 7,1 Hz, J₃ = 1,7 Hz); 5,41 (dd, 1H, J₁ = 8,3 Hz; J₂ = 6,9 Hz); 5,79 (dddd, 1H, J₁ = 13,0 Hz; J₂ = 10,3 Hz; J₃ = 1,7 Hz, J₄ = 0,7 Hz); 5,83 (ddd, 1H, J₁ = 5,7 Hz; J₂ = 3,0 Hz, J₃ = 1,6 Hz); 6,03 (ddd, 1H, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 8,7 Hz; J₃ = 0,8 Hz); 6,07 (ddd, 1H, J₁ = 5,7 Hz; J₂ = 2,9 Hz; J₃ = 1,6 Hz); 6,16 (ddd, 1H, J₁ = 12,6 Hz; J₂ = 8,7 Hz; J₃ = 0,7 Hz); 6,26 (dddd, 1H, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 8,3 Hz, J₃ = 1,7 Hz, J₄ = 0,8 Hz); 7,23 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,71 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21,6 (CH₃); 33,2 (CH₂); 45,2 (CH); 47,2 (CH); 52,6 (CH); 55,3 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 128,9 (CH); 130,9 (CH); 132,0 (CH); 136,0 (CH); 136,1 (CH); 136,4 (CH); 144,0(CH); 171,2 (C=O).

IR ν_{máx} (KBr): 547 cm⁻¹, 598 cm⁻¹, 687 cm⁻¹, 1162 cm⁻¹, 1675 cm⁻¹, 2993 cm⁻¹, 3009 cm⁻¹, 3358 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): 186 [M⁺-Ts] (54,7%), 155 (21,3 %), 120 (49,6%), 91 (100 %), 66 (47,9 %), 65 (92 %), 39 (68,6%).

7.23 – Preparação da (\pm)-*N*-[(1*S*,2*R*,3*Z*,5*Z*,7*S*,8*R*)-7-(hidroximetil)biciclo[6.2.1]undeca-3,5,9-trien-2-ilo]-4-metilbenzenosulfonamida (171).⁹⁰

Procedimento: A uma suspensão contendo 10 mL de THF anidro e 253 mg (6,33 mmol) de LiAlH_4 95%, sob atmosfera inerte de N_2 , foi adicionada uma mistura contendo 1,08 g (3,16 mmol) da lactama tosilada **170** dissolvida em 20 mL de THF anidro. A adição foi efetuada de maneira lenta e a temperatura ambiente. Após 2 horas de reação o sistema foi resfriado a 0°C e adicionou-se lentamente uma solução saturada de Na_2SO_4 (aproximadamente 30 mL). A mistura foi extraída com 3 porções de 60 mL de CHCl_3 e as fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

Rendimento: 1,05 g (3,04 mmol) 96%

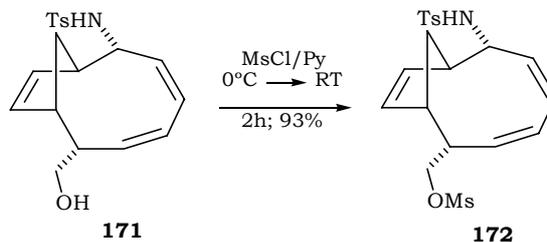
RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 1,74 (ddd, 1H, $J_1 = 13,9$ Hz; $J_2 = 1,0$ Hz; $J_3 = 0,8$ Hz); 1,80 (sl, 1H); 2,06 (dt, 1H, $J_1 = 13,9$; $J_2 = J_3 = 9,5$ Hz); 2,29 (dddt, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2=J_3 = 7,1$ Hz, $J_4 = 2,5$ Hz; $J_5 = 0,9$ Hz); 2,41 (s, 3H); 2,73 (dddd, 1H, $J_1 = 9,5$ Hz; $J_2 = 3,2$ Hz; $J_3 = 2,5$ Hz; $J_4 = 1,0$ Hz); 3,17 (tddd, 1H, $J_1 = J_2 = 9,5$ Hz; $J_3 = 3,0$ Hz; $J_4 = 1,3$ Hz; $J_5 = 0,8$ Hz); 3,56 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,19 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 9,5$; $J_3 = 8,1$ Hz); 4,89 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 5,32 (dddd, 1H, $J_1 = 11,3$ Hz; $J_2 = 8,8$ Hz; $J_3 = 2,0$ Hz; $J_4 = 0,8$ Hz); 5,53 (dddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 8,1$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz; $J_4 = 0,8$ Hz); 5,66 (dddt, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz; $J_2 = 3,0$ Hz; $J_3 = 2,0$ Hz, $J_4 = 0,8$ Hz); 5,76 (ddd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz; $J_3 = 1,3$ Hz); 5,81 (ddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 5,97 (dddd, 1H, $J_1 = 11,3$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz; $J_4 = 0,9$ Hz); 7,26 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,70 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 21,4(CH_3); 34,6 (CH_2); 45,0 (CH); 46,3 (CH); 47,2 (CH); 53,2(CH); 66,0 (CH_2); 127,0 (CH); 128,4(CH); 128,7 (CH); 129,4 (CH); 131,6 (CH); 133,6(CH); 134,9 (CH); 135,0(CH); 138,1 (C); 143,1 (C).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 680 cm^{-1} , 730 cm^{-1} , 1154 cm^{-1} , 1328 cm^{-1} , 2600–3700 cm^{-1} .

MS m/z (intensidade relativa): 279 (34,4%), 124 (18,9%), 106 (53%), 91 (100%), 80 (69,9%), 66 (36,1%), 43 (40,8%), 39 (32%).

7.24 – Preparação do (\pm) -[(1*R*,2*S*,3*Z*,5*Z*,7*R*,8*S*)-7-[(4-metilbenzo sulfonil)amino]biciclo[6.2.1]undeca-3,5,9-trien-2-ilo]metil metanosulfonato (172).⁷⁰



Procedimento: A uma solução contendo 675 mg (1,95 mmol) do álcool **171** e 3,5 mL de piridina, sob atmosfera inerte de N_2 e a 0°C , adicionou-se lentamente 0,23 mL (2,93 mmol) de MsCl deixando, em seguida, a temperatura se elevar até a ambiente. Após 2 horas à temperatura ambiente adicionou-se H_2O ao meio reacional (aproximadamente 20 mL) deixando agitar por 15 minutos. A mistura reacional foi extraída com de éter dietílico (3 porções de 50 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 2 porções de 25 mL de uma solução 10% de CuSO_4 . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

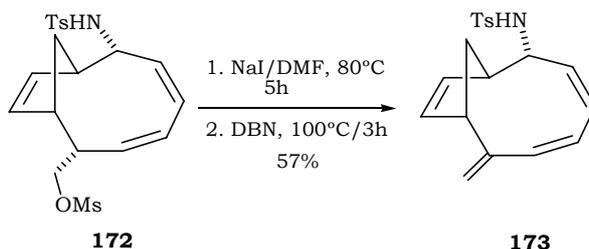
Rendimento: 1,22 g (2,88 mmol) – 93%

RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 1,76 (dddd, 1H, $J_1 = 13,9$ Hz; $J_2 = 1,0$ Hz; $J_3 = 1,3$ Hz; $J_4 = 0,5$ Hz); 2,09 (dt, 1H, $J_1 = 13,9$; $J_2 = J_3 = 9,6$ Hz); 2,42 (s, 3H); 2,57 (ddt, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2=J_3 = 6,8$ Hz, $J_4 = 3,2$ Hz); 2,78 (dddt, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz; $J_3 = 2,8$ Hz, $J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 3,01 (s, 3H); 3,14 (dddt, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz; $J_3 = 2,8$ Hz, $J_4 = J_5 = 1,3$ Hz); 4,11 (dd, 1H, $J_1 = 9,3$ Hz; $J_2 = 6,8$ Hz); 4,14 (dd, 1H, $J_1 = 9,3$ Hz; $J_2 = 6,8$ Hz); 4,15 (dt, 1H, $J_1 = 10,1$ Hz; $J_2 = J_3 = 8,2$ Hz); 4,84 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz); 5,36 (ddd, 1H, $J_1 = 11,4$ Hz; $J_2 = 8,9$ Hz; $J_3 = 2,1$ Hz); 5,50 (ddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 8,2$ Hz; $J_3 = 2,1$ Hz); 5,71 (dddd, 1H, $J_1 = 6,0$ Hz; $J_2 = 2,8$ Hz; $J_3 = 1,0$ Hz; $J_4 = 0,5$ Hz); 5,76 (ddd, 1H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz; $J_3 = 1,3$ Hz); 5,81 (dt, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = J_3 = 2,1$ Hz); 6,01 (dt, 1H, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = J_3 = 2,1$ Hz); 7,27 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,70 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 21,4(CH_3); 34,4 (CH_2); 37,4 (CH_3); 43,4(CH); 44,8 (CH); 46,9 (CH); 53,8(CH); 71,7 (CH_2); 127,0 (CH); 127,8(CH); 129,5 (2 CH); 132,5 (CH); 132,6(CH); 132,8 (CH); 135,2(CH); 138,0 (C); 143,2 (C).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 736 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} , 1335 cm^{-1} , 2939 cm^{-1} , 3054 cm^{-1} , 3284 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2^+$ (MH^+), 424,1252; experimental: 424,1319 (Δ de 16 ppm – limite de 50 ppm)

7.25 - Preparação da (\pm)-4-metil-*N*-[(1*S*,2*R*,3*Z*,5*Z*,8*R*)-7-metilenobicyclo[6.2.1]undeca-3,5,9-trien-2-ilo]benzenosulfonamida (173).⁹²

Procedimento: A uma solução contendo 700 mg (1,65 mmol) do mesilato 172 e 3 mL de DMF seco, sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se 619 mg (4,13 mmol) de NaI anidro deixando reagir a 80°C por 5 horas. Em seguida adicionou-se 0,43 mL (3,30 mmol) de DBN deixando reagir por 3 horas a 100°C. Após este tempo foram adicionados 15 mL de H₂O ao meio reacional e extraiu-se com AcOEt (3 porções de 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com duas porções de 50 mL de HCl 1 mol/L e depois com uma porção de 50 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. Após secar a fase orgânica com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila - 8:2.

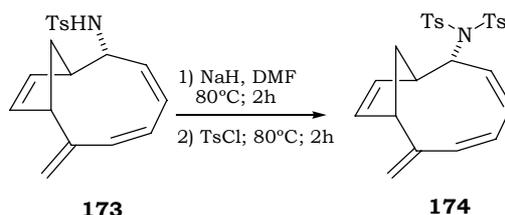
Rendimento: 308 mg (0,94 mmol) - 57%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,86 (dq, 1H, $J_1 = 13,9$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 2,07 (dt, 1H, $J_1 = 13,9$; $J_2 = J_3 = 9,6$ Hz); 2,42 (s, 3H); 2,81 (ddq, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 3,48 (dddt, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz; $J_2 = 3,0$ Hz; $J_3 = 2,0$ Hz; $J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 3,70 (tt, 1H, $J_1 = J_2 = 7,5$ Hz; $J_3 = J_4 = 1,0$ Hz); 4,73 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 4,85 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 4,98 (ddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 7,5$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 5,03 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 5,59 (ddt, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz; $J_2 = J_3 = 2,0$ Hz; $J_4 = 0,7$ Hz); 5,70 (dddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 2,5$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz; $J_4 = 1,0$ Hz); 5,76 (ddt, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz; $J_3 = J_4 = 1,0$ Hz); 5,86 (ddd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz; $J_2 = 2,5$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 6,17 (dq, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = J_3 = J_4 = 1,8$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,73 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 21,5(CH₃); 33,5 (CH₂); 48,1 (CH); 52,2 (CH); 59,4 (CH); 113,6 (CH₂); 127,0 (CH); 127,1(CH); 127,8 (2 CH); 129,5 (CH); 132,2 (CH); 136,5(CH); 136,7 (CH); 137,6(C); 143,2 (C); 148,3 (C).

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 1155 cm⁻¹, 1327 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹, 3242 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₉H₂₂NO₂S⁺ (MH⁺), 328,1371; experimental: 328,1417 (Δ de 14 ppm - limite de 50 ppm)

7.26 – Preparação do (\pm)-4-metil-N-((1S,2R,3Z,5Z,8R)-7-metilenobicyclo[6.2.1]undeca-3,5,9-trien-2-ilo)-N-tosilbenzenosulfonamida (174).^{93d}

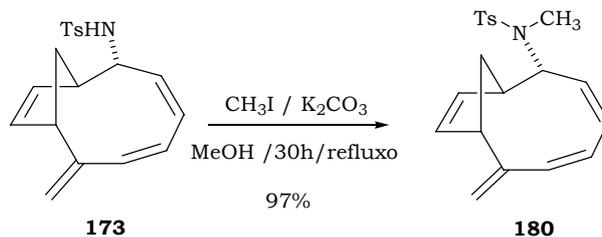
Procedimento: A uma suspensão contendo 0,5 mL de DMF seco e 10,0 mg (0,25 mmol) de NaH 60%, sob atmosfera de N_2 , adicionou-se uma solução contendo 50 mg (0,15 mmol) de **173** dissolvidos em 1,0 mL de DMF seco. A mistura foi aquecida a 80°C por 2 horas e após este tempo foram adicionados 57 mg (0,30 mmol) de TsCl (recristalizado em éter) deixando sob agitação por mais duas horas nesta temperatura. Em seguida, adicionou-se H_2O ao meio reacional (10 mL) extraindo-se CHCl_3 (3 porções de 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução saturada de NaCl (20 mL) e posteriormente secada com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila – 8:2.

Rendimento: 12 mg (0,025 mmol) – 17%

RMN – ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1,63(d, 1H, $J = 13,9$ Hz); 2,03 (dt, 1H, $J_1 = 13,9$; $J_2 = J_3 = 9,5$ Hz); 2,44 (sl, 6H); 2,97 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 3,48 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 4,69 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 4,78 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 4,91 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 5,70–5,85 (m, 3H); 5,94 (ddd, 1H; $J_1 = 11,1$ Hz; $J_2 = 9,1$ Hz; $J_3 = 1,7$ Hz); 6,01–6,06 (dt, 1H, $J_1 = 5,3$; $J_2 = J_3 = 2,2$ Hz); 6,29 (dq, 1H, $J_1 = 12,1$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = 1,6$ Hz); 7,33 (d, 4H, $J = 8,3$ Hz); 7,90 (d, 4H, $J = 8,3$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21,6 (CH_3); 36,7 (CH_2); 49,5 (CH); 51,1 (CH); 68,6 (CH); 115,4 (CH_2); 126,8 (CH); 128,3 (4 CH); 129,5 (5 CH); 129,7 (2 CH); 131,1 (CH); 135,8 (CH); 136,85 (CH); 144,7 (2 C); 148,0 (2C).

7.27 - Preparação (±)-*N*-[(1*S*,2*R*,3*Z*,5*Z*,8*R*)-7-metilenobiciclo[6.2.1]undeca-3,5,9-trien-2-ilo]-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (180).⁹⁷



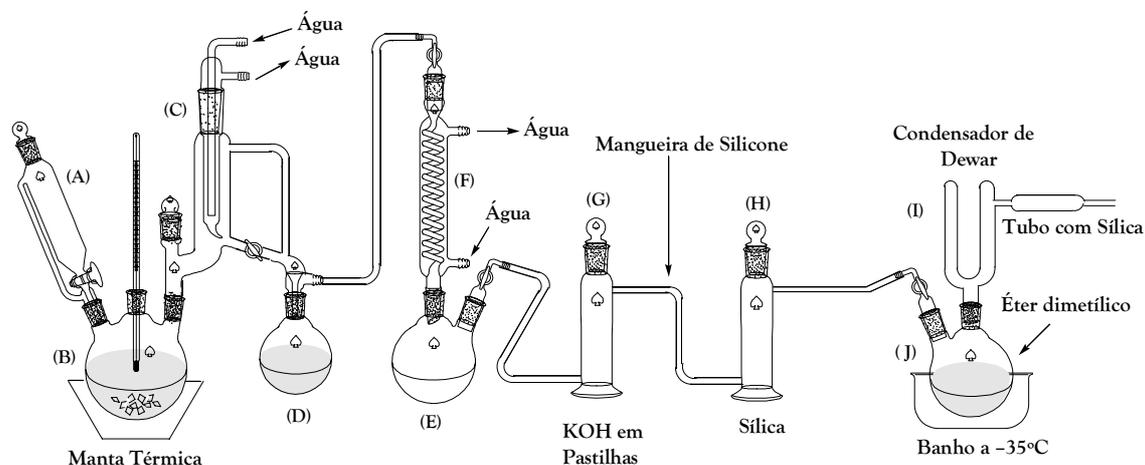
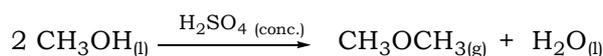
Procedimento: A uma solução contendo 100 mg (0,305 mmol) de **173**, 2,0 mL de MeOH e 82 mg (0,60 mmol) de K_2CO_3 anidro foi adicionado MeI (1,0 mL). O sistema foi aquecido a 55°C observando-se o refluxo do MeI. Periodicamente (a cada 6 horas mais ou menos) o MeI foi repostado ao meio reacional adicionando-se porções de de 1,0 mL. Após 30 h de reação observou-se o consumo total do material de partida. O solvente e o MeI remanescente foram removidos sob pressão reduzida e ao resíduo foram adicionados 20 mL de H_2O extraíndo-se com CHCl_3 (3 porções de 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200–400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila - 8:2.

Rendimento: 101 mg (0,296 mmol) - 97%

RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 1,98 (dt, 1H, $J_1 = 13,8$ Hz; $J_2 = J_3 = 1,0$ Hz); 2,11 (dt, 1H, $J_1 = 13,8$; $J_2 = J_3 = 9,5$ Hz); 2,41 (s, 3H); 2,81 (ddq, 1H, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz; $J_3 = J_4 = J_5 = 1,0$ Hz); 2,87 (s, 3H); 3,48–3,52 (m, 1H); 4,50 (dt, 1H, $J_1 = 8,7$; $J_2 = J_3 = 1,0$ Hz); 4,77 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 4,87 (q, 1H, $J_1 = J_2 = J_3 = 1,8$ Hz); 5,17 (ddd, 1H, $J_1 = 11,4$ Hz; $J_2 = 8,7$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 5,52 (ddd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz; $J_2 = 2,2$ Hz; $J_3 = 1,5$ Hz); 5,73–5,77 (m, 2H); 6,02 (ddd, 1H, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz; $J_3 = 1,9$ Hz); 6,28 (dq, 1H, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = J_3 = J_4 = 1,8$ Hz); 7,27(d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,65 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 21,5(CH_3); 29,9 (CH_3); 34,9 (CH_2); 48,5 (CH); 49,4 (CH); 62,9 (CH); 114,1 (CH_2); 127,4 (2 CH); 127,5(CH); 127,6 (CH); 128,2 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (2 CH); 136,5 (CH e C); 137,0 (CH); 143,0 (C); 148,3 (C).

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}^+$ (MH^+), 342,1528; experimental: 342,1581 (Δ de 15 ppm - limite de 50 ppm)

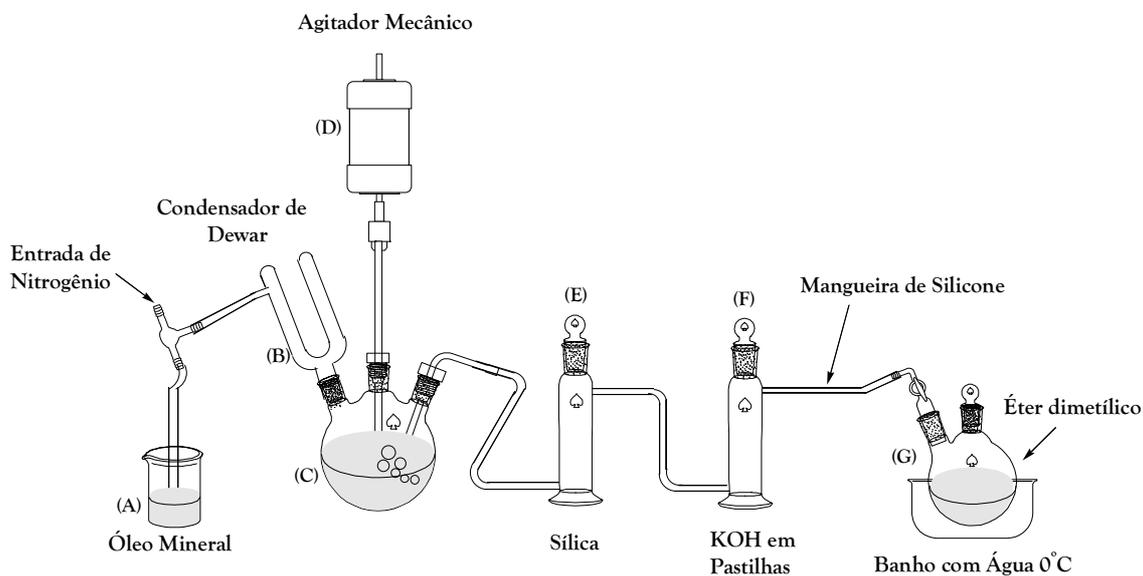
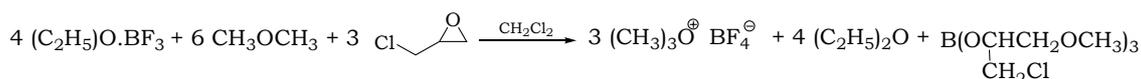
7.28 – Preparação do éter dimetílico.⁹⁸

Procedimento: Foram misturados cautelosamente 75 mL de metanol e 75 mL de H_2SO_4 concentrado.^{xiii} A solução de metanol/ H_2SO_4 foi então adicionada ao balão de três bocas (B) adaptado com condensador (C) e funil de adição (A) (esquema acima), e, em seguida aquecida com uma manta térmica, de maneira que a temperatura da mistura reacional ficasse entre 145–155°C. Em poucos minutos percebeu-se a condensação do éter dimetílico no balão (J), que se encontrava resfriado a -35°C e que tinha adaptado um condensador de Dewar (I) (“dedo frio”) com gelo seco e etanol. Na medida em que se coletou o éter dimetílico adicionou-se lentamente mais metanol ao meio reacional, processo que é feito através do funil de adição (A). Com o desenvolver da reação verificou-se o refluxo de água, que pode ser coletada pela abertura da torneira do condensador (C). Por este processo conseguiu-se transformar em 5 horas, 800 mL de metanol em aproximadamente 300 mL de éter dimetílico. O éter dimetílico foi mantido devidamente refrigerado (ponto de ebulição = -23°C/760 mmHg) até o seu uso na síntese do sal de oxônio, que deve ser feito logo em seguida a esta preparação.^{xiv}

^{xiii} Esta adição deve ser realizada em um béquer resfriado a 0°C, vertendo-se o ácido no metanol.

^{xiv} O éter dimetílico é bastante solúvel em água, etanol, acetona, dicloro metano e ácido sulfúrico.

7.29 – Preparação do tetrafluorborato de trimetiloxônio.⁹⁸



Procedimento: Ao balão de três bocas,^{xv} adaptado com agitador mecânico (D),^{xvi} condensador de Dewar (B) (“dedo frio”) e os demais acessórios mostrados na *figura acima*, foram adicionados 80 mL de CH_2Cl_2 anidro e 38,4 g (0,271 mol, 33,3 mL) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ recém destilado.^{xvii} Após a passagem de uma forte corrente de N_2 pelo sistema, o condensador de Dewar é preenchido com etanol e gelo seco. Em seguida, um fluxo suave de éter dimetílico^{xviii} é borbuhlado na mistura reacional até que sejam dissolvidos 75 mL deste reagente, ou seja, até que seja atingida a marca de 190 mL do balão.^{xix} Após este procedimento, uma linha de gás inerte (N_2) é conectada a um funil de adição de 50 mL, que deverá conter 28,4 g (0,307 mol; 24,1 mL) de epícloridrina recém destilada. Em seguida este funil deverá ser adaptado rapidamente na boca do balão reacional por onde foi borbuhlado o éter dimetílico e então iniciar a adição da epícloridrina, que deverá ser feita lentamente (em aproximadamente 15 minutos). Assim que iniciada a adição da epícloridrina deve-se iniciar também a agitação do meio reacional.^{xx} Após a adição da epícloridrina a reação é mantida por 2 horas sob forte agitação e em seguida é

^{xv} O balão deve ser previamente marcado de forma que se reconheça um volume em torno de 190 mL, pois, mais tarde, será borbuhlado éter dimetílico ao meio reacional (75 mL).

^{xvi} O agitador só deverá ser ligado quando requerido.

^{xvii} É extremamente necessário que o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ seja destilado minutos antes da preparação, por exemplo, quando a preparação do éter dimetílico estiver quase concluída.

^{xviii} Conforme pode ser visto pela montagem acima, é importante que os sistemas de secagem estejam devidamente preenchidos com KOH em pastilhas e sílica gel com indicador azul.

^{xix} Para borbuhlhar o éter dimetílico na mistura reacional basta mergulhar o balão (G) em um banho a 0°C ou a temperatura ambiente. Quando o fluxo se torna muito forte deve-se utilizar um banho de gelo seco e etanol para resfriar.

^{xx} O meio reacional deverá ser fortemente agitado. Note que durante todo o processo, especialmente após o início da agitação mecânica, deve-se manter o condensador de Dewar devidamente preenchido com gelo seco e etanol.

abandonada sob agitação média por uma noite.^{xxi} Será observada a formação de um sólido branco que é o $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$. No dia seguinte, em uma das bocas do balão reacional, é adaptado um tubo de vidro contendo um cartucho de vidro sinterizado em uma das pontas e que deve estar preso a uma rolha de borracha furada.^{xxii} Na outra extremidade do tubo de vidro é adaptada uma mangueira do tipo TIGON e que se encontra ligada a mais dois “traps” de segurança. O solvente reacional é removido por sucção^{xxiii} e deve ficar contido nos “traps”. O sal de oxônio é lavado com mais duas porções de 100 mL de CH_2Cl_2 anidro e o solvente removido da mesma maneira, por sucção. Em seguida o sal é secado em alto vácuo e armazenado em um dessecador que é colocado dentro de um freezer.^{xxiv}

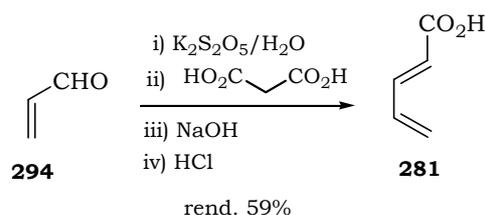
Rendimento: 29,1 g (0,197 mol) – 97%

^{xxi} A partir deste momento a refrigeração no condensador de Dewar pode ser interrompida simplesmente deixando-se de adicionar mais gelo seco. No total (síntese do éter dimetílico e do sal de oxônio) são necessários mais ou menos 4 kg de gelo seco, além de um banho termostático para manter o éter dimetílico resfriado.

^{xxii} Nas outras duas bocas do balão podem ser colocadas duas tampas de borracha (“septa ruber” da Aldrich®).

^{xxiii} Este procedimento pode ser feito com uma bomba de água. Alternativamente o solvente pode ser removido com o auxílio de uma seringa de 50 mL que deverá ser adaptada diretamente ao tubo de vidro que contém o cartucho sinterizado.

^{xxiv} O $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ pode ser utilizado em até um mês mantendo-se devidamente puro.

7.30 – Preparação do ácido β -vinilacrílico (281).¹⁴⁵

Procedimento: Em um balão de 3 bocas adaptado com agitação mecânica e condensador de refluxo, foram dissolvidos 118 g (0,53 mol) de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ em 220 mL de água. Após a completa dissolução do sal o sistema foi resfriado com um banho de gelo e adicionaram-se, gota a gota, 29,0 g (0,52 mol) de acroleína (294) recém destilada. Após esta adição a reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida, adicionaram-se 52,0 g de ácido malônico (0,50 mol) e a mistura foi refluxada por duas horas (refluxo forte com a temperatura do banho em torno de 130°C). Após isso a mistura reacional foi concentrada removendo-se o condensador e mantendo-se o aquecimento em torno de $110\text{--}115^\circ\text{C}$, até a mistura se tornar uma massa espessa. A mistura foi abandonada por uma noite. Após este tempo o resíduo foi dissolvido em 120 mL de água e depositado em uma cuba de cobre (~ 2 L de capacidade). Foram adicionados gradualmente a este resíduo, 300 g de NaOH, mantendo-o constantemente sob agitação a mecânica. Neste momento há um forte aquecimento da mistura e é importante manter a agitação. Após alguns minutos a mistura reacional torna-se muito espessa sendo impossível manter sob agitação. A mistura foi abandonada mantendo-a em um banho com água ($\sim 90^\circ\text{C}$) até que se observe uma massa semi-cristalizada, ou seja, após mais ou menos 4h. Em seguida a massa foi transferida para um béquer (5L) e adicionou-se gelo moído (700–800 g) e 500 mL de clorofórmio colocando-se a mistura sob forte agitação mecânica. A esta mistura adicionou-se HCl (500 g de gelo + 500 mL de HCl concentrado = HCl $\sim 25\%$ e a $\sim 0^\circ\text{C}$). A adição foi realizada muito lentamente e sempre com a reposição de gelo junto ao meio, para evitar que a temperatura se eleve. Após verificar que o pH do meio estava suficientemente ácido (pH ~ 2), separou-se a fase orgânica e extraiu-se a aquosa com mais duas porções de 500 mL de clorofórmio. As fases orgânica foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida sem aquecer em banho térmico para evitar a polimerização do produto. Obteve-se um sólido amarelo que foi dissolvido em benzeno e congelado (procedimento necessário para um armazenamento adequado sem que o produto sofra uma polimerização exagerada).

Rendimento: 29,0 g (0,295 mols) – 59%

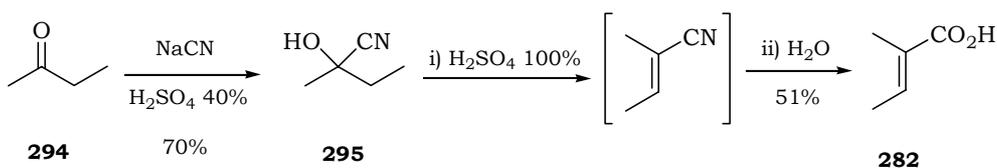
Ponto de fusão: $70\text{--}72^\circ\text{C}$

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 5,56 (ddt, 1H, $J_1 = 10,0$ Hz; $J_2 = 1,4$ Hz; $J_3 = J_4 = 0,6$ Hz); 5,67 (ddt, 1H, $J_1 = 16,9$ Hz; $J_2 = 1,4$ Hz; $J_3 = J_4 = 0,8$ Hz); 5,92 (dtd, 1H, $J_1 = 15,4$ Hz; $J_2 = J_3 = 0,8$ Hz; $J_4 = 0,6$ Hz); 6,49 (dddd, 1H, $J_1 = 16,9$ Hz; $J_2 = 10,8$ Hz; $J_3 = 10,0$ Hz; $J_4 = 0,8$ Hz); 7,36 (dddd, 1H, $J_1 = 15,4$ Hz; $J_2 = 10,8$ Hz; $J_3 = 0,8$ Hz; $J_4 = 0,6$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 121,3 (CH); 126,8 (CH₂); 134,5 (CH); 147,0 (CH); 172,6 (C).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 694 cm⁻¹; 866 cm⁻¹; 1010 cm⁻¹; 1276 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1634 cm⁻¹; 1702 cm⁻¹; 2200–3310 cm⁻¹.

7.31 – Preparação do ácido tíglico (282).¹⁴⁶



1ª Etapa – Síntese da (±)-2-hidroxi-2-metilbutanonitrila (295).

Procedimento: Dissolveu-se 50 g (0,97 mol) de NaCN em 120 mL de água e em seguida adicionou-se a 2-butanona (295) (88,6 g, 110,1 mL, 1,23 mols). A esta mistura foram adicionados, gota a gota, 210 g de uma solução 40% de H₂SO₄.^{xxv} Após o término desta adição (~30 min.) deixou-se agitando por mais 30 minutos. Ao meio reacional foram adicionados 300 mL de éter extraído-se e separando-se as fases. A fase orgânica foi reservada e a aquosa extraída com mais duas porções de éter (2 x 100 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secada com MgSO₄ anidro. Solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado (pressão reduzida de 23 mmHg) reservando-se a fração que destilou entre 96 e 97°C.

Rendimento: 66 g (0,68 mol, 70%)

2ª Etapa: Síntese do ácido tíglico (282).

Procedimento: À 58 g (0,58 mol) da cianidrina 295, contida em um balão de 3 bocas, adaptado com agitação mecânica, condensador de refluxo e funil de adição foram adicionados lentamente 60 mL de H₂SO₄ 100%^{xxvi}. Durante este processo deve-se deixar o balão imerso em um banho com água (temperatura ambiente) para evitar o aquecimento excessivo do meio reacional. Após isto a reação foi aquecida entre 125–130°C por 1 hora e então adicionaram-se 60 mL de H₂O (3,3 mol) deixando-se sob refluxo por mais 2 horas. Em seguida adaptou-se junto ao meio reacional um tubo de vidro em forma de (U) e um condensador para destilação. Pelo tubo de vidro passou-se uma corrente contínua de vapor de água (gerado em um sistema ao lado) realizando a destilação por arraste do ácido 282.^{xxvii} O produto, juntamente com a água, foi coletado e deixado em um freezer por 24 horas. O resíduo foi filtrado e secado, obtendo-se um sólido branco.

Rendimento: 28,8 g (0,288 mol) – 51%

Ponto de fusão: 63 – 65°C

^{xxv} Este processo deve ser realizado em uma capela com exaustão eficiente, pois, durante a reação é liberado HCN.

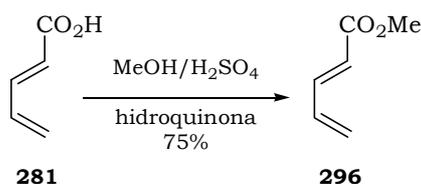
^{xxvi} Preparado a partir da mistura de 56 mL de H₂SO₄ fumegante (20% de SO₃) e 30 mL de H₂SO₄ 96%.

^{xxvii} Durante a destilação por arraste ocorre a cristalização do ácido tíglico (282) no condensador, o que pode impedir a passagem de vapor. De tempos em tempos é preciso deixar escoar a água que resfria o condensador para que o vapor arraste também os cristais formados.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,81–1,87 (m, 6H); 6,97–7,07 (m, 1H); 10,8–12,1 (sl, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 11,6 (CH₃); 14,5 (CH₃); 128,0 (C); 140,0 (CH); 173,9 (C=O).

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 934 cm⁻¹; 1160 cm⁻¹; 1294 cm⁻¹; 1430 cm⁻¹; 1638 cm⁻¹; 1686 cm⁻¹; 2200–3500 cm⁻¹.

7.32 – Preparação do (2E)-penta-2,4 dienoato de metila (296).¹⁴⁷

Procedimento: Foram misturados 7,0 g (71 mmols) do ácido **281** e 500 mg de hidroquinona em 40 mL de metanol. Em seguida adicionou-se 1 mL de H₂SO₄ concentrado e deixou-se reagir por 24 horas. Após este tempo removeu-se parte do metanol sob pressão reduzida (30 mmHg) e a baixa temperatura (banho de água ~0°C) e adicionou-se gelo picado ao meio reacional (~50 g) e depois 20 mL de água. A mistura reacional foi extraída com 4 porções de 40 mL de éter e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 40 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida (30 mmHg e banho de água à 0°C). O resíduo foi destilado em sistema de destilação curta (“short path”) sob pressão reduzida de 30 mmHg e a uma temperatura de 72–75 °C, rendendo um líquido incolor.

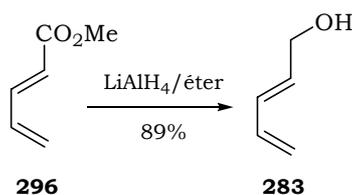
Rendimento: 5,9 g (53 mmols) – 75%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 5,50 (dddd, 1H, J₁ = 10,0 Hz; J₂ = 1,5 Hz; J₃ = 0,8 Hz; J₄ = 0,7 Hz); 5,62 (ddt, 1H, J₁ = 17,0 Hz; J₂ = 1,5 Hz; J₃ = J₄ = 0,8 Hz); 5,92 (ddt, 1H, J₁ = 15,4 Hz; J₂ = 0,8 Hz; J₃ = J₄ = 0,7 Hz); 6,46 (dddd, 1H, J₁ = 17,0 Hz; J₂ = 11,0 Hz; J₃ = 10,0 Hz; J₄ = 0,7 Hz); 7,27 (ddt, 1H, J₁ = 15,4 Hz; J₂ = 11,0 Hz; J₃ = J₄ = 0,8 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 51,4 (CH₃); 121,6 (CH); 125,5 (CH₂); 134,6 (CH); 144,8 (CH); 167,1 (C).

IR ν_{máx.}(KBr): 1034 cm⁻¹; 1438 cm⁻¹; 1656 cm⁻¹; 1732 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (57,2%), 111 (23,6%); 97 (15,7 %), 81 (100%), 53 (98,5 %).

7.33 – Preparação do (2E)-penta-2,4-dien-1-ol (283).¹⁴⁸

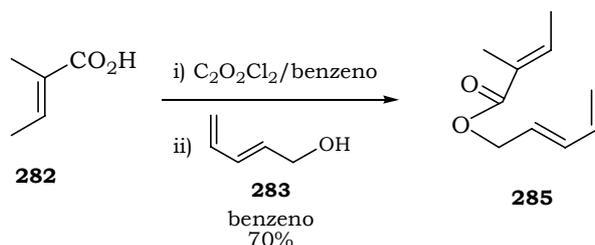
Procedimento: A uma suspensão mantida a 0°C contendo 1,2 g (30 mmol) de LiAlH₄ e 15 mL de éter anidro, adicionaram-se 3,01 g (26,9 mmol) do éster **296** dissolvidos em 20 mL de éter anidro. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte de N₂ à temperatura ambiente por 3h. Em seguida resfriou-se novamente a mistura reacional (0°C) e adicionou-se de acetato de etila (5 mL) para decompor o LiAlH₄ remanescente. A mistura reacional foi diluída com mais 25 mL de éter e tratada com água (~ 10 mL). Em seguida adicionou-se H₂SO₄ 20% (20 mL) e separou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com mais 2 porções de éter (2 x 30 mL) e então as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2.

Rendimento: 2,02 g (23,9 mmols) – 89%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,50–2,00 (sl, 1H); 4,11–4,22 (m, 2H); 5,09 (dd, 1H, J₁ = 10,3 Hz; J₂ = 1,5 Hz); 5,21 (dd, 1H, J₁ = 16,7 Hz; J₂ = 1,5 Hz); 5,83 (dt, 1H, J₁ = 15,1 Hz; J₂ = J₃ = 5,8 Hz); 6,24 (dd, 1H, J₁ = 15,1 Hz; J₂ = 10,3 Hz); 6,35 (dt, 1H, J₁ = 16,7 Hz; J₂ = J₃ = 10,3 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 63,2 (CH₂); 117,6 (CH₂); 131,9 (CH); 132,4 (CH); 136,2 (CH).

7.34 – Preparação do (2*E*)-2-metilbut-2-enoate de (2*E*)-penta-2,4-dien-1-ila (285).¹⁴⁹



Procedimento: Foram misturados 1,0 g (10 mmol) de ácido tíglico (282) e 10 mL de benzeno seco e em seguida adicionados, gota a gota, 5,7 mL de cloreto de oxalila 96% (62 mmol). Após a evolução de forte efervescência a mistura foi aquecida a 50°C por 1 hora. Em seguida, o excesso de cloreto de oxalila, juntamente com o benzeno, foi removido sob pressão reduzida. Foram adicionados mais 10 mL de benzeno seco ao meio reacional e repetiu-se o procedimento de evaporação. Em seguida adicionaram-se 10 mL de benzeno seco e resfriou-se o sistema à 0°C. Logo após adicionou-se o álcool 275 (672 mg, 8 mmol) e 1,0 mL de piridina anidra deixando-se reagir por uma noite. A mistura reacional foi então diluída com 100 mL de éter e lavada com duas porções (30 mL) de solução 15% de CuSO₄ e uma porção (30 mL) de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2.

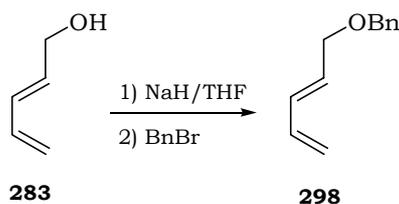
Rendimento: 931 mg (5,60 mmol) – 70%

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,80 (dq, 3H, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = J₃ = J₄ = 1,5 Hz); 1,85 (dq, 3H, J₁ = 1,4 Hz, J₂ = J₃ = J₄ = 1,2 Hz); 4,65–4,69 (m, 2H); 5,14 (d, 1H; J = 10,3 Hz); 5,25 (d, 1H; J = 16,4 Hz); 5,81 (dt, 1H, J₁ = 14,6 Hz, J₂ = J₃ = 6,2 Hz); 6,30 (ddt, 1H, J₁ = 14,6 Hz, J₂ = 10,5 Hz, J₃ = J₄ = 1,3 Hz); 6,35 (dt, 1H, J₁ = 16,4 Hz, J₂ = J₃ = 10,5 Hz); 6,89 (qq, 1H, J₁ - J₂ = J₃ = 7,0; J₄ = J₅ = J₆ = 1,4 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 12,0 (CH₃); 14,3 (CH₃); 64,4 (CH₂); 118,3 (CH₂); 127,5 (CH); 128,5 (C); 134,2 (CH); 136,0 (CH); 137,4 (CH); 167,7 (C=O).

IR ν_{máx.}(KBr): 734 cm⁻¹; 910 cm⁻¹; 1134 cm⁻¹; 1260 cm⁻¹; 1442 cm⁻¹; 1606 cm⁻¹; 1652 cm⁻¹; 1712 cm⁻¹; 2932 cm⁻¹; 3088 cm⁻¹.

MS m/z (intensidade relativa): [M⁺] (12,5%), 121 (9%); 83 (100%), 67 (32,8%), 55 (74%).

7.35 – Preparação do [(2*E*)-penta-2,4-dien-1-iloxi]metil]benzeno (298).¹⁵²

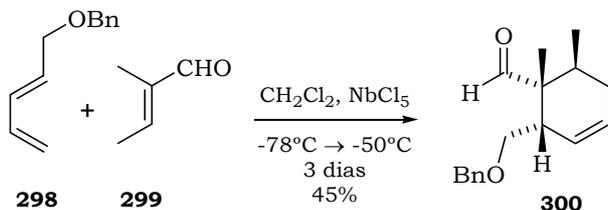
Procedimento: A uma suspensão contendo 6,50 g (135 mmol) de NaH 50% e 50 mL de THF anidro adicionaram-se 7,50 g (89,3 mmol) do álcool **283** dissolvidos em 50 mL de THF anidro e deixou-se reagir por 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida resfriou-se o meio reacional à 0°C e adicionou-se brometo de benzila (21,6 mL, 181 mmol) deixando-se reagir por 18 horas à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se água (100 mL) ao meio reacional e extraiu-se com 3 porções de 100 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 2 porções (2 x 50 mL) de solução saturada de NaCl e secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5).

Rendimento: 14,0 g (80,3 mmol) – 90%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 4,03–4,09 (m, 2H); 4,49–4,53 (sl, 2H); 5,09 (dd, 1H, J₁ = 10,5 Hz; J₂ = 2,3 Hz); 5,21 (dd, 1H, J₁ = 16,5 Hz; J₂ = 2,3 Hz); 5,81 (dt, 1H, J₁ = 14,7 Hz; J₂ = J₃ = 6,0 Hz); 6,27 (ddt, 1H, J₁ = 14,7 Hz; J₂ = 10,5 Hz; J₃ = J₄ = 1,2 Hz); 6,36 (dt, 1H, J₁ = 16,5 Hz; J₂ = J₃ = 10,5 Hz); 7,24–7,39 (m, 5H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 70,2 (CH₂); 72,1 (CH₂); 117,5 (CH₂); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,3 (CH); 130,0 (CH); 133,2; 136,3 (CH); 138,2(C).

IR v_{máx.}(KBr): 698 cm⁻¹; 736 cm⁻¹; 908 cm⁻¹; 1110 cm⁻¹; 1604 cm⁻¹.

7.36 – Preparação do (±)-(1*R*,2*S*,6*S*)-2-[(benziloxi)metil]-1,6-dimetilciclo-hex-3-eno-1-carbaldeído (300).¹⁵¹


Procedimento: Foram misturados à -78°C 117 mg (0,43 mmol) de NbCl_5 e 2 mL de CH_2Cl_2 anidro e, em seguida, adicionou-se o tiglaldeído (**299**) (579 mg, 6,88 mmol) dissolvido em 2 mL do mesmo solvente anidro, deixando-se agitar por 2 minutos. Após isso, adicionou-se o dieno **298** (300 mg, 1,72 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 anidro (também à -78°C) deixando-se nesta temperatura por 30 minutos. Após este tempo a reação foi transferida para um banho térmico e mantida à -50°C por 3 dias. Ao meio reacional foram adicionados 20 mL de água e a mistura foi extraída com 4 porções de 20 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL) e em seguida secada com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5).

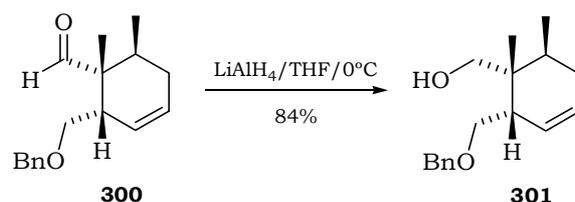
Rendimento: 200 mg (0,774 mmol) – 45%

RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 0,89 (dl, 3H, $J_1 = 6,6$ Hz); 1,02 (s; 3H); 1,68–1,78 (m; 1H); 2,10–2,17 (m; 1H); 2,14–2,24 (m; 1H); 2,33–2,41 (m, 1H); 3,45 (dd; 1H, $J_1 = 9,9$ Hz, $J_2 = 4,1$ Hz); 3,52 (dd; 1H, $J_1 = 9,9$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz); 4,40 (d; 1H; $J = 11,8$ Hz); 4,44 (d; 1H; $J = 11,8$ Hz), 5,56–5,61 (m, 1H); 5,72–5,76 (m, 1H); 7,20–7,38 (m, 5H); 9,62 (s, 1H).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 14,7 (CH_3); 16,2 (CH_3); 29,0 (CH); 30,8 (CH_2); 44,6 (CH); 49,2 (C); 70,0 (CH_2); 72,9 (CH_2); 125,3 (CH); 127,5 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 137,8 (C); 206,7 (CHO).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 676 cm^{-1} ; 1100 cm^{-1} ; 1478 cm^{-1} ; 1720 cm^{-1} ; 2854 cm^{-1} ; 2924 cm^{-1} ; 3036 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2^+$ (MH^+), 259,1698; experimental: 259,1787 (Δ de 34 ppm – limite de 50 ppm).

7.37 – Preparação do (±)-{(1*R*,2*S*,6*S*)-2-[(benziloxi)metil]-1,6-dimetilciclo-hex-3-en-1-ilo}metanol (301).

Procedimento: A uma suspensão, mantida à 0°C, contendo 30 mg (0,75 mmol) de LiAlH₄ 95% e 2 mL de THF anidro, adicionou-se o composto 300 (165 mg, 0,64 mmol) dissolvido em 2 mL do mesmo solvente. A mistura foi agitada por 1 hora e ao final adicionou-se lentamente ao meio reacional água (10 mL). A mistura reacional foi extraída com éter (4 x 20 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Depois de secada com MgSO₄ anidro o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 140 mg (0,54 mmol) – 84%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,82 (d; 3H, J = 6,6 Hz); 0,89 (s; 3H); 1,60–1,74 (m, 2H); 1,94 (dddd; 1H, J₁ = 13,0 Hz; J₂ = 4,8 Hz; J₃ = 2,3 Hz; J₄ = 1,0 Hz); 2,27 (dddd; 1H, J₁ = 8,8 Hz; J₂ = 5,2 Hz; J₃ = 2,4 Hz; J₄ = 1,7 Hz); 3,36 (dd, 1H, J₁ = 10,1 Hz, J₂ = 2,4 Hz); 3,38 (d; 1H, J = 11,9 Hz); 3,50 (d; 1H, J = 11,9 Hz); 3,55 (dd; 1H, J₁ = 10,1 Hz, J₂ = 8,8 Hz); 4,53 (sl, 2H); 5,48 (ddt; 1H, J₁ = 10,0 Hz; J₂ = 5,2 Hz; J₃ = J₄ = 1,0 Hz); 5,65 (ddt; 1H, 1H, J₁ = 10,0 Hz; J₂ = 4,8 Hz; J₃ = J₄ = 1,7 Hz); 7,27–7,40 (m, 5H).

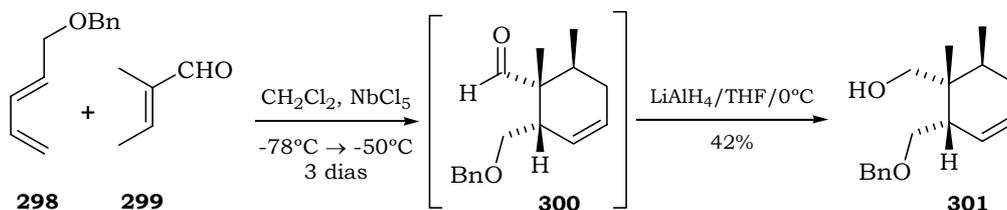
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15,0 (CH₃); 16,1 (CH₃); 29,3 (CH); 31,9 (CH₂); 39,0 (C); 43,7 (CH); 68,2 (CH₂); 71,0 (CH₂); 73,6 (CH₂); 126,4 (CH); 128,0 (CH); 128,0 (CH); 127,6 (CH); 128,1 (CH); 128,6 (CH); 137,2 (C).

IR ν_{máx.}(KBr): 698 cm⁻¹; 736 cm⁻¹; 1092 cm⁻¹; 1494 cm⁻¹; 2880 cm⁻¹; 2962 cm⁻¹; 3024 cm⁻¹; 3140–3658 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₇H₂₅O₂⁺ (MH⁺), 261,1855; experimental: 261,1924 (Δ de 26 ppm – limite de 50 ppm).

Análise Elementar: calc. para C₁₇H₂₄O₂, C:78,42, H: 9,29; experimental: C: 78,80, H: 9,54.

7.38 - Preparação do (±)-[(1*R*,2*S*,6*S*)-2-[(benziloxi)metil]-1,6-dimetilciclo-hex-3-en-1-ilo]metanol (**293**) sem a purificação do aduto **300**.



Procedimento: Foram misturados à -78°C 405 mg (1,50 mmol) de NbCl_5 e 7 mL de CH_2Cl_2 anidro e, em seguida, adicionou-se o tiglaldeído (**299**) (2,02 g, 24,0 mmol) dissolvido em 7 mL do mesmo solvente anidro, deixando-se agitar por 2 minutos. Após isso, adicionou-se o dieno **298** (1,05 g, 6,00 mmol) em 7 mL de CH_2Cl_2 anidro (também à -78°C) deixando-se nesta temperatura por 30 minutos. Após este tempo a reação foi transferida para um banho térmico e mantida à -50°C por 3 dias. Ao meio reacional foram adicionados 50 mL de água e a mistura foi extraída com 4 porções de 50 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL) e em seguida secada com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de THF anidro e adicionado a uma suspensão, mantida à 0°C , contendo 1,0 g (25 mmol) de LiAlH_4 95% e 10 mL do mesmo solvente. A mistura foi agitada por 1 hora e ao final adicionou-se lentamente ao meio reacional água (40 mL). A mistura reacional foi extraída com éter (4 x 50 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Depois de secar com MgSO_4 anidro o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5).

Rendimento: 656 mg (2,52 mmol) - 42%

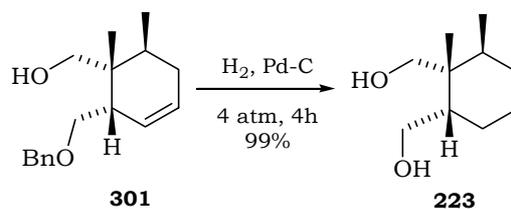
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 0,82 (d; 3H, $J = 6,6$ Hz); 0,89 (s; 3H); 1,60–1,74 (m, 2H); 1,94 (dddd; 1H, $J_1 = 13,0$ Hz; $J_2 = 4,8$ Hz; $J_3 = 2,3$ Hz; $J_4 = 1,0$ Hz); 2,27 (dddd; 1H, $J_1 = 8,8$ Hz; $J_2 = 5,2$ Hz; $J_3 = 2,4$ Hz; $J_4 = 1,7$ Hz); 3,36 (dd, 1H, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz); 3,38 (d; 1H, $J = 11,9$ Hz); 3,50 (d; 1H, $J = 11,9$ Hz); 3,55 (dd; 1H, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz); 4,53 (sl, 2H); 5,48 (ddt; 1H, $J_1 = 10,0$ Hz; $J_2 = 5,2$ Hz; $J_3 = J_4 = 1,0$ Hz) 5,65 (ddt; 1H, 1H, $J_1 = 10,0$ Hz; $J_2 = 4,8$ Hz; $J_3 = J_4 = 1,7$ Hz); 7,27–7,40 (m, 5H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 15,0 (CH_3); 16,1 (CH_3); 29,3 (CH); 31,9 (CH_2); 39,0 (C); 43,7 (CH); 68,2 (CH_2); 71,0 (CH_2); 73,6 (CH_2); 126,4 (CH); 128,0 (CH); 128,0 (CH); 127,6 (CH); 128,1 (CH); 128,6 (CH); 137,2 (C).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 698 cm^{-1} ; 736 cm^{-1} ; 1092 cm^{-1} ; 1494 cm^{-1} ; 2880 cm^{-1} ; 2962 cm^{-1} ; 3024 cm^{-1} ; $3140\text{--}3658\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2^+$ (MH^+), 261,1855; experimental: 261,1924 (Δ de 26 ppm - limite de 50 ppm).

Análise Elementar: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$, C:78,42, H: 9,29; experimental: C: 78,80, H: 9,54.

7.39 – Preparação do (±)-[(1*R*,2*S*,6*S*)-1,6-dimetilciclo-hexano-1,2-di-ilo]dimetanol (223).¹⁵³

Procedimento: Foram misturados em um reator para hidrogenação 520 mg (2,00 mmol) do composto **301** juntamente com 15 mL de etanol absoluto e quantidades catalíticas de C/Pd 10%. A este sistema aplicou-se um pressão de H₂ (4 atm) deixando-se reagir por 4 horas. Em seguida o resíduo foi filtrado em uma pequena coluna contendo sílica gel e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto **223** foi obtido devidamente puro.

Rendimento: 342 mg (1,98 mmol) - 99%

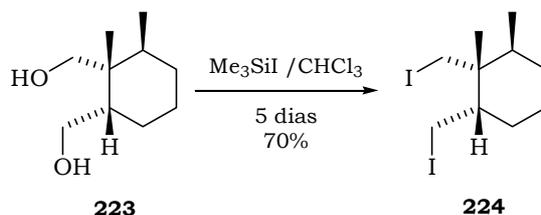
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,83 (d; 3H, J = 6,8 Hz); 0,94 (s; 3H); 1,20–1,70 (m, 8H); 3,36 (d; 1H, J = 11,6 Hz); 3,57 (dd; 1H, J₁ = 11,1 Hz, J₂ = 2,0 Hz); 3,70 (d, 1H; J = 11,6 Hz); 3,93 (dd; 1H, J₁ = 11,1 Hz, J₂ = 7,3 Hz); 3,97–4,14 (m; 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15,7 (CH₃); 18,3 (CH₃); 21,8 (CH₂); 26,5 (CH₂); 30,2 (CH₂); 32,8 (CH); 39,6 (C); 43,5 (CH); 64,1 (CH₂); 68,9 (CH₂).

IR ν_{máx.}(KBr): 1040 cm⁻¹; 1246 cm⁻¹; 1376 cm⁻¹; 1460 cm⁻¹; 2928 cm⁻¹; 3060–3704cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₀H₂₁O₂⁺ (MH⁺), 173,1542; experimental: 173,1488 (Δ de 31 ppm - limite de 50 ppm).

7.40 – Preparação do (±)-(1*R*,2*S*,6*S*)-1,2-bis(iodometil)-1,6-dimetilciclo-hexano (224).¹⁵⁴

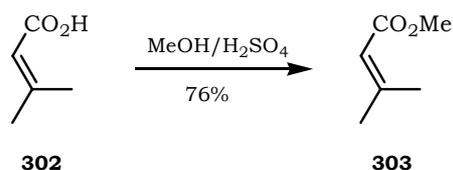


Procedimento: Foram misturados 80 mg (0,46 mmol) do diol **223** em 4 mL de CHCl_3 (filtrado previamente em uma coluna com 5 cm de sílica gel). O balão reacional foi fechado com um “septu ruber Aldrich[®]” e com o auxílio de agulhas foi passada uma corrente de argônio (uma agulha como entrada de argônio e outra para a saída do gás). Ainda com a entrada de argônio a mistura foi resfriada a 0°C e então foram adicionados lentamente 0,42 mL de Me_3SiI (589 mg, 2,94 mmol). O resfriamento foi retirado e a reação foi mantida a temperatura ambiente por 5 dias sem entrada nem saída de gás inerte e protegida da luz (envolvida com papel alumínio). Após este tempo foram adicionados 10 mL de uma solução 2% de tiosulfato de sódio e extraiu-se a mistura reacional com pentano (3 porções de 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente de hexano/acetato de etila 9,75:0,25.

Rendimento: 126 mg (0,32 mols) – 70%

RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 0,87 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 1,02 (s, 3H); 1,22–1,94 (m, 8H); 3,11 (dd, 1H, $J_1 = 12,1$ Hz; $J_2 = 9,4$ Hz); 3,13 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz); 3,49 (dd, 1H, $J_1 = 9,4$ Hz; $J_2 = 3,0$ Hz); 3,56 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 8,6 (CH_2); 15,5 (CH_3); 20,0 (CH_2); 21,4 (CH_3); 22,8 (CH_2); 25,9 (CH_2); 30,7 (CH_2); 34,8 (CH); 39,9 (C); 44,9 (CH).

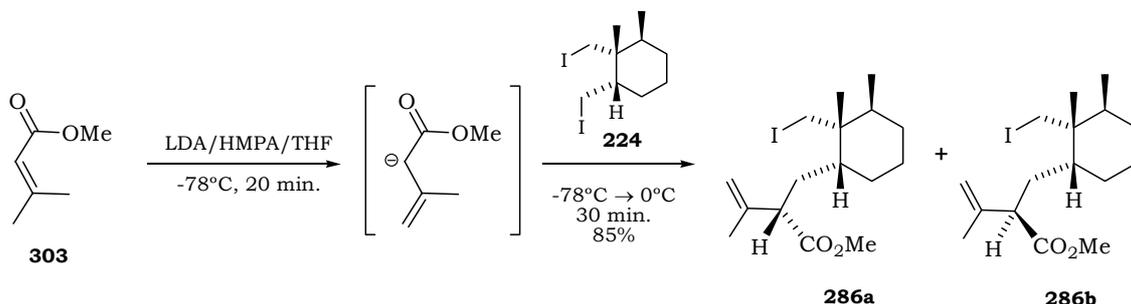
7.41 – Preparação do 3-metilbut-2-enoato de metila (303).¹⁵⁵

Procedimento: Foram misturados 5,0 g (50 mmol) do ácido 302 em 25 mL de metanol e em seguida adicionado 1 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura foi refluxada por 6 horas. Após este tempo boa parte do metanol foi destilado do meio reacional e o resíduo foi resfriado até 0°C. Adicionou-se então 30 mL de água/gelo (gelo fundente) e extraiu-se com éter etílico (3 porções de 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (2 porções de 20 mL) e depois de NaCl (2 porções de 20 mL). O éter foi destilado seguido da destilação do produto (p.e. = 131°C, a pressão ambiente).

Rendimento: 4,3 g (38 mmols) – 76%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,89 (d, 3H, J = 1,5 Hz); 2,17 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 3,67 (s, 3H); 5,68 (qq, 1H, J₁ = J₂ = J₃ = 1,5 Hz; J₄ = J₅ = J₆ = 1,3 Hz).

7.42 - Preparação dos (\pm)-(2*S*)-2-[[*(1R,2R,3S)*-2-(iodometil)-2,3-dimetilciclo-hexil]metil]-3-metilbut-3-enoato de metila (**286a**) e (*2R*)-2-[[*(1R,2R,3S)*-2-(iodometil)-2,3-dimetilciclo-hexil]metil]-3-metilbut-3-enoato de metila (**286b**).^{133,156}



Procedimento:

Preparação da solução de LDA.

A uma solução mantida a 0°C contendo di-isopropilamina anidra (289 mg, 2,86 mmol, 0,40 mL) e THF anidro (4 mL), adicionou-se uma solução a 2,17 mol/L de *n*-butil lítio (1,20 mL, 2,60 mmol) deixando-se agitar por 15 minutos. Em seguida adicionou-se HMPA anidra (465 mg, 0,46 mL, 2,65 mmol) deixando-se agitar por mais 15 minutos nesta temperatura.

Preparação do enolato:

A solução de LDA preparada anteriormente, foi resfriada à -78°C e em seguida foram adicionados 0,40 mL de 3-metil-2-butenato de metila **303** (350 mg, 3,07 mmol) deixando-se reagir por 20 minutos.

Adição do enolato:

Após isto, foram adicionados ao meio reacional 510 mg (1,30 mmol) do di-iodeto **224** dissolvidos em 2 mL de THF anidro e mantido a -78°C. A mistura reacional ficou sob agitação nesta temperatura por 3 minutos e então a temperatura foi elevada lentamente até 0°C sendo mantida nesta por mais 30 minutos. Para o término da reação adicionou-se H₂O (20 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 porções de 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente de hexano/acetato de etila 9,75:0,25. Os dois diastereoisômeros **286a** e **286b** foram obtidos em quantidades equimolares e devidamente separados nas condições descritas acima.

Rendimento: 420 mg (1,11 mmols) - 85%.

Primeiro diastereoisômero (286a ou 286b).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,86 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 0,95 (s, 3H); 1,20-1,60 (m, 8H); 1,70-1,88 (m, 2H); 1,89 (sl, 3H); 3,12 (dd, 1H, J₁ = 10,6 Hz; J₂ = 4,5 Hz); 3,23 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 3,59 (d, 1H, J = 9,8); 3,68 (s, 3H); 4,91 (m, 1H); 4,95 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 15,4 (CH₃); 19,9 (CH₃); 20,1 (CH₂); 23,2 (CH₃); 23,4 (CH₂); 24,5 (CH₂); 27,0 (CH₂); 30,1 (CH₂); 34,7 (CH); 37,7 (CH); 38,0 (C); 50,6 (CH); 51,9 (CH₃); 115,1 (CH₂); 141,6 (C); 174,5 (C).

Segundo diastereoisômero (286a ou 286b).

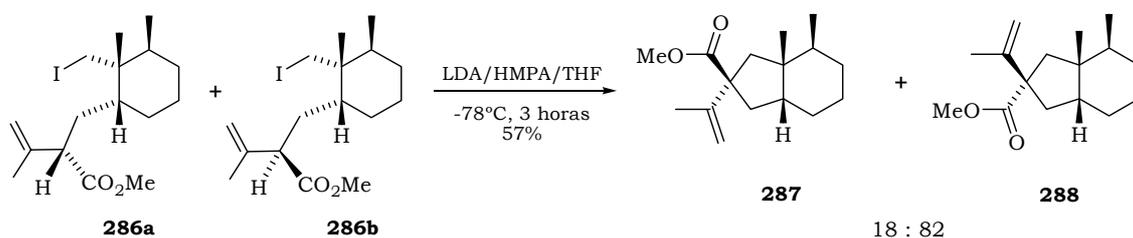
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,87 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 0,97 (s, 3H); 1,20-1,65 (m, 8H); 1,76 (sl, 3H); 1,78-1,88 (m, 1H); 2,02 (ddd, 1H, J₁ = 13,4 Hz; J₂ = 10,8 Hz; J₃ = 2,5 Hz); 3,13 (dd, 1H, J₁ = 10,8 Hz; J₂ = 3,8 Hz); 3,21 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 3,60 (d, 1H, J = 9,8); 3,70 (s, 3H); 4,88 (m, 1H); 4,90 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 15,2 (CH₃); 20,2 (CH₂); 20,9 (CH₃); 22,9(CH₂); 23,6 (CH₃); 25,6 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,7 (CH₂); 35,0 (CH); 38,1 (C); 38,5 (CH); 51,0 (CH); 51,8 (CH₃); 113,0 (CH₂); 143,3 (C); 173,7 (C).

IR ν_{máx.}(KBr): 898 cm⁻¹; 1166 cm⁻¹; 1648 cm⁻¹; 1736 cm⁻¹; 2932 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₆H₂₈IO₂⁺ (MH⁺), 379,1134; experimental: 379,1309 (Δ de 46 ppm - limite de 50 ppm).

7.43 - Preparação dos (\pm)-(2*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-isopropenil-3*a*,4-dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de metila (287) e (\pm)-(2*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-isopropenil-3*a*,4-dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato metila (288).^{133,156}



Procedimento:

Preparação da solução de LDA.

A uma solução mantida a 0°C contendo di-isopropilamina anidra (212 mg, 2,10 mmol, 0,30 mL) e THF anidro (4 mL), adicionou-se uma solução a 2,15 mol/L de *n*-butil lítio (0,93 mL, 2,00 mmol) deixando-se agitar por 15 minutos. Em seguida adicionou-se HMPA anidra (362 mg, 0,35 mL, 2,02 mmol) deixando-se agitar por mais 15 minutos nesta temperatura.

Preparação do enolato/ciclização:

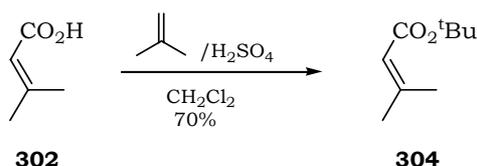
A solução de LDA foi resfriada a -78°C. Após isto se adicionou uma mistura dos compostos **286a** e **286b** (380mg, 1,00 mmol) dissolvidos em 2 mL de THF e a temperatura do sistema reacional foi mantida a -78°C por 3 horas.. Para o término da reação adicionou-se H₂O (20 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 porções de 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Obteve-se uma mistura 18:82 dos epímeros **287** e **288** respectivamente, não sendo possível, nestas condições, separar cada um dos epímeros. A análise de RMN de ¹H e ¹³C da mistura dos dois epímeros foi comparada com dados da literatura.¹³⁹

Rendimento: 143 mg (0,57 mol) - 57%

O espectro de RMN ¹H da mistura encontra-se na seção de espectros.

IR $\nu_{\text{máx}}$.(KBr): 890 cm⁻¹; 1158 cm⁻¹; 1224 cm⁻¹; 1642 cm⁻¹; 1734 cm⁻¹; 2926 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₆H₂₇O₂⁺ (MH⁺), 251,2011; experimental: 251,1915 (Δ de 38 ppm - limite de 50 ppm).

7.44 - Preparação do 3-metilbut-2-enoato *t*-butila (304).¹⁵⁷

Procedimento: Foram misturados em um erlenmeyer 5,0 g do ácido **302** (50 mmol) 50 mL de diclorometano e 1 mL de H₂SO₄ concentrado. Em seguida borbulhou-se isobutileno^{xxviii} no meio reacional até que praticamente todo o ácido fosse consumido (4 horas). Após este tempo adicionou-se gelo fundente (~ 30 mL) ao meio reacional separando se a fase orgânica. A fase aquosa foi ainda extraída com mais duas porções de diclorometano (30 mL). Em seguida as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (2 porções de 20 mL) e depois de NaCl (2 porções de 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi destilado a 80°C e pressão reduzida (30 mmHg).

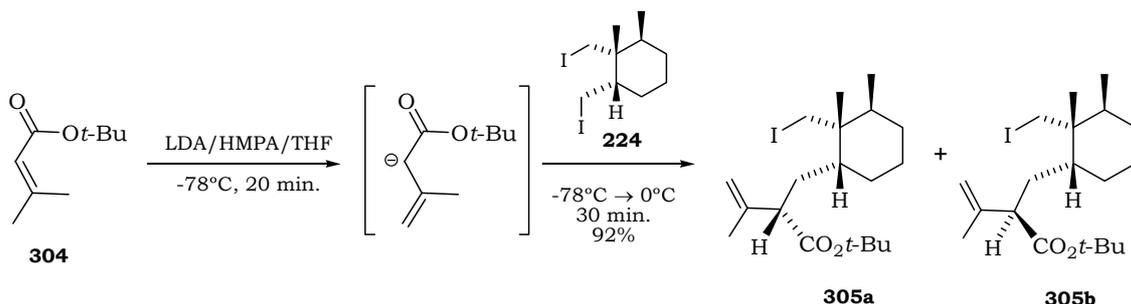
Rendimento: 5,5 g (35 mmol) - 70%

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,47 (s, 9H); 1,85 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 2,12 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 5,60 (sept, 1H, J = 1,3 Hz).

IR ν_{máx.}(KBr): 2978 cm⁻¹; 1718 cm⁻¹; 1656 cm⁻¹; 1140 cm⁻¹.

^{xxviii} Para gerar o isobutileno foram misturados em um balão, adaptado com condensador de refluxo e uma mangueira de silicone no topo do condensador, 140 mL de *t*-butanol com 40 mL de H₂SO₄ 50% e aqueceu-se com uma manta térmica até começar a liberação de gás.

7.45 - Preparação dos (\pm)-(2*S*)-2-[[*(1R,2R,3S)*-2-(iodometil)-2,3-dimetilciclohexil]metil]-3-metilbut-3-enoato de *t*-butila (305a) e (*2R*)-2-[[*(1R,2R,3S)*-2-(iodometil)-2,3-dimetilciclohexil]metil]-3-metilbut-3-enoato de *t*-butila (305b).



Procedimento:

Preparação da solução de LDA.

A uma solução mantida a 0°C contendo di-isopropilamina anidra (239 mg, 2,36 mmol, 0,33 mL) e THF anidro (4 mL), adicionou-se uma solução a 2,15 mol/L de *n*-butil lítio (1,0 mL, 2,15 mmol) deixando agitar por 15 minutos. Em seguida adicionou-se HMPA anidra (391 mg, 0,38 mL, 2,18 mmol) deixando-se agitar por mais 15 minutos nesta temperatura.

Preparação do enolato:

A solução de LDA preparada anteriormente, foi resfriada a -78°C e em seguida adicionou-se 343 mg (2,20 mmol) do éster *t*-butílico 304 dissolvido em 1,0 mL de THF anidro, deixou-se reagir por mais 20 minutos.

Adição do enolato:

Após isto, foram adicionados ao meio reacional 420 mg (1,07 mmol) do di-iodeto 224 dissolvidos em 2 mL de THF anidro e mantido a -78°C. A mistura reacional ficou sob agitação nesta temperatura por 3 minutos e então a temperatura foi elevada lentamente até 0°C sendo mantida nesta por mais 30 min. Para o término da reação adicionou-se H₂O (20 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 porções de 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Os diastereoisômeros 305a e 305b foram obtidos em proporções próximas de 1:1, mas não puderam ser separados nestas e em outras condições experimentadas.

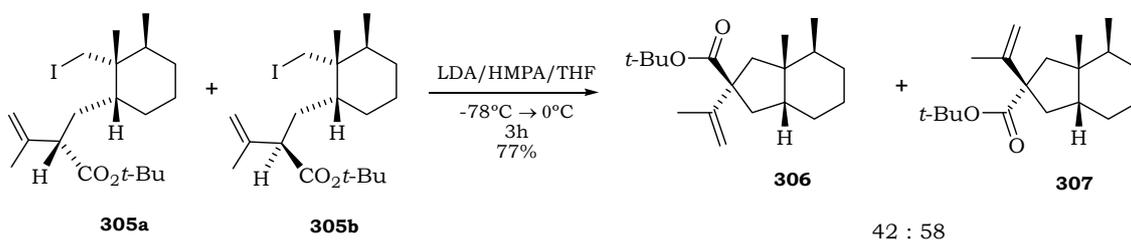
Rendimento: 416 mg (0,99 mmol) - 92%

O espectro de RMN ¹H da mistura encontra-se na seção de espectros.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 896 cm⁻¹; 1148 cm⁻¹; 1460 cm⁻¹; 1648 cm⁻¹; 1726 cm⁻¹; 2930 cm⁻¹; 2972 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₉H₃₄IO₂⁺ (MH⁺), 421,1604; experimental: 421,1638 (Δ de 8 ppm - limite de 50 ppm).

7.46 - Preparação dos (\pm)-(2*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-isopropenil-3*a*,4-dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de *t*-butila (306) e (\pm)-(2*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-isopropenil-3*a*,4-dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato *t*-butila (307).



Procedimento:

Preparação da solução de LDA.

A uma solução mantida a 0°C contendo di-isopropilamina anidra (253 mg, 2,50 mmol, 0,35 mL) e THF anidro (4 mL), adicionou-se uma solução a 2,10 mol/L de *n*-butil lítio (1,10 mL, 2,32 mmol) deixando agitar por 15 minutos. Em seguida adicionou-se HMPA anidra (430 mg, 0,42 mL, 2,40 mmol) deixando-se agitar por mais 15 minutos nesta temperatura.

Preparação do enolato/ciclização:

Em seguida a solução de LDA foi resfriada a -78°C. Após isto se adicionou uma mistura dos compostos 305a e 305b (490 mg, 1,16 mmol) dissolvidos em 2,5 mL de THF e a temperatura do sistema reacional foi mantida a -78°C por 1 hora. A temperatura do meio reacional foi elevada lentamente até 0°C e mantida assim por 2 horas. Para o término da reação adicionou-se H₂O (20 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 porções de 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Obteve-se uma mistura 42:58 dos epímeros 296 e 297 respectivamente, não sendo possível, nestas condições, separar cada um dos epímeros. A análise de RMN de ¹H e ¹³C da mistura dos dois epímeros foi comparada com as dos compostos 287 e 288.

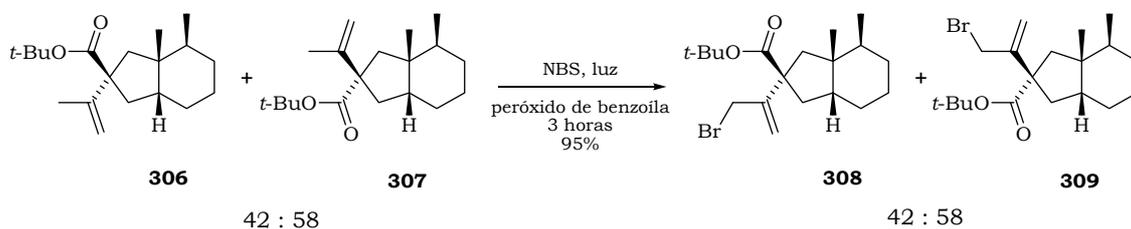
Rendimento: 260 mg (0,89 mmol) - 77%

O espectro de RMN ¹H da mistura encontra-se na seção de espectros.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 1152 cm⁻¹; 1460 cm⁻¹; 1638 cm⁻¹; 1720 cm⁻¹; 2926 cm⁻¹; 2964 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₉H₃₃O₂⁺ (MH⁺), 293,2480; experimental: 293,2421 (Δ de 20 ppm - limite de 50 ppm).

7.47 – Preparação dos (\pm) -(2*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-[1-(bromometil)vinil]-3*a*,4-dimetilocta-hidro-1*H*-indene-2-carboxilato *t*-butila (308) e (\pm) -(2*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-[1-(bromometil)vinil]-3*a*,4-dimetilocta-hidro-1*H*-indeno-2-carboxilato *t*-butila (309).¹³¹



Procedimento: Foram colocados para reagir 50,0 mg (0,171 mmol) da mistura dos ésteres 306 e 307, 47 mg (0,26 mmol) de NBS, 2 mg de peróxido de benzoíla tudo dissolvido em 2,0 mL de CCl_4 , em uma balão adaptado com condensador de refluxo. A reação se decorreu pela ação da luz produzida por uma lâmpada incandescente de 200 W colocada ao lado do balão reacional. O próprio calor gerado pela lâmpada é suficiente para promover o refluxo do solvente. Após 3 h observou-se o término da reação e então o resíduo foi filtrado em celite, que foi lavada com várias porções de CCl_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos reacionais foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Obteve-se uma mistura 42:58 dos compostos 305 e 306 respectivamente, não sendo possível, nestas condições, separar cada um dos epímeros.

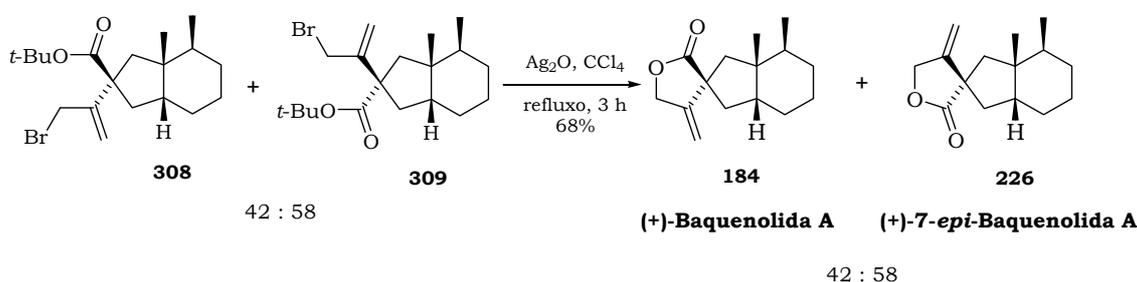
Rendimento: 60,3 mg (0,162 mmol) – 95%

O espectro de RMN ^1H da mistura encontra-se na seção de espectros.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 740 cm^{-1} ; 848 cm^{-1} ; 1150 cm^{-1} ; 1368 cm^{-1} ; 1462 cm^{-1} ; 1648 cm^{-1} ; 1716 cm^{-1} ; 2928 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{BrO}_2^+$ (MH^+), 371,1586; experimental: 371,1640 (Δ de 14 ppm – limite de 50 ppm).

7.48 – Preparação da (\pm)-(1*R*,3*a'**R*,4'*S*,7*a'**R*)-3*a'*,4'-dimetil-5-metileno-octa-hidro-2*H*-spiro[ciclopentano-1,2'-inden]-2-ona (184) e (\pm)-(1*S*,3*a'**R*,4'*S*,7*a'**R*)-3*a'*,4'-dimetil-5-metileno-octa-hidro-2*H*-spiro[ciclopentano-1,2'-inden]-2-ona (226).¹³¹



Procedimento: Foram colocados para reagir 70,0 mg (0,188 mmol) da mistura dos compostos 308 e 309 e 130 mg (0,56 mmol) de Ag_2O em 3,0 mL de CCl_4 . A mistura reacional foi aquecida a refluxo por 3,5 horas. O residuo reacional foi filtrado em celite, que foi lavada com várias porções de CCl_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos reacionais foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9,5:0,5. Obteve-se uma mistura 42:58 dos compostos 184 e 226 respectivamente, não sendo possível, nestas condições, separar cada um dos epímeros. As baquenolidas 184 e 226 foram separadas por HPLC.^{xxix} Foram realizadas sucessivas injeções até que fossem separadas quantidades suficientes para as análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

Rendimento: 30,1 mg (0,128 mmol) – 68%

(\pm)-Baquenolida A (184).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 0,85 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,99 (s, 3H); 1,10-1,22 (m, 1H); 1,40-1,68 (m, 6H); 1,95 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz); 1,98 (dd, 1H, $J_1 = 12,9$ Hz; $J_2 = 7,0$ Hz); 1,98 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz); 2,09 (dd, 1H, $J_1 = 13,3$ Hz; $J_2 = 12,9$ Hz); 2,27 (dddd, 1H, $J_1 = 13,3$ Hz; $J_2 = 7,0$ Hz; $J_3 = 4,9$ Hz; $J_4 = 2,3$ Hz); 4,74 (ddd, 1H, $J_1 = 12,8$ Hz; $J_2 = 2,3$ Hz; $J_3 = 2,1$ Hz); 4,80 (dd, 1H, $J_1 = 12,8$ Hz; $J_2 = 2,3$ Hz; $J_3 = 2,1$ Hz); 5,03 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 2,1$ Hz); 5,11 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 2,3$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 16,4 (CH_3); 19,2 (CH_3); 21,0 (CH_2); 23,3 (CH_3); 30,9 (CH_2); 33,9 (CH); 42,4 (CH_2); 44,0 (C); 46,2 (CH); 48,5 (CH_2); 49,9 (C); 70,4 (CH_2); 105,8 (CH_2); 150,4 (C); 182,6 (C).

(\pm)-7-epi-baquenolida A (226).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 0,82 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,97 (s, 3H); 1,02-1,18 (m, 1H); 1,42-1,65 (m, 5H); 1,52 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz); 1,66 (dd, 1H, $J_1 = 12,5$ Hz; $J_2 = 6,6$ Hz); 1,91 (dq, 1H, $J_1 = 12,5$ Hz; $J_2 = J_3 = J_4 = 6,7$ Hz; $J_5 = 3,0$ Hz); 1,95 - 2,03 (m, 1H); 2,40 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz); 2,46 (dd, 1H, $J_1 = 13,7$ Hz; $J_2 = 12,5$ Hz); 4,76 (ddd, 1H, $J_1 =$

^{xxix} O sistema de HPLC utilizado foi da marca Shimadzu e operou com uma bomba LC-10ADVP, controladora SCL-10AVP, detector SPD-10AVP-UV/vis. (212 nm), coluna analítica Shimpack CLC-CN(M) Shimadzu de 4,6 mm de DI x 25 cm de comprimento, contendo partículas de 5 μm de diâmetro e diâmetro do poro de 100 Å. A fase móvel utilizada foi hexano grau HPLC da marca Fisher Scientific H302-1, a um fluxo de 0,5 mL /min.e o “loop” de injeção de 20 μL . A temperatura ambiente durante os experimentos ficou obrigatoriamente entre 15-18°C.

12,9 Hz; $J_2 = 2,2$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 4,81 (ddd, 1H, $J_1 = 12,9$ Hz; $J_2 = 2,2$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 4,99 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 1,8$ Hz); 5,07 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 2,2$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 16,6 (CH_3); 19,7 (CH_3); 21,0 (CH_2); 23,6 (CH_3); 30,8 (CH_2); 33,0 (CH); 41,5 (CH_2); 44,1 (C); 46,9 (CH); 50,0 (C); 50,1 (CH_2); 70,1 (CH_2); 105,5 (CH_2); 152,0 (C); 182,3 (C).

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 894 cm^{-1} ; 1030 cm^{-1} ; 1124 cm^{-1} ; 1236 cm^{-1} ; 1462 cm^{-1} ; 1672 cm^{-1} ; 1778 cm^{-1} ; 2958 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2^+$ (MH^+), 235,1698; experimental: 235,1767 (Δ de 29 ppm – limite de 50 ppm).

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

8 – Espectros de RMN – Parte A e B

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos referentes às *Partes A e B* deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos pelas técnicas de correlação gCOSY, gHMQC, gHMBC e gJres, além de experimentos de NOE DIFF. Todos os espectros foram visualizados pelo “software” da ACD (SpecViewer).¹⁶²

Composto 45

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 34		Date		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Sweep Width (Hz)	8278.15		

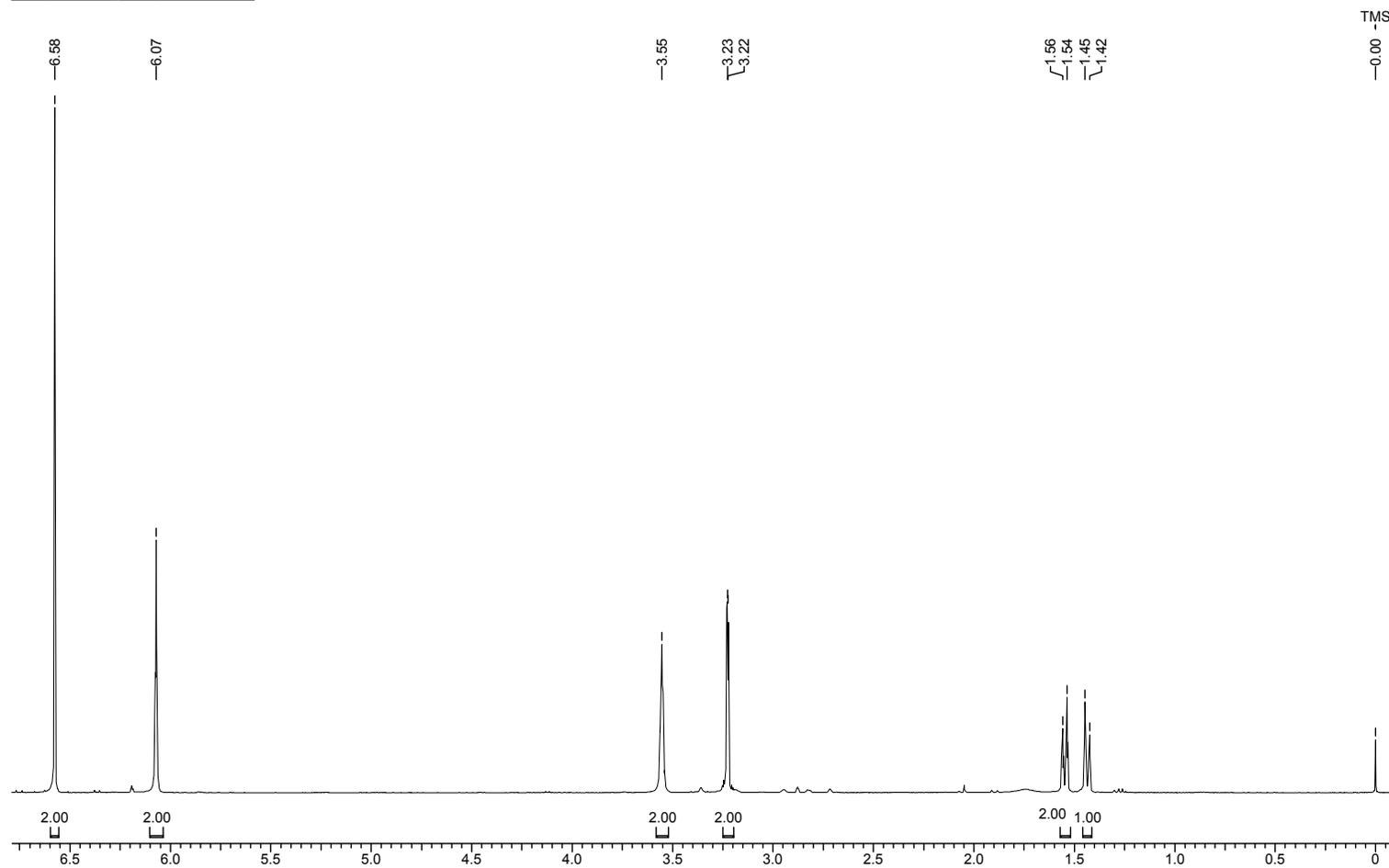
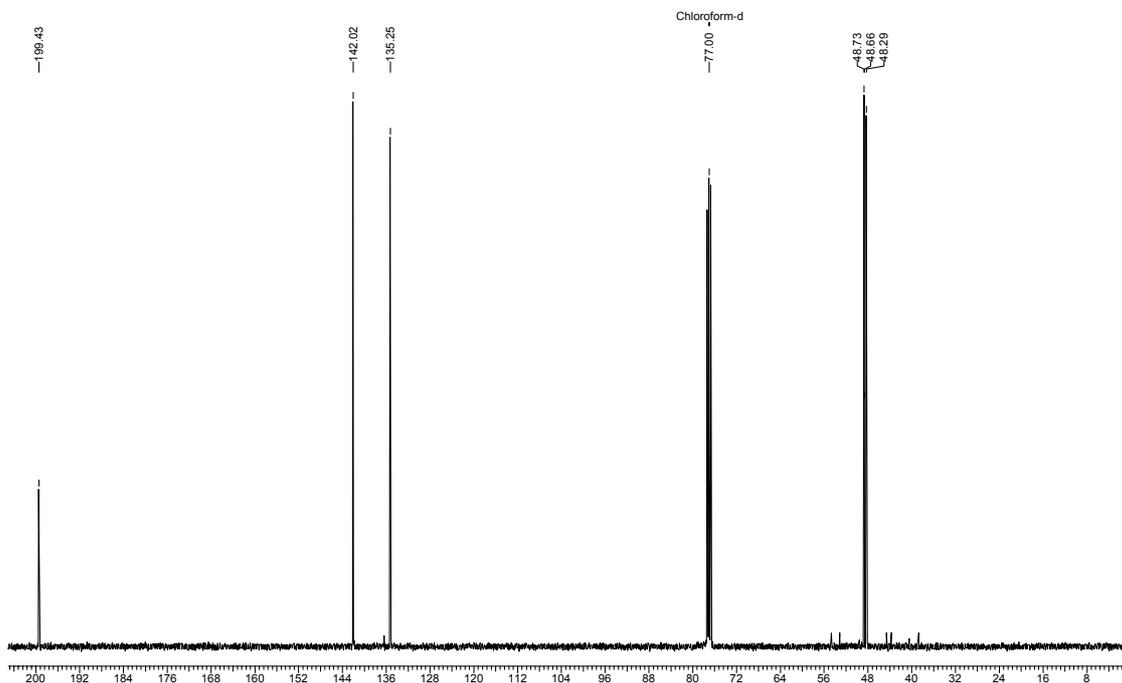


Figura 52: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 45.

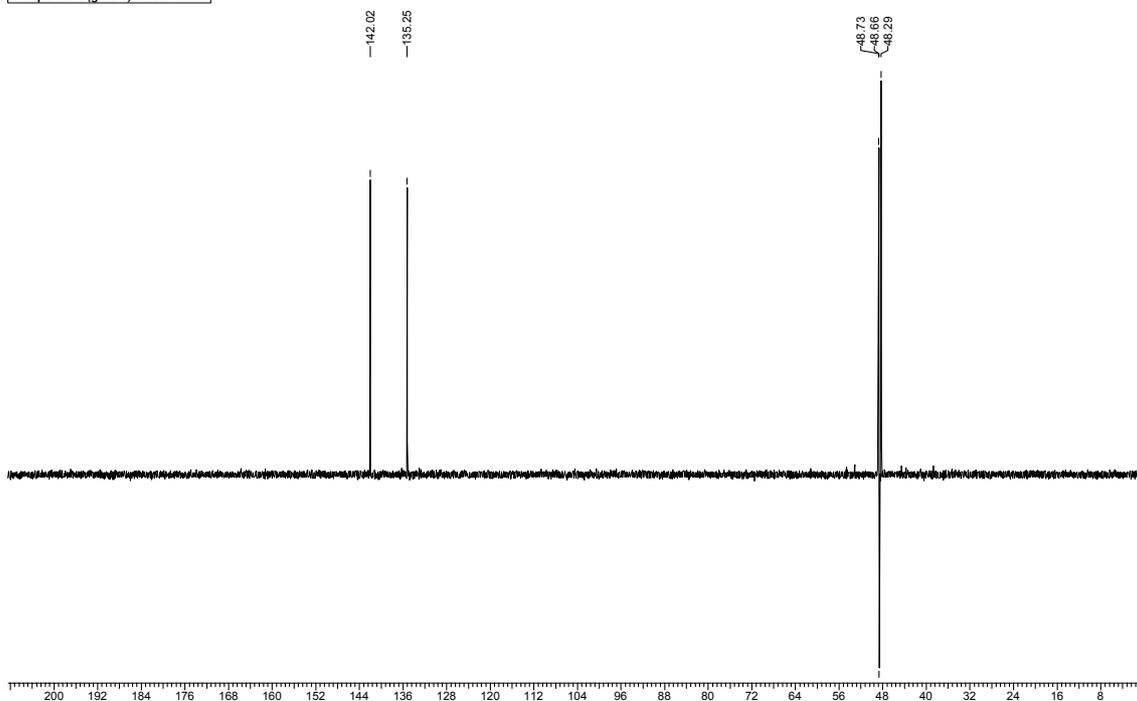
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 34	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 34	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

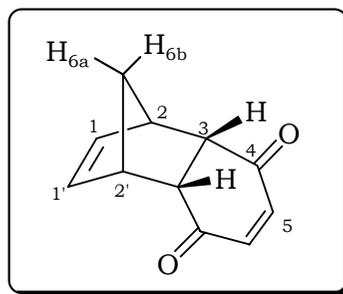


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 45. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 53: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 45.

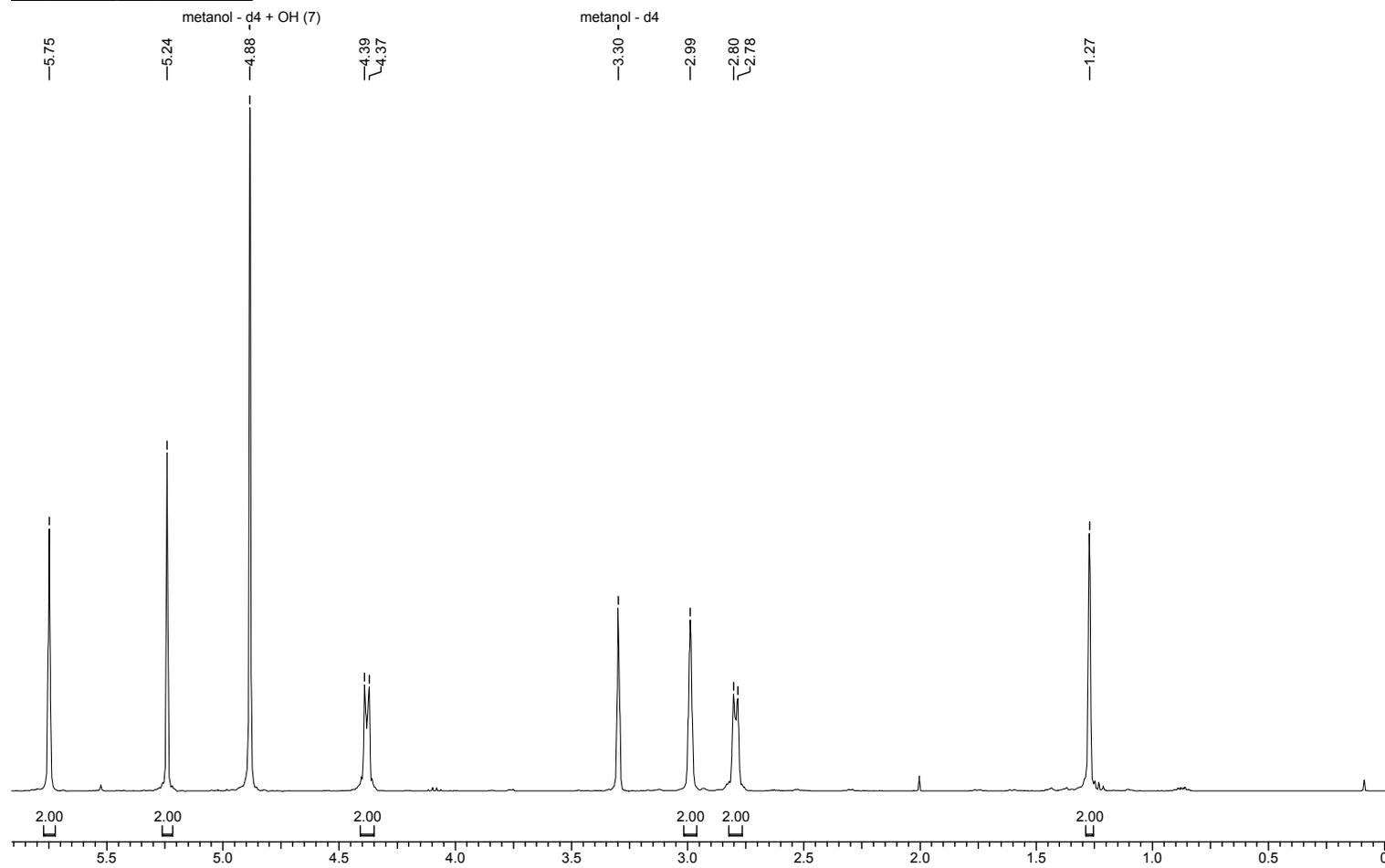
Tabela 26: Dados Espectroscópicos do Composto 45.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1	135,3	6,07	2H	t	$J_{1/6b} = 1,7; J_{1/2} = 1,7$	H_{6b}, H_2	H_1
2	48,7	3,53-3,58	2H	m	-	H_1, H_{6a}, H_{6b}, H_3	H_2
3	48,3	3,20-3,26	2H	m	-	H_2, H_5	H_3
4	199,4				-		
5	142,0	6,58	2H	sl	-	H_3	H_5
6	48,7	(6b) 1,44	1H	dt	$J_{6b/6a} = 8,4; J_{6b/1} = J_{6b/1'} = 1,7; J_{6b/2} = J_{6b/2'} = 0,7$	H_1, H_2, H_{6a}	H_6
		(6a) 1,55	1H	dt			



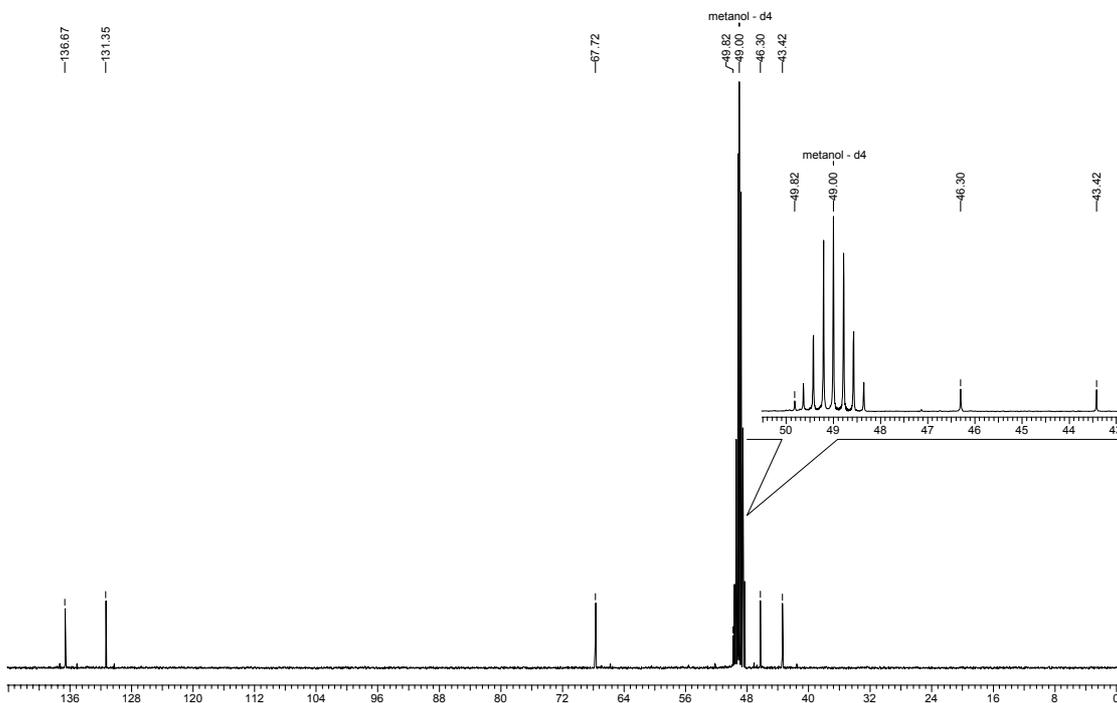
Composto 136

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON MeOH u mgc 15	Date	
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

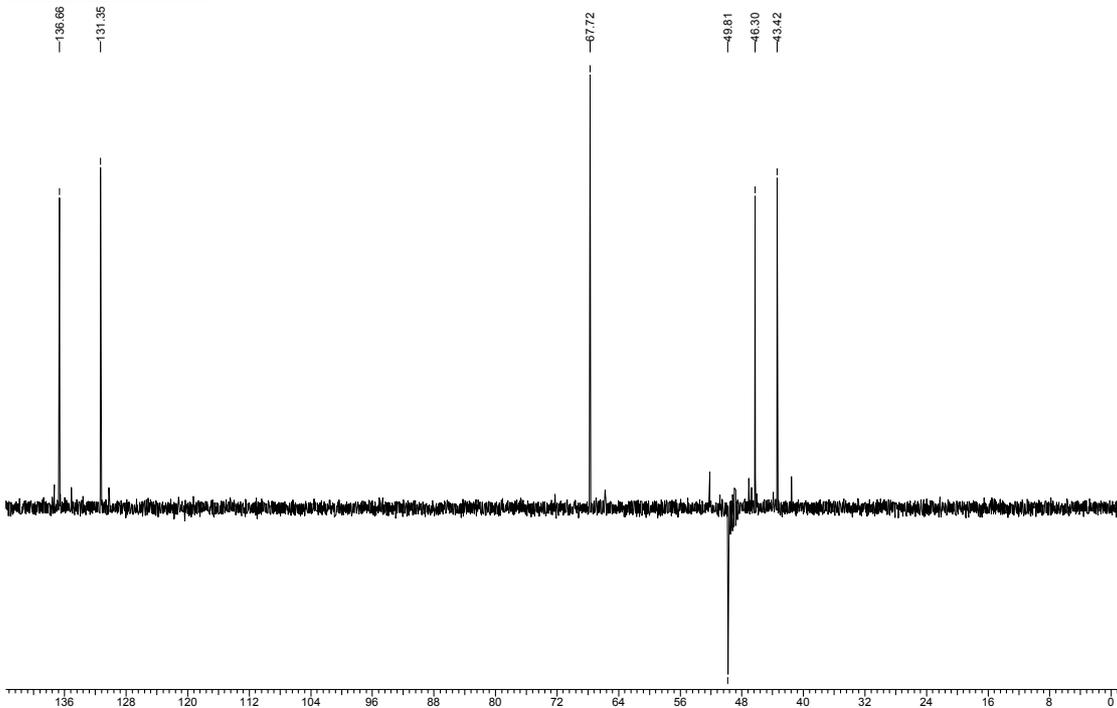
Figura 54: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) do composto 136.

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD MeOH u mgc 45	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 MeOH u mgc 45	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



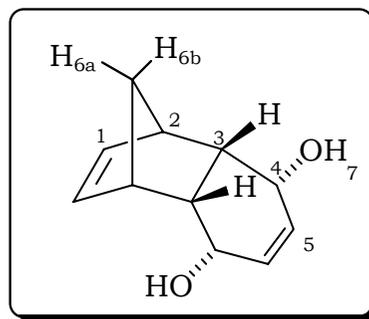
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 136 \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 55: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD-d_4) do composto 136.

Tabela 27: Dados espectroscópicos do composto 136.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	gCOSY	gHMQC
1	136,7	5,73–5,77	2H	m	H _{6a/6b} , H ₂	H ₁
2	46,3	2,96–3,02	2H	m	H ₁ , H _{6a/6b} , H ₃	H ₂
3	43,4	2,76–2,83	2H	m	H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₃
4	67,7	4,34–4,42	2H	m	H ₃ , H ₅	H ₄
5	131,4	5,24	2H	sl	H ₃ , H ₄	H ₅
6	49,8	(6b) 1,27	1H	sl	H ₁ , H ₂ [*] ,	H ₆
		(6a) 1,27	1H	sl	H ₁ , H ₂	
		H ₇ (OH) 4,89	2 OH + MeOH	sl		

* muito pequeno



Composto 144

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 33		Date		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Sweep Width (Hz)	8278.15		

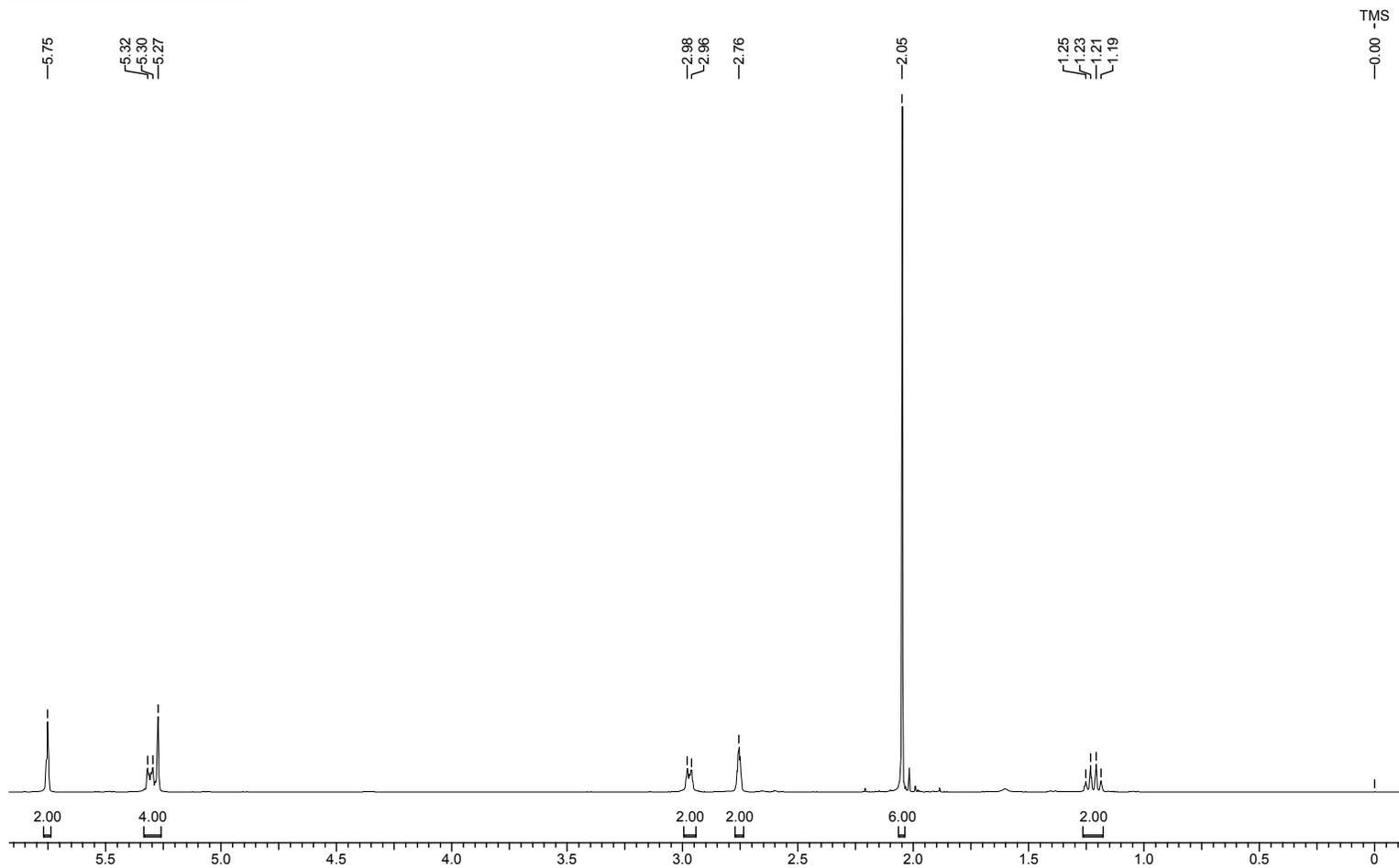
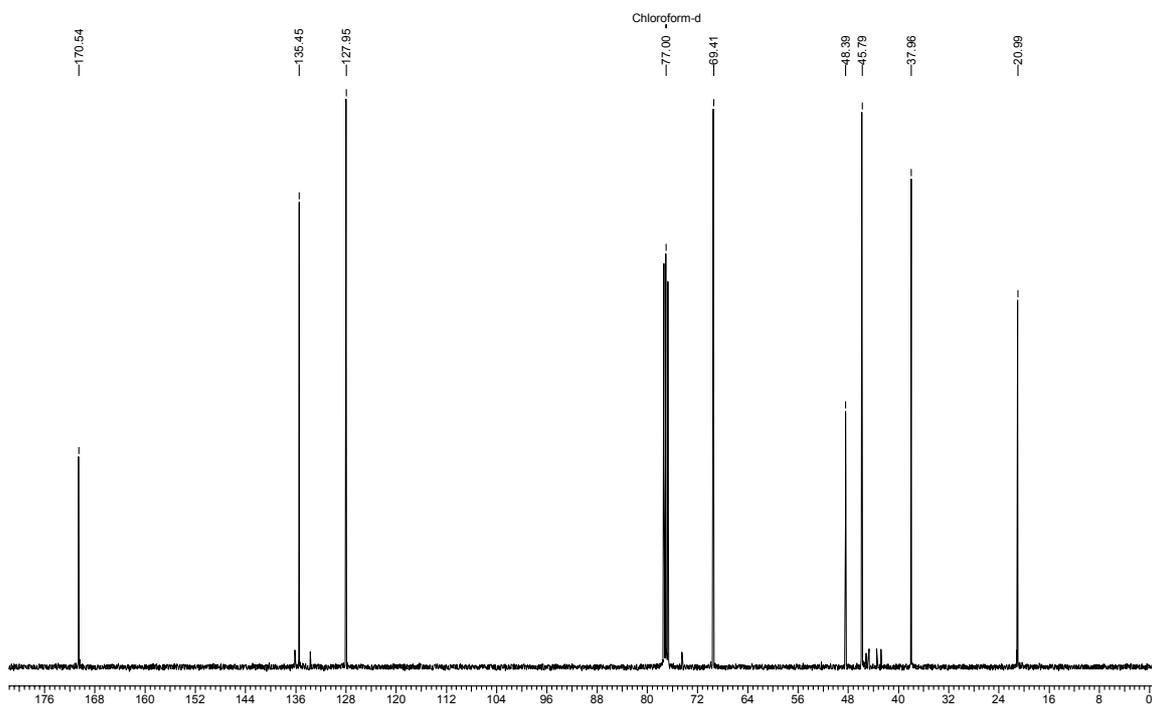


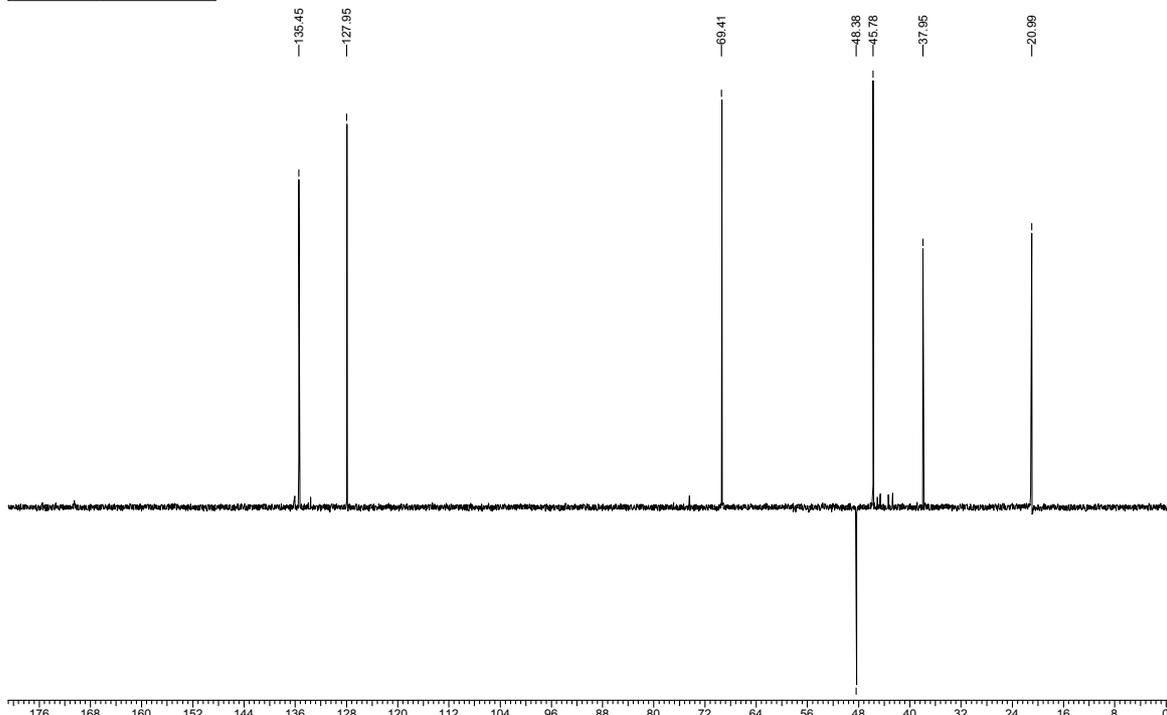
Figura 56: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 144.

Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 33	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 33	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

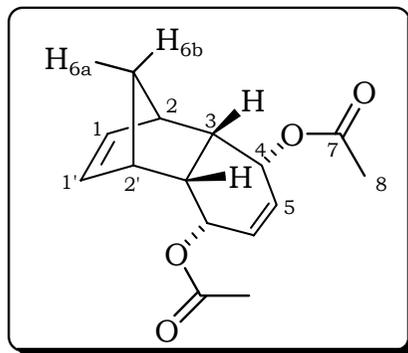


*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **144** \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 57: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **144**.

Tabela 28: Dados Espectroscópicos do Composto 144.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	135,4	5,75	2H	t	$J_{1/6b} = J_{1/2} = 1,6$
2	45,8	2,73-2,78	2H	m	-
3	38,0	2,94-3,00	2H	m	-
4	69,4	5,25-5,35	2H	m	-
5	128,0	5,25-5,35	2H	m	-
6	48,4	(6b) 1,19	1H	dl	$J_{6b/6a} = 8,4; J_{6b/1} = 1,6; J_{6b/1'} = 1,6$
		(6a) 1,24	1H	dt	$J_{6a/6b} = 8,4; J_{6a/2} = J_{6a/2'} = 1,8$
7	170,5	-	-	-	-
8	21,0	2,05	6H	s	-



Composto 145

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 16	Date	
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

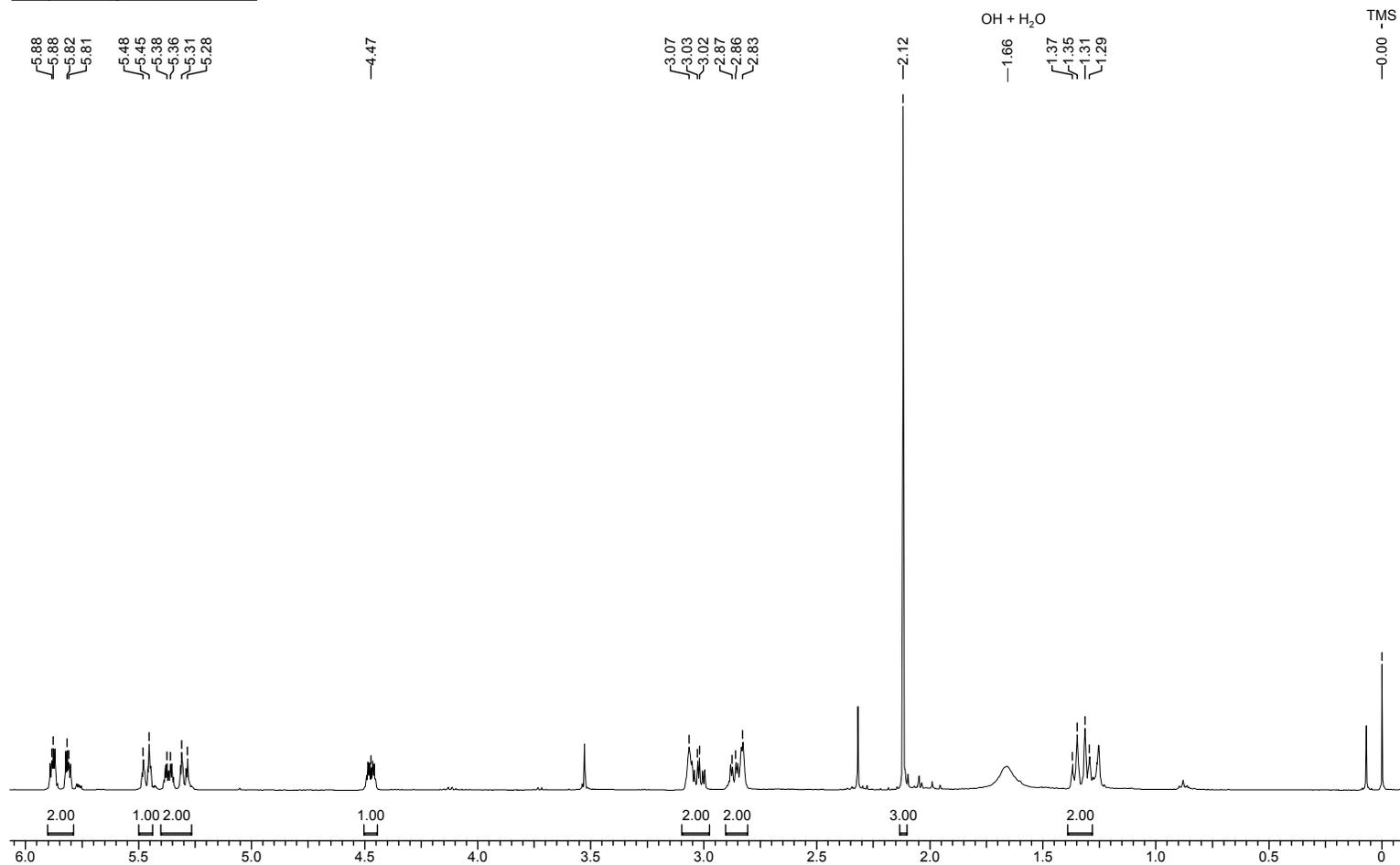
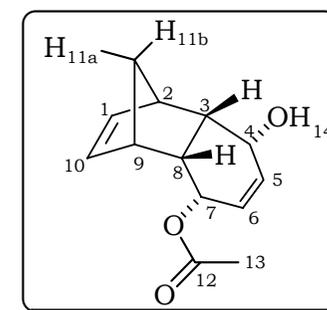


Figura 58: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 145.

Tabela 29: Dados Espectroscópicos do Composto 145.

C	δ H(ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	5,81	1H	dd	$J_{1/10} = 5,6; J_{1/2} = 2,8$
2	2,80–2,90	1H	m	-
3	2,80–2,90	1H	m	-
4	4,47	1H	dq	$J_{4/3} = 8,6; J_{4/5} = J_{4/6} = J_{4/7} = 2,8$
5*	5,29	1H	dt	$J_{5/6} = 10,5; J_{5/4} = J_{5/7} = 2,8$
6*	5,47	1H	dt	$J_{6/5} = 10,5; J_{6/4} = J_{6/7} = 2,8$
7	5,36	1H	dq	$J_{7/8} = 8,7; J_{7/4} = J_{7/5} = J_{7/6} = 2,8$
8	3,02	1H	ddd	$J_{8/3} = 9,1; J_{8/7} = 8,7; J_{8/9} = 3,6$
9	3,05–3,10	1H	m	-
10	5,88	1H	dd	$J_{10/1} = 5,6; J_{10/9} = 2,8$
11	(H _{11a}) 1,36 H _{11b}) 1,30	1H 1H	dt d	$J_{11a/11b} = 8,2; J_{11a/2} = J_{11a/9} = 1,8$ $J_{11b/11a} = 8,2$
12	-	-	-	-
13	2,12	3H	s	-
14	1,66	OH	sl	-



Composto 147

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 24		Date		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Sweep Width (Hz)	8278.15		

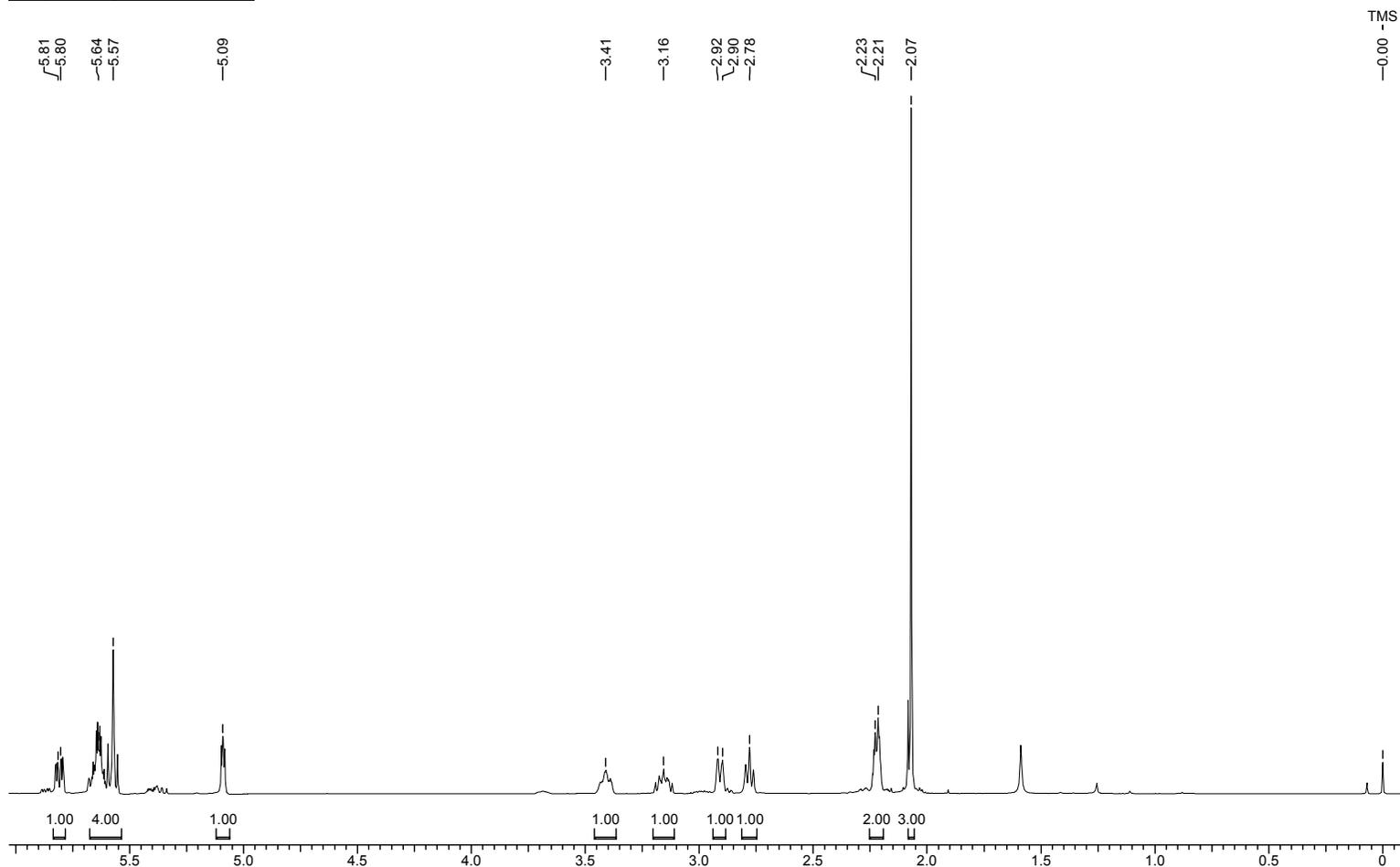
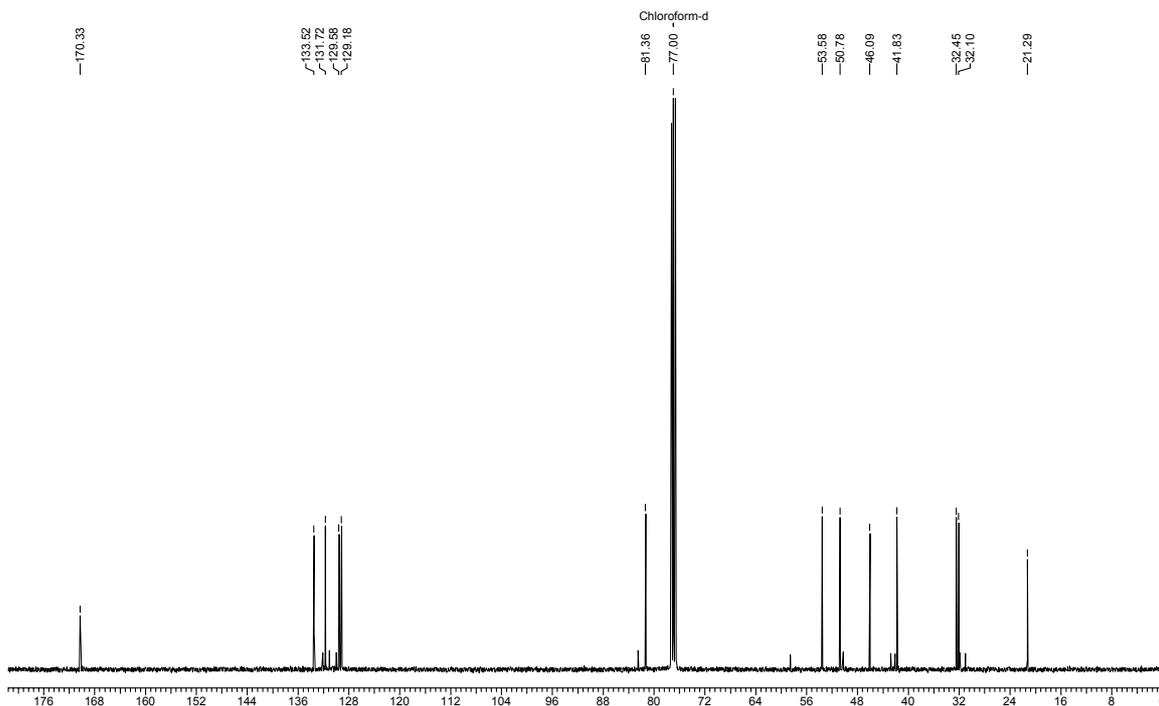


Figura 59: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 147.

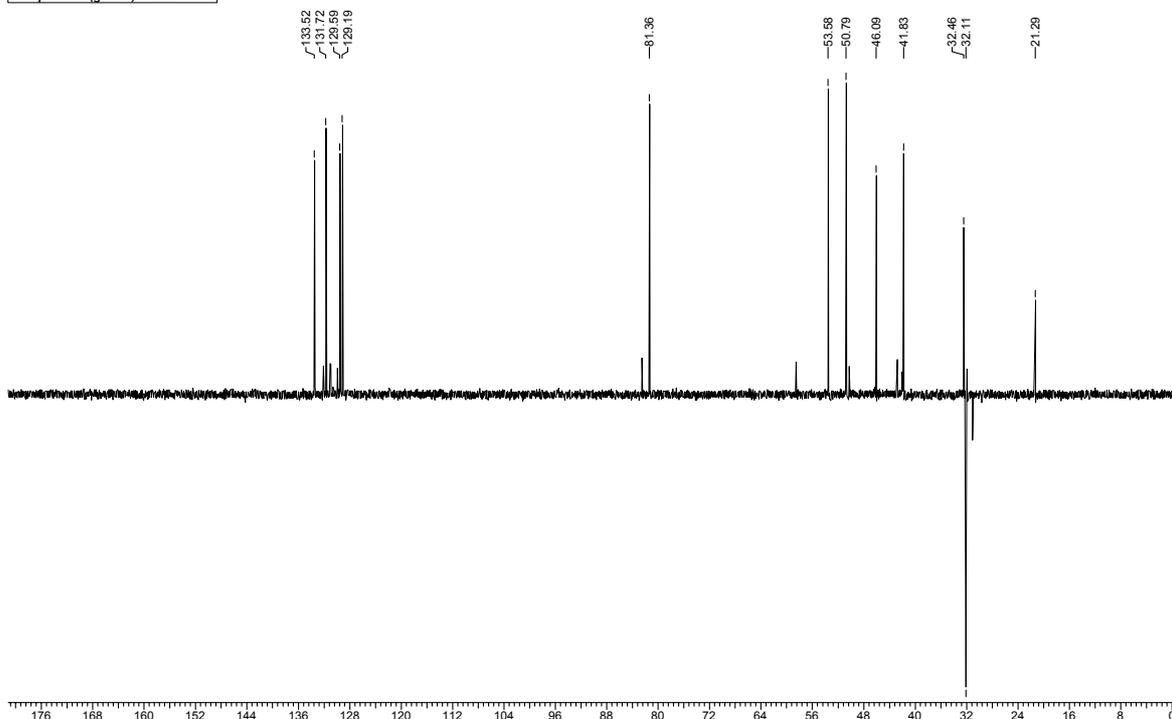
Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 24	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 24	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

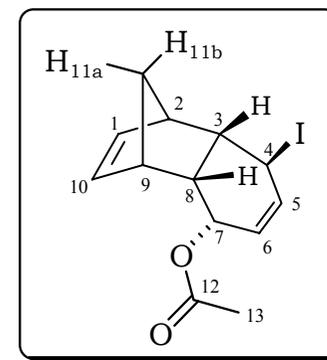


*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 147. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 60: Espectros de RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto 147.

Tabela30: Dados Espectroscópicos do Composto 147.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1*	133,5	5,54-5,67	1H	m	-
2	41,8	2,88-2,94	1H	m	-
3	53,6	3,36-3,46	1H	m	-
4	32,4	5,09	1H	dd	$J_{4/5} = 3,8; J_{4/3} = 2,5$
5*	129,6	5,81	1H	ddd	$J_{5/6} = 9,4; J_{5/4} = 3,8; J_{5/7} = 1,5$
6*	129,2	5,54-5,67	1H	m	-
7	81,4	5,54-5,67	1H	m	-
8	46,1	3,15	1H	m	-
9	50,8	2,78	1H	m	-
10*	131,7	5,54-5,67	1H	m	-
11	32,1	(H _{11a}) 2,19-2,25	1H	m	-
		(H _{11b}) 2,19-2,25	1H	m	-
12	170,3	-	-	-	-
13	21,3	2,07	3H	s	-



* podem estar trocados

Composto 148

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 35		Date		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Sweep Width (Hz)	8278.15		

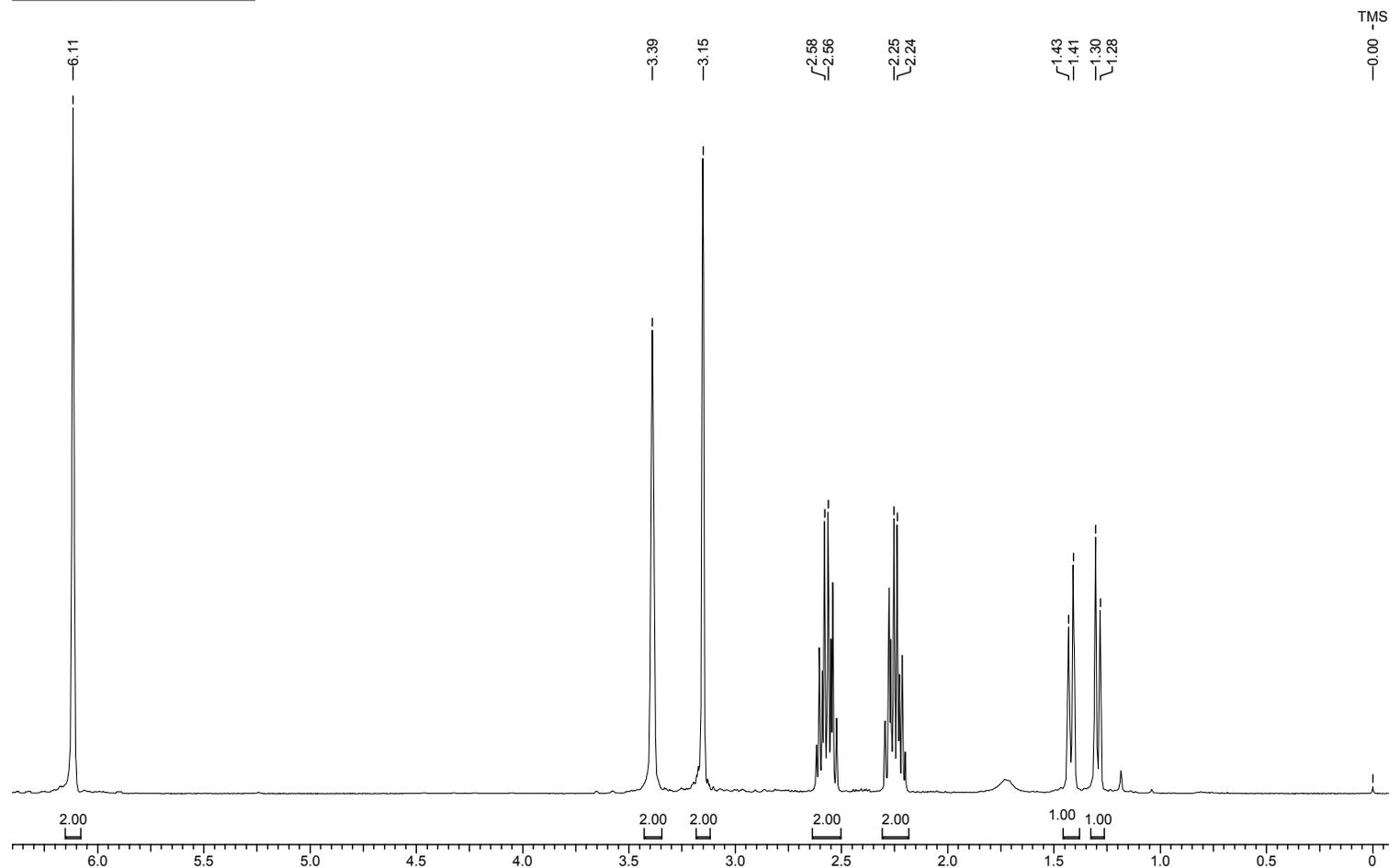
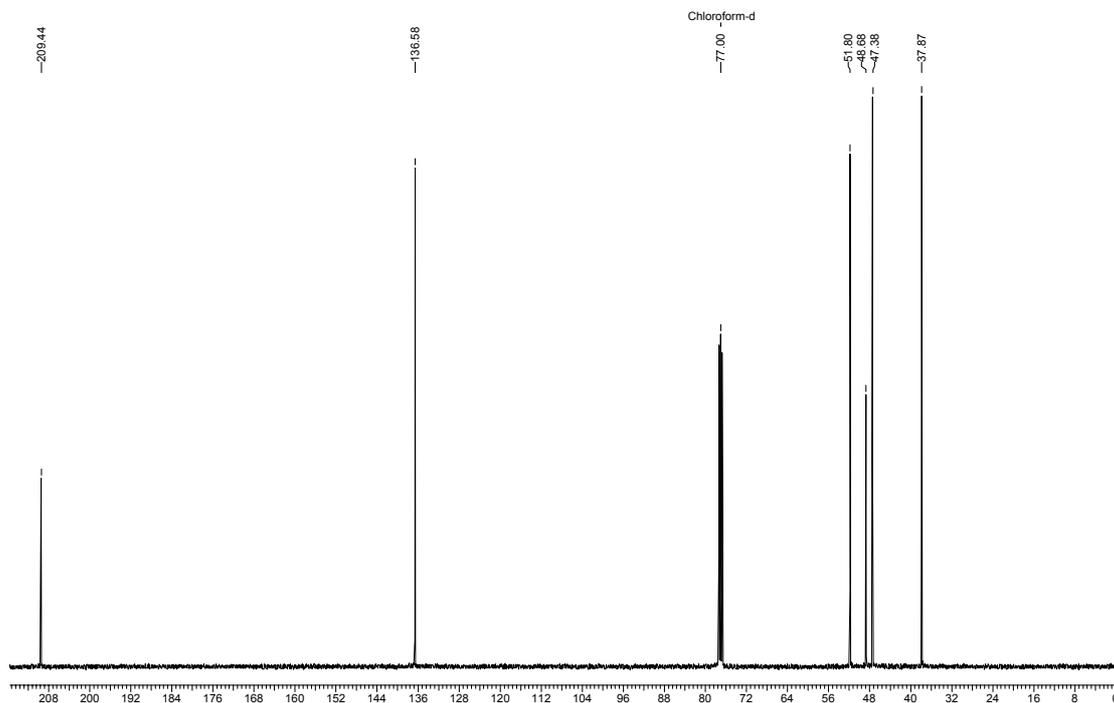


Figura 61: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 148.

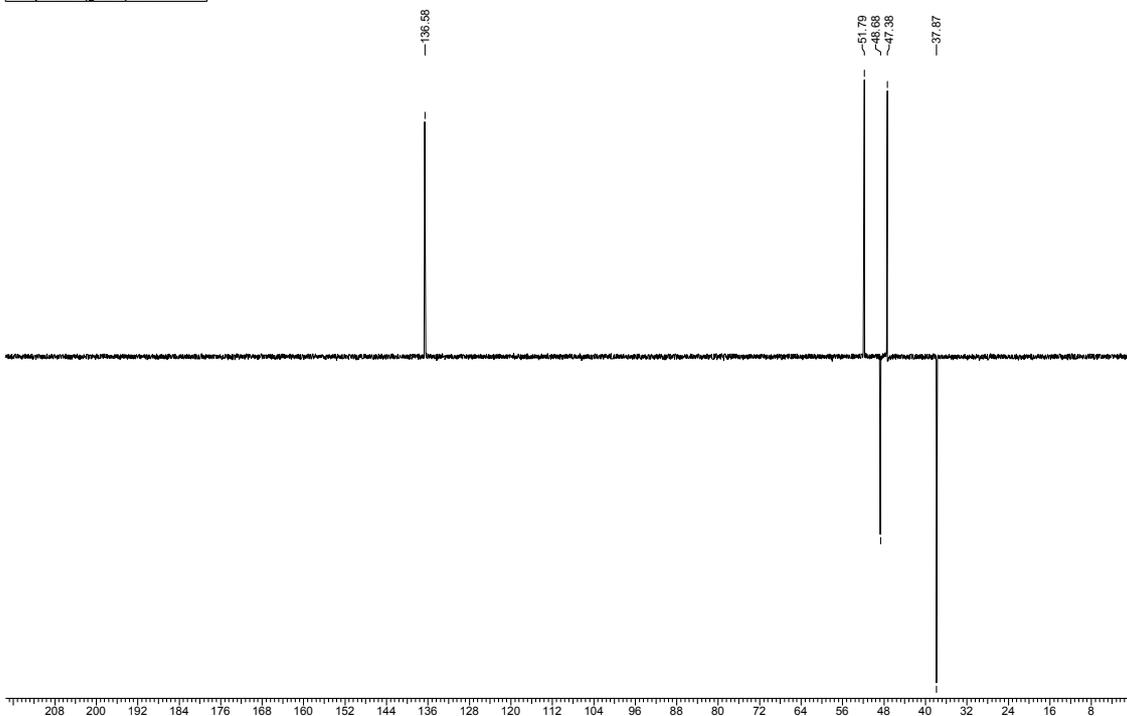
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 u mgc 35	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 u mgc 35	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



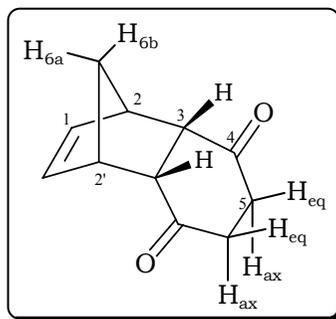
*Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 148. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 62: Espectros de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 148.

Tabela 31: Dados Espectroscópicos do Composto 148.

C	δC	δH	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1	136,6	6,11	2H	sl	-	H _{6b} , H ₂	H ₁
2	47,4	3,35-3,45	2H	m	-	H ₁ , H ₃ , H _{6a} , H _{6b}	H ₂
3	51,8	3,10-3,20	2H	m	-	H ₂	H ₃
4	209,4				-		
5	37,9	(H _{5eq}) 2,51-2,64	2H	m	-	H _{5ax}	H ₅
		(H _{5ax}) 2,18-2,31	2H	m	-	H _{5eq}	
6	48,7	(H _{6a}) 1,42	1H	dt	$J_{6a/6b} = 8,7$; $J_{6a/2} = J_{6a/2'} = 1,8$	H ₂ , H _{6b}	H ₆
		(H _{6b}) 1,29	1H	dl	$J_{6b/6a} = 8,7$	H ₁ , H ₂ [*] , H _{6a}	

* muito pequeno



Composto 149

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CD3CN u mgc 27		Date				
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

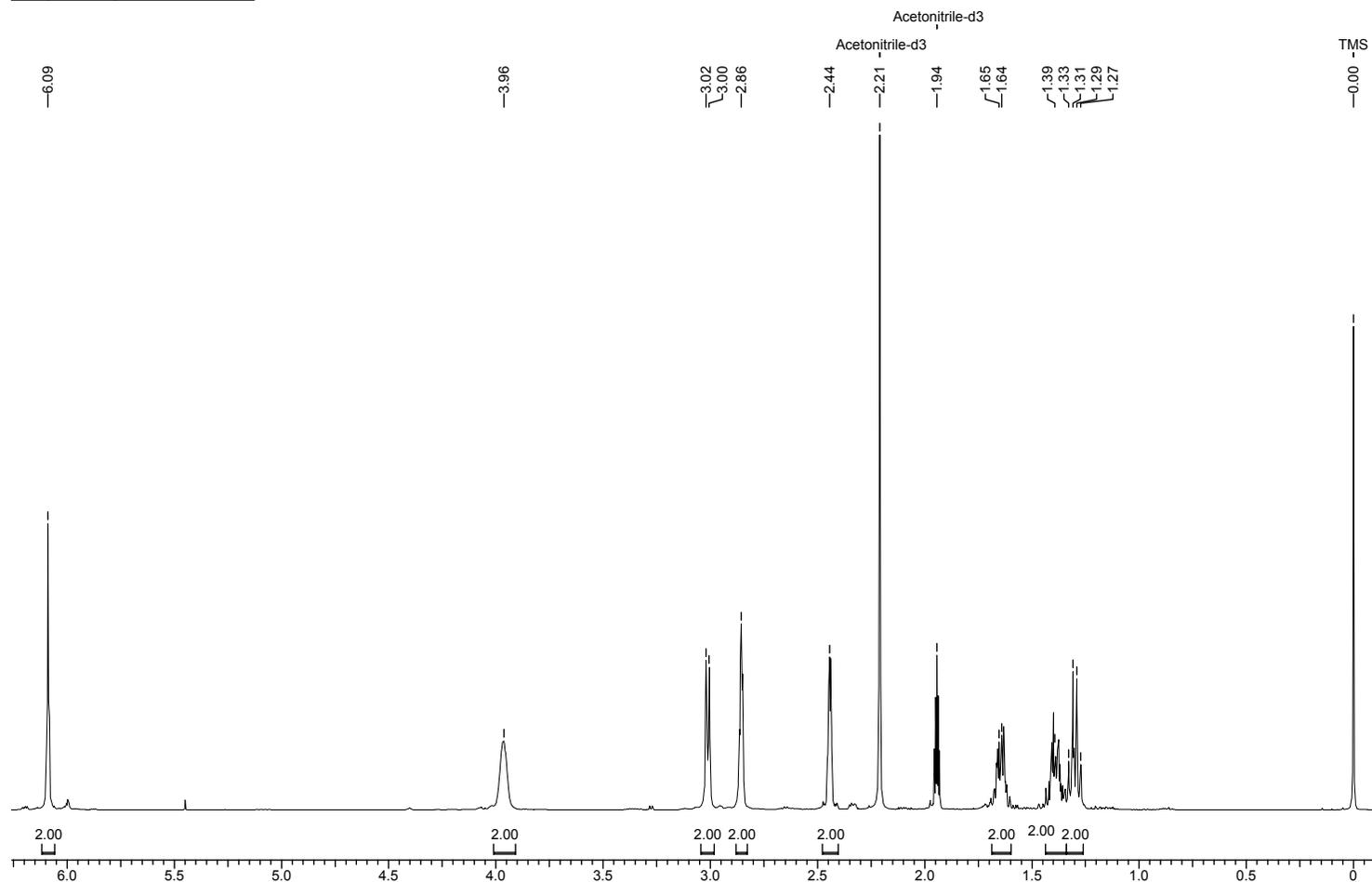
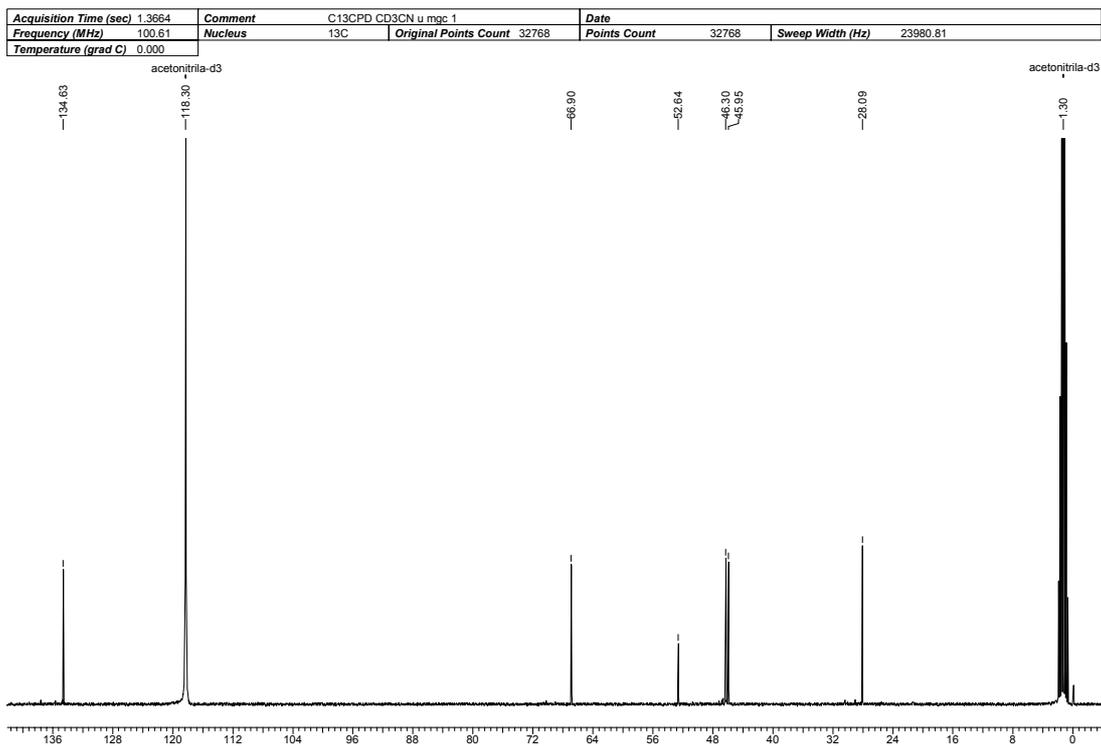
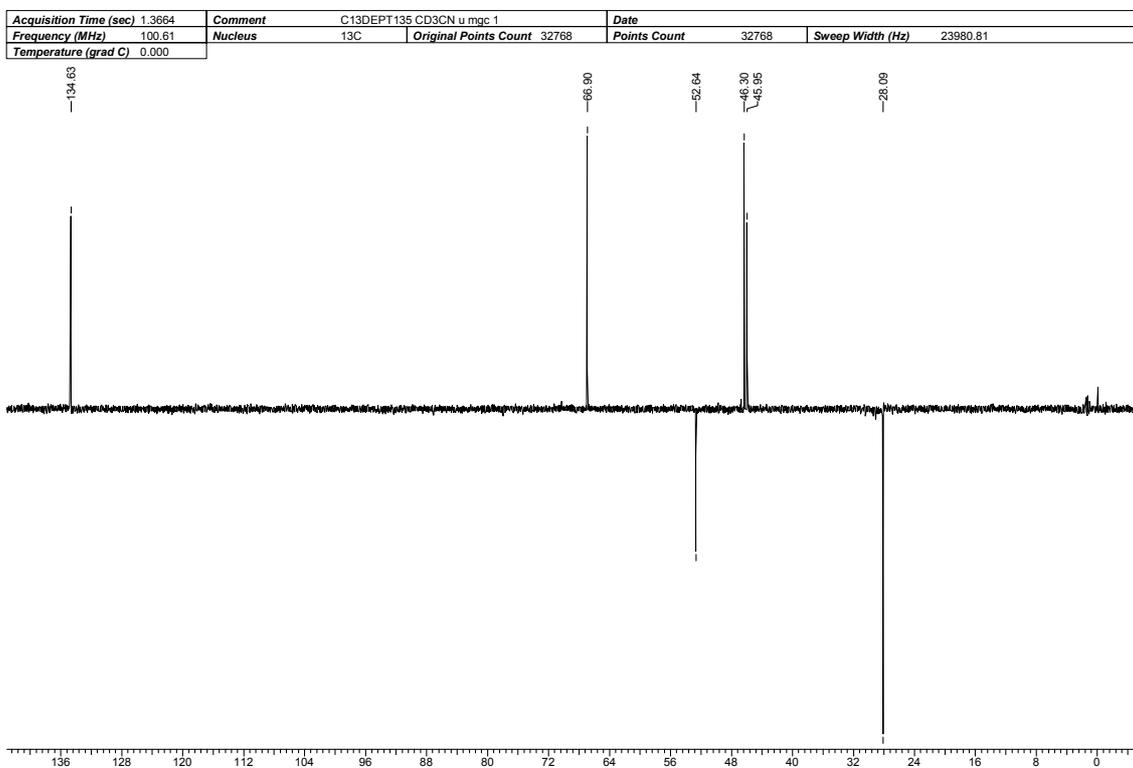


Figura 63: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto 149.

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$



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

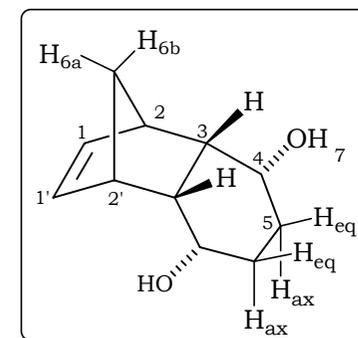


*Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **149**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 64: Espectros de RMN- ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) do composto **149**.

Tabela 32: Dados Espectroscópicos do Composto 149.

C	δC	δH	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	134,6	6,09	2H	t	$J_{1/2} = 1,7; J_{1/6b} = 1,2$
2	46,0	2,83-2,88	2H	m	-
3	46,3	2,42-2,46	2H	m	-
4	66,9	3,90-4,01	2H	m	-
5	28,1	(H _{5eq}) 1,60-1,68	2H	m	-
		(H _{5ax}) 1,35-1,44	2H	m	-
6	52,6	(H _{6a}) 1,32	1H	dt	$J_{6a/6b} = 7,8; J_{6a/2} = J_{6a/2'} = 1,7$
		(H _{6b}) 1,28	1H	dl	$J_{6b/6a} = 7,8; J_{6b/1} = 1,2; J_{6b/1'} = 1,2$
		*H ₇ 3,01	2OH	d	$J_{7/4} = 5,8$



*confirmado pela adição de D₂O na amostra em um segundo experimento de RMN de ¹H.

Composto 150

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 47	Date	
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	¹ H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

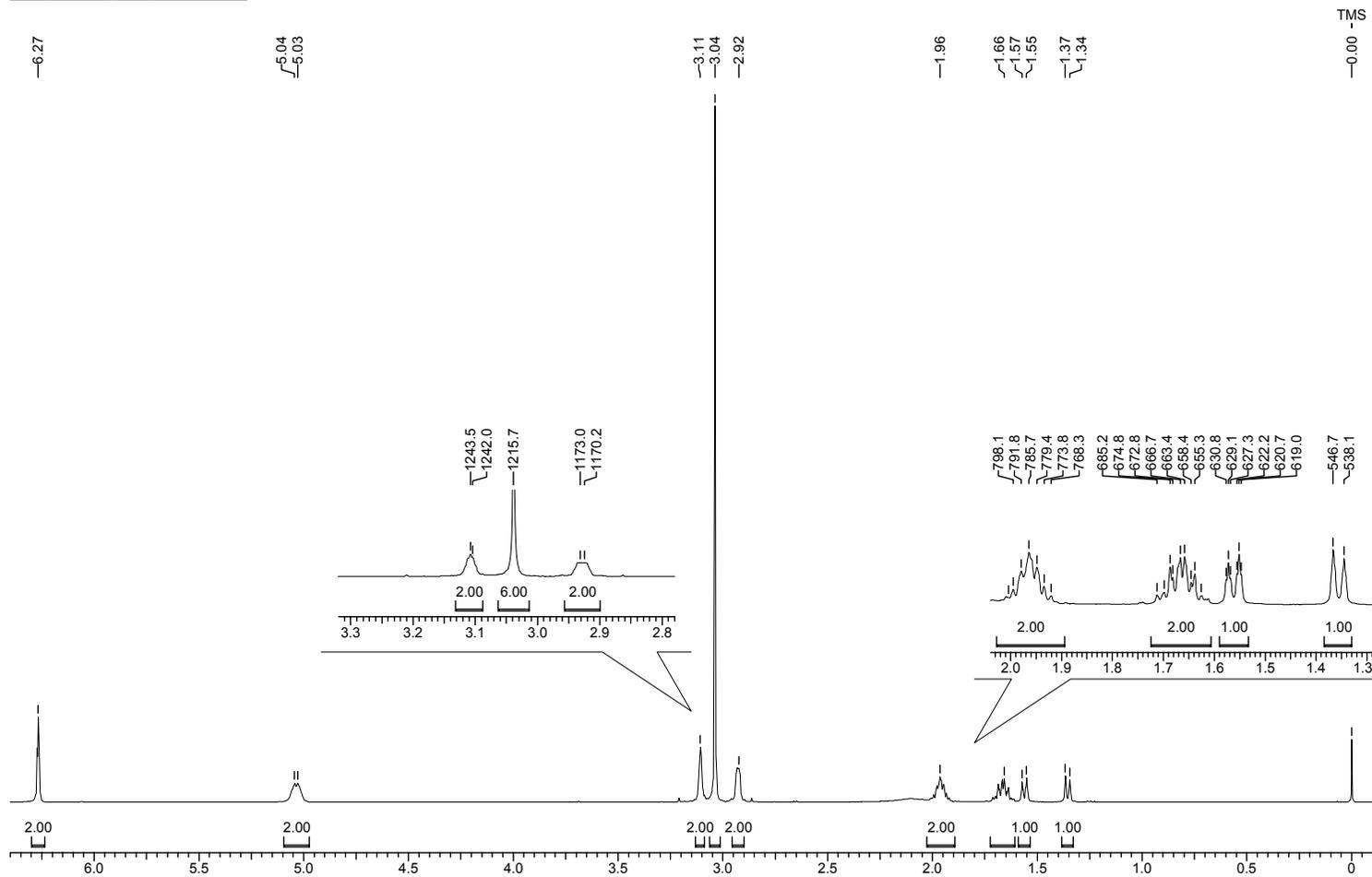
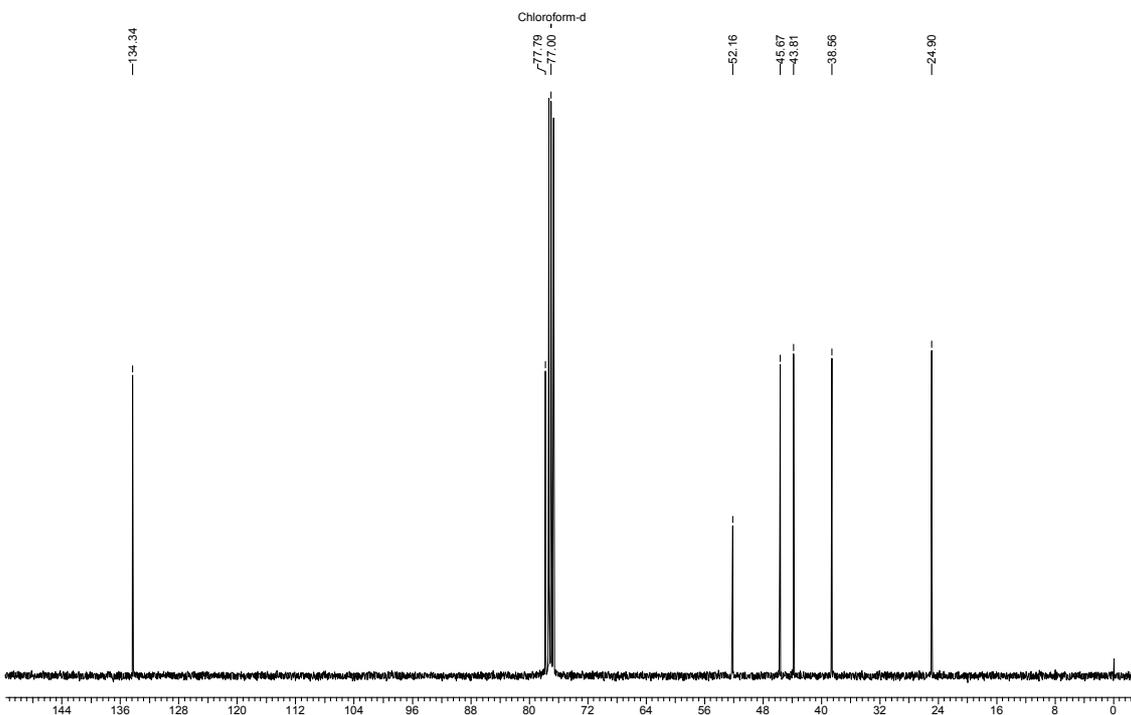


Figura 65: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 150.

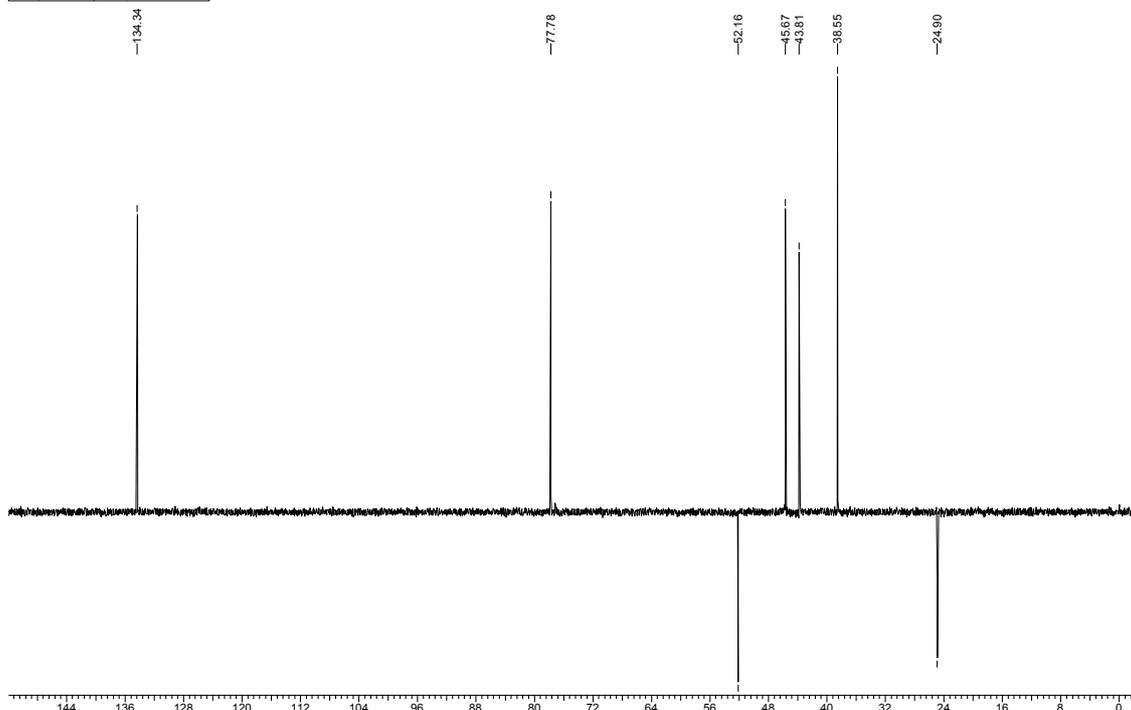
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 47	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 47	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

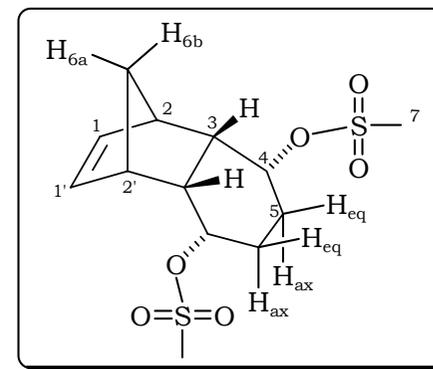


*Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 150. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 66: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 150.

Tabela 33: Dados espectroscópicos do composto 150.

C	δC	δH	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	134,3	6,26	2H	dd	$J_{1/2} = 1,9; J_{1/6b} = 1,4$
2	45,7	3,09–3,13	2H	m	-
3	43,8	2,90–2,95	2H	m	-
4	77,8	4,97–5,10	2H	m	-
5	24,9	(H_{5eq}) 1,90–2,02	2H	m	-
		(H_{5ax}) 1,61–1,72	2H	m	-
6	52,2	(H_{6a}) 1,56	1H	dt	$J_{6a/6b} = 8,5; J_{6a/2} = J_{6a/2'} = 1,8$
		(H_{6b}) 1,36	1H	dt	$J_{6b/6a} = 8,5; J_{6b/1} = 1,4; J_{6b/1'} = 1,4$
7	38,6	3,04	6H	s	-



Composto 155

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 u mgc 21		Date		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Sweep Width (Hz)	8278.15		

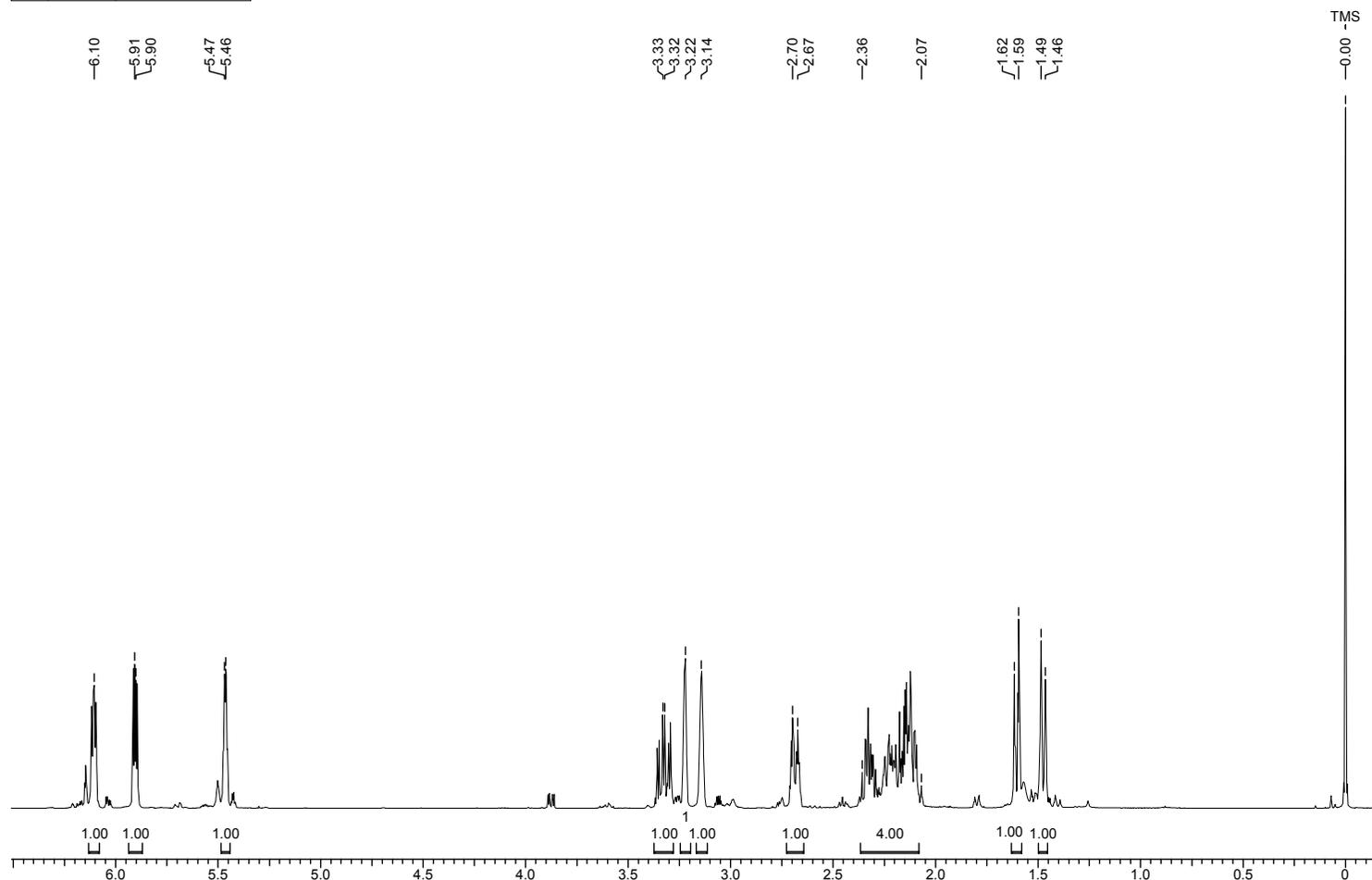
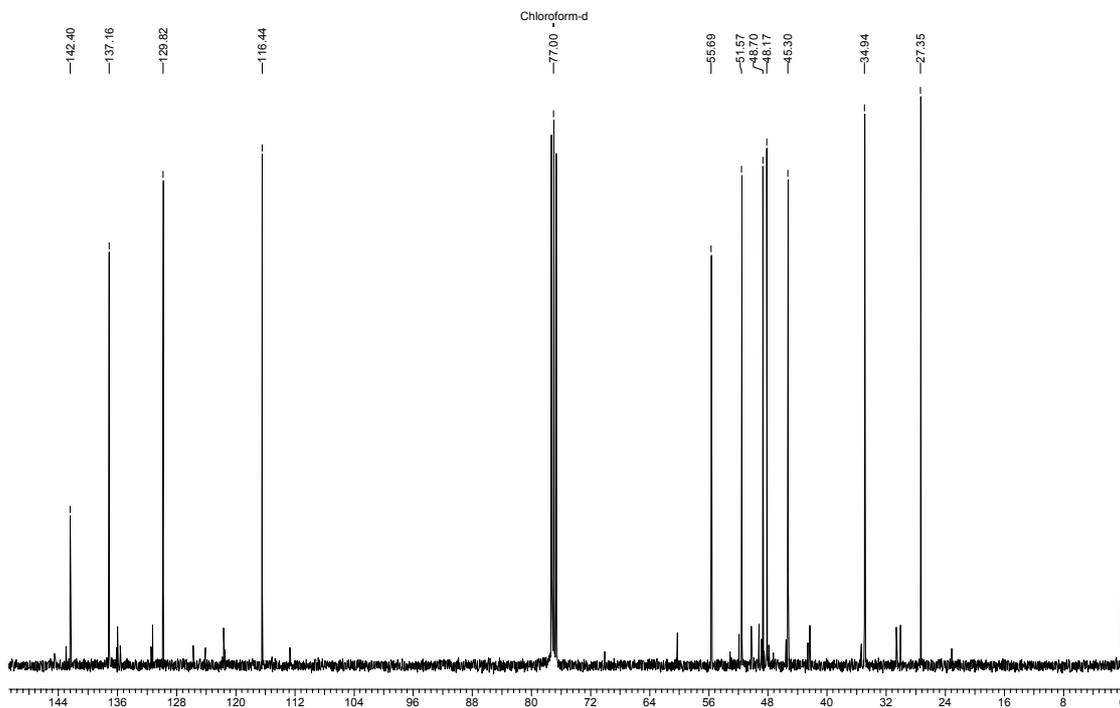


Figura 67: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 155.

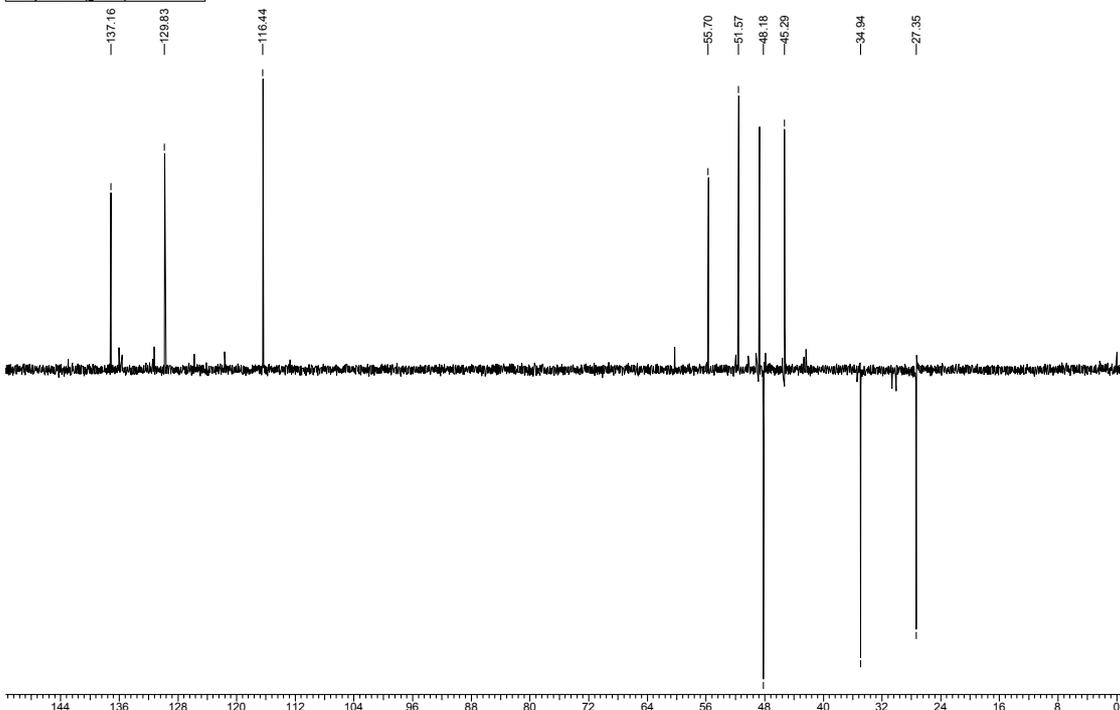
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 u mgc 3	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 u mgc 3	Date	
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

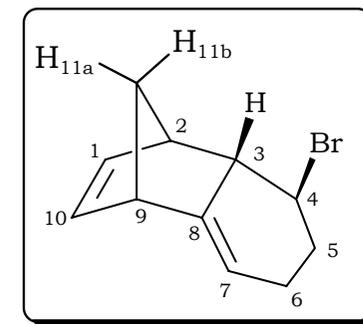


*Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 155. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 68: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 155

Tabela 34: Dados Espectroscópicos do Composto 155.

C	δC	δH	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1*	129,8	6,11	1H	dd	$J_{1/10} = 5,6; J_{1/2} = 3,3$
2*	48,7	3,22	1H	sl	-
3*	45,3	2,69	1H	dl	$J_{3/4} = 10,5$
4	55,7	3,32	1H	ddd	$J_{4/5ax} = 11,3; J_{4/3} = 10,5; J_{4/5eq} = 4,0$
5	34,9	2,06-2,36	2H	m	
6	27,4	2,06-2,36	2H	m	
7	116,4	5,46	1H	dd	$J_{7/5ax} = 5,3; J_{7/5eq} = 2,7$
8	142,4				
9	51,6	3,14	1H	sl	
10*	137,2	5,90	1H	dd	$J_{10/1} = 5,6; J_{10/9} = 3,1$
11	48,2	(H _{11a}) 1,60 H _{11b}) 1,47	1H 1H	dt dl	$J_{11a/11b} = 8,5; J_{11a/2} = J_{11a/9} = 1,8$ $J_{11b/11a} = 8,5$



* podem estar trocados

Composto 162

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 u mgc 22						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

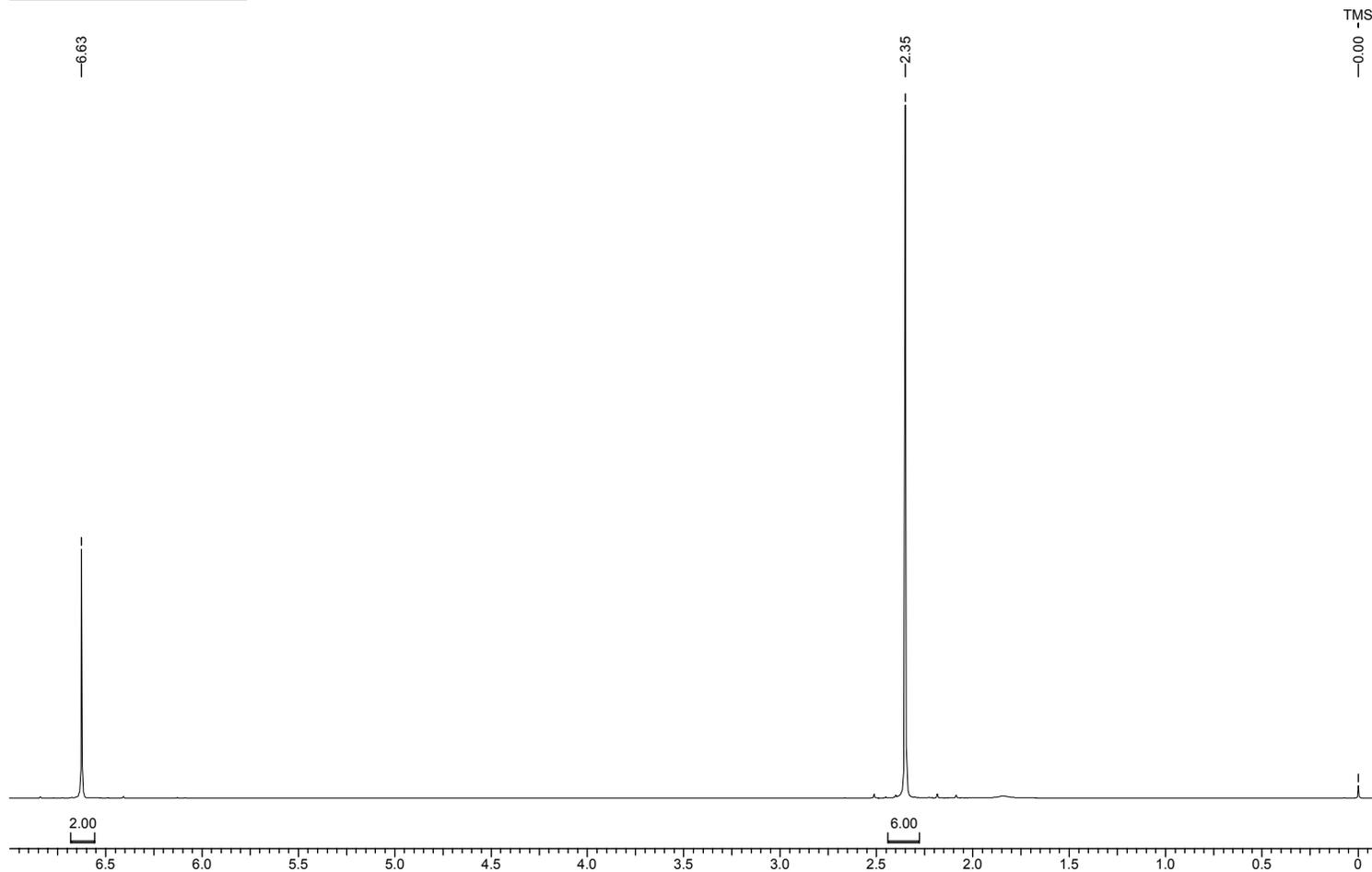
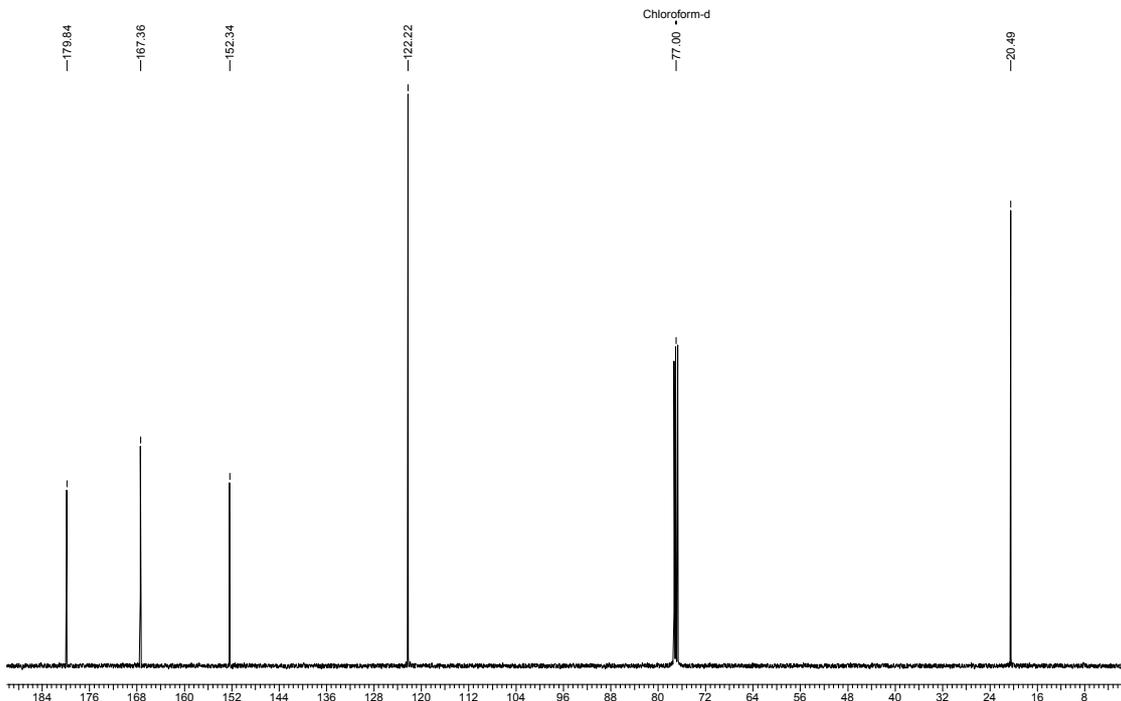


Figura 69: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 162.

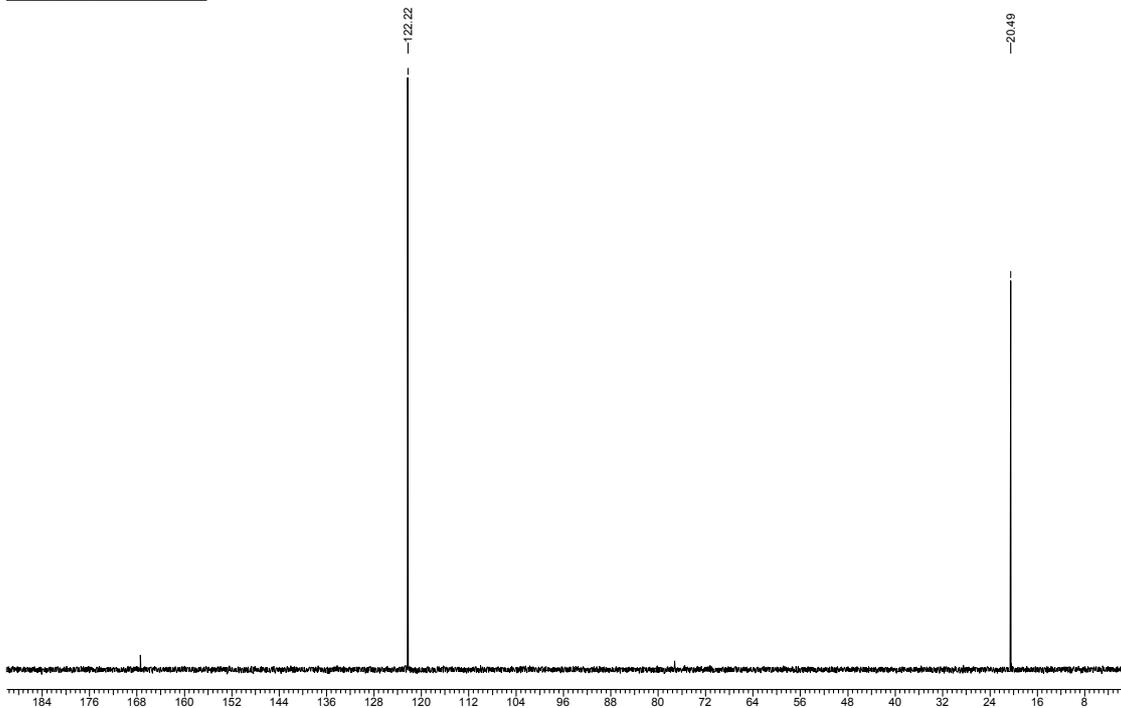
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 22		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 22		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

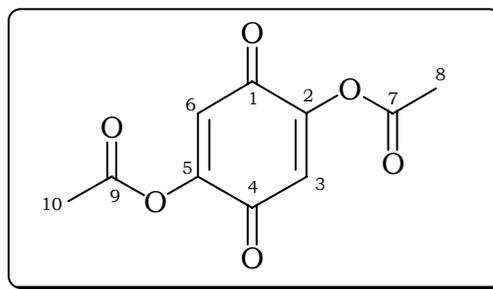


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 162 \uparrow (CH, CH_3), \downarrow .(CH_2)

Figura 70: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 162

Tabela 35: Dados Espectroscópicos do Composto 162.

C	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	$\delta\text{H}(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade
1 e 4	179,8	-	-	-
2 e 5	152,3	-	-	-
3 e 6	122,2	6,63	2H	s
7 e 9	167,4			
8 e 10	21,10	2,35	6H	s



Composto 163

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 34		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

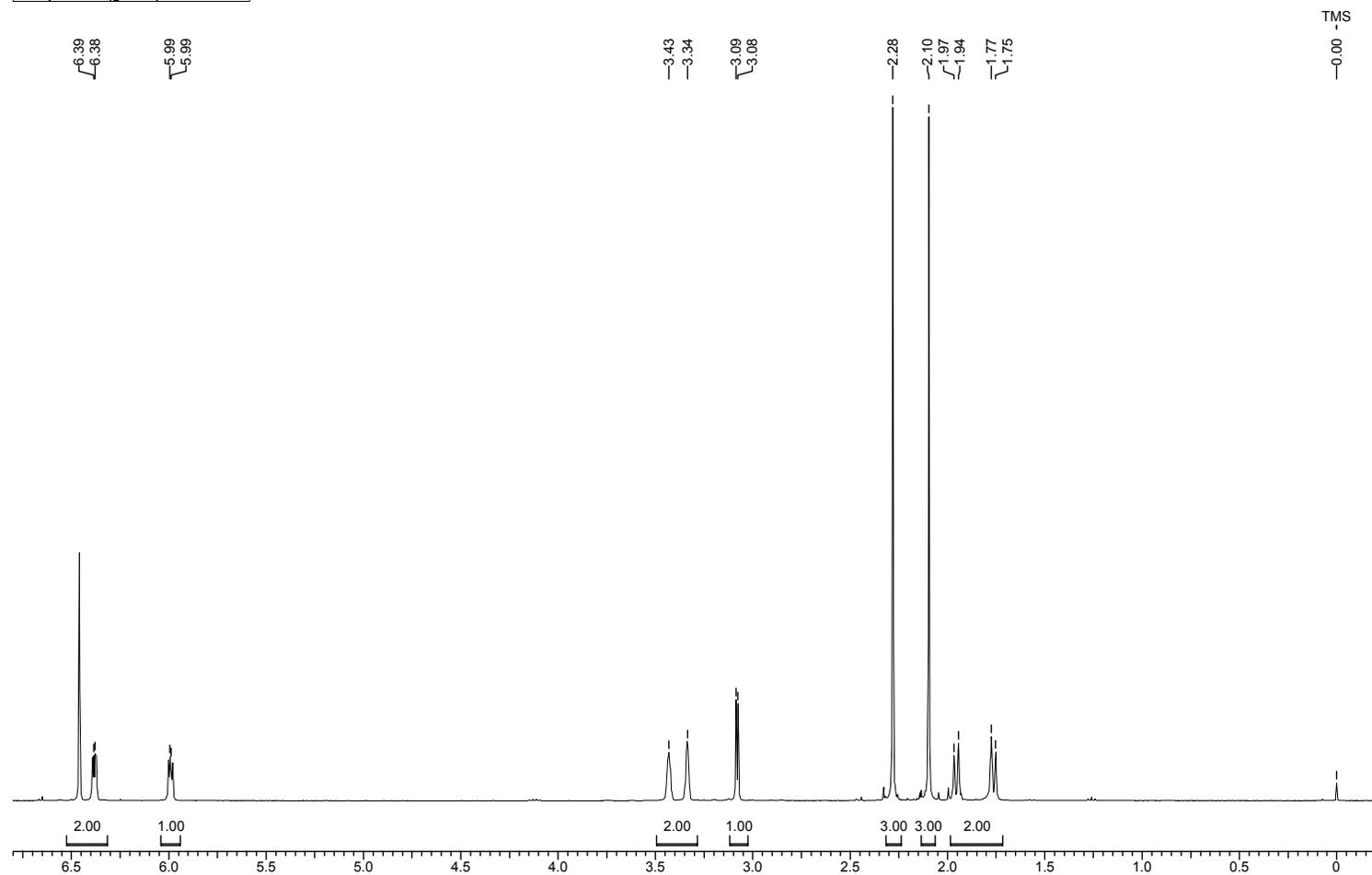
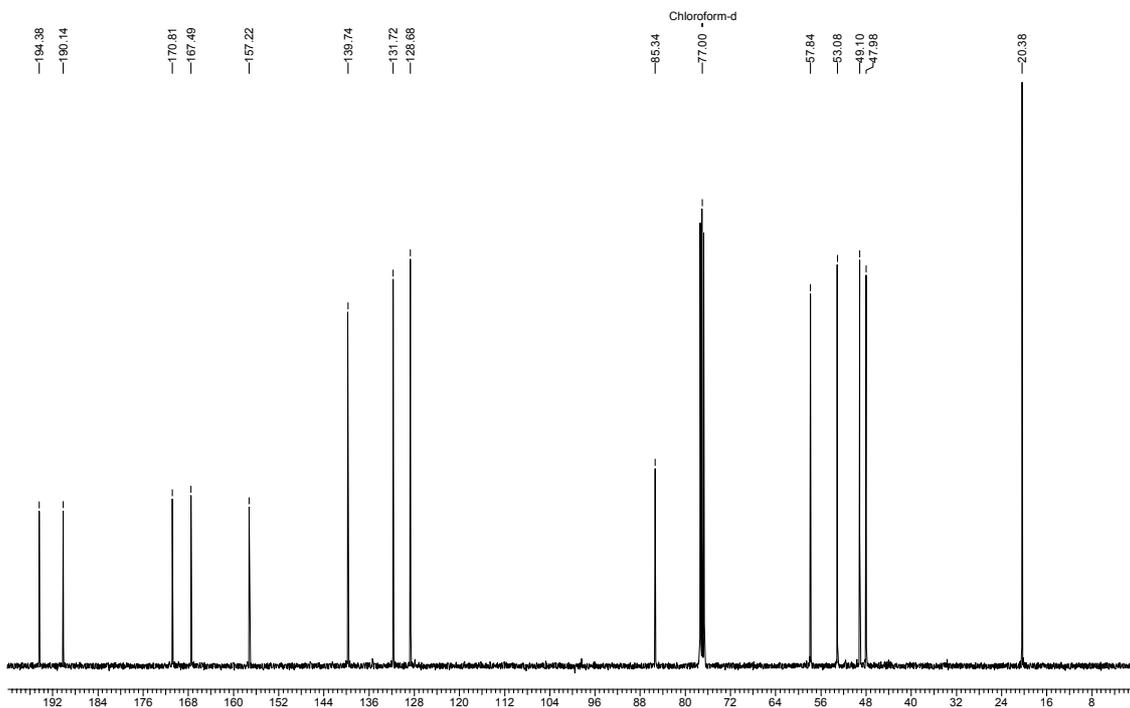


Figura 71: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 163.

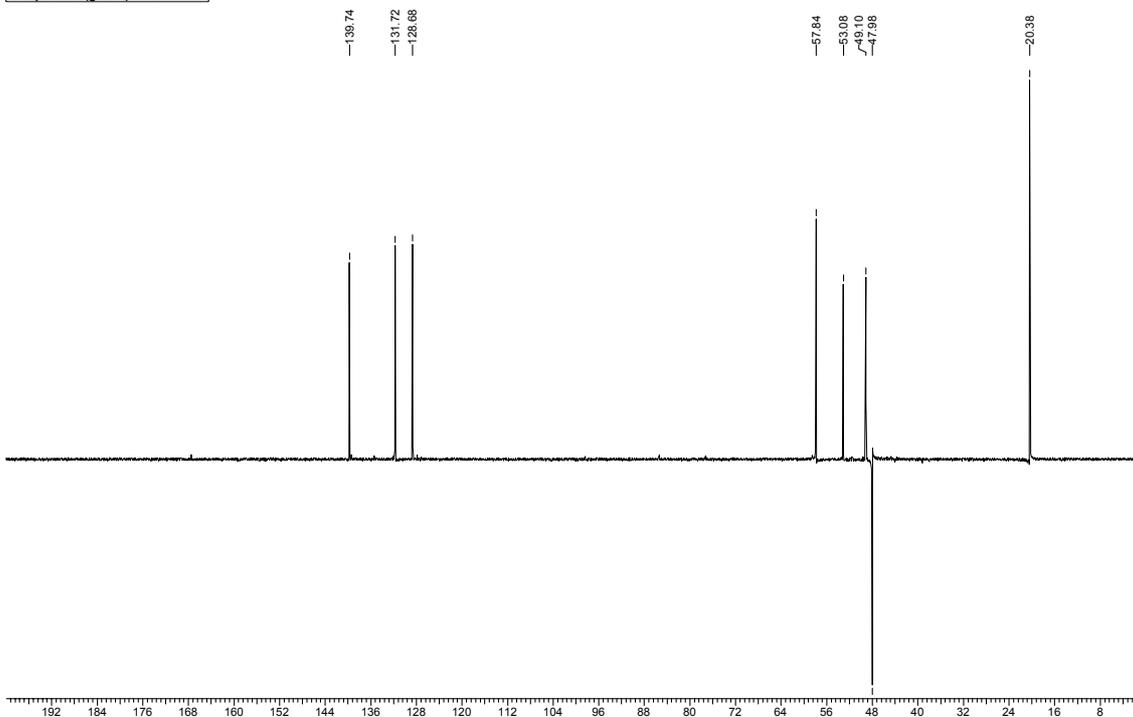
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mqc 34		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mqc 34		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto **163** ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

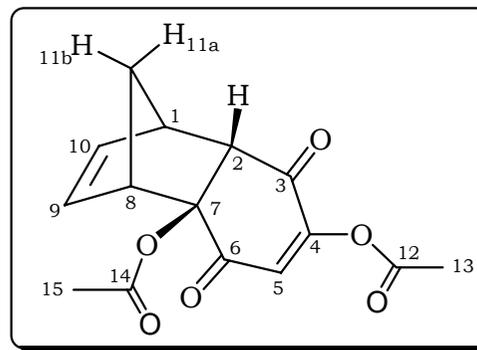
Figura 72: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto **163**.

Tabela 36: Dados Espectroscópicos do Composto 163.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	49,1	3,43	1H	ddtd	$J_{1,2} = 4,0; J_{1,10} = 2,9; J_{1,11a} = 1,5; J_{1,11b} = 1,5; J_{1,9} = 0,9$	$H_{11a}; H_{11b}; H_{10}; H_9; H_2$	$H_2; H_8; H_9, H_{10}; H_{11a}; H_{11b}$	C_1
2	57,8	3,08	1H	d	$J_{2,1} = 4,0$	H_1	$H_8; H_{11a}; H_{11b}$	C_2
3	190,1						$H_5; H_2$	C_3
4	157,2						$H_5; H_2$	C_4
5	128,7	6,46	1H	s				C_5
6	194,4						$H_5; H_2$	C_6
7	85,3						$H_5; H_1; H_2; H_8; H_{11a}; H_{11b}$	C_7
8	53,1	3,34	1H	dtd	$J_{8,9} = 3,0; J_{8,11a} = 1,5; J_{8,11b} = 1,5; J_{8,10} = 0,8$	$H_{11a}; H_{11b}; H_{10}, H_9$	$H_1; H_9; H_{10}; H_{11a}; H_{11b}$	C_8
9	131,7	5,99	1H	ddt	$J_{9,10} = 5,6; J_{9,8} = 3,0; J_{9,1} = 0,9; J_{9,11a} = 0,9$	$H_1; H_8; H_{10}; H_{11a}$	$H_1; H_8; H_{10}; H_{11a}; H_{11b}$	C_9
10	139,7	6,38	1H	ddt	$J_{10,9} = 5,6; J_{10,1} = 2,9; J_{10,8} = 0,8; J_{10,11a} = 0,8$	$H_1; H_8; H_9, H_{11a}$	$H_2; H_8; H_9; H_{11a}; H_{11b}$	C_{10}
11	48,0	$(H_{11a}) 1,95$ $(H_{11b}) 1,76$	1H 1H	dtdd dt	$J_{11a,11b} = 9,1; J_{11a,1} = 1,5; J_{11a,8} = 1,5; J_{11a,9} = 0,9; J_{11a,10} = 0,8$ $J_{11b,11a} = 9,1; J_{11b,1} = 1,5; J_{11a,8} = 1,5$	$H_1; H_8; H_9, H_{10}; H_{11b}$ $H_1; H_8; H_{11a}$	Acoplamentos Encobertos	C_{11} C_{11}
12	167,5						$H_{13}; H_5$	
13	20,4	2,28	3H	s				C_{13}
14	170,8						H_{15}	
15	20,4	2,10	3H	s				C_{15}

Tabela 37: Experimentos de NOE-DIFF com o Composto 163.

Hidrogênios Irrradiados	Hidrogênios com efeito NOE
H ₁	H ₂ ; H ₁₀ ; H _{11a} ; H _{11b}
H ₂	H ₁ ; H _{11a}
H ₈	H ₉ ; H _{11a} ; H _{11b}
H ₉	H ₈ ; H ₁₀
H ₁₀	H ₁ ; H ₉
H _{11a}	H ₁ ; H ₂ ; H ₈ ; H _{11b}
H _{11b}	H ₁ ; H ₈ ; H ₉ ; H ₁₀ ; H _{11a}
H ₁₃	H ₅



Composto 164

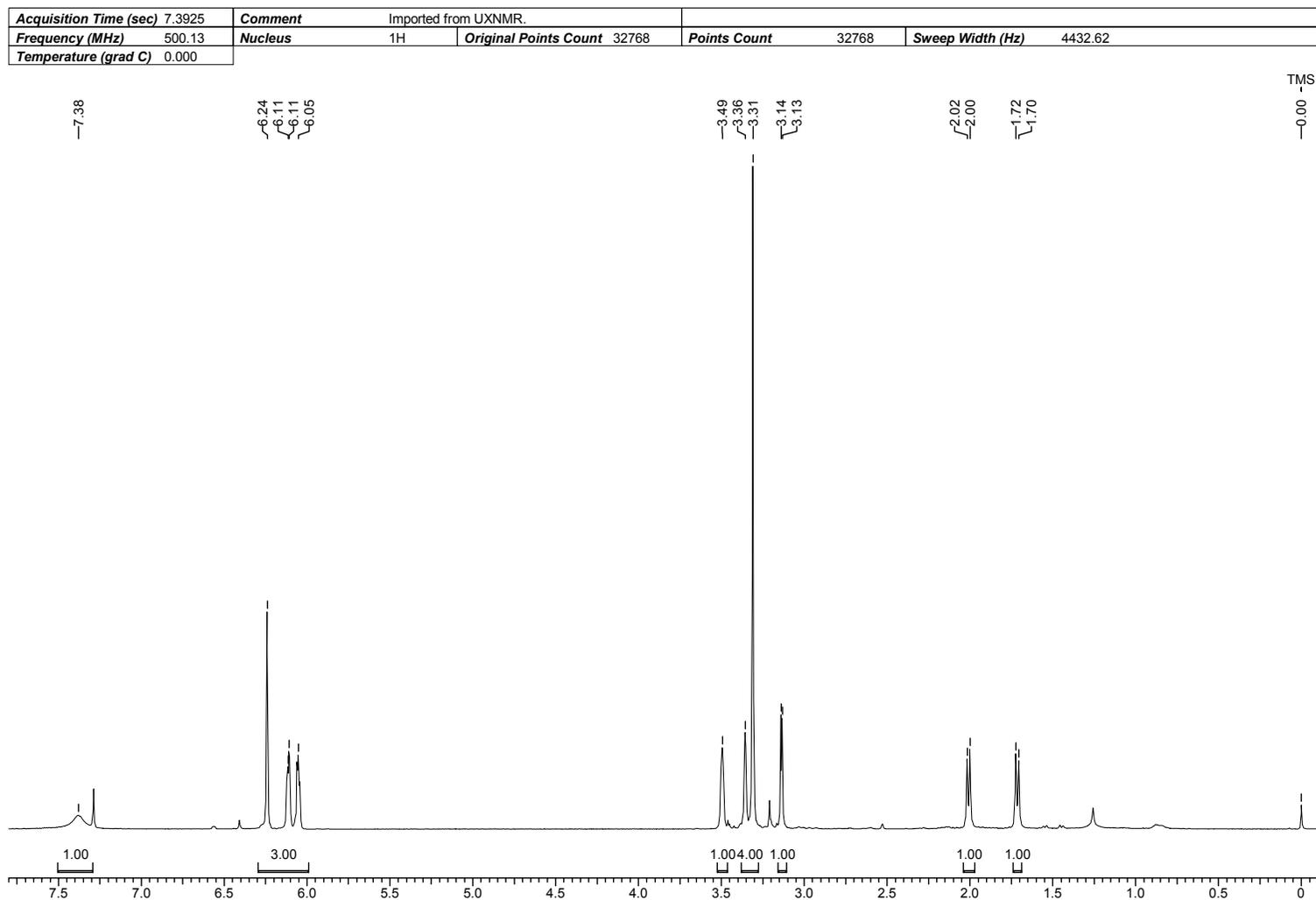
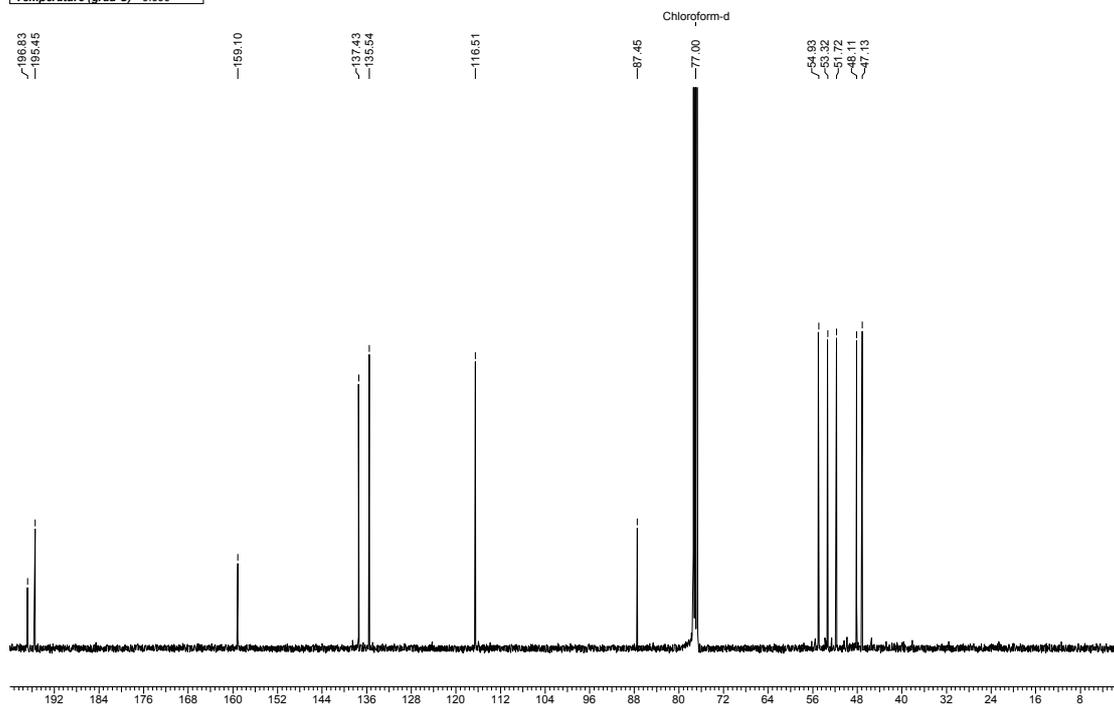


Figura 73: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 164.

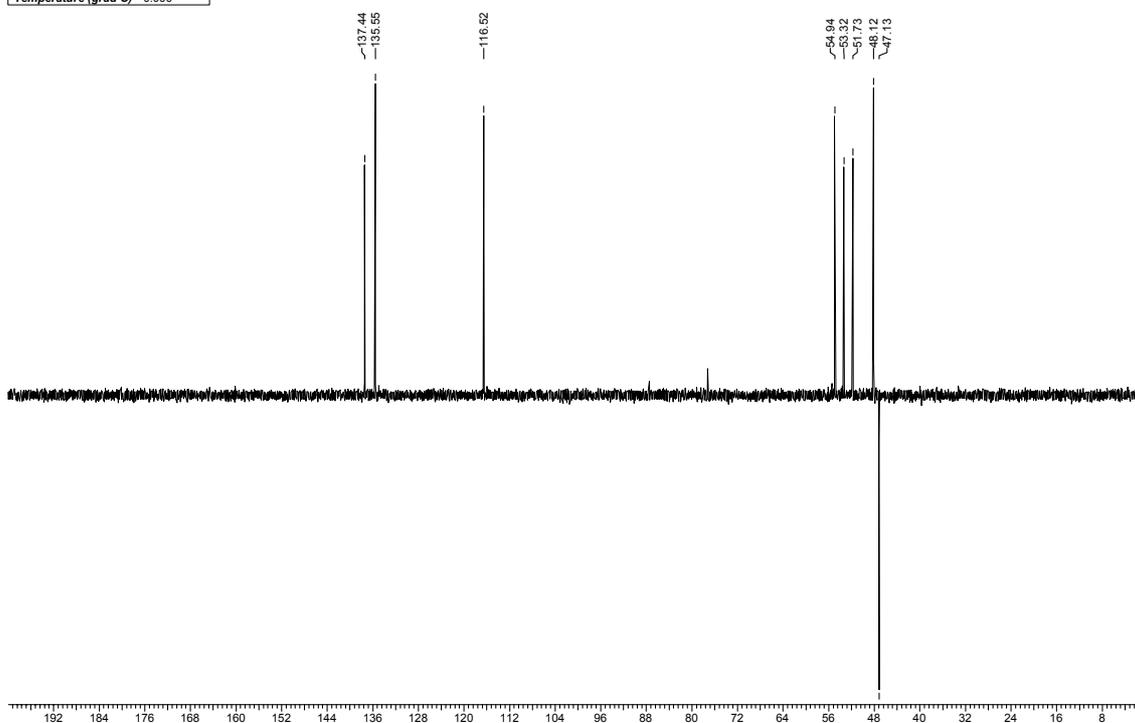
Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 9						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 9						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **164**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

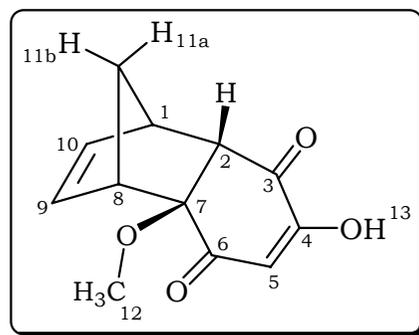
Figura 74: Espectros de RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **164**.

Tabela 38: Dados Espectroscópicos do Composto 164.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	48,1	3,50	1H	dddd	$J_{1,2} = 4,2; J_{1,10} = 2,8; J_{1,11a} = 1,5;$ $J_{1,11b} = 1,6; J_{1,9} = 0,8$	$H_{11a}; H_{11b};$ $H_{10}, H_9; H_2$	$H_2; H_8; H_9, H_{10};$ $H_{11a}; H_{11b}$	C_1
2	54,9	3,13	1H	d	$J_{2,1} = 4,2$	H_1	$H_8; H_{11a}; H_{11b}$	C_2
3	195,4						$H_5; H_2$	
4	159,1						$H_5; H_2$	
5	116,5	6,24	1H	s				C_5
6	196,8						$H_5; H_2$	
7	87,4						$H_5; H_2; H_8; H_{11b};$ H_{12}	
8	51,7	3,35	1H	dddd	$J_{8,9} = 3,1; J_{8,11a} = 1,5; J_{8,11b} = 1,6;$ $J_{8,10} = 0,8$	$H_{11a}; H_{11b};$ H_{10}, H_9	$H_1; H_2; H_9; H_{10};$ $H_{11a}; H_{11b}$	C_8
9	135,5	6,05	1H	dddd	$J_{9,10} = 5,8; J_{9,8} = 3,1; J_{9,1} = 0,8;$ $J_{9,11a} = 0,6$	$H_1; H_8; H_{10};$ H_{11a}	$H_1; H_8; H_{10}; H_{11a};$ H_{11b}	C_9
10	137,4	6,11	1H	dddd	$J_{10,9} = 5,8; J_{10,1} = 2,8; J_{10,8} = 0,8;$ $J_{10,11a} = 0,6$	$H_1; H_8; H_9,$ H_{11a}	$H_1; H_2; H_8; H_9;$ $H_{11a}; H_{11b}$	C_{10}
11	47,1	$(H_{11a}) 2,01$	1H	dt	$J_{11a,11b} = 9,0; J_{11a,1} = 1,5; J_{11a,8} = 1,5;$ $J_{11a,9} = 0,6; J_{11a,10} = 0,6$	$H_1; H_8; H_9,$ $H_{10}; H_{11b}$	Não aparece acoplamentos	C_{11}
		$(H_{11b}) 1,72$	1H	dt	$J_{11b,11a} = 9,0; J_{11b,1} = 1,6; J_{11a,8} = 1,6$	$H_1; H_8; H_{11a}$		C_{11}
12	53,3	3,31	3H	s				C_{12}
		$(OH) 7,38$	1H	sl				

Tabela 39: Experimentos de NOE-DIFF com o Composto 164.

Hidrogênios Irradiados	Hidrogênios com efeito NOE
H ₂	H ₁ ; H _{11a} ; H ₁₂
H ₅	Não apresenta
H ₁₂	H ₂ ; H _{11a}
H _{11a}	H ₁ ; H ₂ ; H ₈ ; H _{11b} ; H ₁₂
H _{11b}	H ₁ ; H ₈ ; H ₉ ; H ₁₀ ; H _{11a}



Composto 165

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 u mgc 14						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

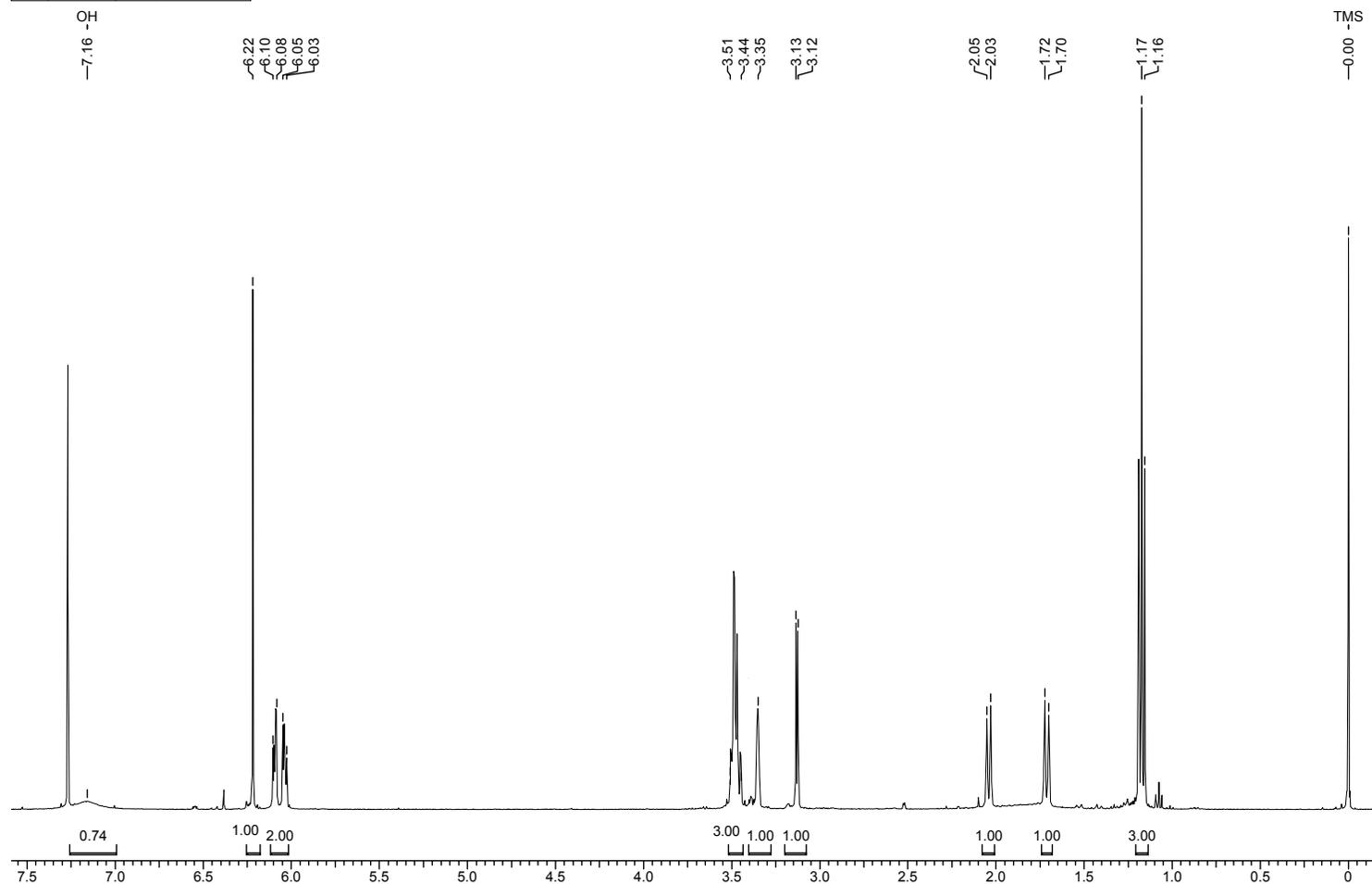
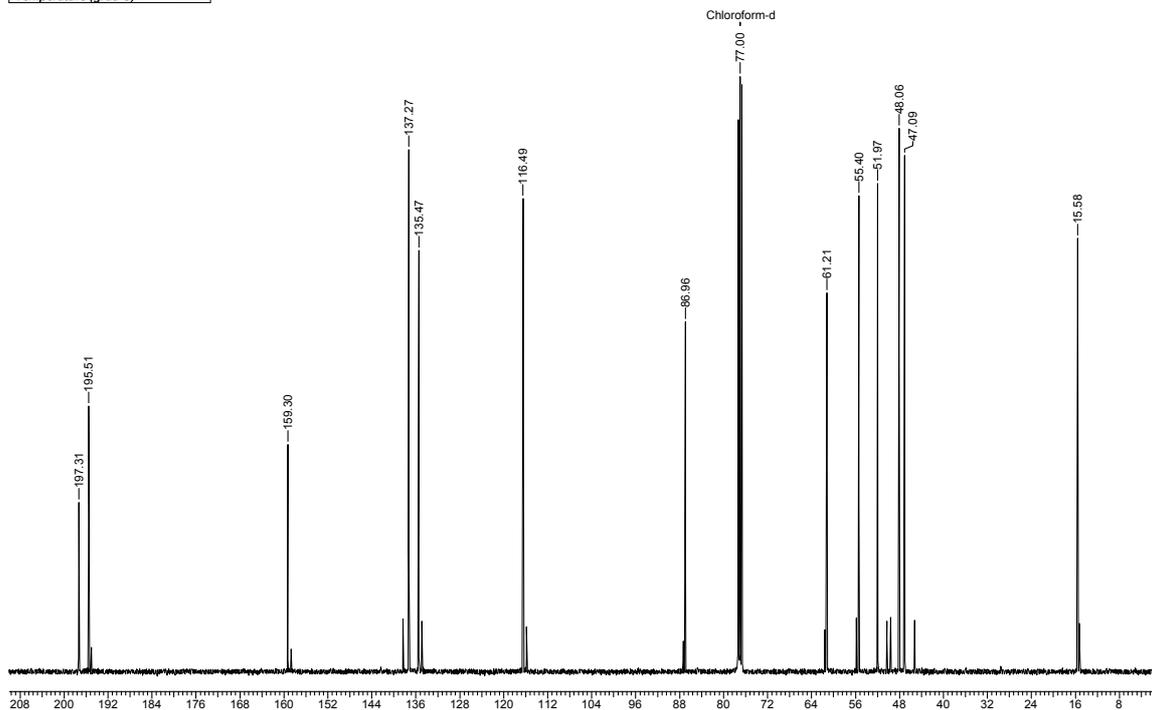


Figura 75: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 165.

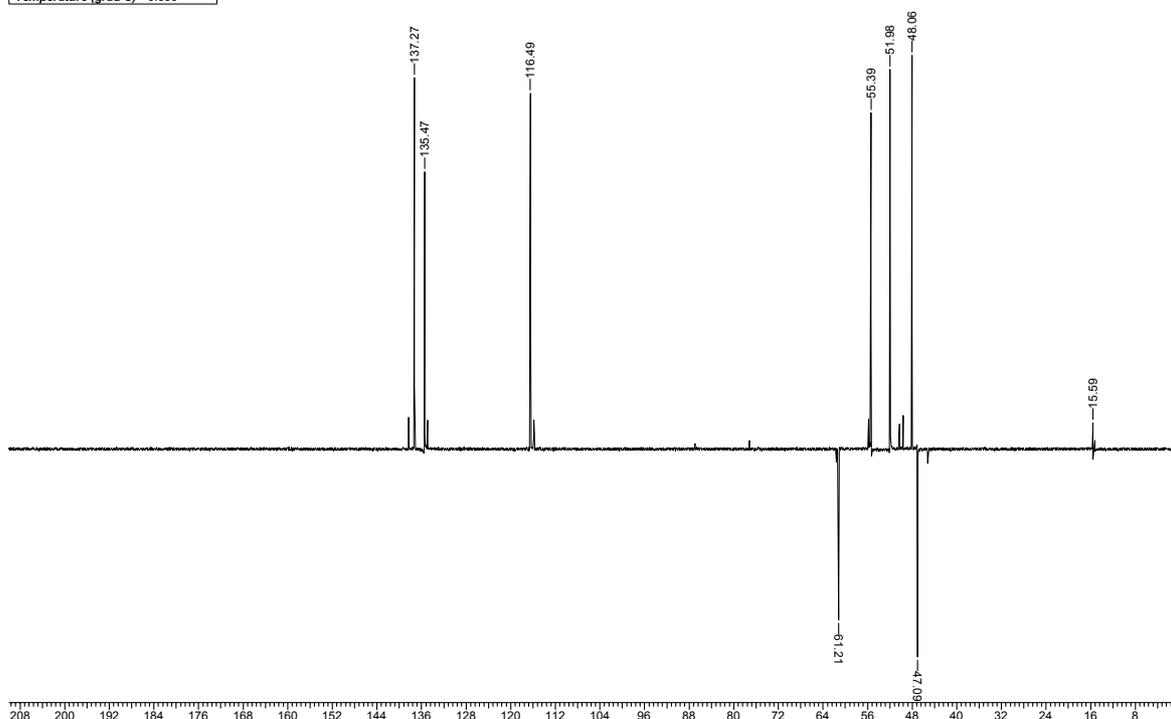
Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mpc 34		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mpc 34		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

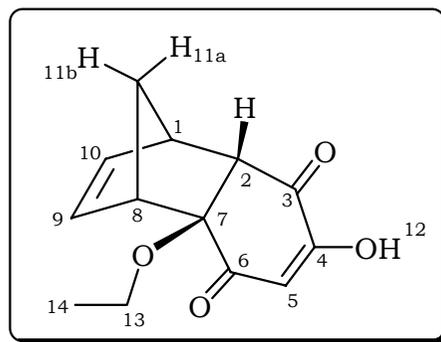


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl $_3$) DEPT-135 do composto **165**. \uparrow (CH, CH $_3$), \downarrow (CH $_2$)

Figura 76: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl $_3$) do composto **165**.

Tabela 40: Dados Espectroscópicos do Composto 165.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	48,1	3,43–3,52	1H	m	
2	55,4	3,11	1H	d	$J_{2,1} = 4,1$
3	195,5				
4	159,3				
5	116,5	6,22	1H	s	
6	197,3				
7	87,0				
8	52,0	3,35	1H	m	
9	135,5	6,04	1H	dd	$J_{9,10} = 5,6; J_{9,8} = 3,3$
10	137,3	6,09	1H	dd	$J_{10,9} = 5,6; J_{10,1} = 2,7$
11	47,1	(H _{11a}) 2,04 (H _{11b}) 1,71 (OH) 7,16	1H 1H 1H	dl dt sl	$J_{11a,11b} = 8,8$ $J_{11b,11a} = 8,8; J_{11b,1} = 1,5; J_{11b,8} = 1,5$
13	61,2	3,43–3,52	2H	m	
14	15,4	1,17	3H	t	$J_{14,13} = 7,10$



Composto 166

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 33		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

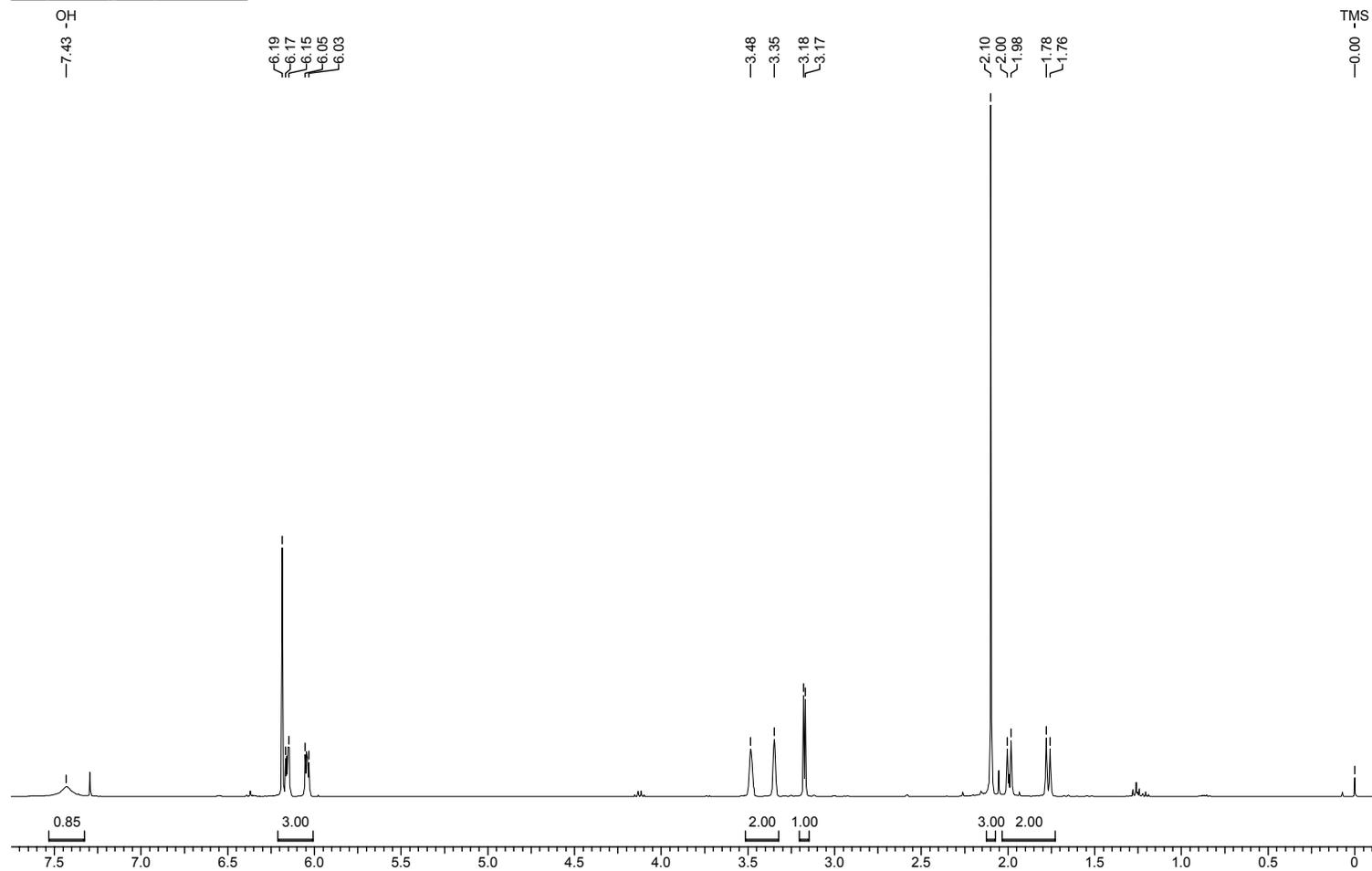
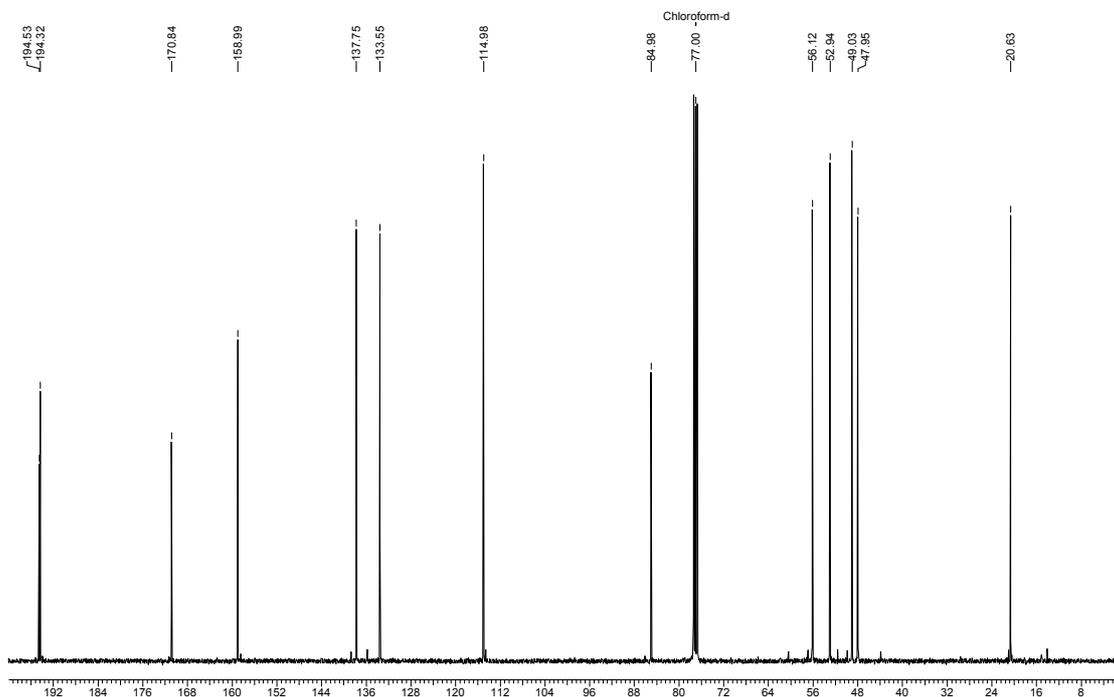


Figura 77: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 166.

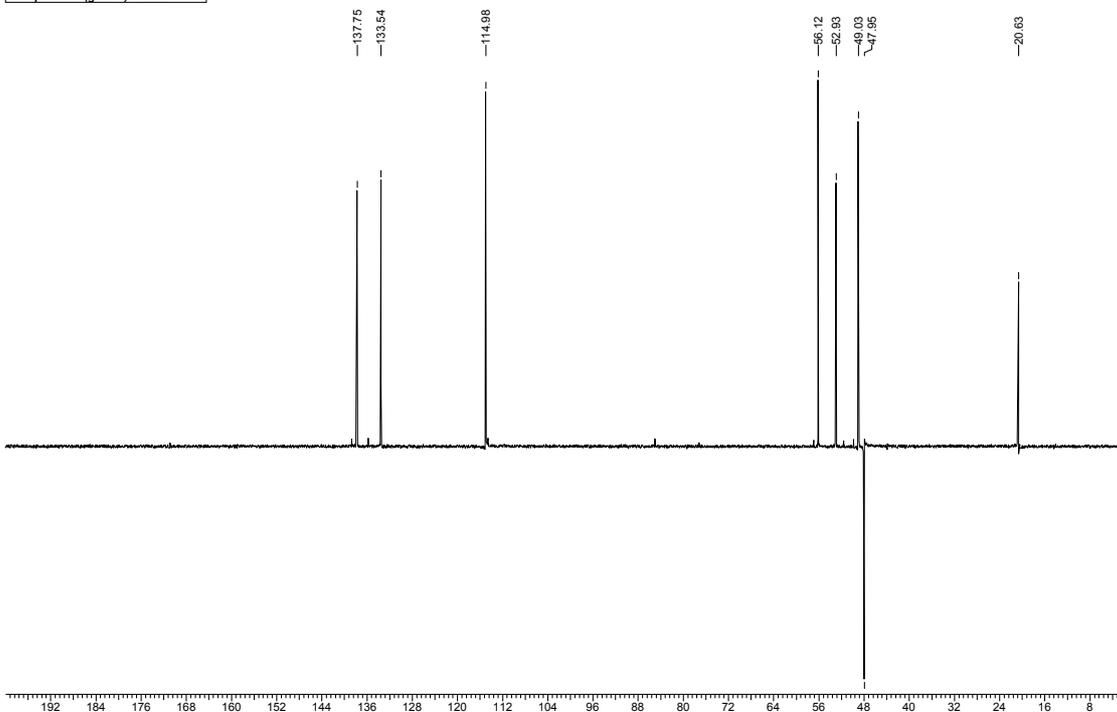
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 33		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 33		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

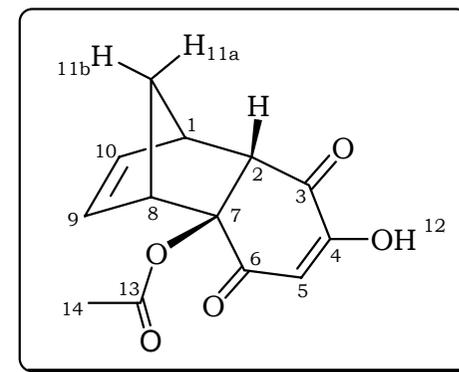


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **166**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH₂)

Figura 78: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **166**

Tabela 41: Dados Espectroscópicos do Composto 166.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	49,0	3,49	1H	m	
2	56,1	3,17	1H	d	$J_{2,1} = 4,3$
3	194,3*				
4	159,0				
5	115,0	6,19	1H	s	
6	194,5*				
7	85,0				
8	52,9	3,35	1H	m	
9	133,6	6,05	1H	dd	$J_{9,10} = 5,6; J_{9,8} = 3,0$
10	137,8	6,16	1H	dd	$J_{10,9} = 5,6; J_{10,1} = 2,7$
11	48,0	(H _{11a}) 2,00	1H	dl	$J_{11a,11b} = 9,3$
		(H _{11b}) 1,77	1H	dt	$J_{11b,11a} = 9,3; J_{11b,1} = 1,5; J_{11b,8} = 1,5$
		(OH) 7,43	1H	sl	
13	170,8				
14	20,6	2,10	3H	s	



* Os carbonos C₃ e C₆ podem estar trocados

Composto 139

Acquisition Time (sec)	7.1303	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4595.59

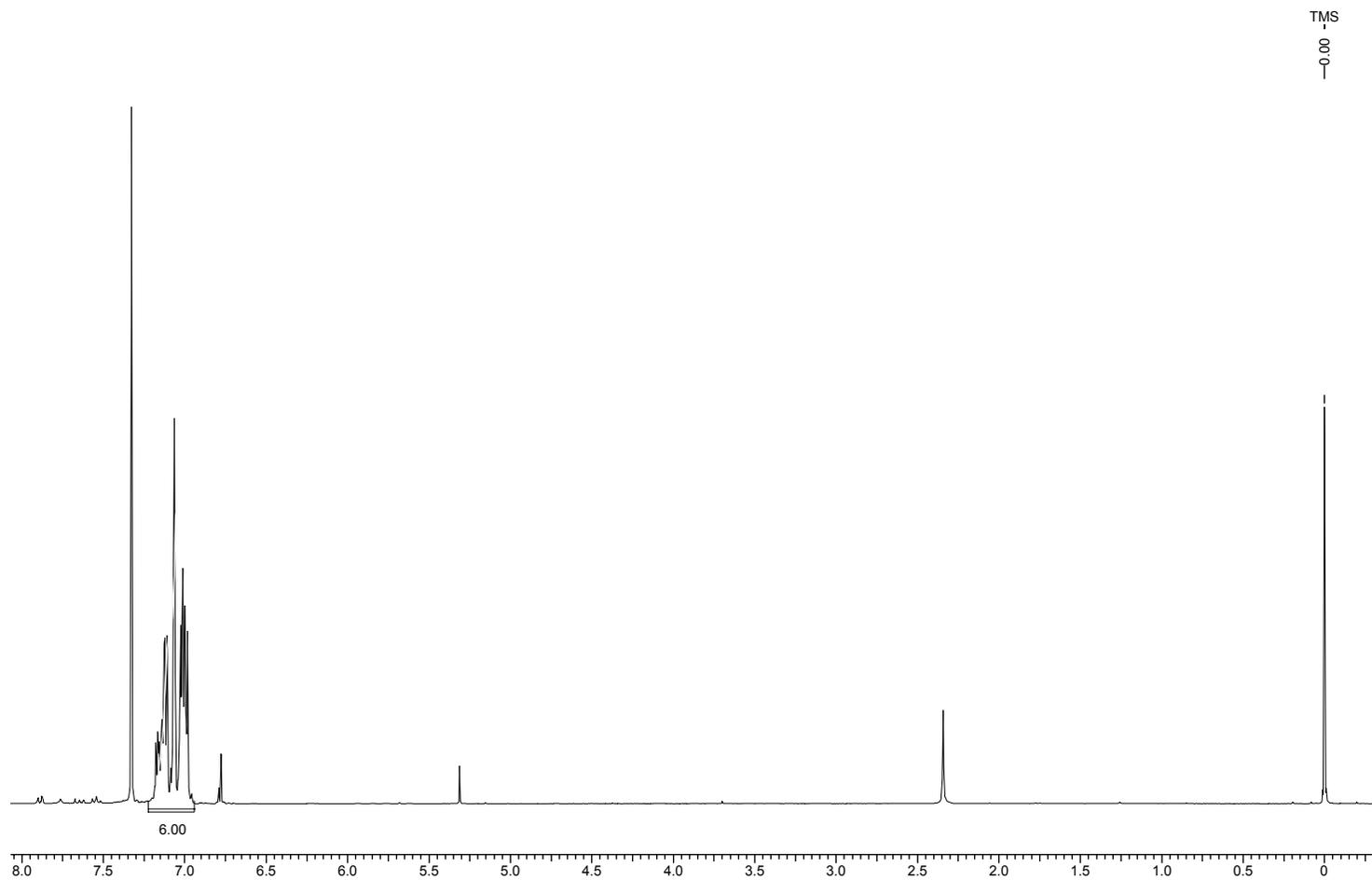
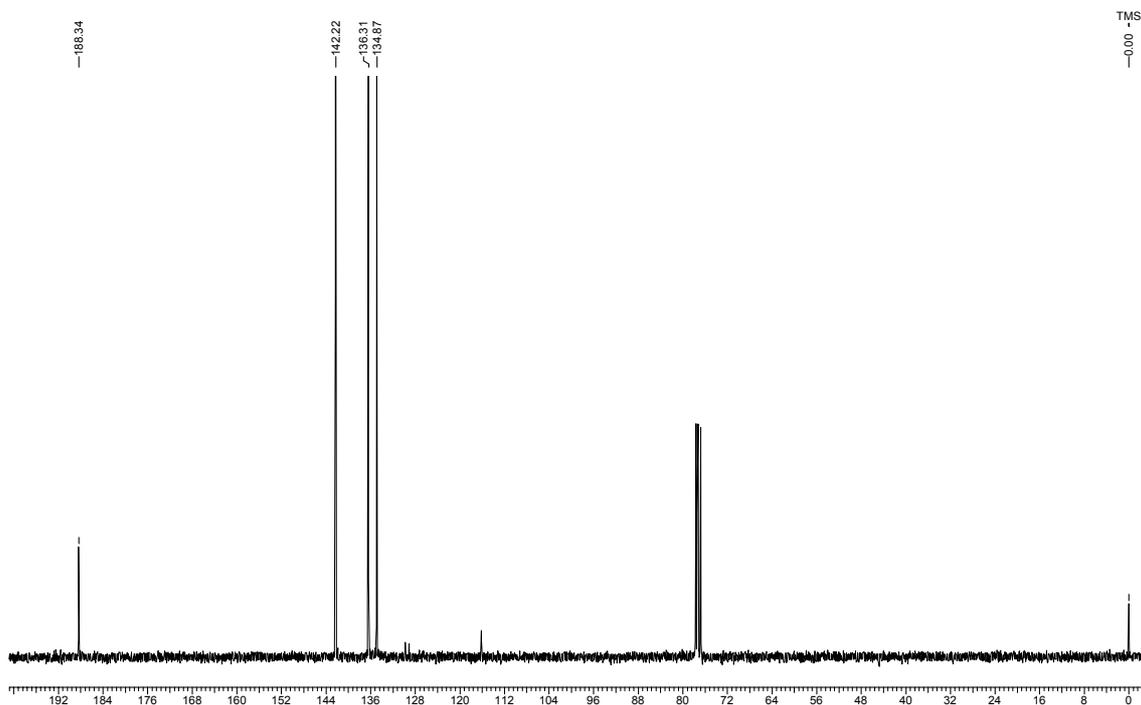


Figura 79: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 139.

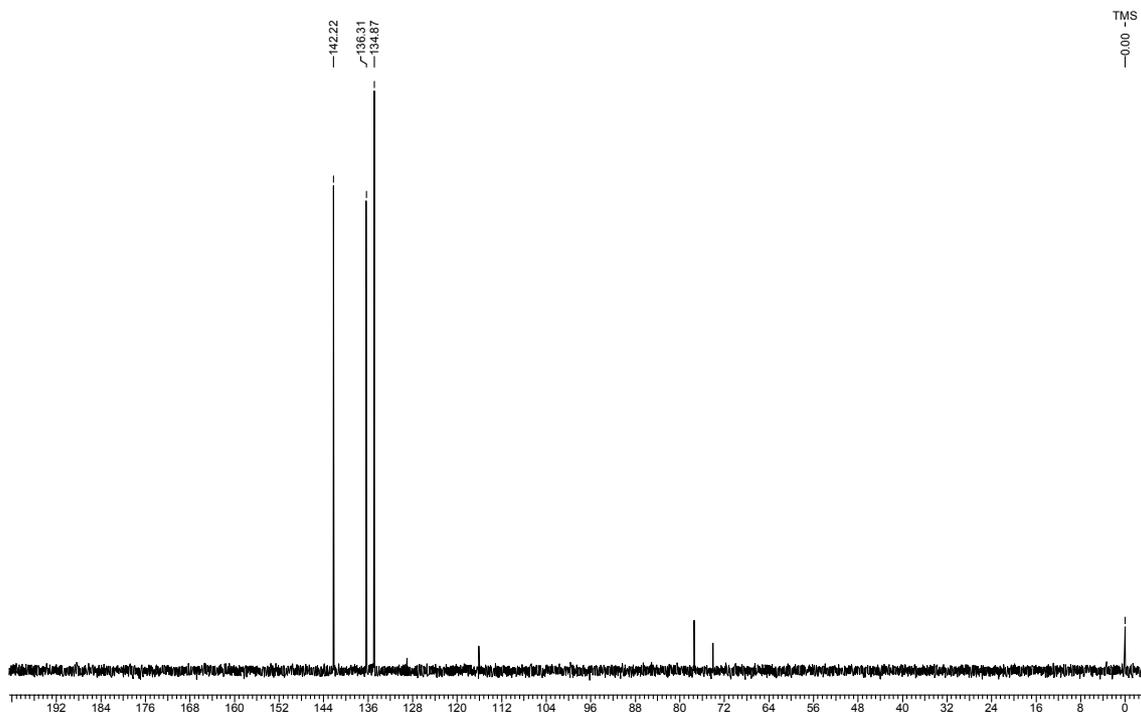
Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
				Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	18832.39



*Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135).**

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
				Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	17985.61

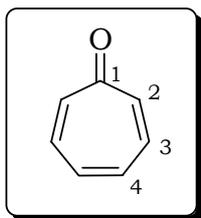


* Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 139 \uparrow (CH).

Figura 80: Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 139.

Tabela 42: Dados Espectroscópicos do Composto 139.

C	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	$\delta\text{H}(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade
1	188,3			
2	134,9	6,95-7,20	2H	m
3	142,2	6,95-7,20	2H	m
4	136,3	6,95-7,20	2H	m



Composto 140

Acquisition Time (sec) 5.1905	Comment Imported from UXNMR.
Frequency (MHz) 500.13	Nucleus 1H
Temperature (grad C) 0.000	Original Points Count 32768
	Points Count 32768
	Sweep Width (Hz) 6313.13

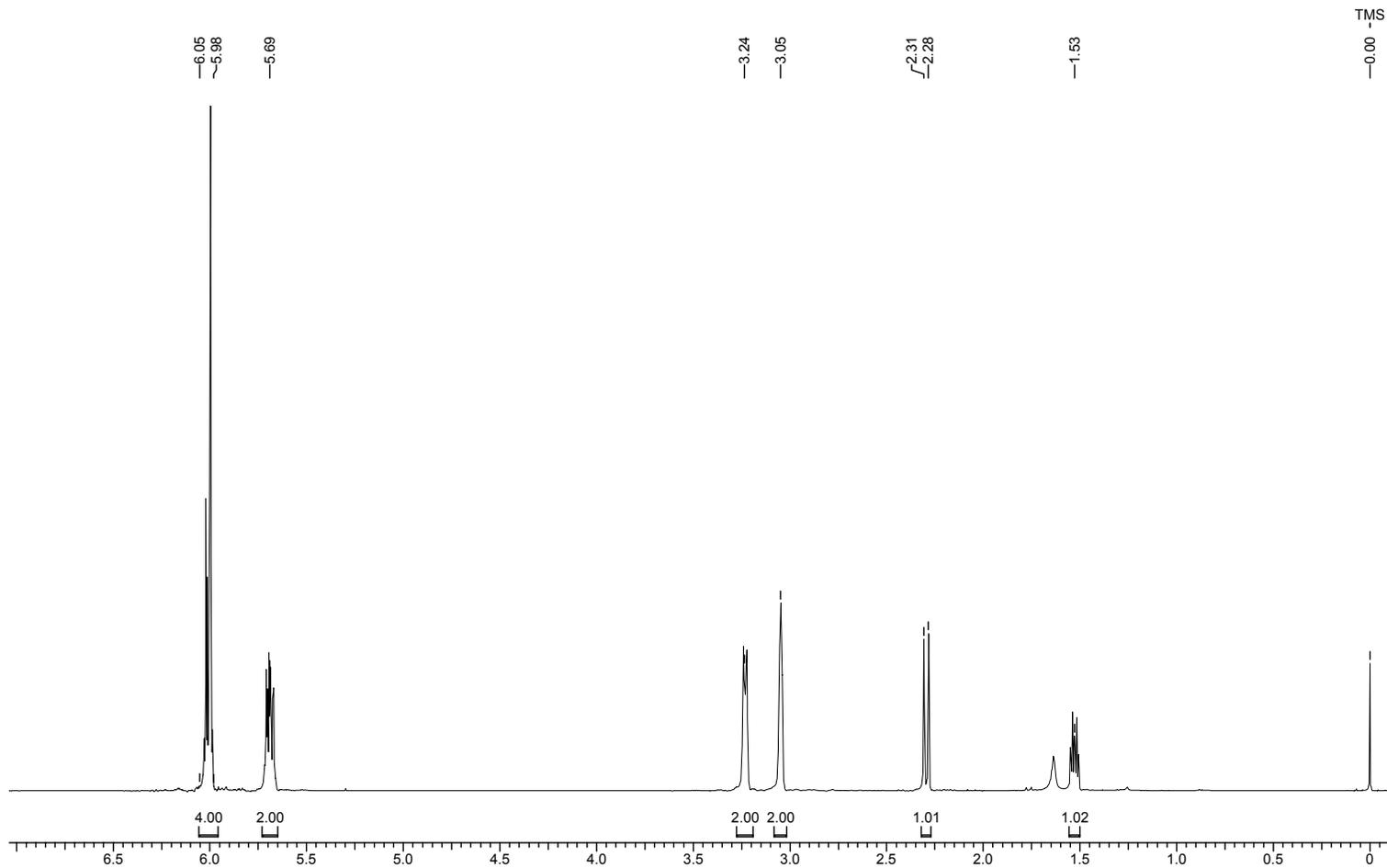
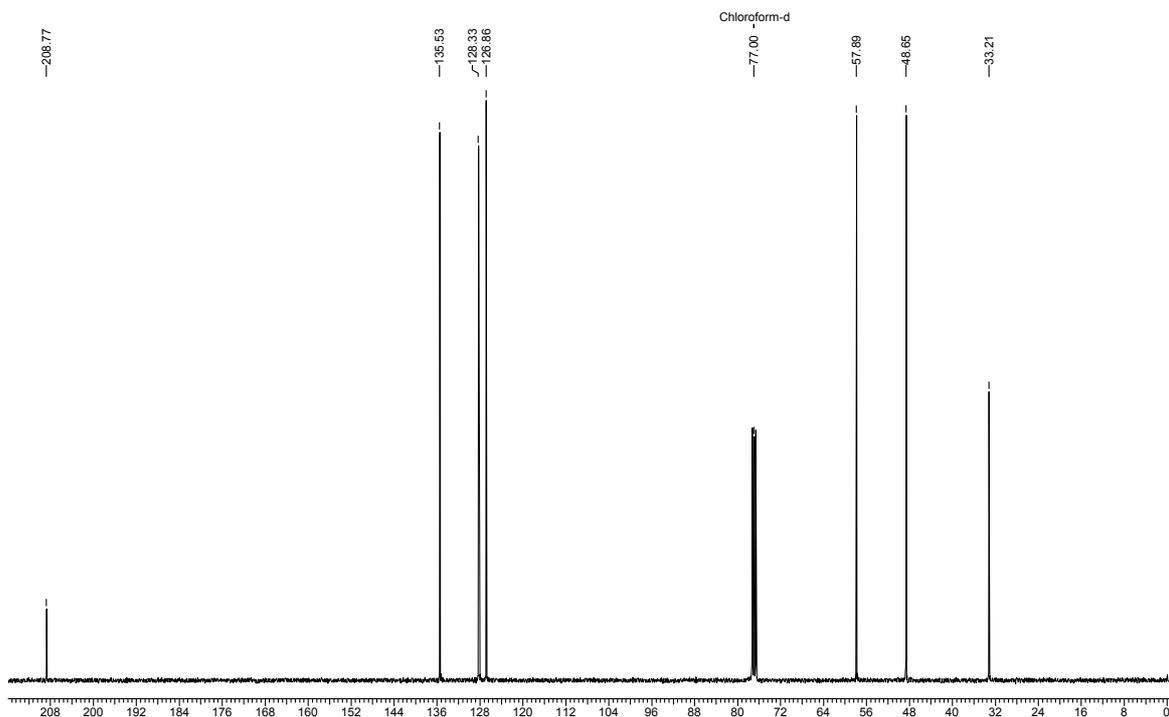


Figura 81: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 140

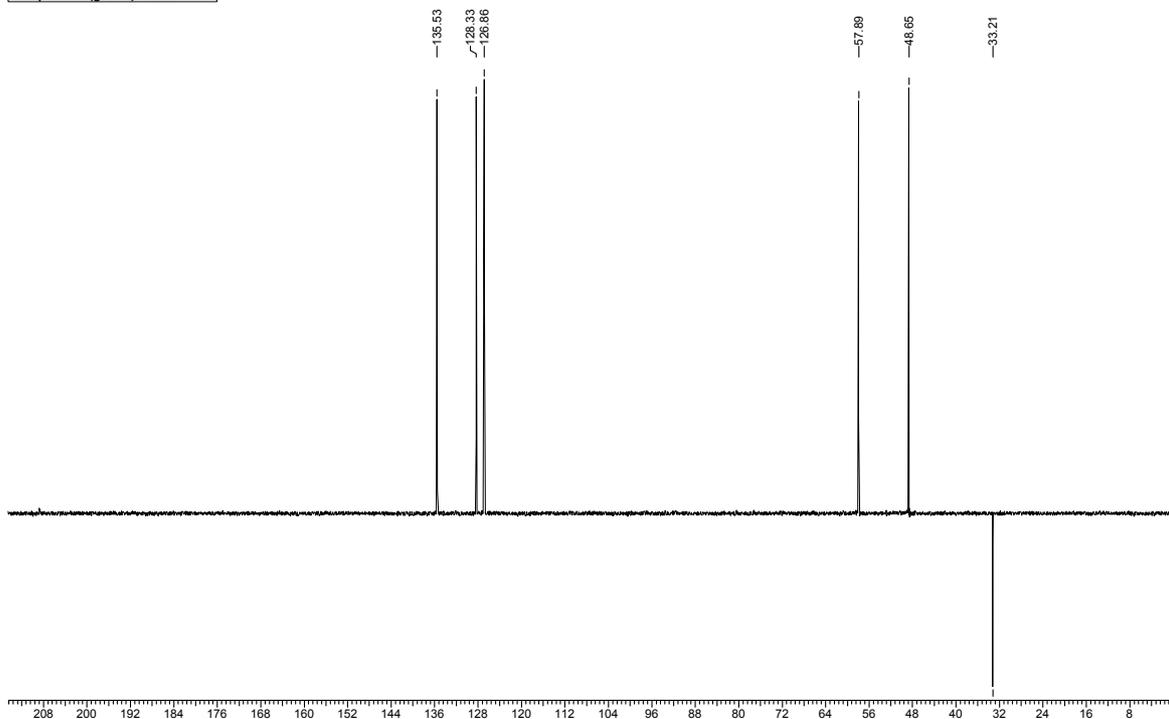
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 33						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 33						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								

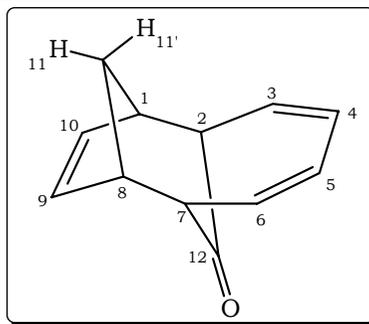


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto **140**. ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 82: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto **140**.

Tabela 43: Dados Espectroscópicos do Composto 140.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1 e 8	48,6	3,05	2H	dddd	(H ₁) - J _{1,11} = 4,9; J _{1,10} = 3,3; J _{1,2} = 2,2; J _{1,11'} = 0,9 (H ₈) - J _{8,11} = 4,9; J _{8,9} = 3,3; J _{8,7} = 2,2; J _{8,11'} = 0,9	H ₂ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'} H ₇ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₈
2 e 7	57,9	3,24	1H	ddt	(H ₂) J _{2,1} = 2,2; J _{2,11} = 1,3; J _{2,3} = 7,0; J _{2,4} = 1,3 (H ₇) - J _{7,8} = 2,2; J _{7,11} = 1,3; J _{7,6} = 7,0; J _{7,5} = 1,3	H ₁ , H ₃ , H ₄ , H ₁₁ H ₅ , H ₆ , H ₈ , H ₁₁	H ₂ , H ₇
3 e 6	128,3	5,69	2H	ddd	(H ₃) - J _{3,4} = 9,1; J _{3,2} = 7,0; J _{3,5} = 3,0 (H ₆) - J _{6,5} = 9,1; J _{6,7} = 7,0; J _{6,4} = 3,0	H ₂ , H ₄ , H ₅ H ₄ , H ₅ , H ₇	H ₃ , H ₆
4 e 5	126,9	5,98 - 6,05	2H	m		H ₂ , H ₃ , H ₆ , H ₃ , H ₆ , H ₇	H ₄ , H ₅
9 e 10	135,5	5,98 - 6,05	2H	m		H ₈ , H _{11'} , H ₁ , H _{11'}	H ₉ , H ₁₀
11	33,2	(H ₁₁) 1,53	2H	dt	J _{11,11'} = 11,5; J _{11,1} = 4,9; J _{11,8} = 4,9; J _{11,2} = 1,3; J _{11,7} = 1,3	H ₁ , H ₂ , H ₇ , H ₈ , H _{11'}	H ₁₁ e H _{11'}
		(H _{11'}) 2,29	1H	dquint	J _{11',11} = 11,5; J _{11',1} = 0,9; J _{11',8} = 0,9; J _{11',9} = 0,9; J _{11',10} = 0,9	H ₁ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁	
12	208,8						



Composto 141

Acquisition Time (sec) 3.1719	Comment Imported from UXNMR.				
Frequency (MHz) 500.13	Nucleus 1H	Original Points Count 32768	Points Count 32768	Sweep Width (Hz) 10330.58	
Temperature (grad C) 0.000					

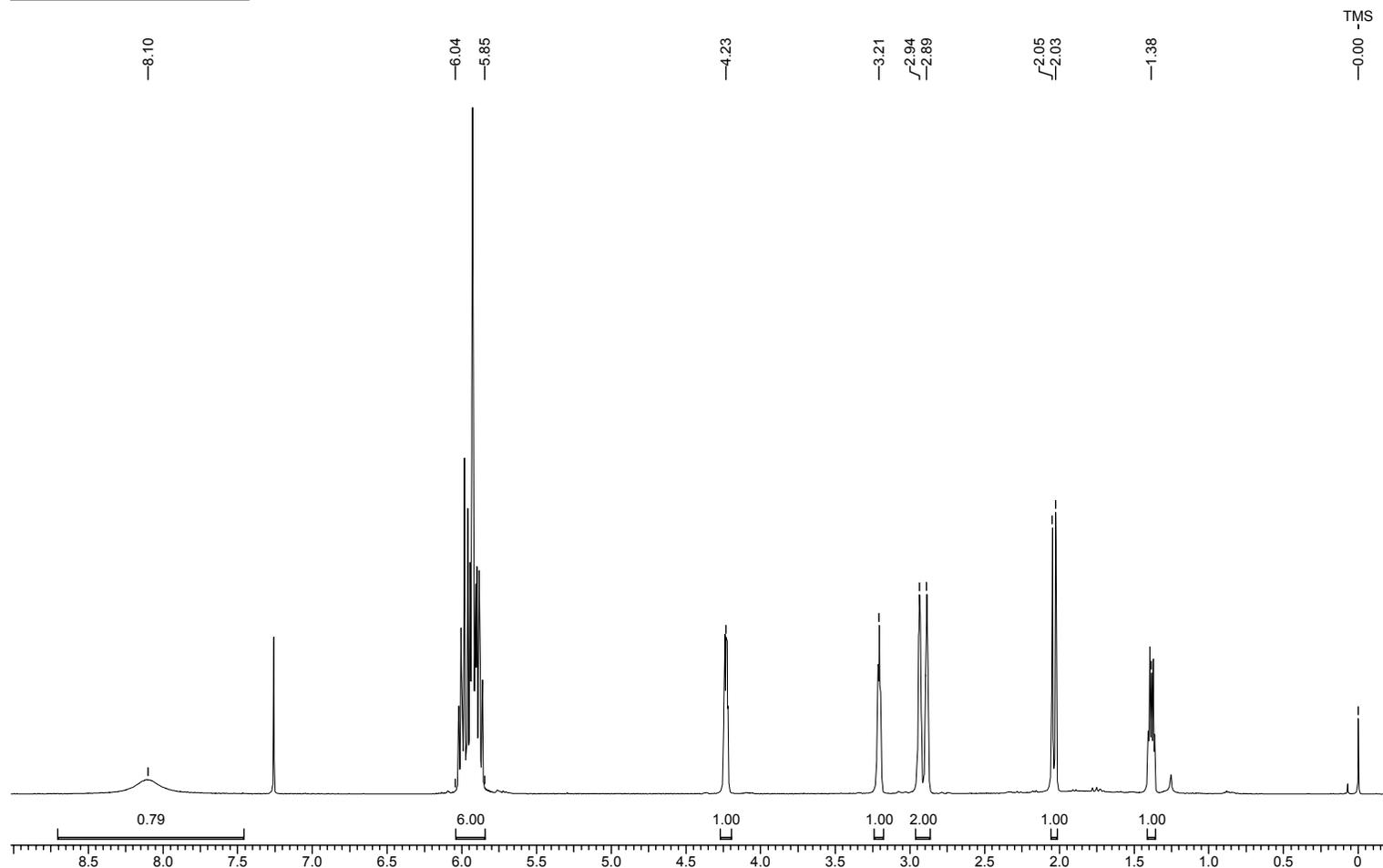
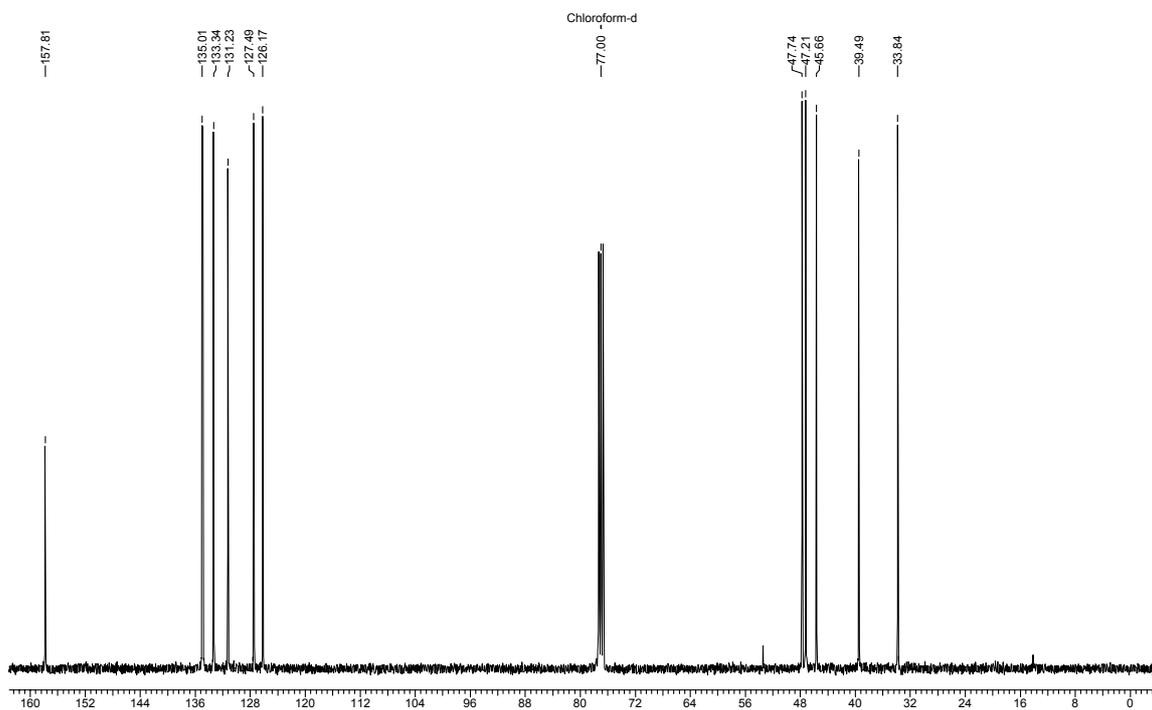


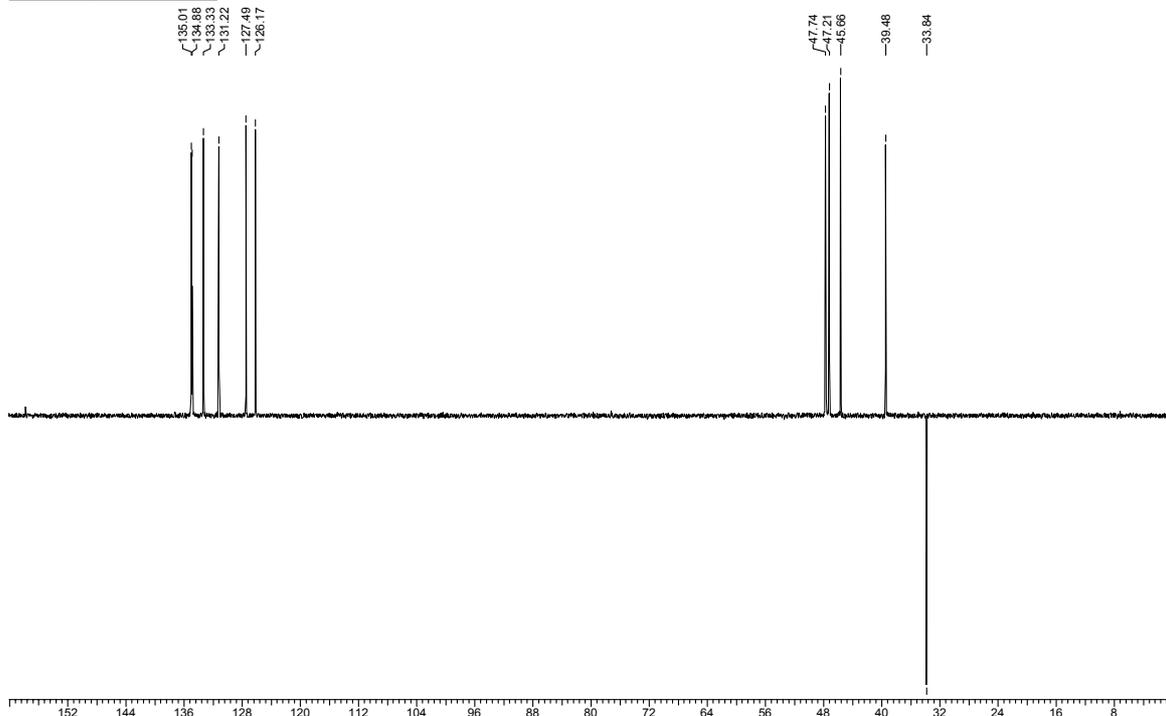
Figura 83: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 141

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 23		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 23		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



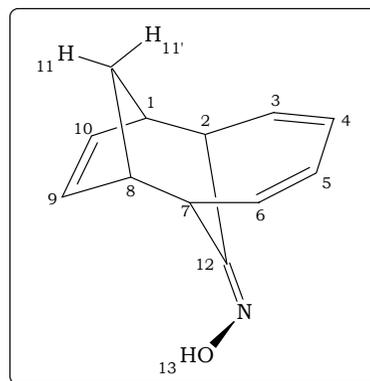
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 141. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 84: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 141.

Tabela 44: Dados Espectroscópicos do Composto 141.

C	δC	δH	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1	47,2	2,86 - 2,91	1H	m		H ₂ , H ₁₀ , H ₁₁ ; H _{11'}	H ₁
2	45,7	3,21	1H	dddd	$J_{2,3} = 6,6; J_{2,1} = 3,8; J_{2,7} = 3,0; J_{2,11} = 1,0$	H ₁ , H ₃ , H ₇ , H ₁₁	H ₂
3	126,2 *	5,85 - 6,04	1H	m			
4	127,5 *	5,85 - 6,04	1H	m			
5	133,3 *	5,85 - 6,04	1H	m			
6	131,2 *	5,85 - 6,04	1H	m			
7	39,5	4,23	1H	dtd	$J_{7,6} = 8,0; J_{7,8} = 3,0; J_{7,2} = 3,0; J_{7,11} = 1,0$	H ₂ , H ₆ , H ₈ , H ₁₁	H ₇
8	47,7	2,91 - 2,96	1H	m		H ₇ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₈
9	134,9 *	5,85 - 6,04	1H	m			
10	135,0 *	5,85 - 6,04	1H	m			
11	33,8	(H ₁₁) 1,38 (H _{11'}) 2,03	1H 1H	dt dq	$J_{11,11'} = 11,1; J_{11,1} = 5,0; J_{11,8} = 5,0; J_{11,2} = 1,0; J_{11,7} = 1,0$ $J_{11',11} = 11,1; J_{11',1} = 0,8; J_{11',8} = 0,8; J_{11',9} = 0,8; J_{11',10} = 0,8$	H ₁ , H ₂ , H ₇ , H ₈ , H _{11'} H ₁ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁	H _{11,e} H _{11'}
12	157,8						
13		7,50 - 8,50	OH	sl			

* podem estar trocados



Composto 142

Acquisition Time (sec)	7.6546	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4280.82

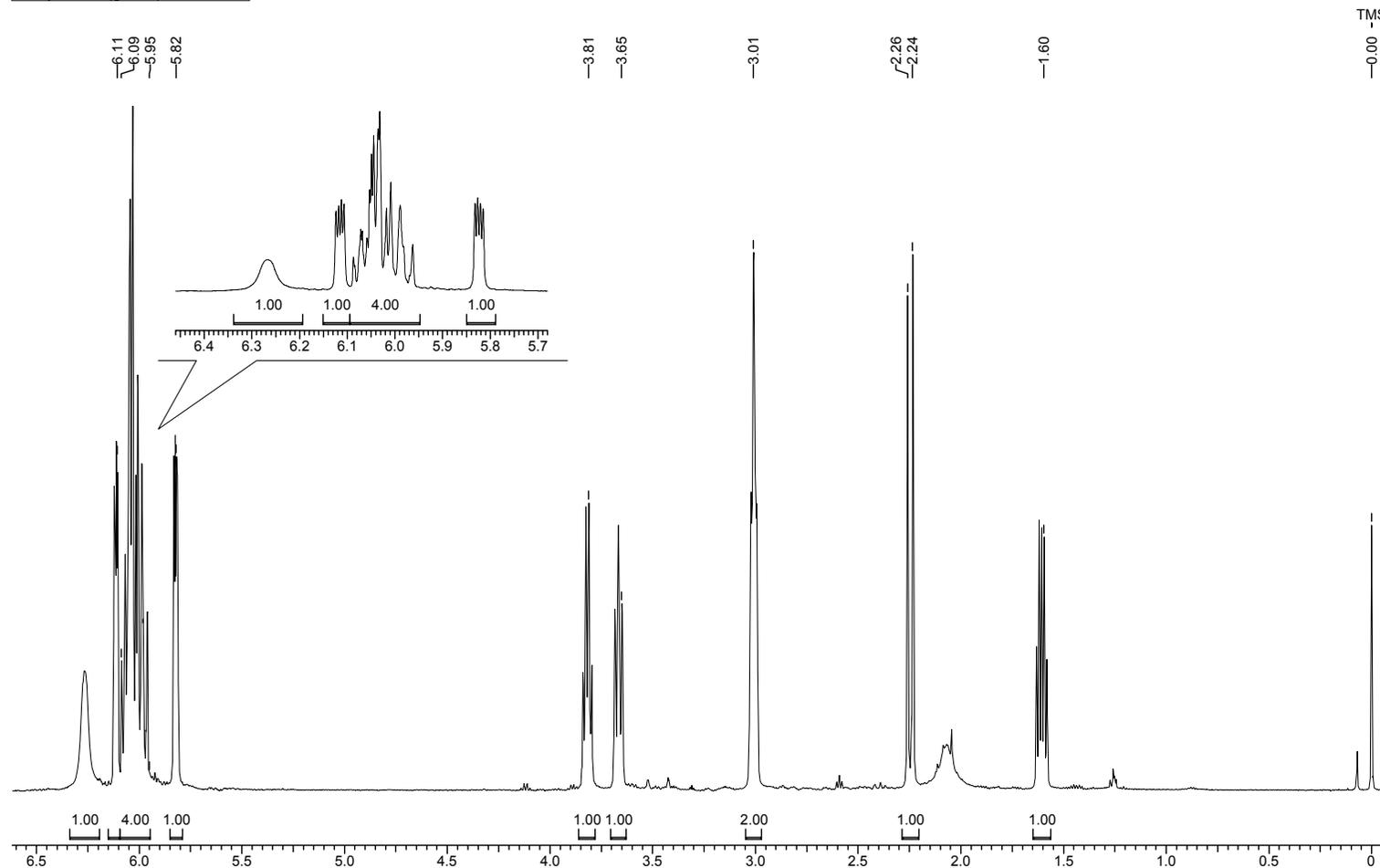
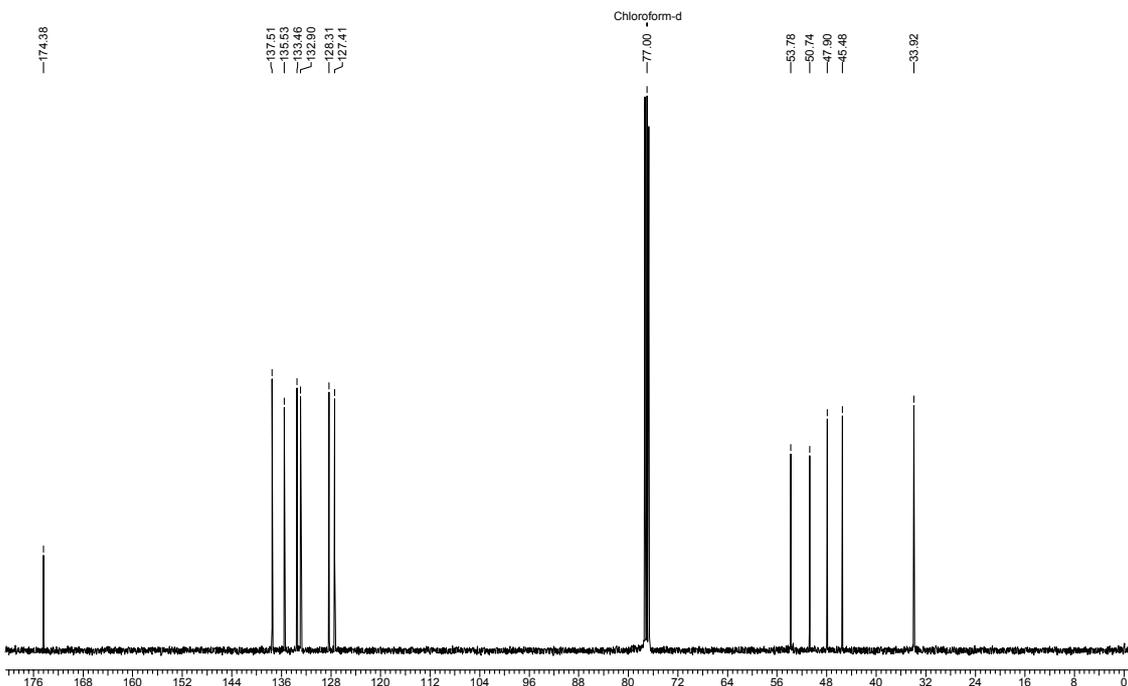


Figura 85: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 142.

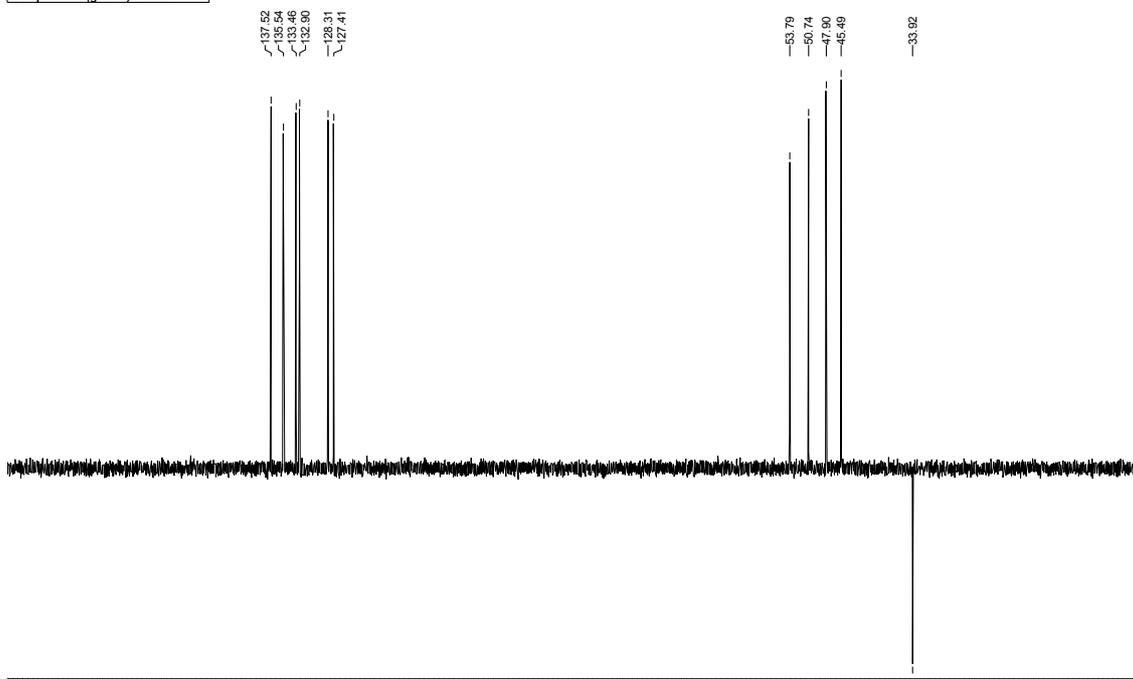
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 18		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 18		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



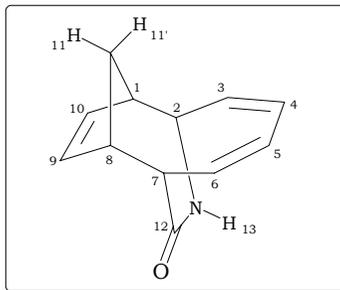
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 142 \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 86: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 142

Tabela 45: Dados Espectroscópicos do Composto 142.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	47,9	2,99	1H	tdd	$J_{1/2} = 6,3; J_{1/11} = 6,3; J_{1/10} = 2,9; J_{1/11'} = 1,5$	H ₂ , H ₈ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₂ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁
2	50,7	3,81	1H	dt	$J_{2/3} = 7,8; J_{2/1} = 6,3; J_{2/13} = 6,3$	H ₁ , H ₃ , H ₁₁ *, H ₁₃	H ₇ , H _{11'} , H ₁₁	H ₂
3	127,4	5,95 - 6,09	1H	m			H ₂	
4	137,5	5,95 - 6,09	1H	m			H ₂	
5	133,5	5,95 - 6,09	1H	m			H ₇	
6	128,3	5,95- 6,09	1H	m			H ₇	
7	53,8	3,64	1H	dddd	$J_{7/6} = 9,1; J_{7/8} = 6,3; J_{7/11} = 1,9; J_{7/13} = 1,0$	H ₆ , H ₈ , H ₁₁ , H ₁₃	H ₂ , H ₈ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₇
8	45,5	2,99	1H	tdd	$J_{8/7} = 6,3; J_{8/11} = 6,3; J_{8/9} = 2,9; J_{8/11'} = 1,5$	H ₇ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₇ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₈
9	132,9	5,81	1H	ddd	$J_{9/10} = 5,9; J_{9/8} = 2,9; J_{9/11'} = 0,7$	H ₈ , H ₁₀ , H _{11'}	H ₁ , H ₈ , H ₁₀ , H _{11'}	H ₉
10	135,5	6,10	1H	ddd	$J_{10/9} = 5,9; J_{10/1} = 2,9; J_{10/11'} = 0,7$	H ₁ , H ₉ , H _{11'}	H ₁ , H ₈ , H ₉ , H _{11'}	H ₁₀
11	33,9	(H ₁₁) 1,60 (H _{11'}) 2,25	1H 1H	dtd dtt	$J_{11/11'} = 12,1; J_{11/1} = 6,3; J_{11/8} = 6,3; J_{11/7} = 1,9$ $J_{11'/11} = 12,1; J_{11'/1} = 1,5; J_{11'/8} = 1,5;$ $J_{11'/9} = 0,7; J_{11'/10} = 0,7$	H ₁ , H ₂ *, H ₇ , H _{11'} H ₁ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁	H ₁ , H ₂ , H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀	H ₁₁ ; H _{11'}
12	174,4	(H ₁₃) 6,27	NH	sl				

* acoplamentos que aparecem na análise $^1\text{H} - ^1\text{H}$ gCOSY, mas não são medidos.



Composto 170

Acquisition Time (sec)	6.2915	Comment		Imported from UXNMR.					
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	5208.33
Temperature (grad C)	0.000								

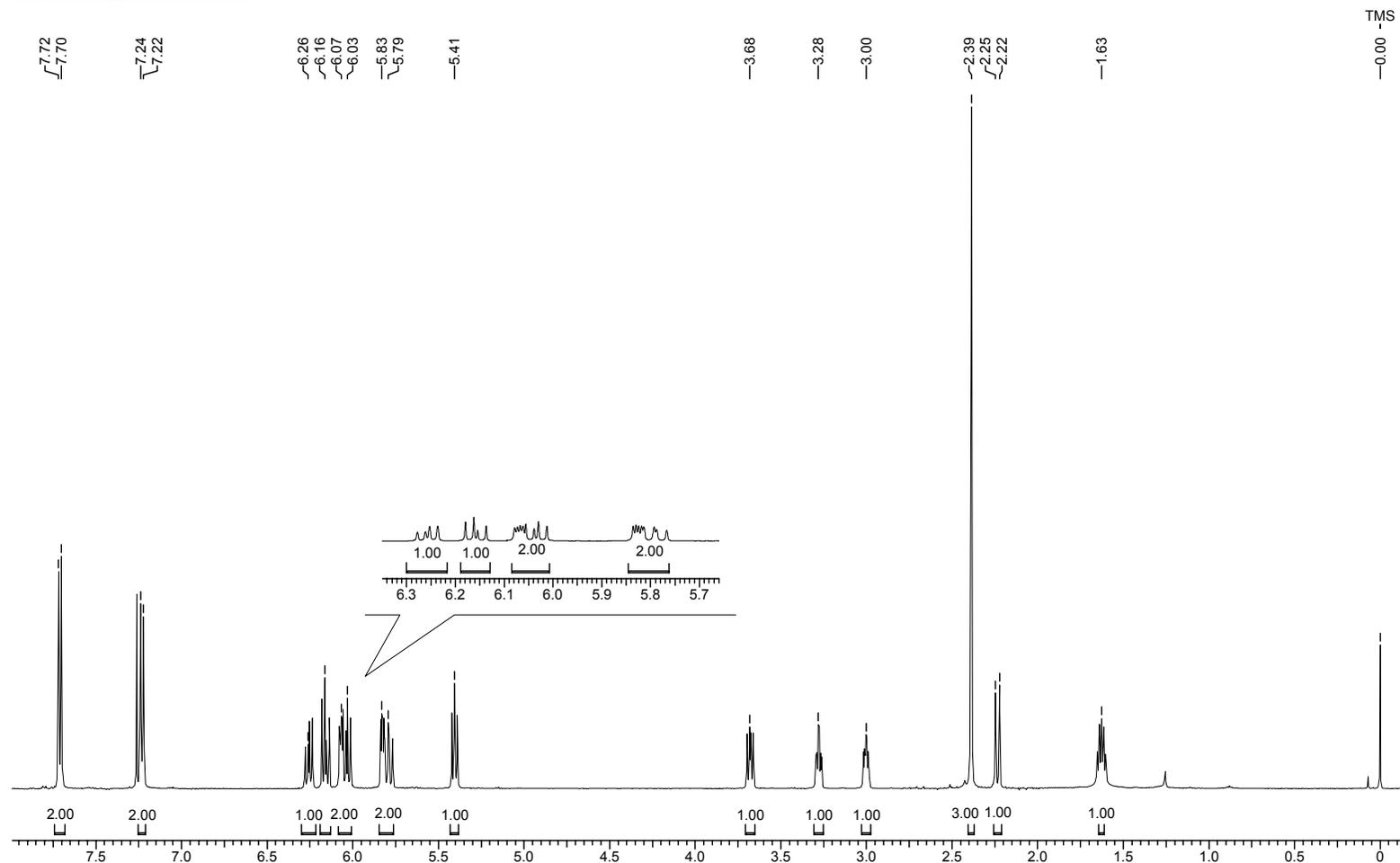
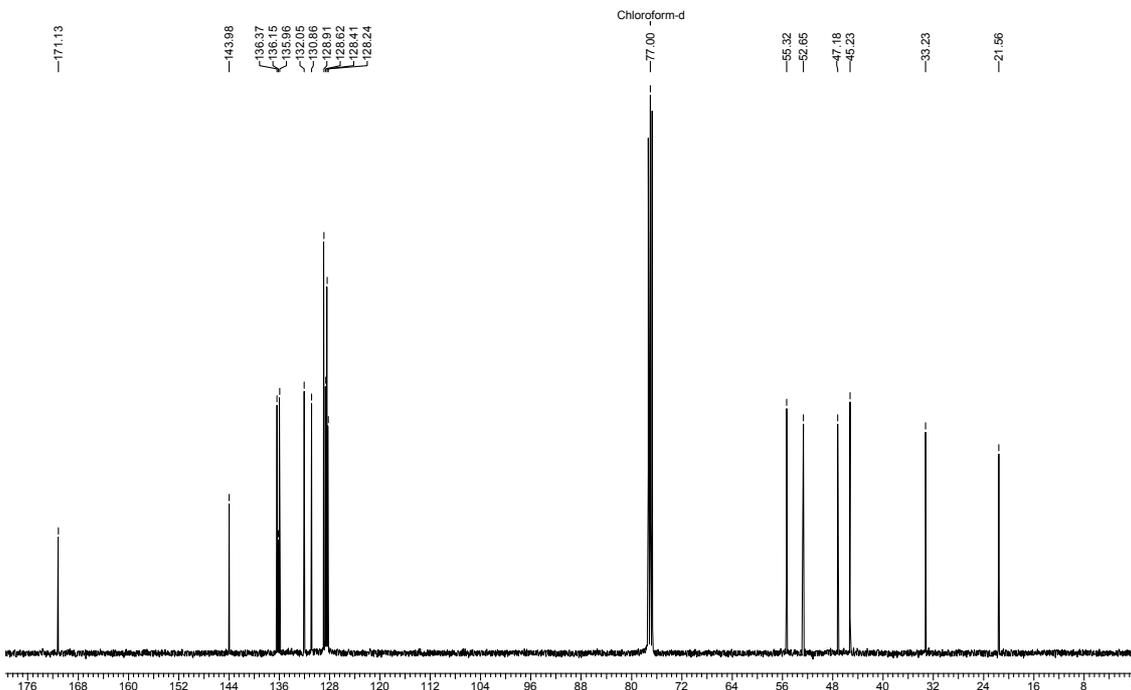


Figura 87: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 170

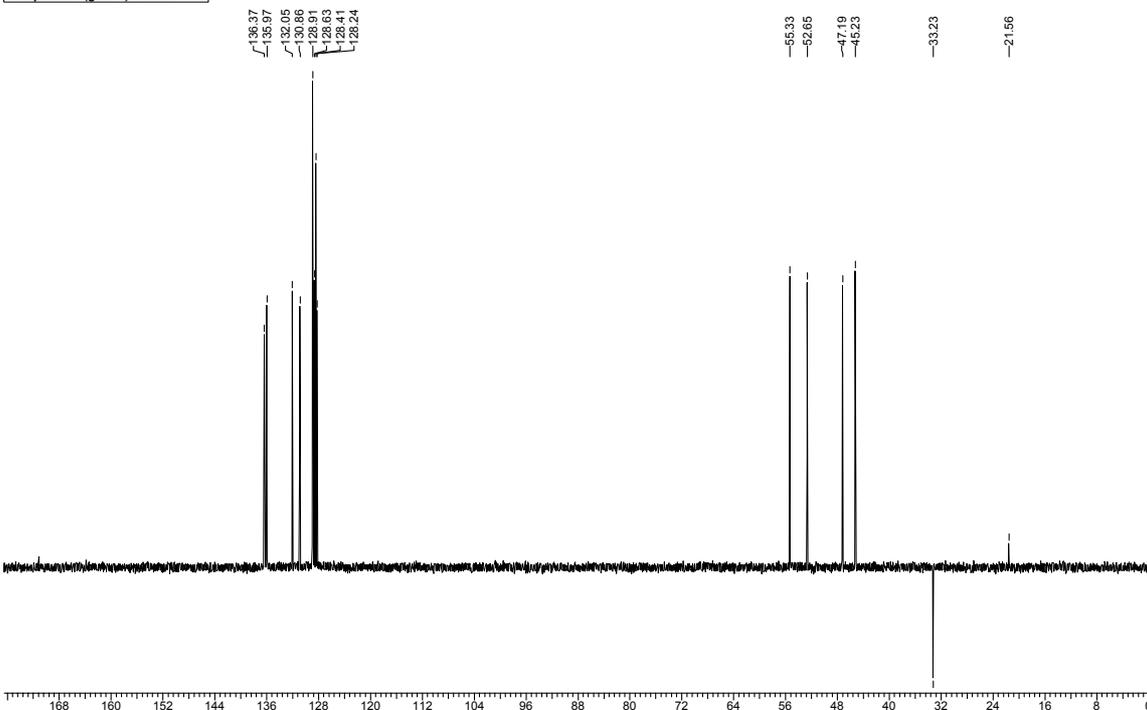
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 1		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 1		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

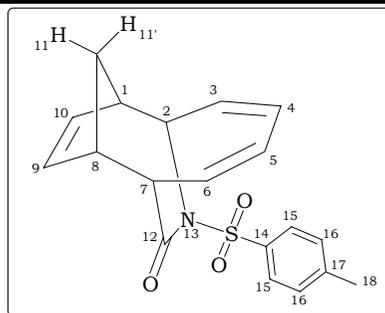


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 170 ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 88: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 170

Tabela 46: Dados Espectroscópicos do Composto 170.

C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1	47,2	3,28	1H	dt	$J_{1/11} = 6,9; J_{1,2} = 6,9; J_{1,10} = 3,0$	H ₂ , H ₁₀ , H ₁₁	H ₁
2	52,6	5,41	1H	dd	$J_{2/3} = 8,3; J_{2,1} = 6,9$	H ₁ , H ₃	H ₂
3	136,0	6,26	1H	dddd	$J_{3/4} = 12,6; J_{3/2} = 8,3; J_{3/6} = 1,7; J_{3/5} = 0,8$	H ₂ , H ₄ , H ₅ , H ₆	H ₃
4	128,2	6,16	1H	ddd	$J_{4/3} = 12,6; J_{4/5} = 8,7; J_{4/6} = 0,7$	H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₄
5	128,6	6,03	1H	ddd	$J_{5/6} = 13,0; J_{5/4} = 8,7; J_{5/3} = 0,8$	H ₃ , H ₄ , H ₆	H ₅
6	130,9	5,79	1H	dddd	$J_{6/5} = 13,0; J_{6/7} = 10,3; J_{6/3} = 1,7; J_{6/4} = 0,7$	H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇	H ₆
7	55,3	3,68	1H	ddd	$J_{7/6} = 10,3; J_{7/8} = 7,1; J_{7,11} = 1,7$	H ₆ , H ₈ , H ₁₁	H ₇
8	45,2	3,00	1H	ddd	$J_{8/7} = 7,1; J_{8/11} = 5,8; J_{8/9} = 2,9$	H ₇ , H ₉ , H ₁₁	H ₈
9	132,0	6,07	1H	ddd	$J_{9/10} = 5,7; J_{9/8} = 2,9; J_{9/11'} = 1,6$	H ₈ , H ₁₀ , H _{11'}	H ₉
10	136,4	5,83	1H	ddd	$J_{10/9} = 5,7; J_{10/1} = 3,0; J_{10/11'} = 1,6$	H ₁ , H ₉ , H _{11'}	H ₁₀
11	33,2	H ₍₁₁₎ 1,63 H _(11') 2,23	1H	dddd	$J_{11/11'} = 12,3; J_{11/1} = 6,9; J_{11/8} = 5,8; J_{11/7} = 1,7$	H ₁ , H ₈ , H ₇ , H _{11'}	H ₁₁ ; H _{11'}
12	171,2		1H	dt	$J_{11'/11} = 12,3; J_{11'/9} = 1,6; J_{11'/10} = 1,6$	H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁	
14	136,1						
15	128,4	7,71	2H		$J_{15/16} = 8,1$	H ₁₆	H ₁₅
16	128,9	7,23	2H	d	$J_{16/15} = 8,1$	H ₁₅	H ₁₆
17	144,0						
18	21,3	2,38	3H	s			H ₁₈



Composto 171

Acquisition Time (sec)	5.8196	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	5630.63

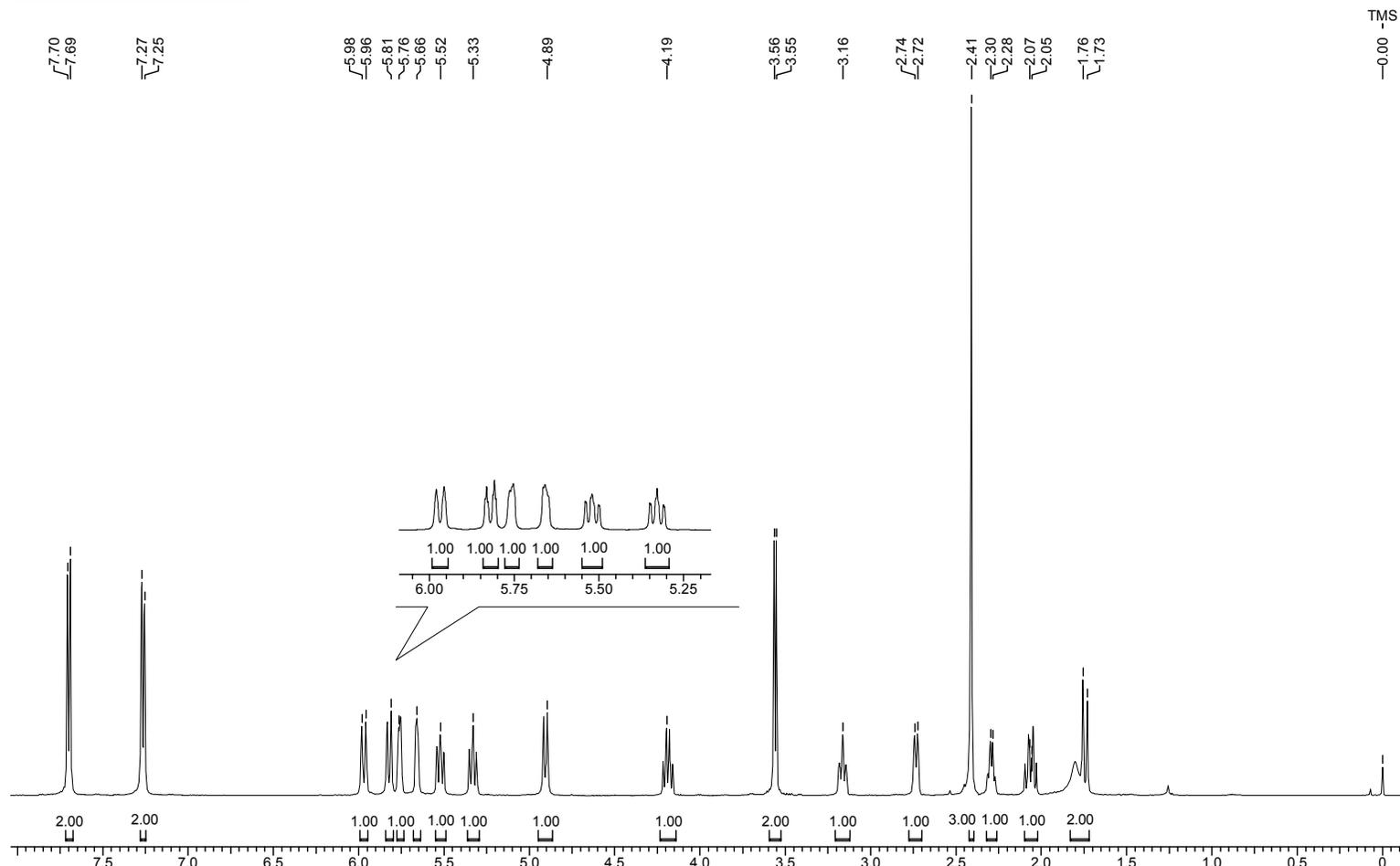
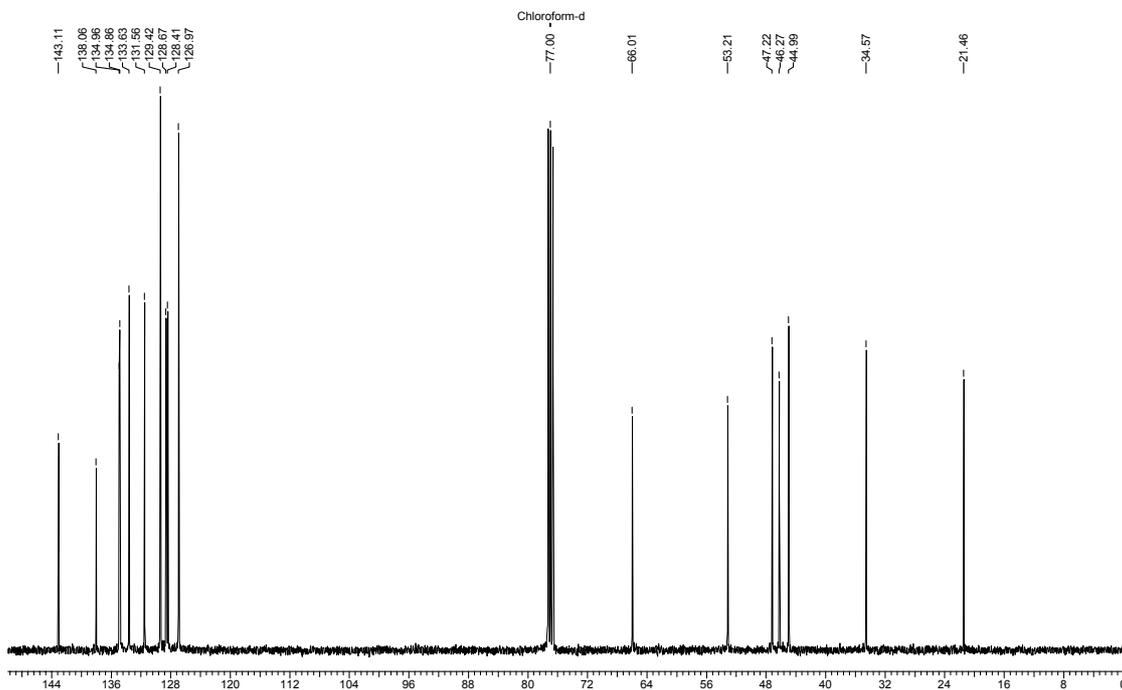


Figura 89: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 171..

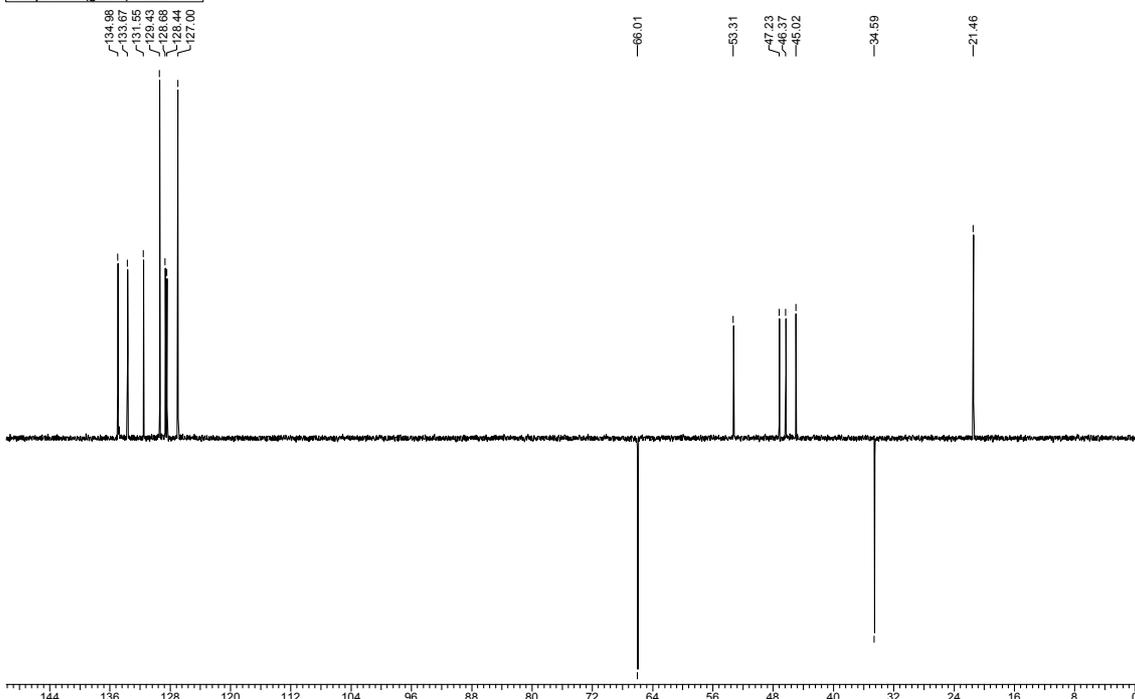
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 u mgc 4						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 171. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 90: Espectros de RMN ^{13}C (100/125 MHz, CDCl_3) do composto 171.

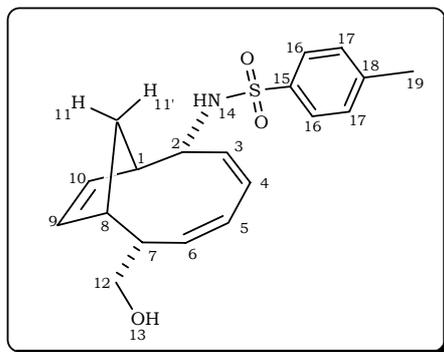
Tabela 47: Dados Espectroscópicos do Composto 171.

C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gHMBC	gCOSY	gHMQC
1	46,3	3,17	1H	tddd	$J_{1/11} = 9,5; J_{1,2} = 9,5; J_{1,10} = 3,0; J_{1,9} = 1,3; J_{1,11'} = 0,8$	H ₂ , H ₃ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₂ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁
2	53,2	4,19	1H	td	$J_{2/1} = 9,5; J_{2,14} = 9,5; J_{2,3} = 8,1$	H ₁ , H ₃ , H ₄ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₃ , H ₁₄	H ₂
3	134,9	5,53	1H	dddd	$J_{3/4} = 11,6; J_{3/2} = 8,1; J_{3/5} = 1,8; J_{3/6} = 0,8$	H ₁ , H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₂ , H ₄ , H ₅ , H ₆	H ₃
4	128,4	5,81	1H	ddd	$J_{4/3} = 11,6; J_{4/6} = 2,0; J_{4/5} = 1,8$	H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₄
5	128,7	5,97	1H	dddd	$J_{5/6} = 11,3; J_{5/4} = 2,0; J_{5/3} = 1,8; J_{5/7} = 0,9$	H ₃ , H ₄ , H ₆ , H ₇	H ₃ , H ₄ , H ₆ , H ₇	H ₅
6	135,0	5,32	1H	dddd	$J_{6/5} = 11,3; J_{6/7} = 8,8; J_{6/4} = 2,0; J_{6/3} = 0,8$	H ₄ , H ₅ , H ₇ , H ₁₂	H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇	H ₆
7	47,2	2,29	1H	dtdd	$J_{7/6} = 8,8; J_{7/12} = 7,1; J_{7/12'} = 7,1; J_{7/8} = 2,5; J_{7,5} = 0,9$	H ₅ , H ₆ , H ₈ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂	H ₅ , H ₆ , H ₈ , H ₁₂	H ₇
8	45,0	2,73	1H	dddd	$J_{8/11} = 9,5; J_{8/9} = 3,2; J_{8/7} = 2,5; J_{8/10} = 1,0$	H ₁ , H ₆ , H ₇ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂	H ₇ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , (H _{11'})	H ₈
9	133,6	5,76	1H	ddd	$J_{9/10} = 5,5; J_{9/8} = 3,2; J_{9/1} = 1,3$	H ₁ , H ₇ , H ₈ , H ₁₀ , H _{11'} , H ₁₁	H ₁ , H ₈ , H ₁₀ , H _{11'}	H ₉
10	131,6	5,66	1H	ddt	$J_{10/9} = 5,5; J_{10/1} = 3,0; J_{10/8} = 1,0; J_{10/11'} = 1,0$	H ₁ , H ₂ , H ₈ , H ₉ , H _{11'} , H ₁₁	H ₁ , H ₈ , H ₉ , (H _{11'})	H ₁₀
11	34,6	H ₍₁₁₎ 2,06 H _(11') 1,74	1H 1H	dt ddd	$J_{11/11'} = 13,9; J_{11/1} = 9,5; J_{11/8} = 9,5$ $J_{11'/11} = 13,9; J_{11'/10} = 1,0; J_{11'/1} = 0,8$	H ₁ , H ₂ , H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀	H ₁ , H ₈ , H _{11'} H ₁ , (H ₈), (H ₉), H ₁₀ , H ₁₁	H ₁₁ ; H _{11'}
12	66,0	3,56 H ₍₁₃₎ 1,80 H ₍₁₄₎ 4,89	2H OH NH	d sl d	$J_{12/7} = 7,1$ $J_{14/2} = 9,5$	H ₆ , H ₇ , H ₈	H ₇ H ₂	H ₁₂
15	138,1					H ₁₆ , H ₁₇		
16	127,0	7,70	2H	d	$J_{16/17} = 8,3$	H ₁₇	H ₁₇	H ₁₆
17	129,4	7,26	2H	d	$J_{17/16} = 8,3$	H ₁₆ , H ₁₉	H ₁₆	H ₁₇
18	143,1					H ₁₆ , H ₁₇ , H ₁₉		
19	21,5	2,41	3H	s		H ₁₇		H ₁₉

em parênteses () : "acoplamentos" que são observados no experimento de ¹H-¹H COSY, mas que não são vistos no experimento de 1D de ¹H nem no Jres.

Tabela 48: Experimentos de NOE-DIFF com o Composto 171.

Hidrogênios Irradiados	Hidrogênios com efeito NOE
H ₁	H ₂ ; H ₁₀
H ₂	H ₁ ; H ₃ ; H _{11'} ; H ₁₆
H ₈	H ₇ ; H ₉
H _{11'}	H ₂ ; H ₇



Composto 172

Acquisition Time (sec)	3.1719	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	10330.58

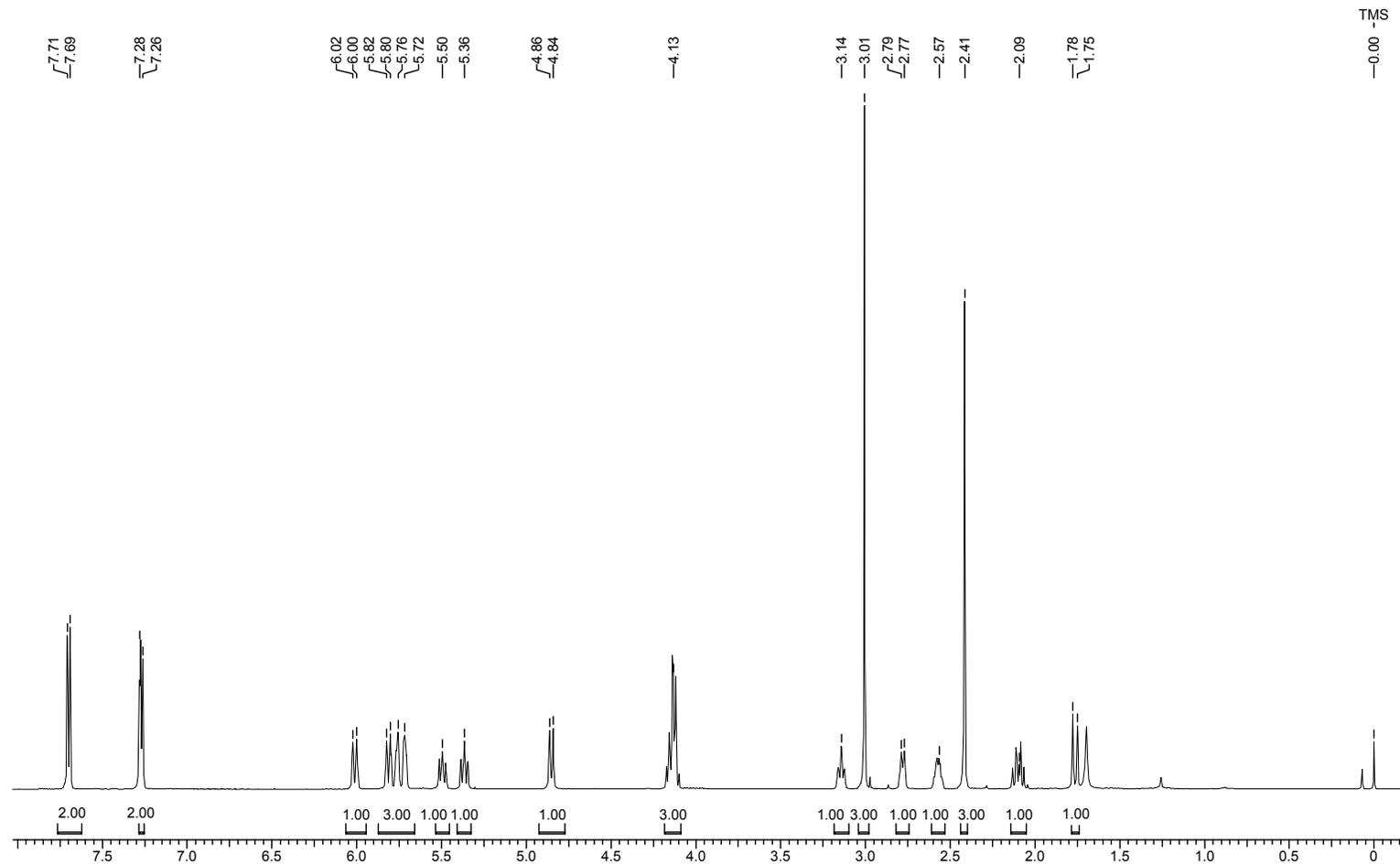
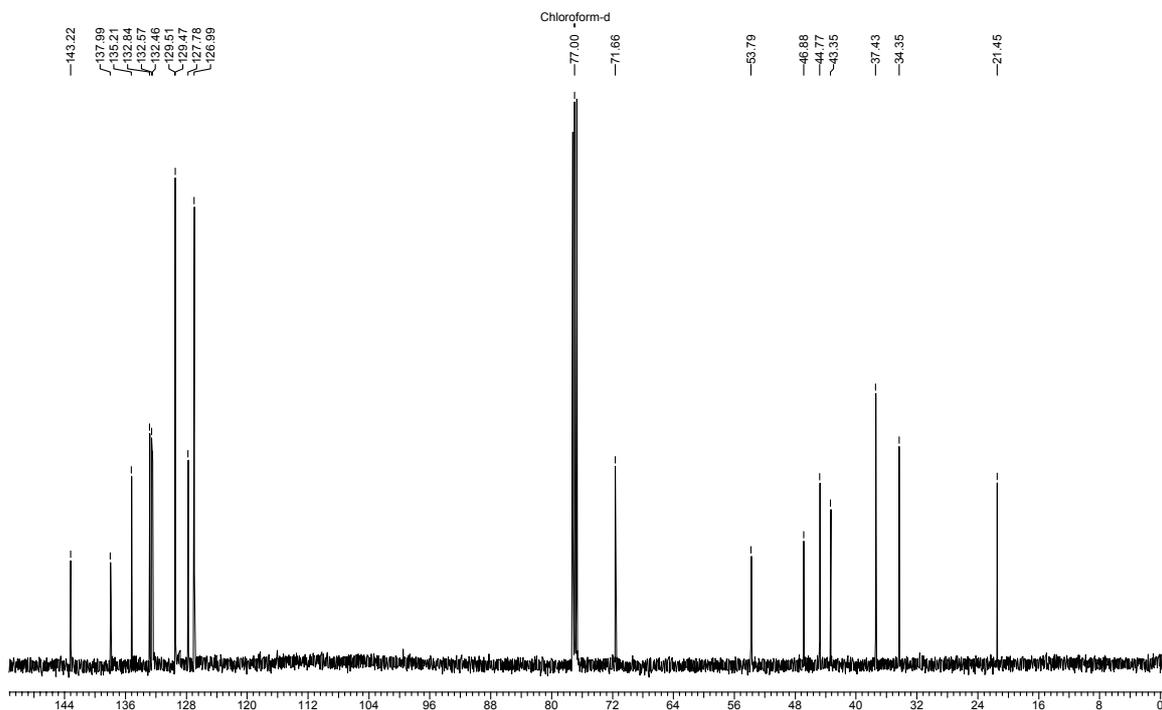


Figura 91: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 172.

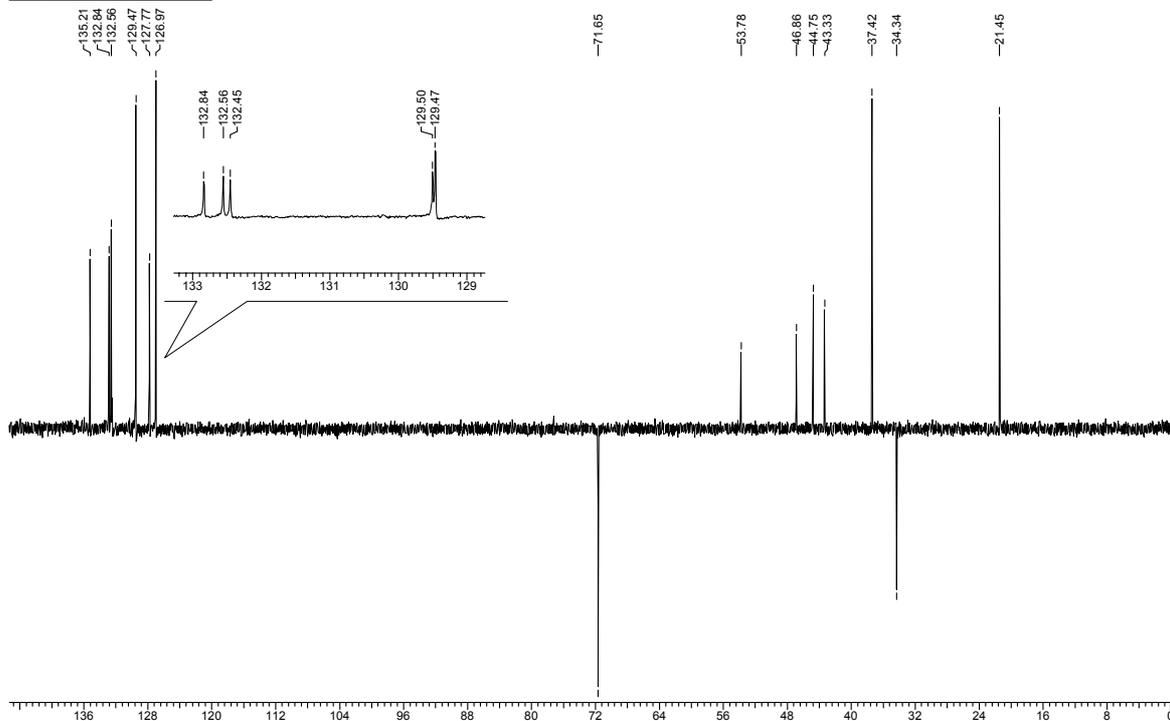
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								

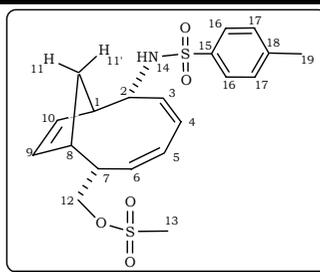


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 172. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 92: Espectros de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 172.

Tabela 49: Dados Espectroscópicos do Composto 172.

C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
1	46,9	3,14	1H	dddt	$J_{1/11} = 9,6; J_{1,2} = 8,2; J_{1,10} = 2,8; J_{1,9} = 1,3; J_{1,11'} = 1,3$	H ₂ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁
2	53,8	4,15	1H	dt	$J_{2/14} = 10,1; J_{2,1} = 8,2; J_{2,3} = 8,2$	H ₁ , H ₃ , H ₁₄	H ₂
3	135,2	5,50	1H	ddd	$J_{3/4} = 11,6; J_{3,2} = 8,2; J_{3,5} = 2,1$	H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₃
4	127,8	5,81	1H	dt	$J_{4/3} = 11,6; J_{4/6} = 2,1; J_{4/5} = 2,1$	H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₄
5	129,5	6,01	1H	dt	$J_{5/6} = 11,4; J_{5/4} = 2,1; J_{5/3} = 2,1$	H ₃ , H ₄ , H ₆	H ₅
6	132,6	5,36	1H	ddd	$J_{6/5} = 11,4; J_{6/7} = 8,9; J_{6/4} = 2,1$	H ₄ , H ₅ , H ₇	H ₆
7	43,4	2,57	1H	dtd	$J_{7/6} = 8,9; J_{7/12} = 6,8; J_{7/12'} = 6,8; J_{7/8} = 3,2$	H ₅ , H ₆ , H ₈ , H ₁₂ , H _{12'}	H ₇
8	44,8	2,78	1H	dddt	$J_{8/11} = 9,6; J_{8/7} = 3,2; J_{8/9} = 2,8; J_{8/10} = 1,0; J_{8/11'} = 1,0$	H ₇ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₈
9	132,8	5,76	1H	ddd	$J_{9/10} = 6,0; J_{9/8} = 2,8; J_{9/1} = 1,3$	H ₁ , H ₈ , H ₁₀	H ₉
10	132,5	5,71	1H	dddd	$J_{10/9} = 6,0; J_{10/1} = 2,8; J_{10/8} = 1,0; J_{10/11'} = 0,5$	H ₁ , H ₈ , H ₉ , H _{11'}	H ₁₀
11	34,3	H ₍₁₁₎ 2,09 H _(11') 1,76	1H 1H	dt dddd	$J_{11/11'} = 13,9; J_{11/1} = 9,6; J_{11/8} = 9,6$ $J_{11'/11} = 13,9; J_{11'/1} = 1,3; J_{11'/8} = 1,0; J_{11'/10} = 0,5$	H ₁ , H ₈ , H _{11'} H ₁ , H ₈ , H ₁₀ , H ₁₁	H ₁₁ , H _{11'}
12	71,6	H ₍₁₂₎ 4,11 H _(12') 4,14	1H 1H	dd dd	$J_{12/12'} = 9,3; J_{12/7} = 6,8$ $J_{12'/12} = 9,3; J_{12'/7} = 6,8$	H ₇ , H _{12'} H ₇ , H ₁₂	H ₁₂ , H _{12'}
13	37,4	3,01 H ₍₁₄₎ 4,84	3H NH	s d	$J_{14/2} = 10,1$	H ₂	H ₁₃
15	138,0						
16	127,0	7,70	2H	d	$J_{16/17} = 8,3$	H ₁₇	H ₁₆
17	129,5	7,27	2H	d	$J_{17/16} = 8,3$	H ₁₆	H ₁₇
18	143,2						
19	21,4	2,42	3H	s			H ₁₉



Composto 173

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 2						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

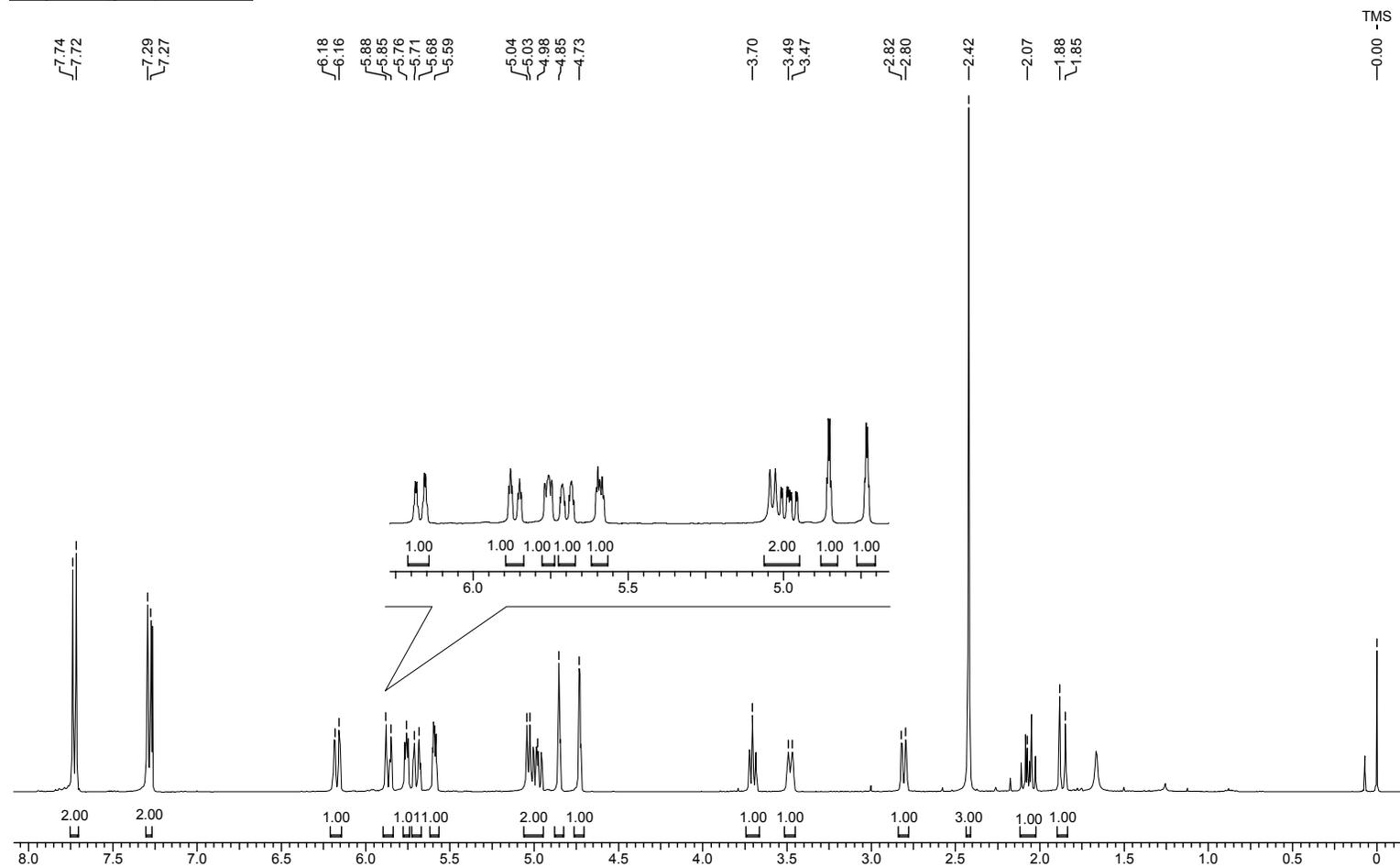
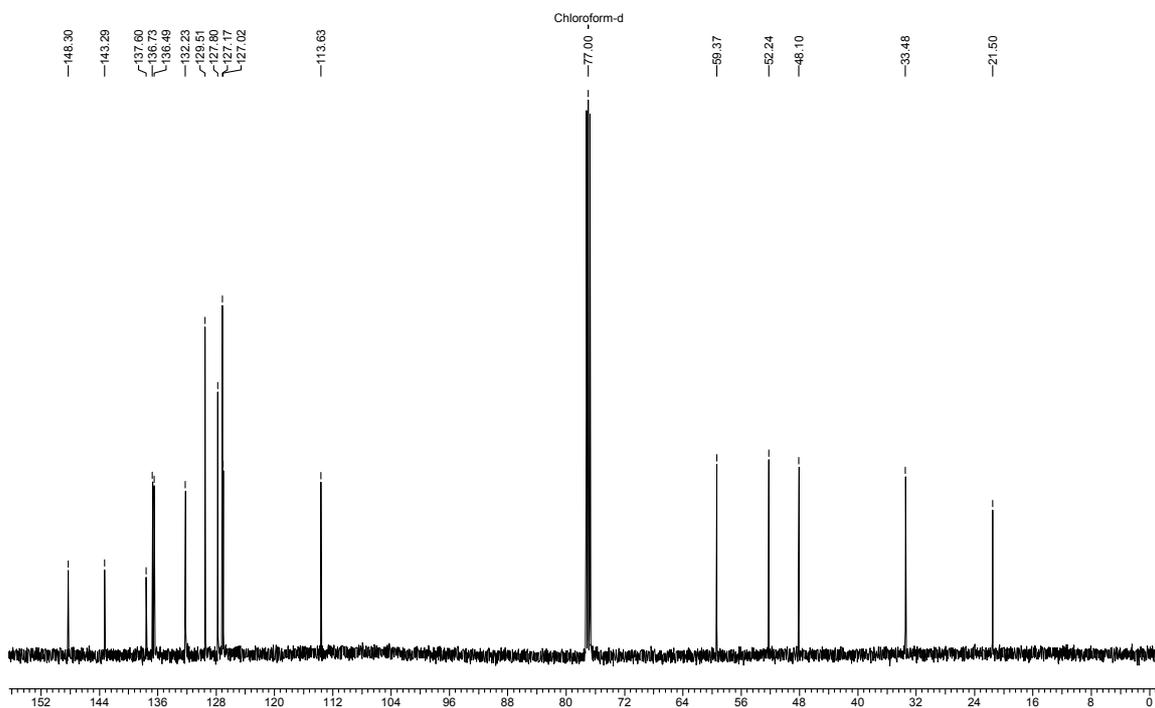


Figura 93: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 173.

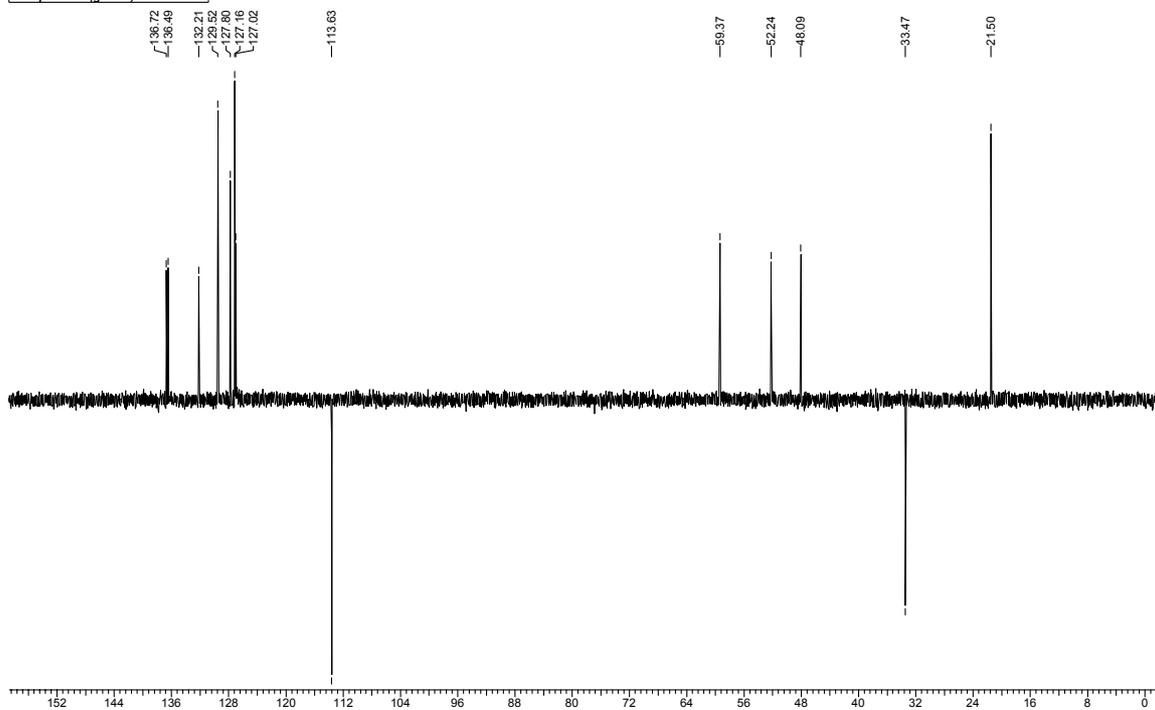
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 173. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 94: Espectros de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 173.

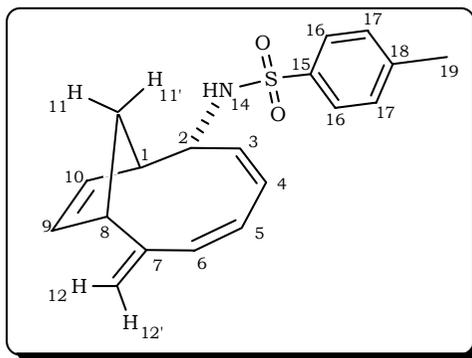
Tabela 50: Dados Espectroscópicos do Composto 173.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de acoplamento (Hz)	gHMBC	gCOSY	gHMQC
1	52,2	2,81	1H	ddq	$J_{1/11} = 9,6; J_{1/10} = 2,0; J_{1/2} = 1,0; J_{1/9} = 1,0; J_{1/11'} = 1,0$	H ₂ , H ₃ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₂ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁
2	59,4	3,70	1H	tt	$J_{2/14} = 7,5; J_{2/3} = 7,5; J_{2/1} = 1,0; J_{2/4} = 1,0$	H ₁ , H ₃ , H ₄ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₃ , H ₄ , H ₁₄	H ₂
3	132,2	4,98	1H	ddd	$J_{3/4} = 11,6; J_{3/2} = 7,5; J_{3/5} = 1,8$	H ₁ , H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₃
4	127,8	5,70	1H	dddd	$J_{4/3} = 11,6; J_{4/5} = 2,5; J_{4/6} = 1,8; J_{4/2} = 1,0$	H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₄
5	127,0	5,86	1H	ddd	$J_{5/6} = 11,6; J_{5/4} = 2,5; J_{5/3} = 1,8$	H ₃ , H ₄ , H ₆	H ₃ , H ₄ , H ₆	H ₅
6	136,5	6,17	1H	dq	$J_{6/5} = 11,6; J_{6/4} = J_{6/12} = J_{6/12'} = 1,8$	H ₄ , H ₅ , H ₇ , H ₁₂ , H _{12'}	(H ₃), H ₄ , H ₅ , H ₁₂ , H _{12'}	H ₆
7	148,3					H ₅ , H ₆ , H ₈ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂ , H _{12'}		
8	48,1	3,48	1H	ddtd	$J_{8/11} = 9,6; J_{8/9} = 3,0; J_{8/10} = 2,0; J_{8/12} = J_{8/12'} = 1,8; J_{8/11'} = 1,0$	H ₁ , H ₆ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂ , H _{12'}	H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂ , H _{12'}	H ₈
9	136,7	5,76	1H	ddt	$J_{9/10} = 5,6; J_{9/8} = 3,0; J_{9/1} = J_{9/11'} = 1,0$	H ₁ , H ₈ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₈ , H ₁₀ , H _{11'}	H ₉
10	127,8	5,59	1H	dtd	$J_{10/9} = 5,6; J_{10/1} = 2,0; J_{10/8} = 2,0; J_{10/11'} = 1,0$	H ₁ , H ₂ , H ₈ , H ₉ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁ , H ₈ , H ₉ , H _{11'}	H ₁₀
11	33,5	H ₍₁₁₎ 2,07	1H	dt	$J_{11/11'} = 13,9; J_{11/1} = 9,6; J_{11/8} = 9,6$	H ₁ , H ₂ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀	H ₁ , H ₈ , H _{11'}	H ₁₁ , H _{11'}
		H ₍₁₁₎ 1,86	1H	dquint	$J_{11'/11} = 13,9; J_{11'/10} = J_{11'/1} = J_{11'/9} = J_{11'/8} = 1,0$		H ₁ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁	
12	113,6	H ₍₁₂₎ 4,73	1H	q	$J_{12/12} = J_{12/8} = J_{12/6} = 1,8$	H ₆ , H ₈	H ₆ , H ₈ , H ₁₂	H ₁₂ , H _{12'}
		H ₍₁₂₎ 4,85	1H	q	$J_{12/12'} = J_{12/8} = J_{12/6} = 1,8$		H ₆ , H ₈ , H _{12'}	
		H ₍₁₄₎ 5,03	NH	d	$J_{14/2} = 7,5$		H ₂	
15	137,6					H ₁₆ , H ₁₇		
16	127,0	7,73	2H	d	$J_{16/17} = 8,4$	H ₁₇	H ₁₇	H ₁₆
17	129,5	7,28	2H	d	$J_{17/16} = 8,4$	H ₁₆	H ₁₆	H ₁₇
18	143,3					H ₁₆ , H ₁₇ , H ₁₉		
19	21,5	2,42	3H	s		H ₁₇		H ₁₉

em parênteses () : "acoplamentos" que são observados no experimento de ¹H-¹H COSY, mas que não são medidos no experimento 1D de ¹H nem no Jres.

Tabela 51: Experimentos de NOE-DIFF com o Composto 173.

Hidrogênios Irradiados	Hidrogênios com efeito NOE
H ₂	H ₁ ; H _{11'}
H ₈	H ₉ ; H ₁₁ ; H _{11'} ; H ₁₂
H ₁₀	H ₁
H _{11'}	H ₁ ; H ₂ ; H ₈



Composto 174

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 47		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

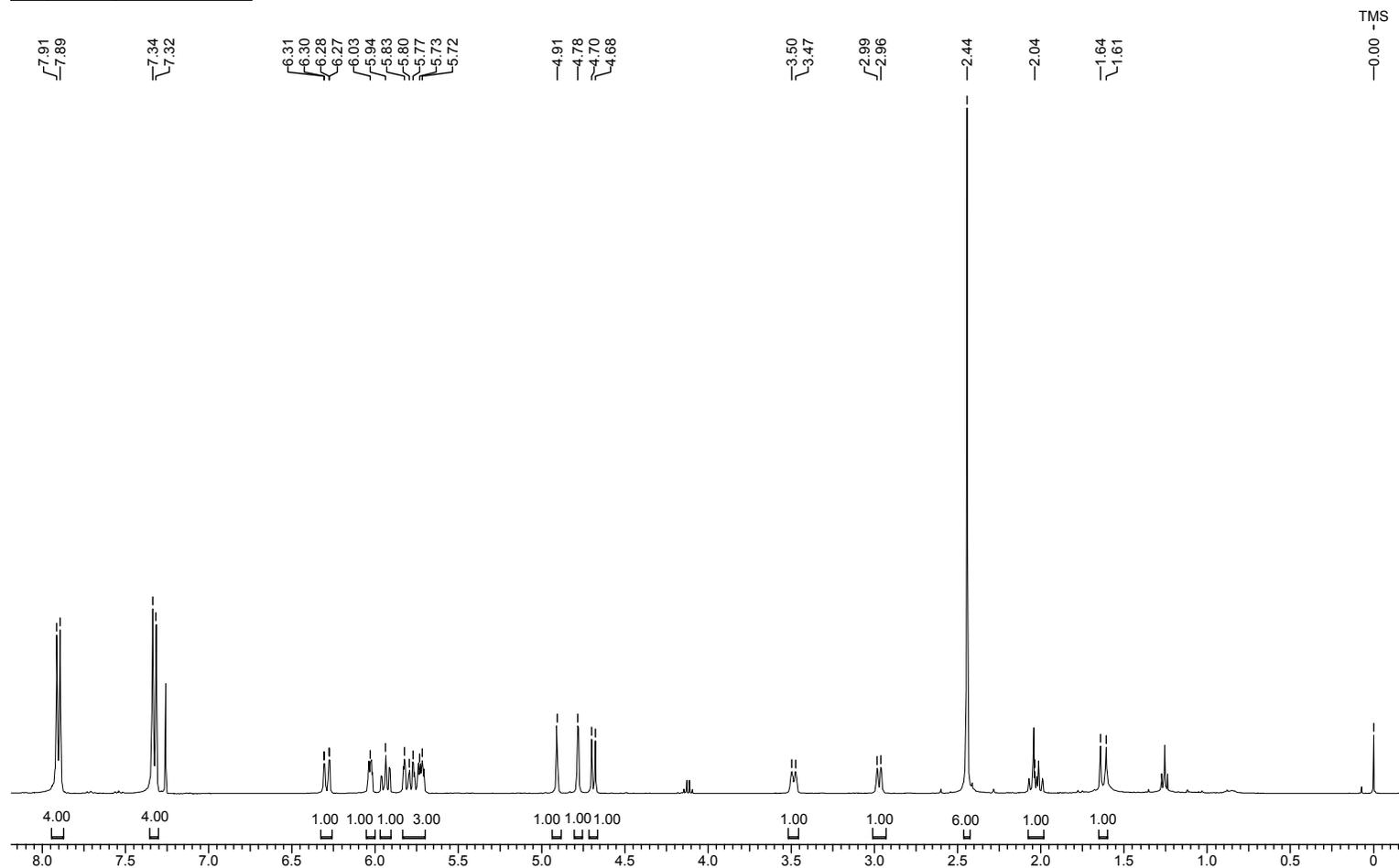
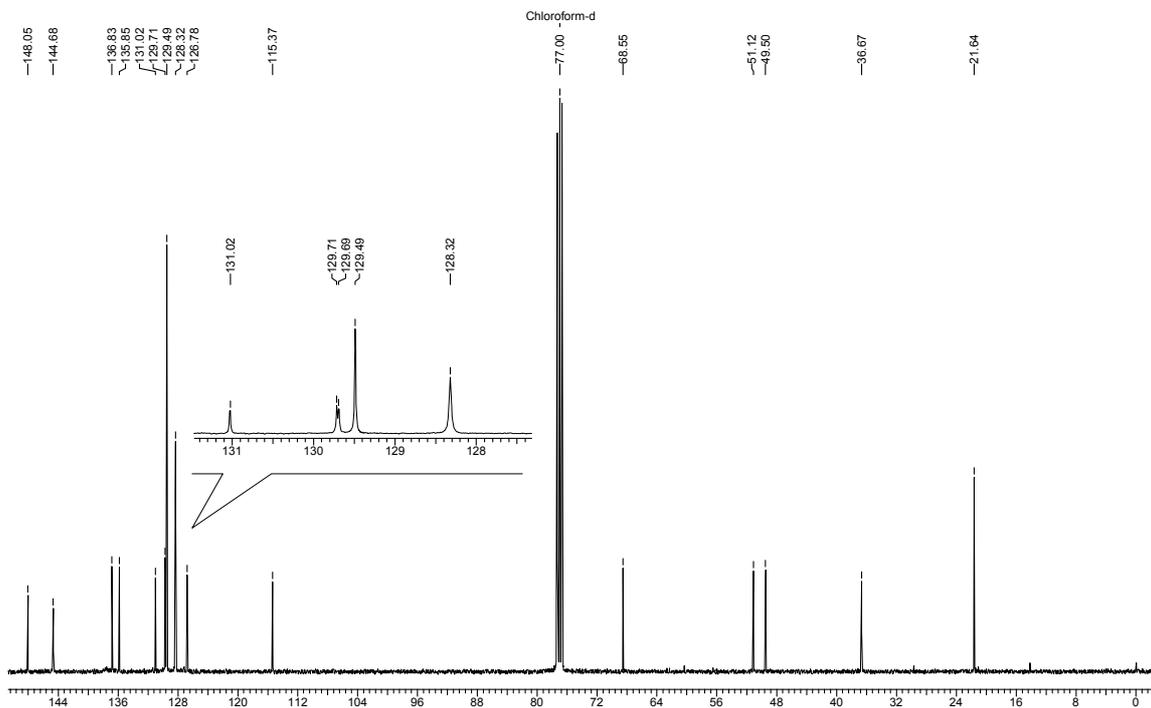


Figura 95: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 174.

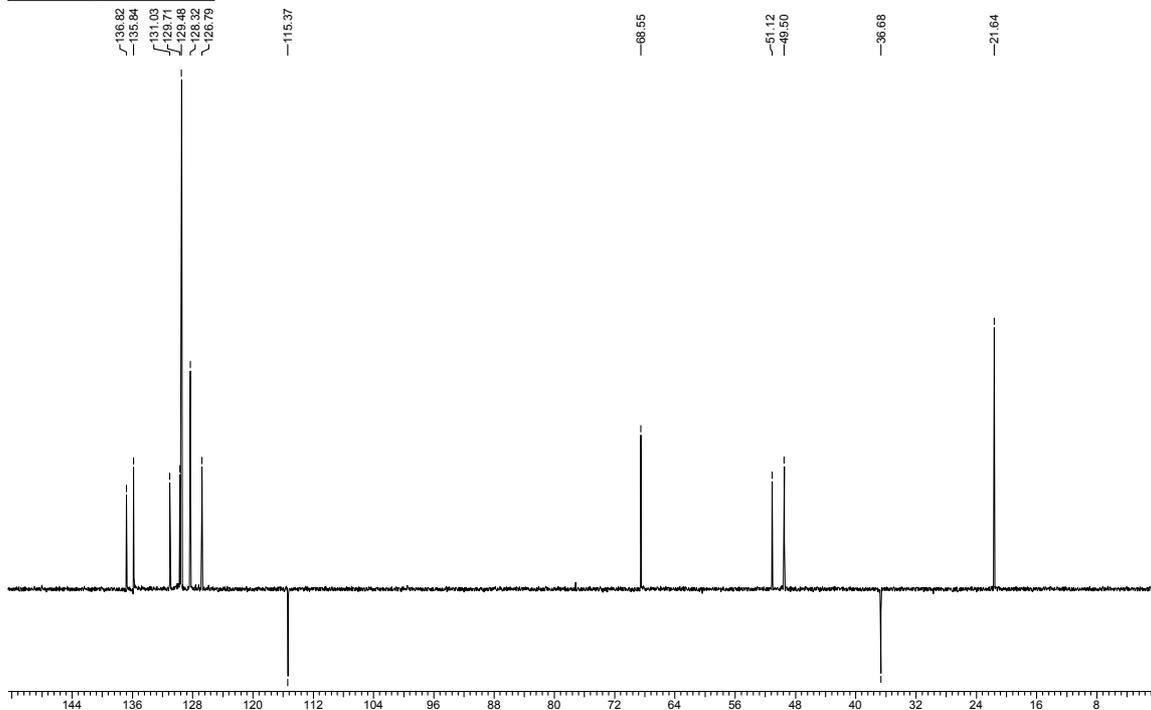
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 21		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 21		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



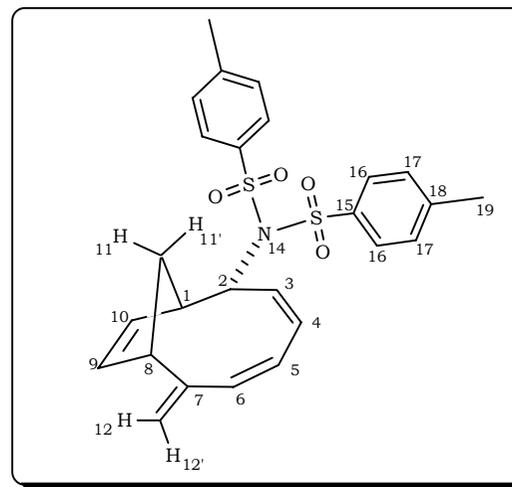
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 174. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 96: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 174.

Tabela 52: Dados Espectroscópicos do Composto 174.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Multiplicidade		Constantes de acoplamento (Hz)
			Relativa		
1	51,1	2,97	1H	dl	$J_{1/11} = 9,4;$
2	68,6	4,69	1H	dl	$J_{2/3} = 7,5$
3	131,0	5,94	1H	ddd	$J_{3/4} = 11,1; J_{3/2} = 9,0; J_{3/5} = 1,7$
4	129,7	5,70–5,85	1H	m	-
5	126,8	5,70–5,85	1H	m	-
6	135,8	6,29	1H	dq	$J_{6/5} = 12,2; J_{6/4} = J_{6/12} = J_{6/12'} = 1,6$
7	148,0				
8	49,5	3,49	1H	m	-
9	136,8	5,70–5,85	1H	m	-
10	129,7	6,03	1H	dt	$J_{10/9} = 5,3; J_{10/1} = 2,2; J_{10/8} = 2,2$
11	36,7	$H_{(11)}$ 2,03	1H	dt	$J_{11/11'} = 13,9; J_{11/1} = 9,5; J_{11/8} = 9,5$
		$H_{(11')}$ 1,62	1H	dl	$J_{11'/11} = 13,9$
12	115,4	$H_{(12)}$ 4,91	1H	q	$J_{12'/12} = J_{12'/8} = J_{12'/6} = 1,8$
		$H_{(12')}$ 4,78	1H	q	$J_{12/12'} = J_{12/8} = J_{12/6} = 1,8$
15	137,6*				
16	128,3	7,90	4H	d	$J_{16/17} = 8,3$
17	129,5	7,33	4H	d	$J_{17/16} = 8,3$
18	144,7				
19	21,6	2,44	6H	s	

*carbono quaternário: alto tempo de relaxação



Composto 180

Acquisition Time (sec)	6.7633	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4844.96

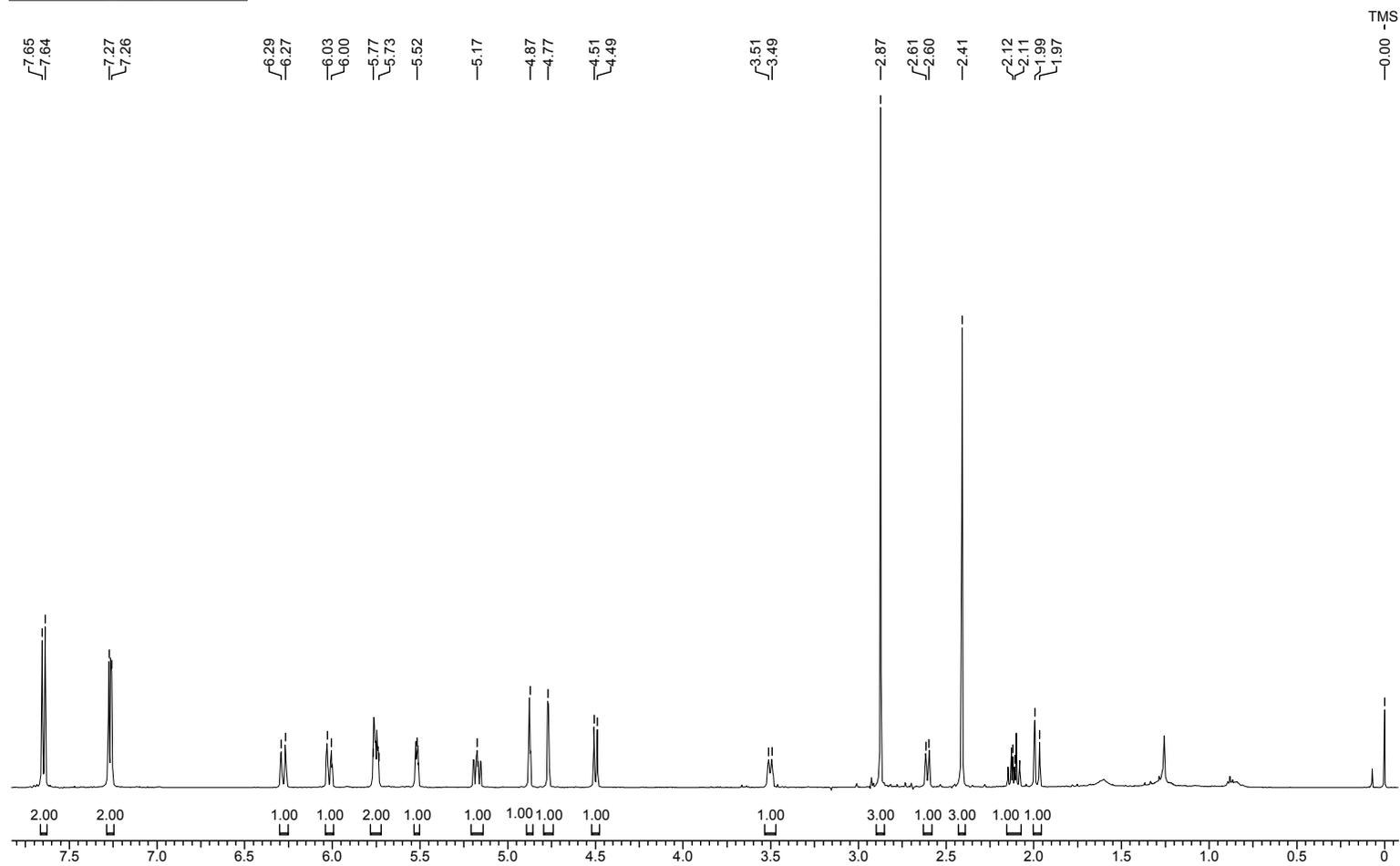
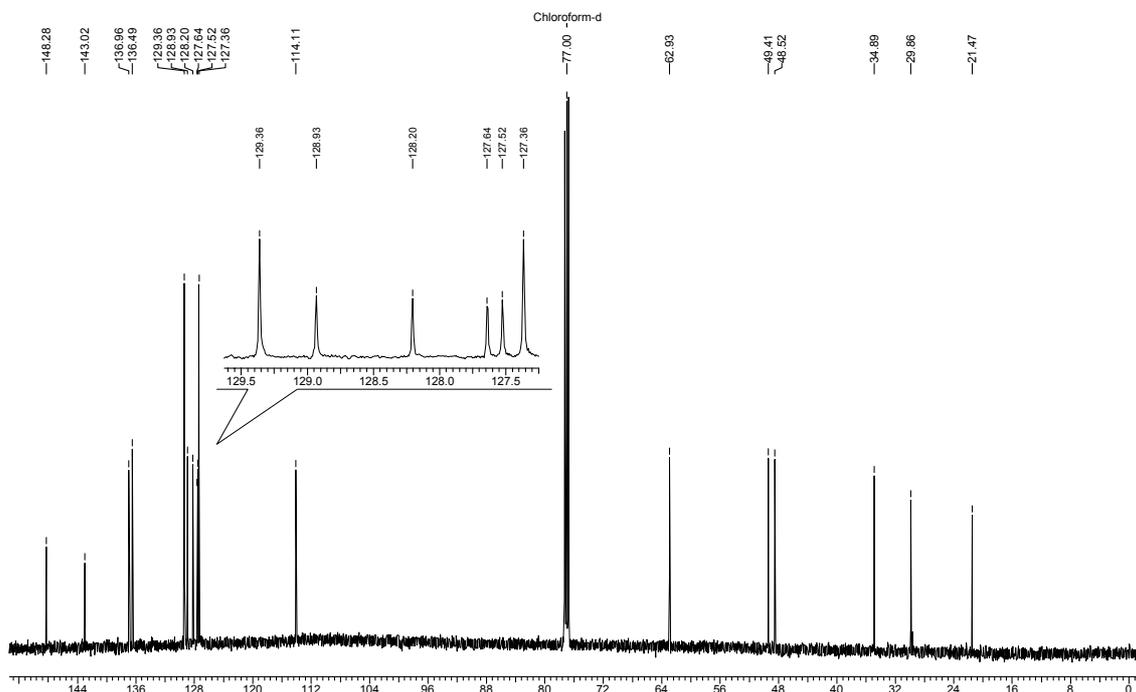


Figura 97: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 180.

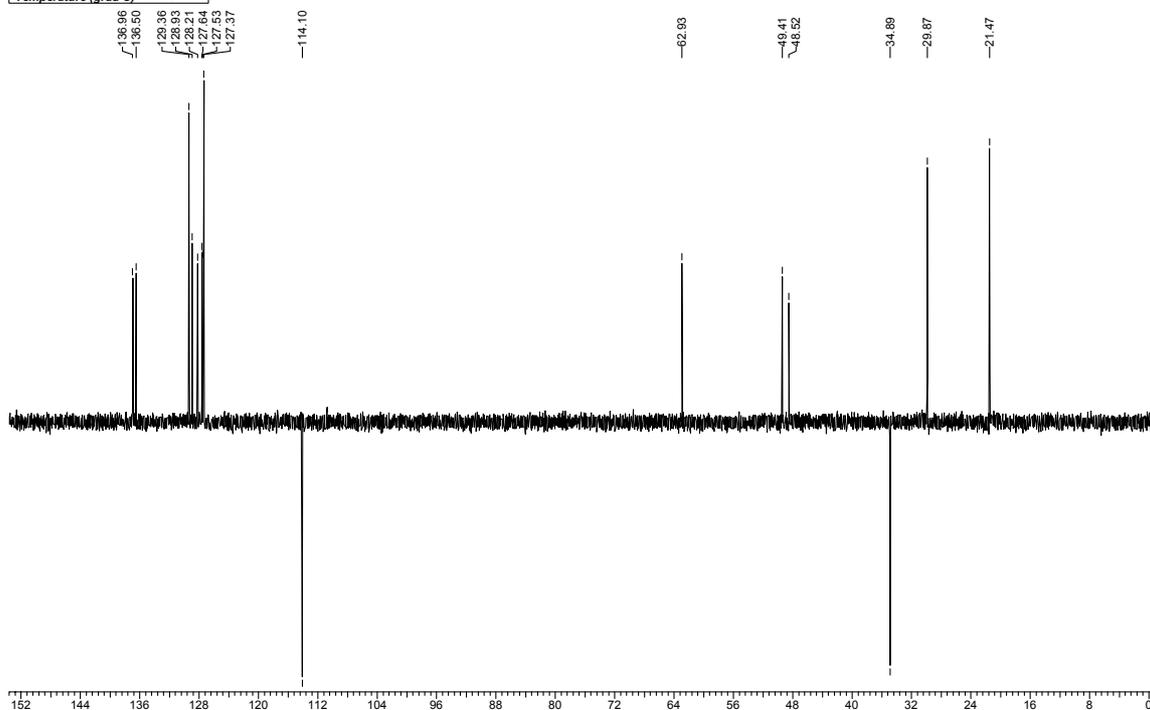
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								

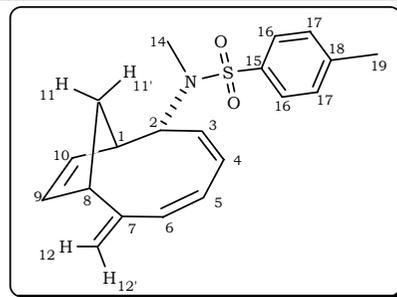


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 180. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 98: Espectros de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 180

Tabela 53: Dados Espectroscópicos do Composto 180.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Multiplicidade		Constantes de acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMQC
			Relativa				
1	49,4	2,60	1H	ddq	$J_{1/11} = 9,5; J_{1/10} = 2,2; J_{1/2} = 1,0; J_{1/9} = 1,0; J_{1/11'} = 1,0$	H ₂ , H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'}	H ₁
2	62,9	4,50	1H	dt	$J_{2/3} = 8,7; J_{2/1} = 1,0; J_{2/4} = 1,0$	H ₁ , H ₃ , H ₄	H ₂
3	127,5	5,17	1H	ddd	$J_{3/4} = 11,4; J_{3/2} = 8,7; J_{3/5} = 1,8$	H ₂ , H ₄ , H ₅	H ₃
4	128,2	5,73 – 5,77	2H	m	-	H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆	H ₄
5	127,6	6,02	1H	ddd	$J_{5/6} = 11,9; J_{5/4} = 2,5; J_{5/3} = 1,8$	H ₃ , H ₄ , H ₆	H ₅
6	136,5	6,28	1H	dq	$J_{6/5} = 11,9; J_{6/4} = J_{6/12} = J_{6/12'} = 1,8$	H ₄ , H ₅ , H ₁₂ , H _{12'}	H ₆
7	148,3	-	-	-	-	-	-
8	48,5	3,48 – 3,52	1H	m	-	H ₉ , H ₁₀ , H ₁₁ , H _{11'} , H ₁₂ , H _{12'}	H ₈
9	137,0	5,73 – 5,77	2H	m	-	H ₁ , H ₈ , H ₁₀	H ₉
10	128,9	5,52	1H	ddd	$J_{10/9} = 5,6; J_{10/1} = 2,2; J_{10/8} = 1,5$	H ₁ , H ₈ , H ₉	H ₁₀
11	34,9	H ₍₁₁₎ 2,11	1H	dt	$J_{11/11'} = 13,8; J_{11/1} = 9,5; J_{11/8} = 9,5$ $J_{11'/11} = 13,8; J_{11'/1} = J_{11'/8} = 1,0$	H ₁ , H ₈ , H _{11'}	H ₁₁ , H _{11'}
		H _(11') 1,98	1H	dt			
12	114,1	H ₍₁₂₎ 4,77	1H	q	$J_{12/12'} = J_{12/8} = J_{12/6} = 1,8$ $J_{12'/12} = J_{12'/8} = J_{12'/6} = 1,8$	H ₆ , H ₈ , H ₁₂	H ₁₂ , H _{12'}
		H _(12') 4,87	1H	q			
14	29,9	2,87	3H	s	-	-	H ₁₄
15	136,5	-	-	-	-	-	-
16	127,4	7,65	2H	d	$J_{16/17} = 8,3$	H ₁₇	H ₁₆
17	129,4	7,27	2H	d	$J_{17/16} = 8,3$	H ₁₆	H ₁₇
18	143,0	-	-	-	-	-	-
19	21,5	2,41	3H	s	-	-	H ₁₉



Composto 183

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 46	Date					
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

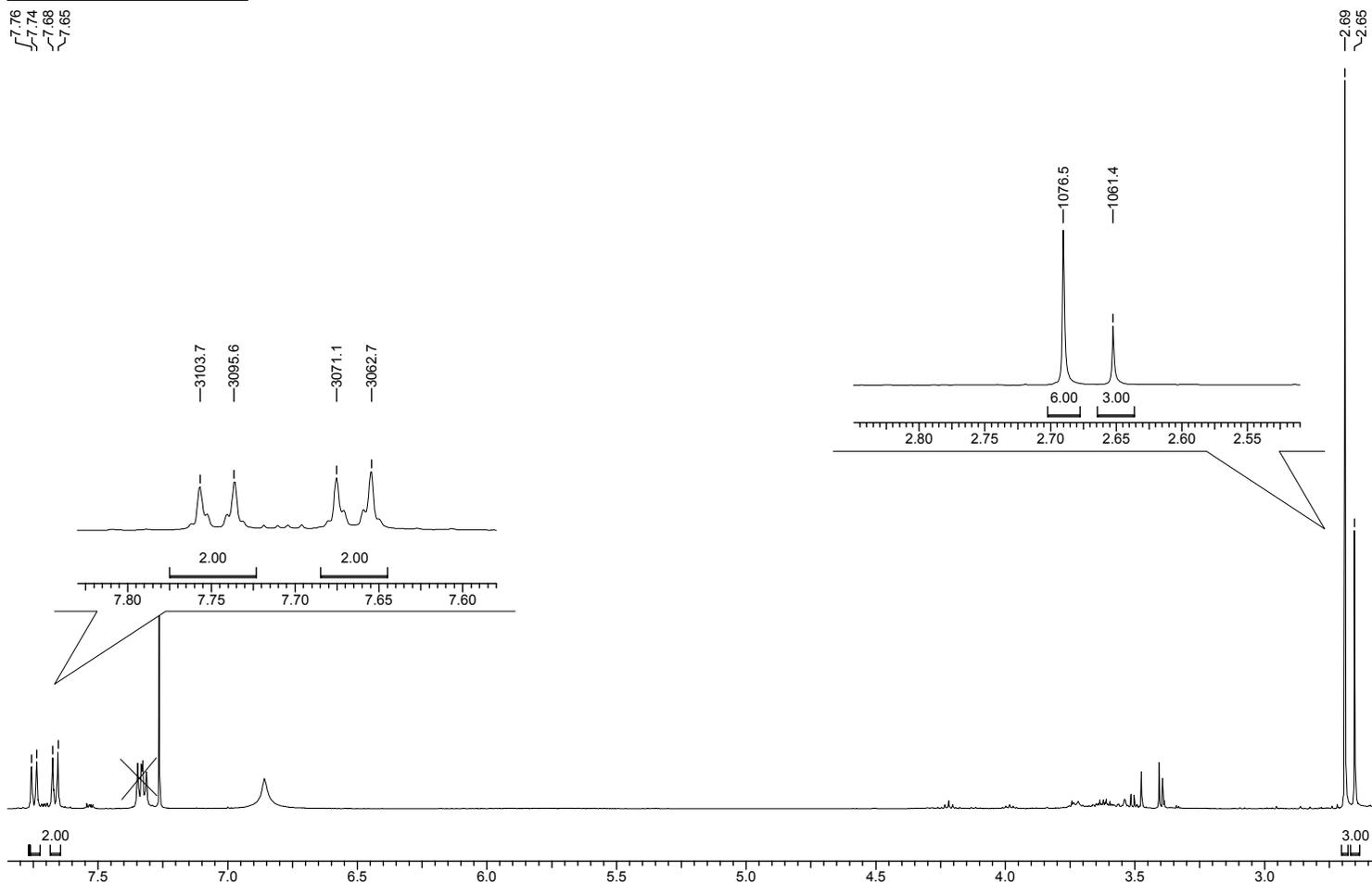


Figura 99: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 183.

Composto 281

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 26		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

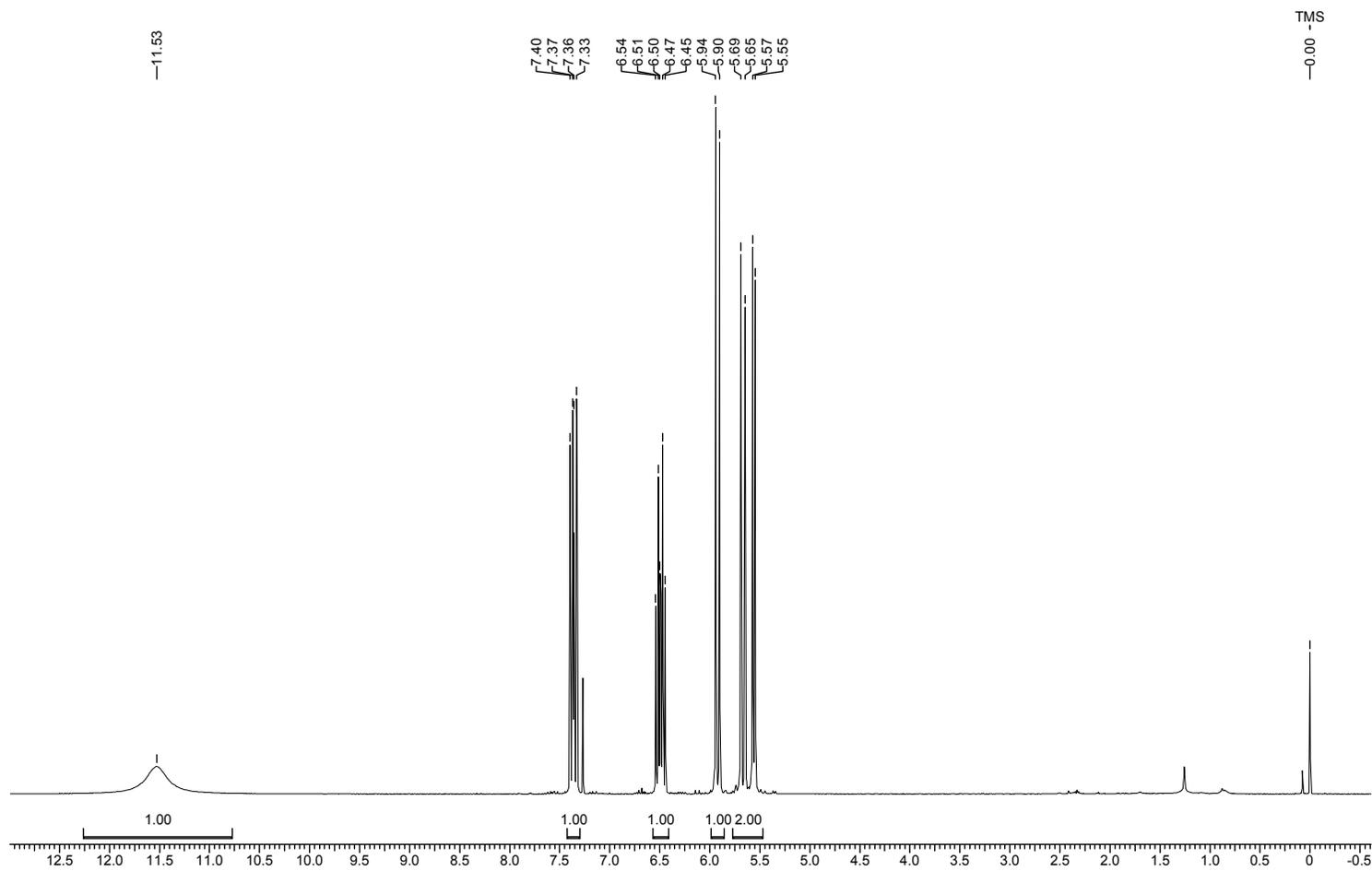
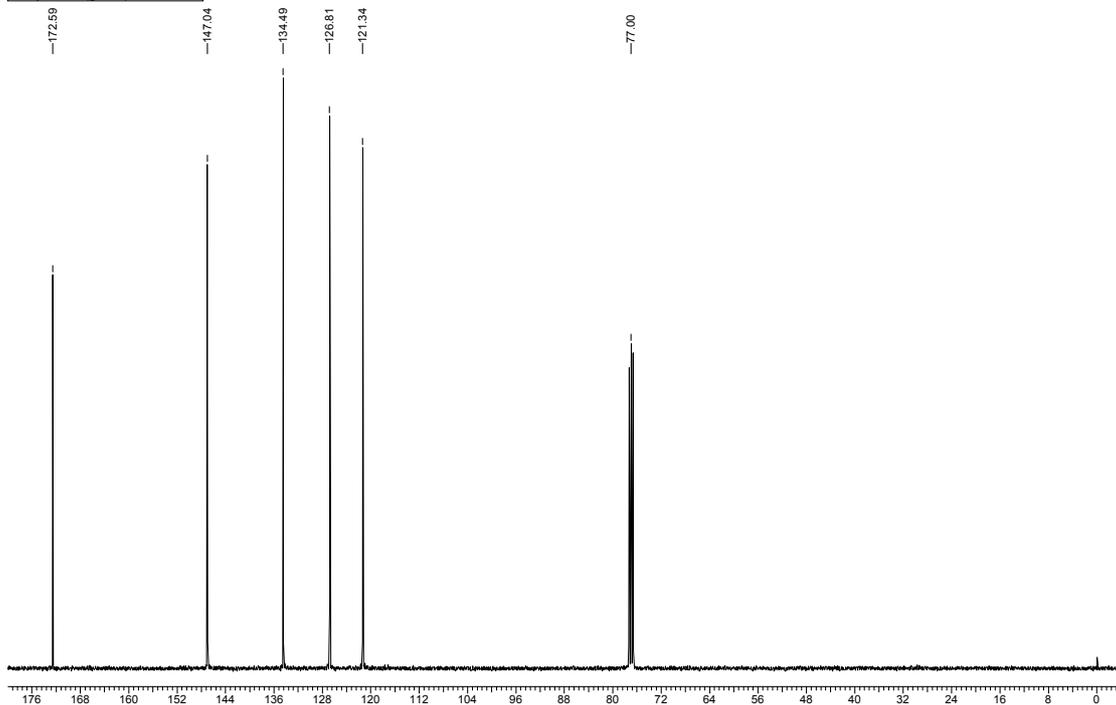


Figura 100: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 281.

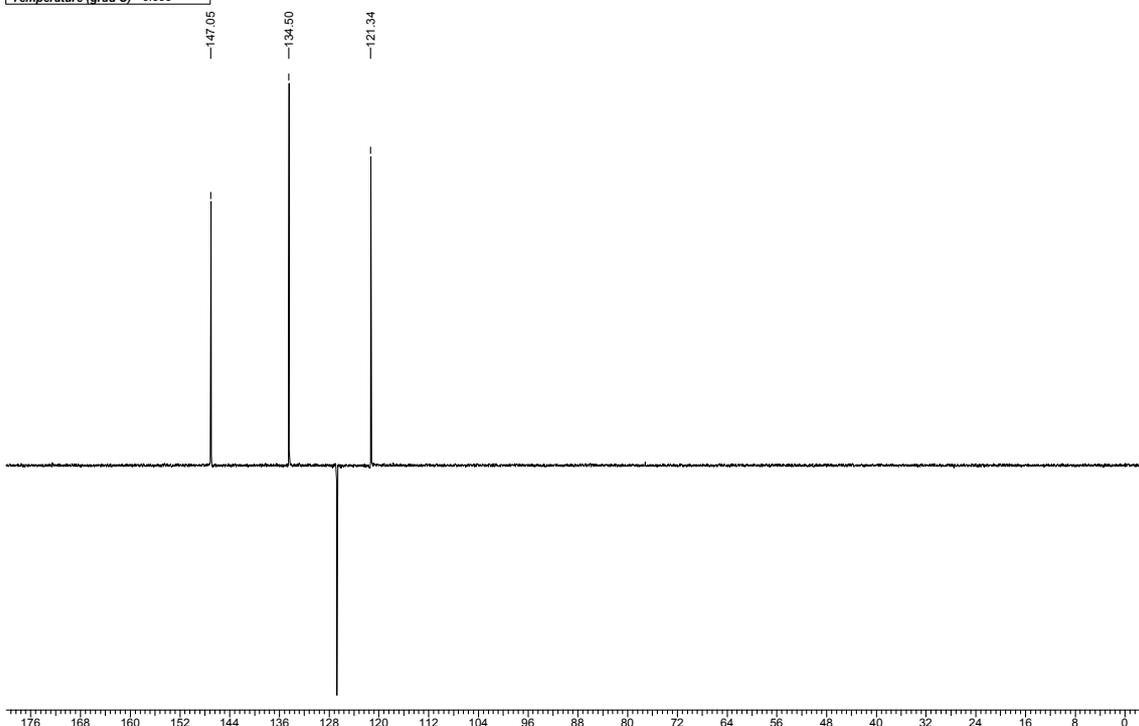
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 26		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 26		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

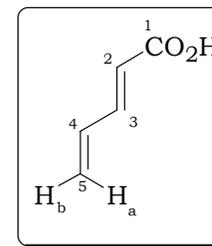


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 281. ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 101: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 281.

Tabela 54: Dados Espectroscópicos do Composto 281.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	172,6	10,90-12,40	(OH)	sl	-
2	121,3	5,92	1H	dtd	$J_{2/3} = 15,4; J_{2/4} = 0,8; J_{2/5a} = 0,8; J_{2/5b} = 0,6$
3	147,0	7,36	1H	dddd	$J_{3/2} = 15,4; J_{3/4} = 10,8; J_{3/5a} = 0,8; J_{3/5b} = 0,6$
4	134,5	6,49	1H	dddd	$J_{4/5a} = 16,9; J_{4/3} = 10,8; J_{4/5b} = 10,0; J_{4/2} = 0,8$
5	126,8	(H _{5a}) 5,67 (H _{5b}) 5,56	1H 1H	ddt ddt	$J_{5a/4} = 16,9; J_{5a/5b} = 1,4; J_{5a/2} = 0,8; J_{5a/3} = 0,8$ $J_{5b/4} = 10,0; J_{5a/5b} = 1,4; J_{5b/2} = 0,6; J_{5b/3} = 0,6$



Composto 282

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 7						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

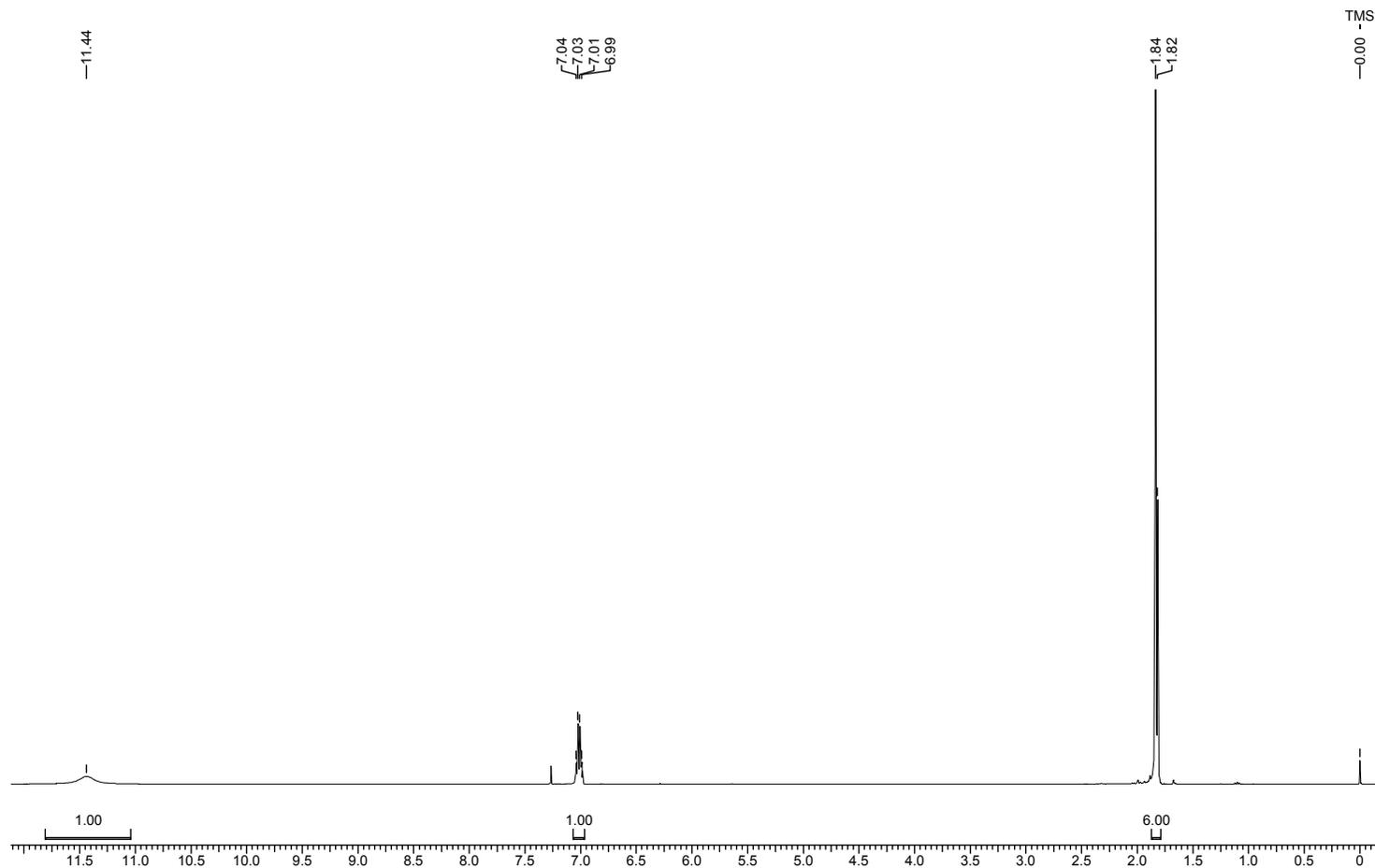
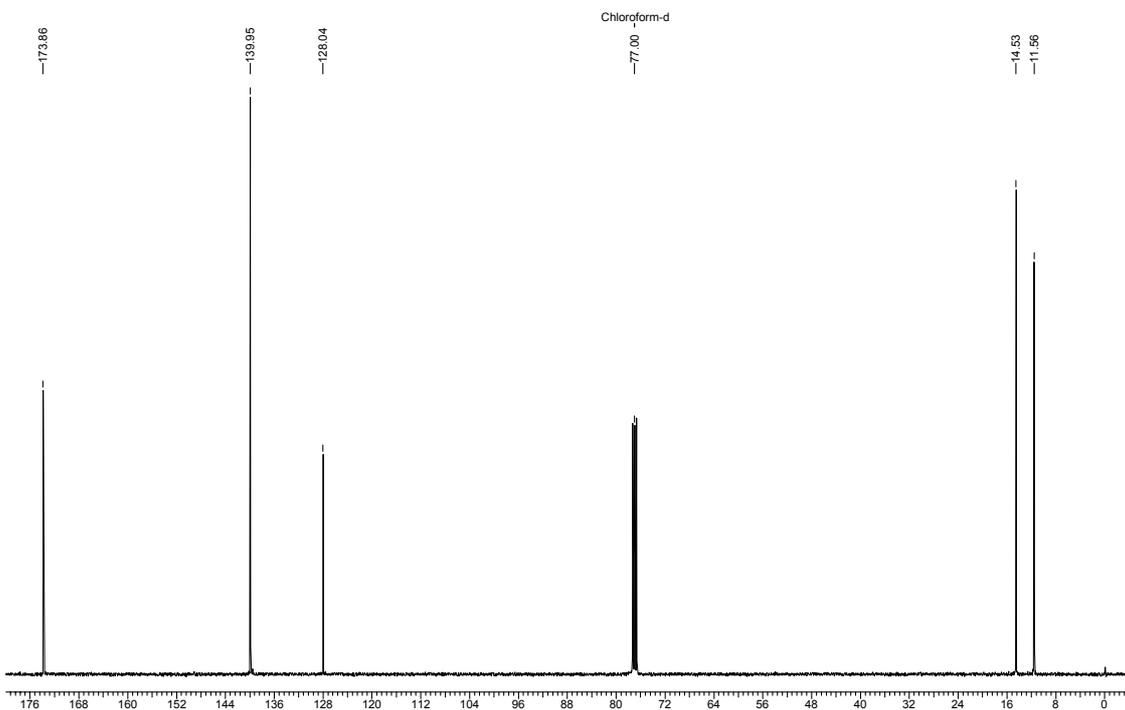


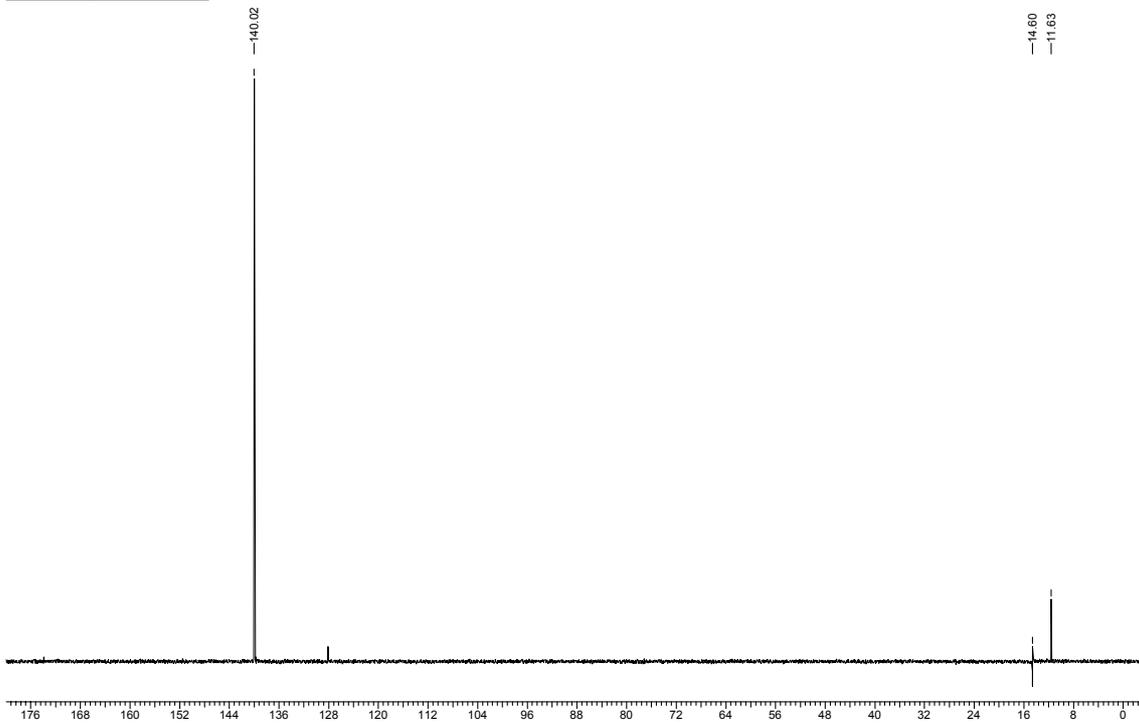
Figura 102: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 282.

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 7		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 7		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

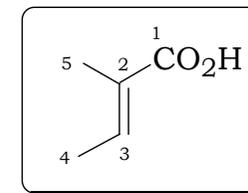


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 282 ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 103: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 282.

Tabela 55: Dados Espectroscópicos do composto 282.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	173,9	11,10-11,76	OH	sl	-
2	128,0	-	-	-	-
3	140,0	6,97-7,07	1H	m	-
4	11,6	1,81-1,87	3H	m	-
5	14,5	1,81-1,87	3H	m	-



Composto 296

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 40		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

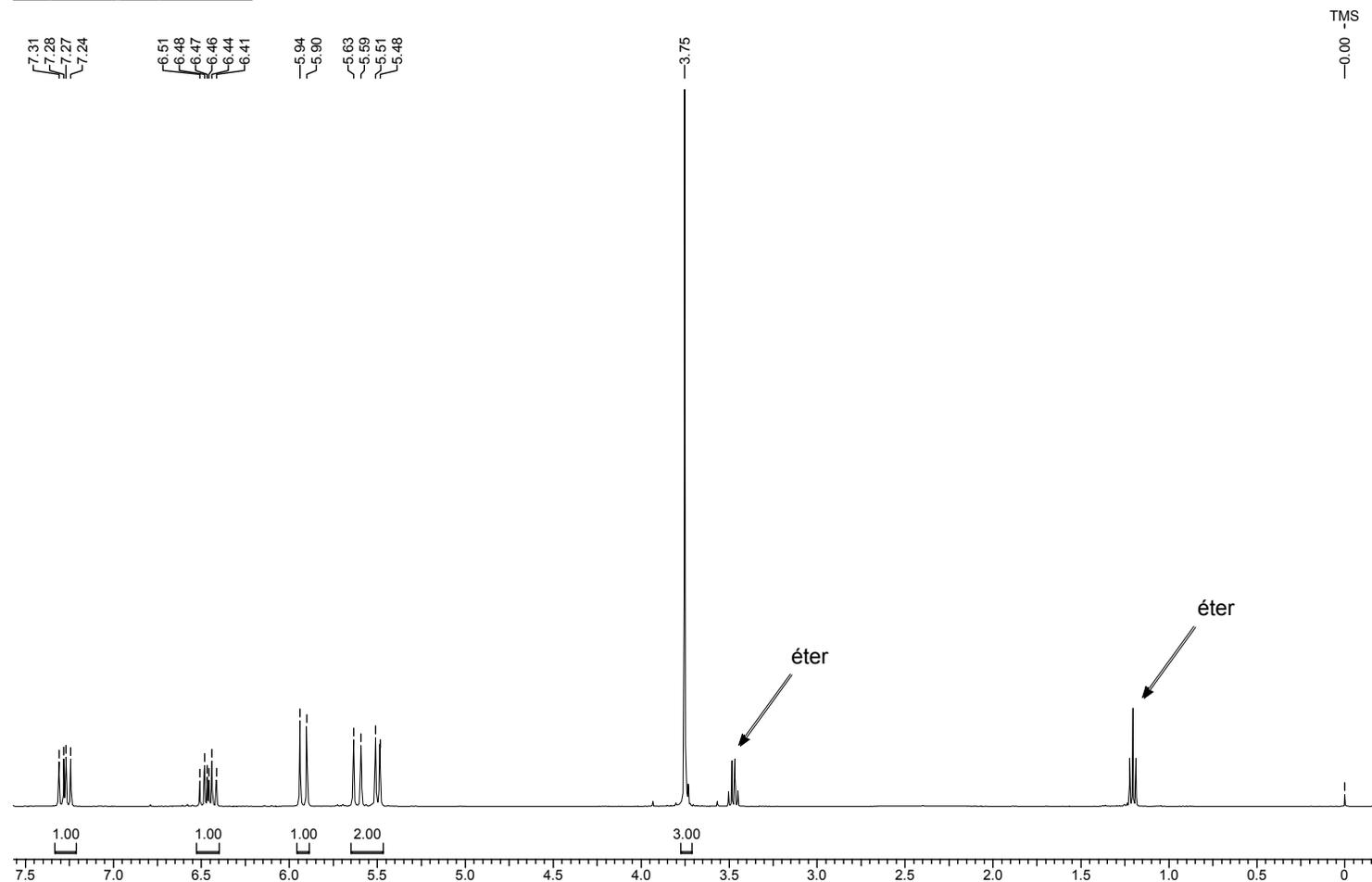
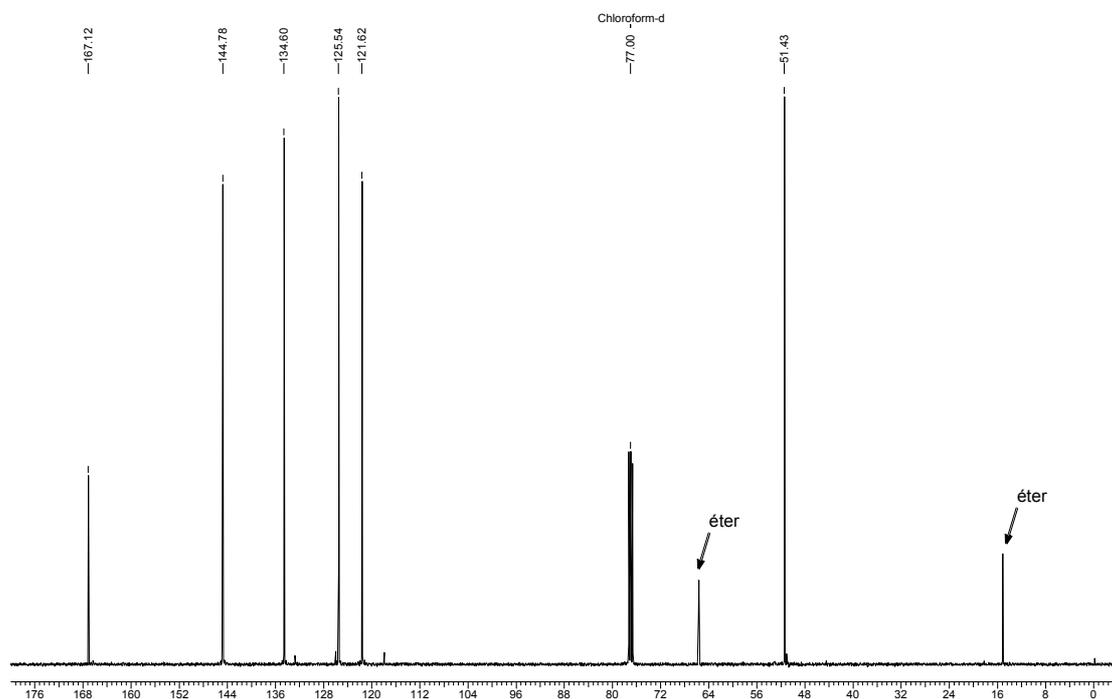


Figura 104: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 296.

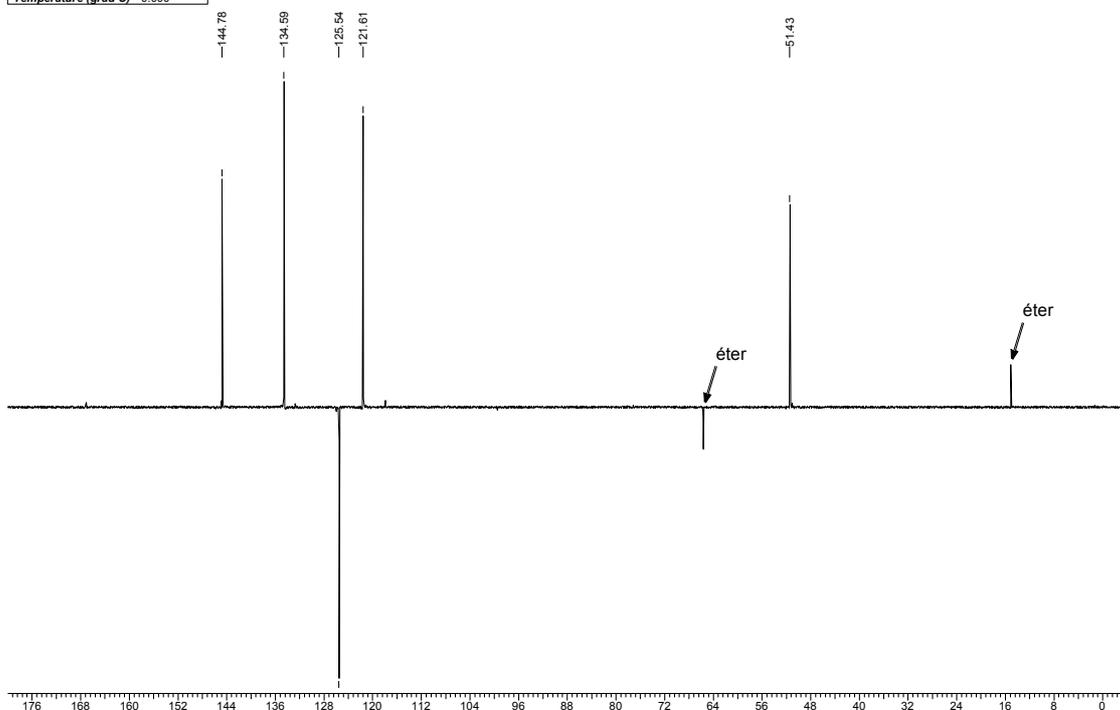
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 40		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 40		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

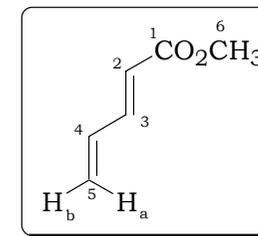


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 296. ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 105: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 296.

Tabela 56: Dados Espectroscópicos do Composto 296.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	167,1	-	-	-	-
2	121,6	5,92	1H	ddt	$J_{2/3} = 15,4; J_{2/5a} = 0,8; J_{2/5b} = 0,7; J_{2/4} = 0,7$
3	144,8	7,27	1H	ddt	$J_{3/2} = 15,4; J_{3/4} = 11,0; J_{3/5a} = 0,8; J_{3/5b} = 0,8$
4	134,6	6,46	1H	dddd	$J_{4/5a} = 17,0; J_{4/3} = 11,0; J_{4/5b} = 10,0; J_{4/2} = 0,7$
5	125,5	(H _{5a}) 5,62 (H _{5b}) 5,50	1H 1H	ddt dddd	$J_{5a/4} = 17,0; J_{5a/5b} = 1,5; J_{5a/2} = 0,8; J_{5a/3} = 0,8$ $J_{5b/4} = 10,0; J_{5a/5b} = 1,5; J_{5b/3} = 0,8; J_{5b/2} = 0,7$
6	51,4	3,75	3H	s	-



Composto 283

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 48		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

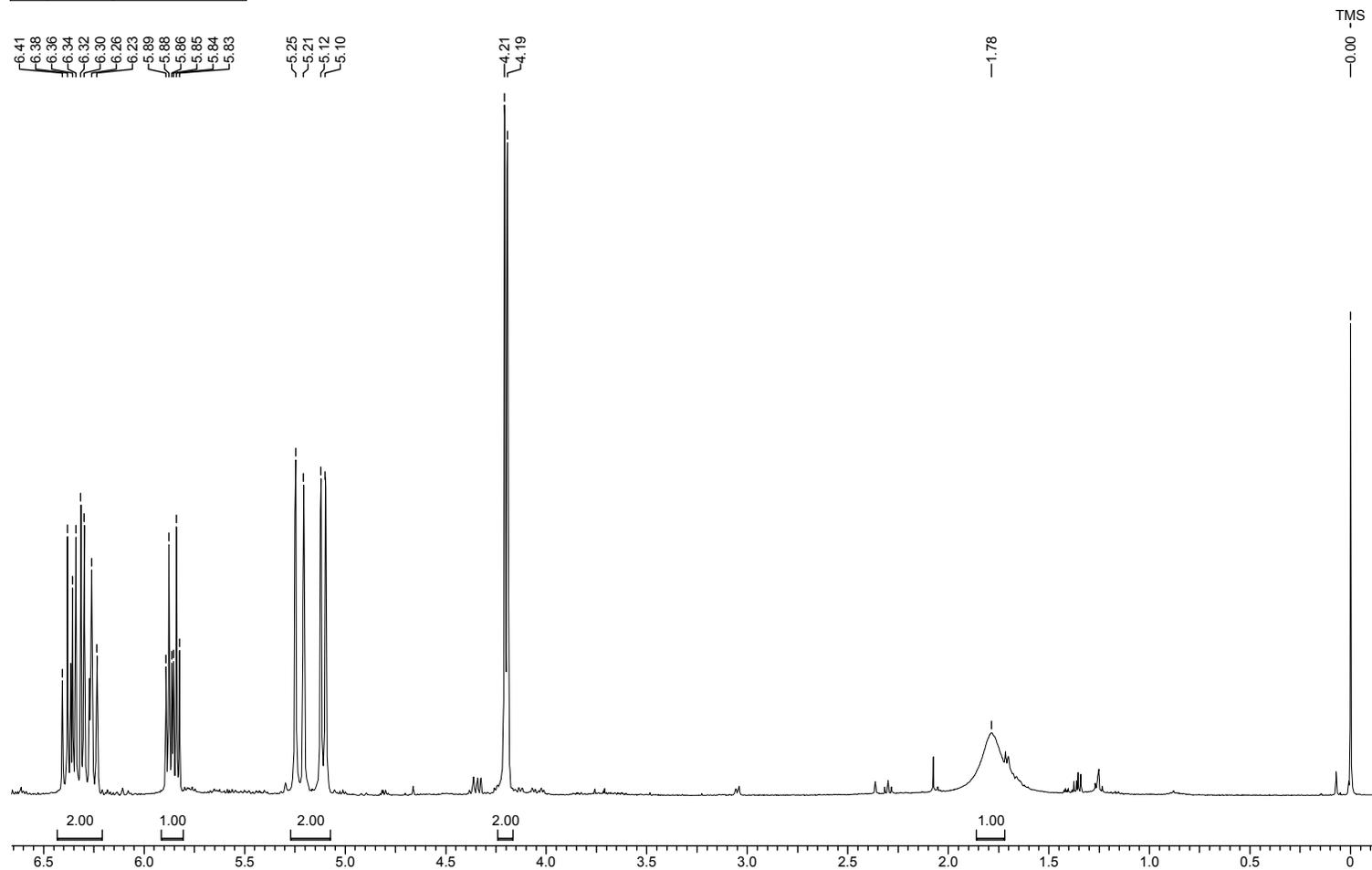
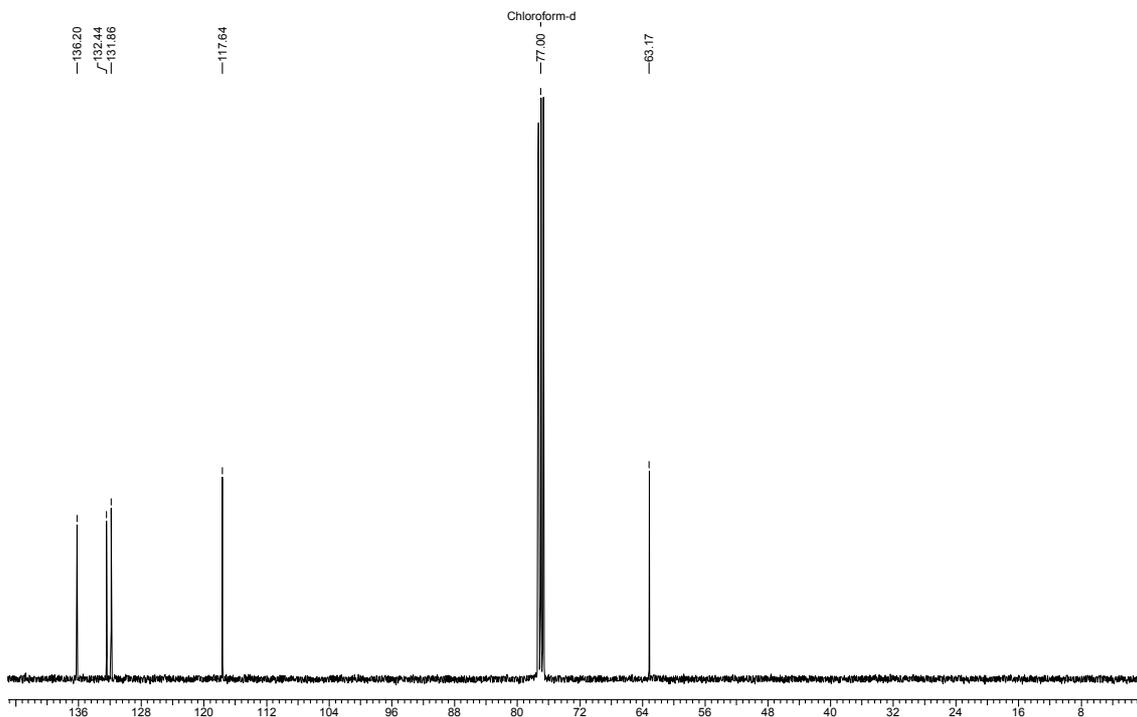


Figura 106: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 283.

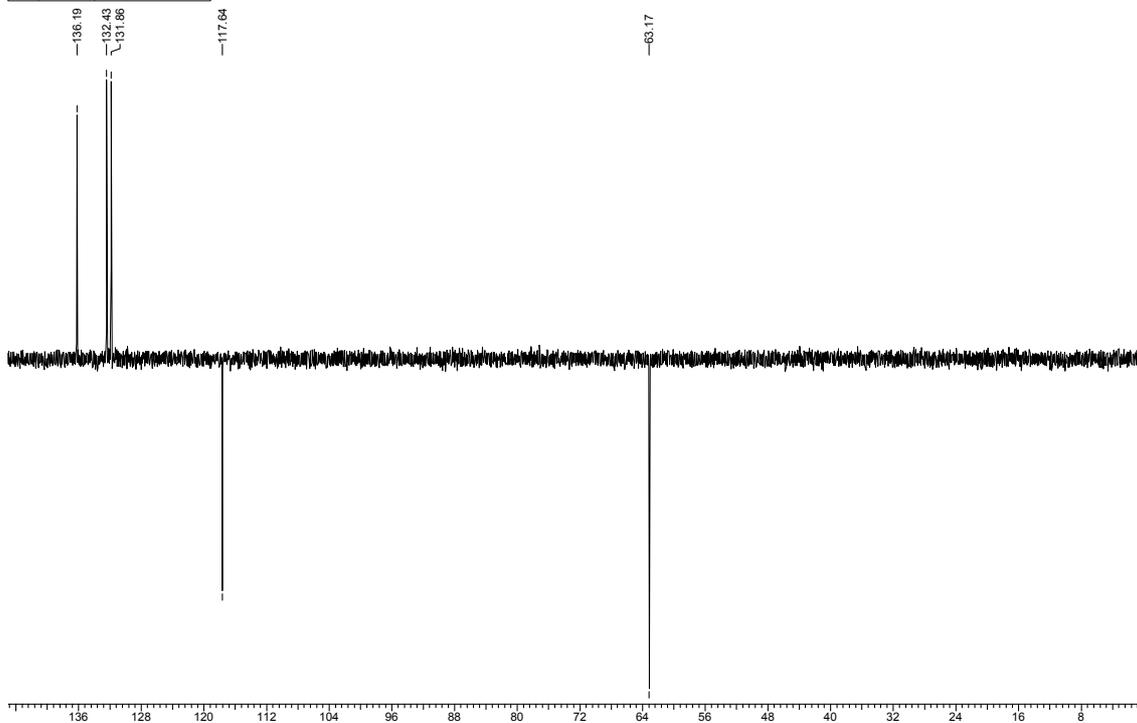
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 48						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 48						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



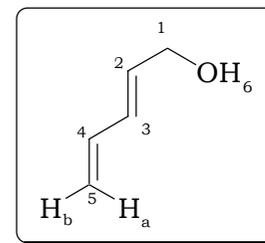
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 283. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 107: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 283.

Tabela 57: Dados Espectroscópicos do Composto 283.

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	63,2	4,11-4,22	2H	m	-
2*	132,4	5,83	1H	dt	$J_{2/3} = 15,1; J_{2/1} = 5,8; J_{2/1} = 5,8$
3*	131,9	6,24	1H	dd	$J_{3/2} = 15,1; J_{3/4} = 10,3$
4	136,2	6,35	1H	dt	$J_{4/5a} = 16,7; J_{4/3} = 10,3; J_{4/5b} = 10,3$
5	117,6	(H _{5a}) 5,21 (H _{5b}) 5,09	1H 1H	dd dd	$J_{5a/4} = 16,7; J_{5a/5b} = 1,5$ $J_{5b/4} = 10,3; J_{5a/5b} = 1,5$
6	-	1,5-2,0 (OH)	1H	sl	-

* estes carbonos podem estar trocados



Composto 285

Acquisition Time (sec)	6.9730	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4699.25
Temperature (grad C)	0.000								

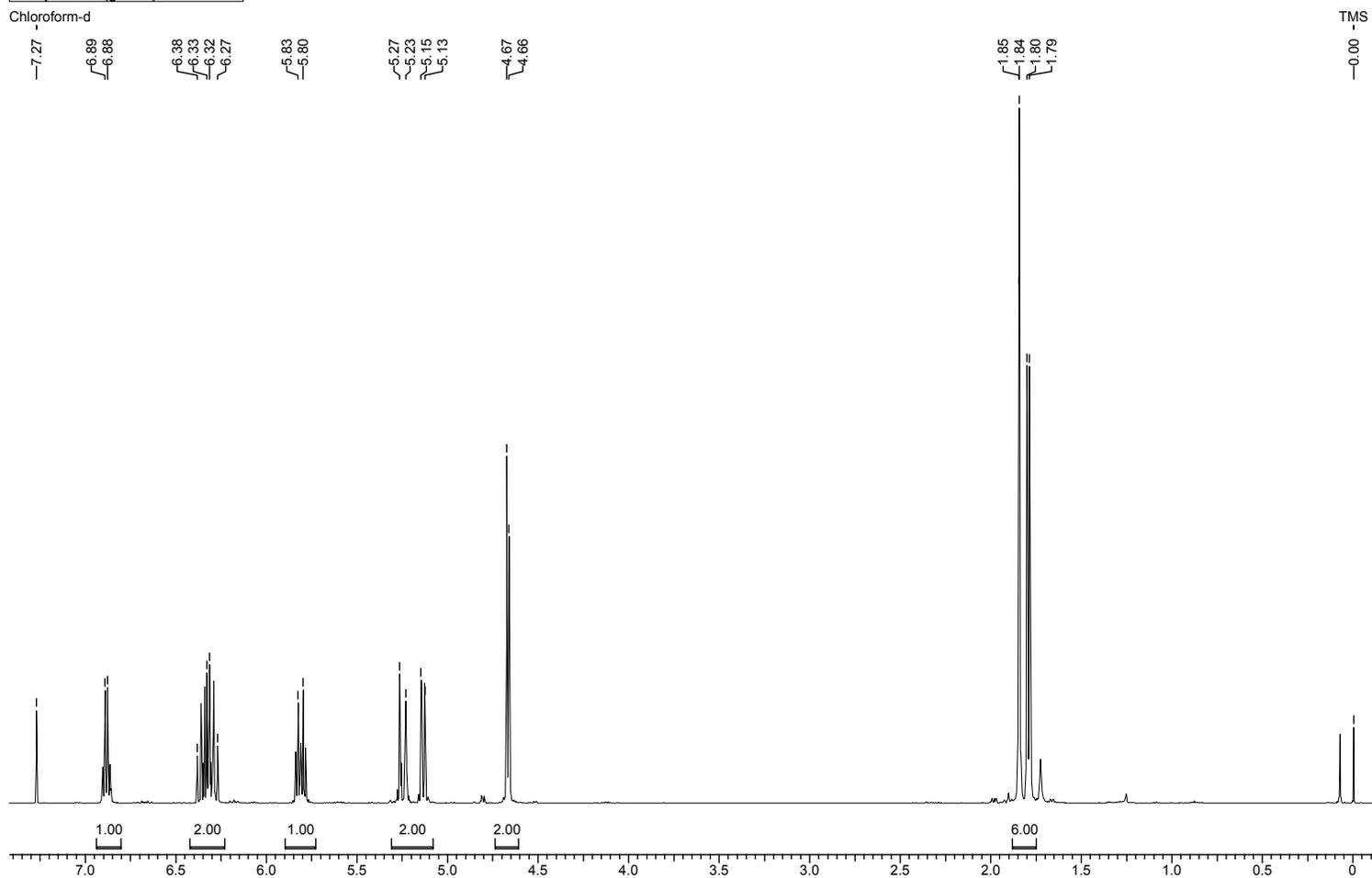
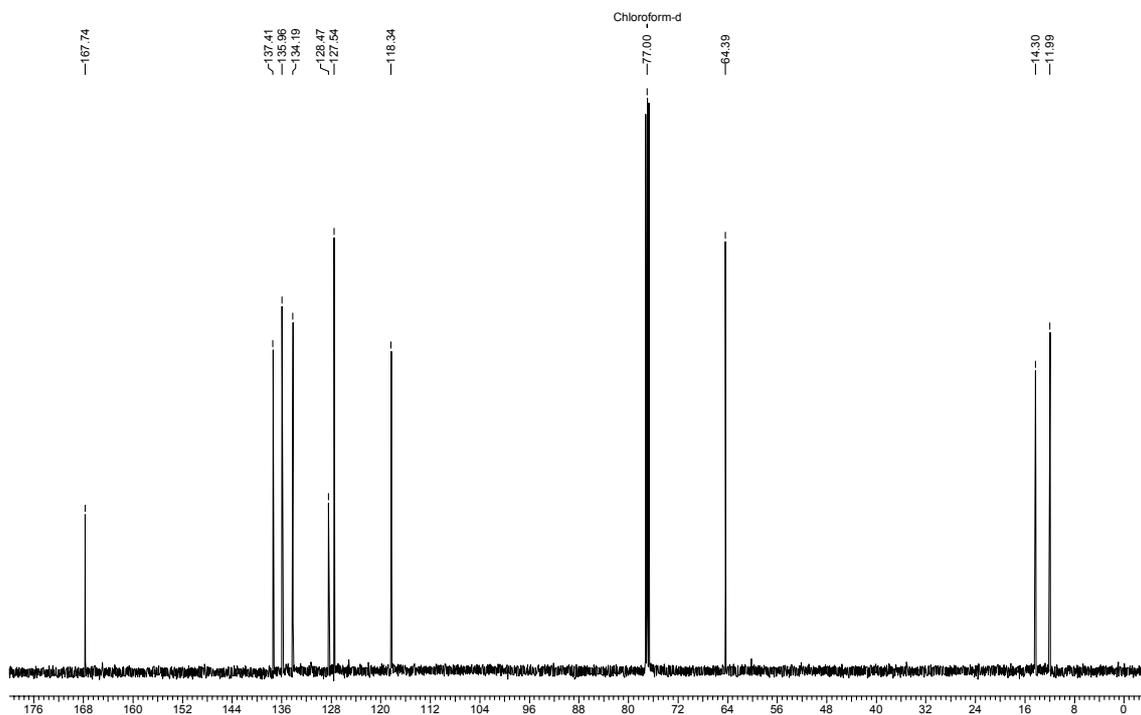


Figura 108: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 285.

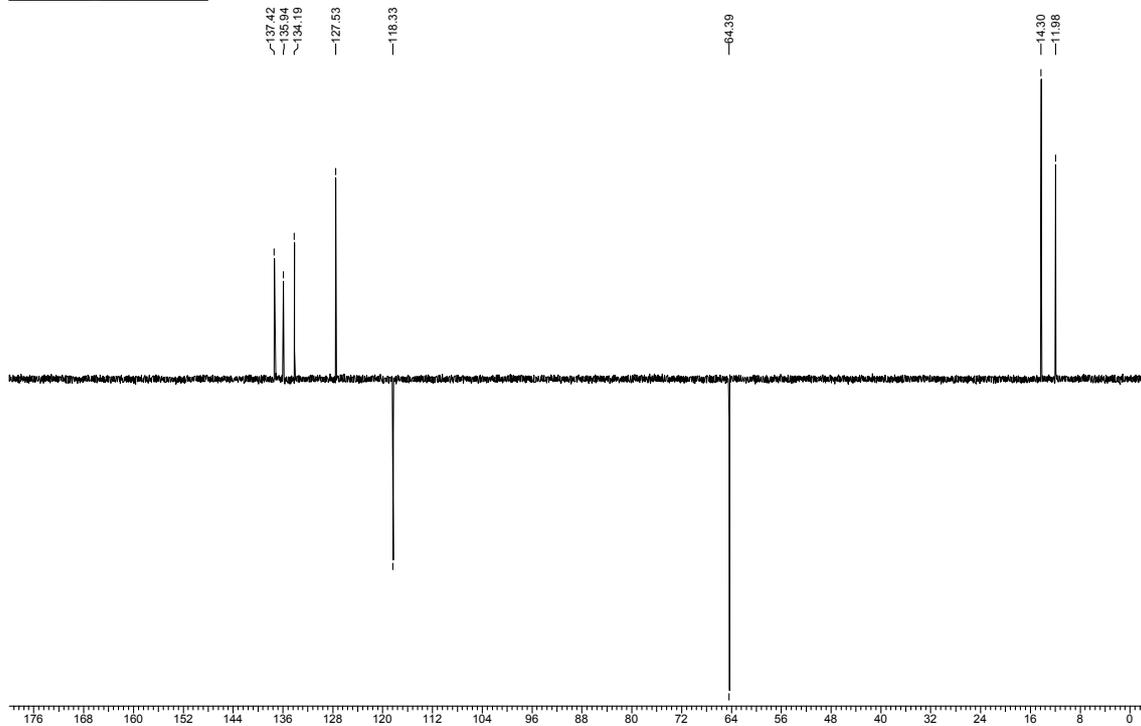
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXXNMR.						
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								

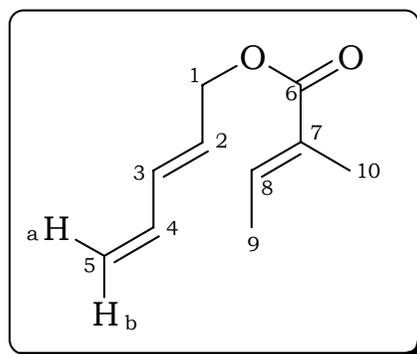


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 285. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 109: Espectros de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) do composto 285

Tabela 58: Dados Espectroscópicos do Composto 285.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	64,4	4,65-4,69	2H	m	-	H ₂ ; H ₃	H ₂ ,H ₃	H ₁
2	127,5	5,81	1H	dt	J _{2,3} = 14,6; J _{2,1} = 6,2; J _{2,1} = 6,2	H ₁ ; H ₃	H ₁ ; H ₃ ; H ₄	H ₂
3	134,2	6,30	1H	ddt	J _{3,2} = 14,6; J _{3,4} = 10,5; J _{3,1} = 1,3; J _{3,1} = 1,3	H ₂ ; H ₄ ; H ₁	H ₁ ; H ₄ ; H _{5a} ; H _{5b}	H ₃
4	136,0	6,35	1H	dt	J _{4,5a} = 16,4; J _{4,5b} = 10,5; J _{4,3} = 10,5	H ₃ ; H _{5a} ; H _{5b}	H ₂ ; H ₃ ; H _{5a}	H ₄
5	118,3	(H _{5a}) 5,25	1H	d	J _{5a,4} = 16,4	H ₄	H ₃ ; H ₄	H _{5a/b}
		(H _{5b}) 5,14	1H	d	J _{5b,4} = 10,5	H ₄	-	-
6	167,7	-	-	-	-	-	H ₁ ; H ₈ ; H ₁₀	-
7	128,5	-	-	-	-	-	H ₈ ; H ₉ ; H ₁₀	-
8	137,4	6,89	1H	qq	J _{8,9} = 7,0; J _{8,10} = 1,4	H ₉ ; H ₁₀	H ₉ ; H ₁₀	H ₈
9	14,3	1,80	3H	dq	J _{9,8} = 7,0; J _{9,10} = 1,2	H ₈ ; H ₁₀	H ₈	H ₉
10	12,0	1,85	3H	dq	J _{10,8} = 1,4; J _{10,9} = 1,2	H ₈ ; H ₉	H ₈	H ₁₀



Composto 298

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 28		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

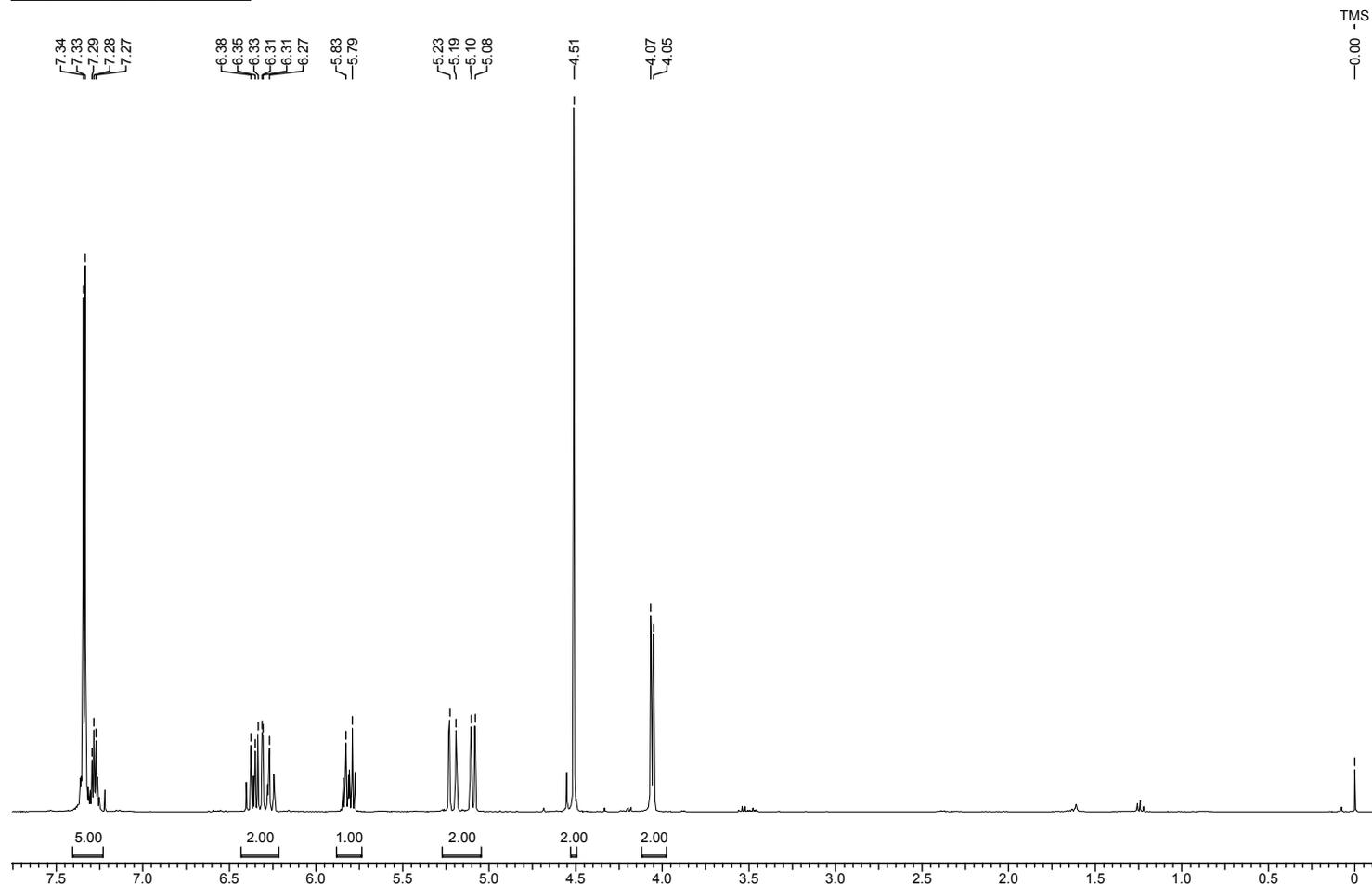
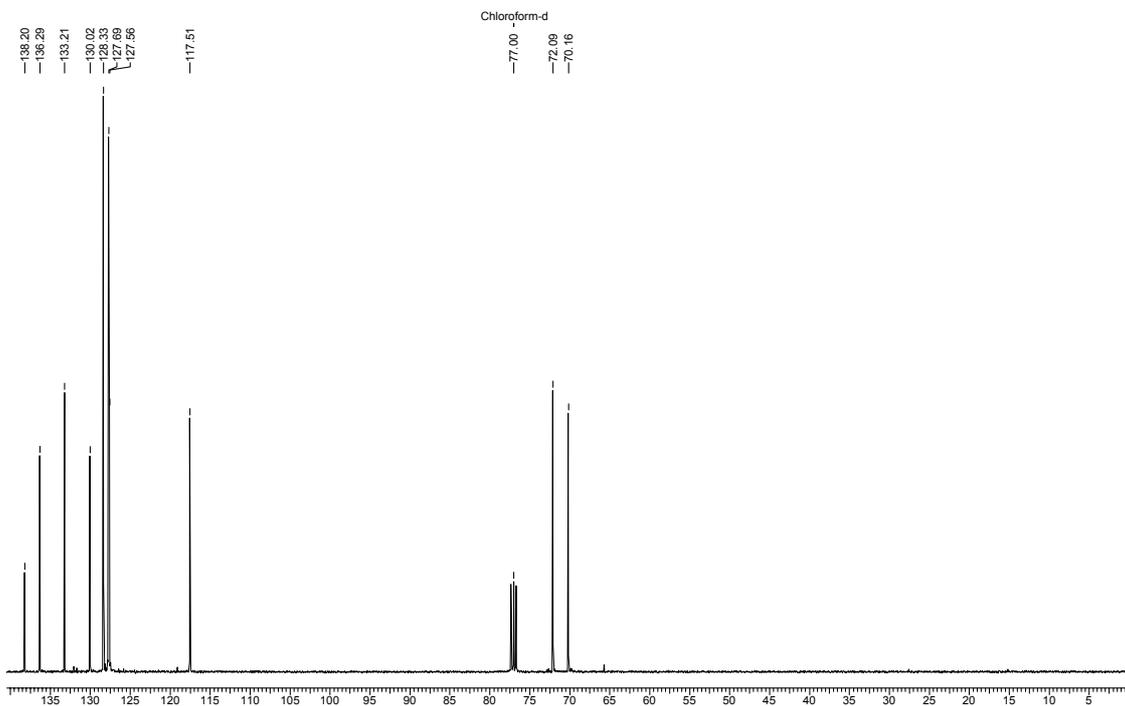


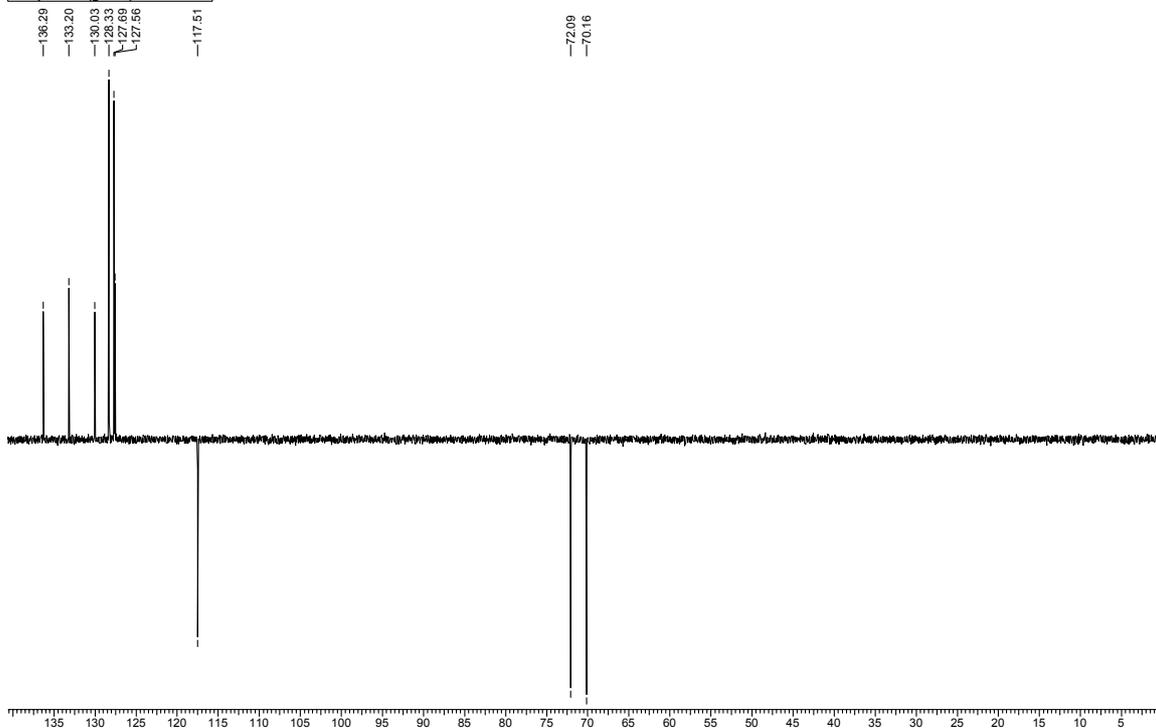
Figura 110: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 298.

Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 8			
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	
Temperature (grad C)	0.000		Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81

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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 8			
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	
Temperature (grad C)	0.000		Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81



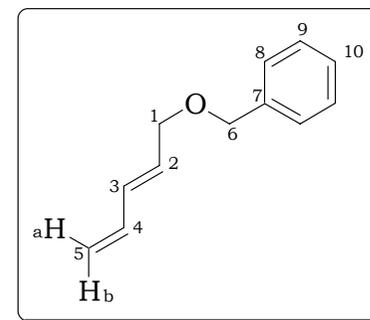
* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 298. ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 111: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 298.

Tabela 59: Dados Espectroscópicos do composto 298.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	72,1	4,03-4,09	2H	m	-
2*	133,2	5,81	1H	dt	$J_{2,3} = 14,7$; $J_{2,1} = 6,0$; $J_{2,1} = 6,0$
3*	130,0	6,27	1H	ddt	$J_{3,2} = 14,7$; $J_{3,4} = 10,5$; $J_{3,1} = 1,2$; $J_{3,1} = 1,2$
4	138,2	6,36	1H	dt	$J_{4,5a} = 16,5$; $J_{4,3} = 10,5$; $J_{4,5b} = 10,5$
5	117,5	(H _{5a}) 5,21	1H	dd	$J_{5a,4} = 16,5$; $J_{5a,5b} = 2,3$
		(H _{5b}) 5,09	1H	dd	$J_{5b,4} = 10,5$; $J_{5a,5b} = 2,3$
6	70,2	4,51	2H	sl	-
7	138,2	-	-	-	-
8*	127,7	7,24-7,39	2H	m	-
9	128,3	7,24-7,39	2H	m	-
10*	127,6	7,24-7,39	2H	m	-

* podem estar trocados



Composto 300

Acquisition Time (sec)	5.1905	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	6313.13

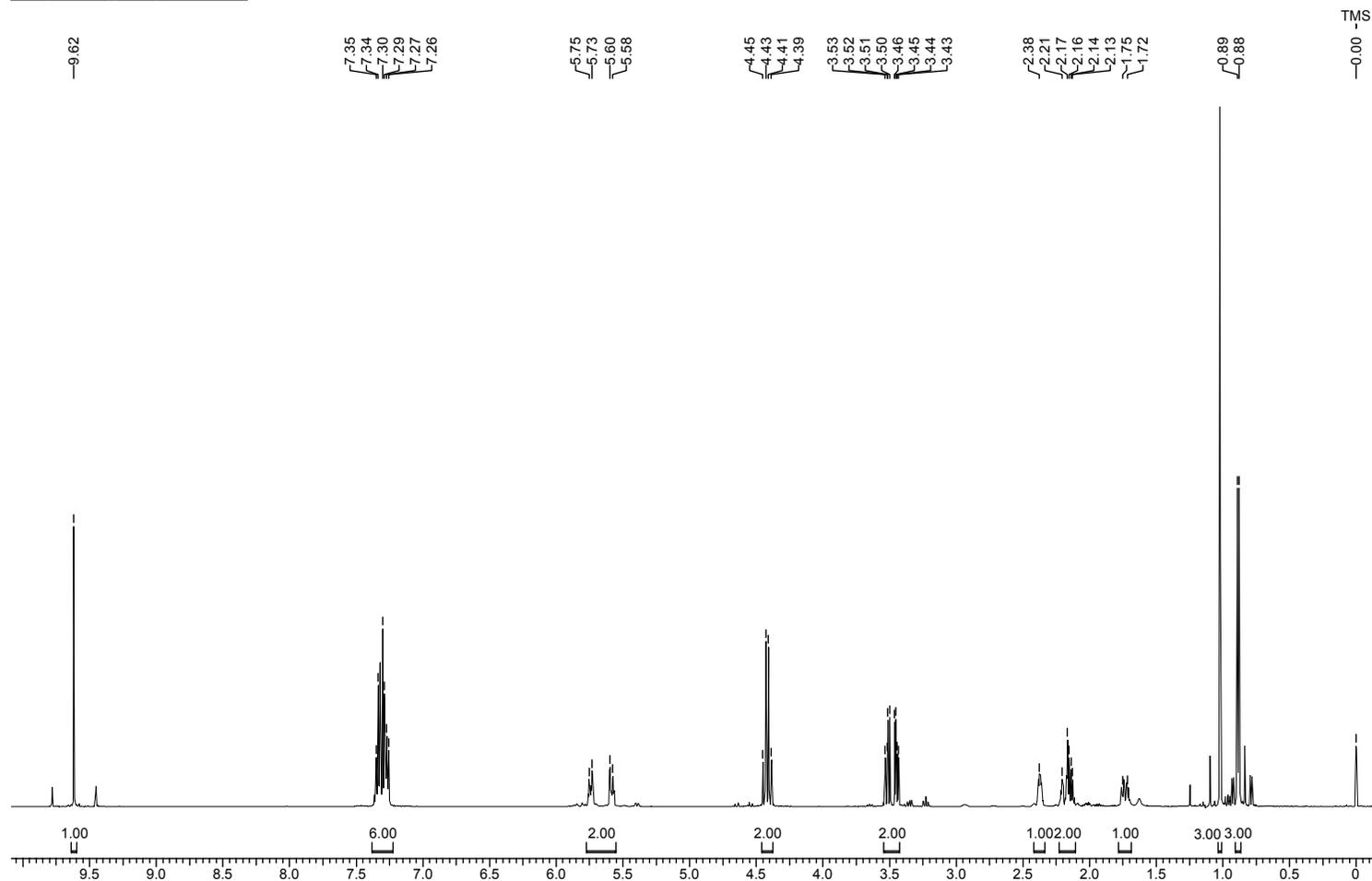
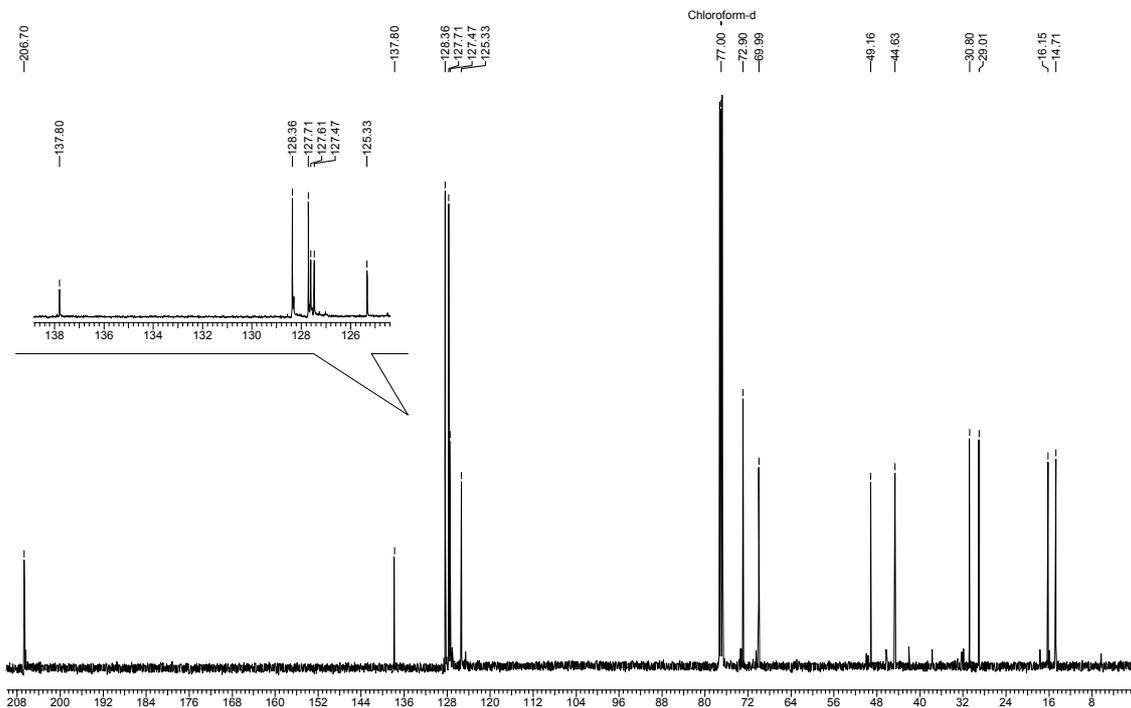


Figura 112: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 300.

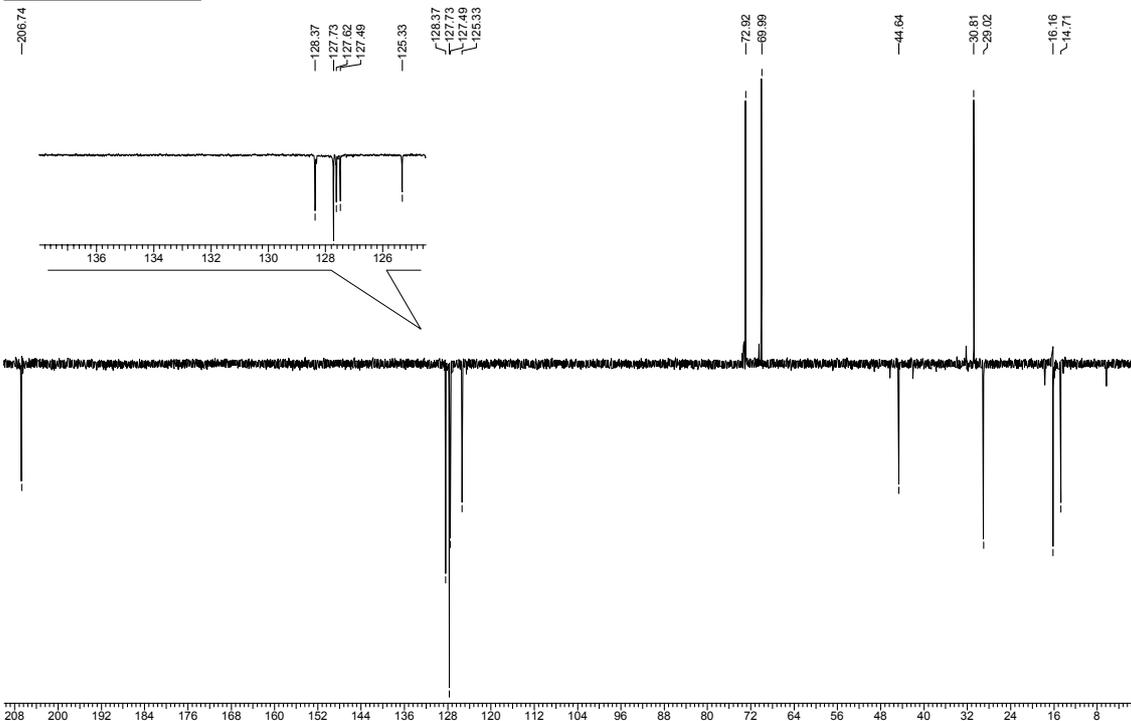
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.			
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	
Temperature (grad C)	0.000		Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03



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

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Imported from UXNMR.			
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	^{13}C	Original Points Count	32768	
Temperature (grad C)	0.000		Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03



* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 300. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)

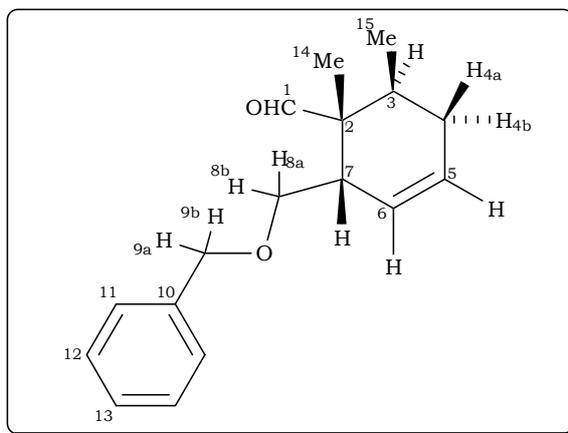
Figura 113: Espectros de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 300.

Tabela 60: Dados Espectroscópicos do Composto 300.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	206,7	9,62	1H	s	-	-	H ₃ ; H ₁₄	H ₁
2	49,2	-	-	-	-	-	H ₁ ; H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H _{8a} ; H _{8b} ; H ₁₄ ; H ₁₅	-
3	29,0	2,10-2,17	1H	m	-	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₇ ; H ₁₅	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₁₄ ; H ₁₅	H ₃
4	30,8	(H _{4a}) 1,68-1,78	1H	m	-	H ₃ ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₆ ; H ₁₅	H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H ₁₅	H _{4a,b}
		(H _{4b}) 2,14-2,24	1H	m	-	H ₃ ; H _{4a} ; H ₅ ; H ₆	-	-
5	127,5	5,72-5,76	1H	m	-	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H ₇	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H ₇	H ₅
6	125,3	5,56-5,61	1H	m	-	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₇	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₇ ; H _{8a} ; H _{8b}	H ₆
7	44,6	2,35-2,40	1H	m	-	H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H _{8a} ; H _{8b}	H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H _{8a} ; H _{8b} ; H ₁₄	H ₇
8	70,0	(H _{8a}) 3,45	1H	dd	J _{8a,8b} = 9,9; J _{8a,7} = 4,1	H ₇ ; H _{8b}	H ₆ ; H ₇ ; H ₉	H _{8a,b}
		(H _{8b}) 3,52	1H	dd	J _{8b,8a} = 9,9; J _{8b,7} = 7,5	H ₇ ; H _{8a}	-	-
9	72,9	(H _{9a}) 4,40	1H	d	J _{9a,9b} = 11,8	H _{9b}	H ₁₁ ; H ₈	H _{9a,b}
		(H _{9b}) 4,44	1H	d	J _{9b,9a} = 11,8	H _{9a}	-	-
10	137,8	-	-	-	-	-	H ₉ ; H ₁₁ ; H ₁₂	-
11	127,7	7,20-7,38	2H	m	-	-	H ₉	H ₁₁
12	128,4	7,20-7,38	2H	m	-	-	-	H ₁₂
13	127,6	7,20-7,38	1H	m	-	-	-	H ₁₃
14	14,7	1,02	3H	s	-	-	H ₁ ; H ₃	H ₁₄
15	16,2	0,89	3H	dl	J _{15,3} = 6,6	H ₃ ; H _{4a}	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b}	H ₁₅

Tabela 61: Experimentos de NOE-DIFF com o Composto 300.

Hidrogênios Irradiados	Hidrogênios com efeito NOE
H ₁	H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H ₈ ; H ₉ ; H ₅ ; aromáticos
H _{4a}	H ₁ ; H ₅ ; H ₇ ; H ₈
H ₅	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆
H ₆	H ₁ ; H ₅ ; H ₇ ; H ₈
H ₇	H _{4a} ; H ₆ ; H ₈ ; H ₁₄ ; H ₁₅ ; aromáticos
H ₈	H ₁ ; H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H ₇ ; H ₉ ; aromáticos
H ₁₄	H ₁ ; H _{4a} ; H ₇ ; H ₁₅
H ₁₅	H ₃ ; H _{4a} ; H ₇ ; H ₁₄



Composto 301

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 16		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

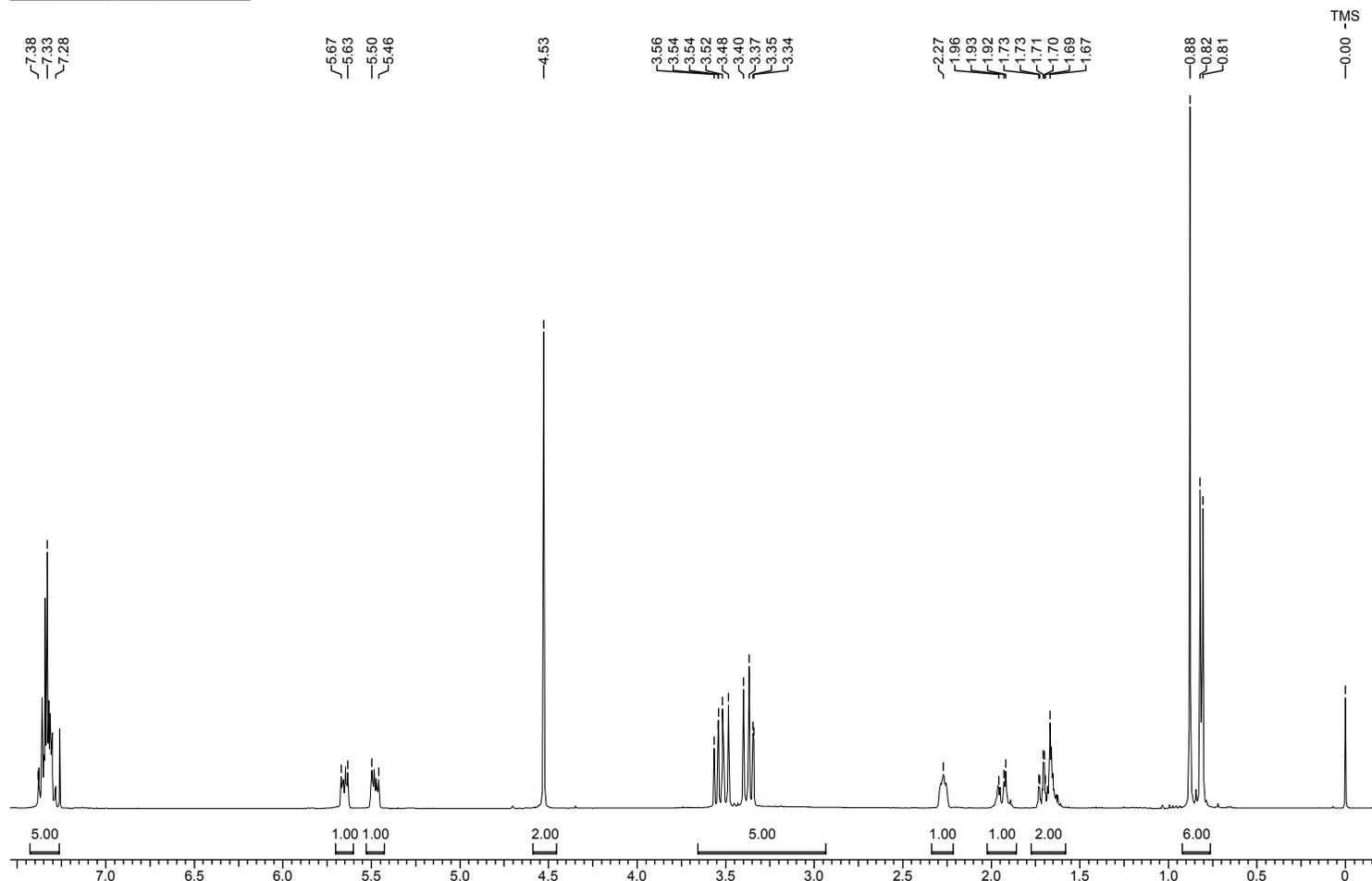
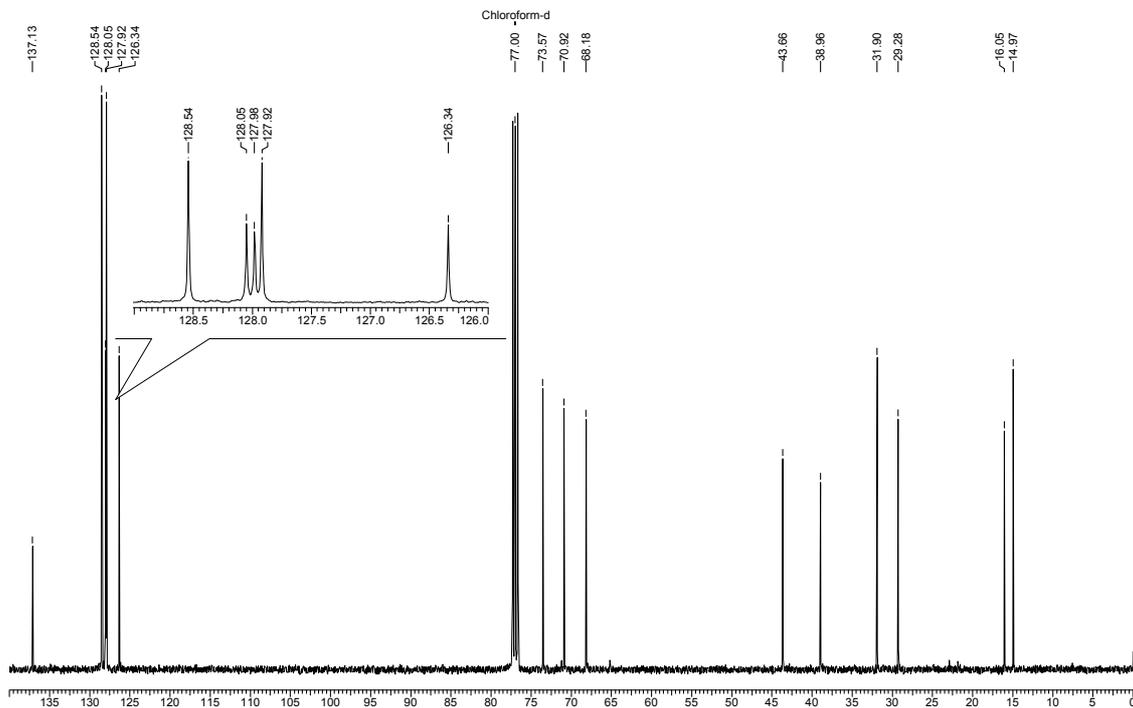


Figura 114: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 301.

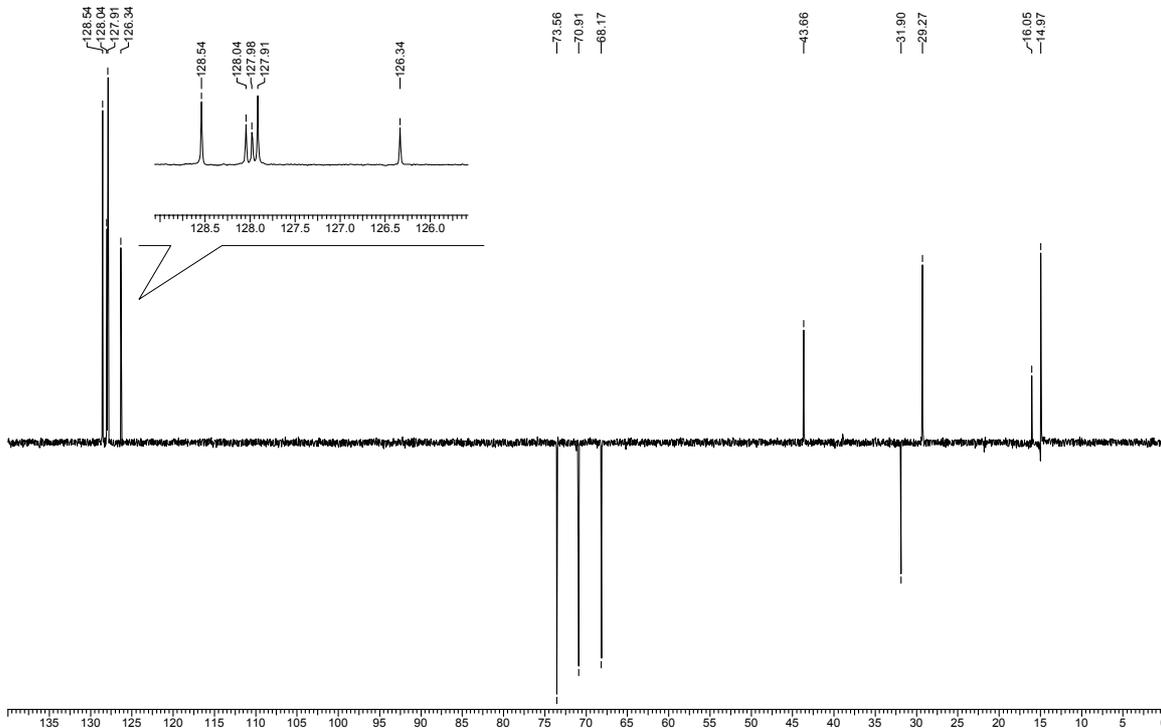
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 16		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 16		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

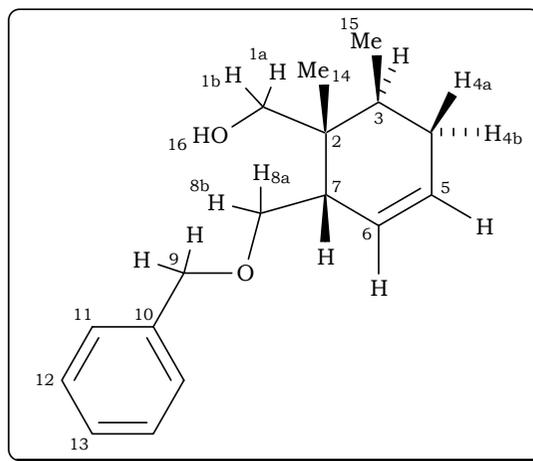


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 301. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2)

Figura 115: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 301.

Tabela 62: Dados Espectroscópicos do Composto 301.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	68,2	(H _{1a}) 3,38	1H	d	J _{1a,1b} = 11,9	H _{1b}	H ₃ ; H ₁₄	H _{1a,b}
		H _(1b) 3,50		d	J _{1b,1a} = 11,9	H _{1a}	-	-
2	39,0	-	-	-	-	-	H _{1a} ; H _{1b} ; H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H ₇ ; H _{8a} ; H _{8b} ; H ₁₄ ; H ₁₅	H ₂
3	29,3	1,60-1,69	1H	m	-	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₁₅	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₇ ; H ₁₄ ; H ₁₅	H ₃
4	31,9	(H _{4a}) 1,64-1,74	1H	m	-	H ₃ ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₆	H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H ₁₅	H _{4a,b} -
		(H _{4b}) 1,94	1H	dddd	J _{4b,4a} = 13,0; J _{4b,5} = 4,8; J _{4b,3} = 2,3; J _{4b,6} = 1,0	H ₃ ; H _{4a} ; H ₅ ; H ₆	-	-
5	128,0	5,65	1H	ddt	J _{5,6} = 10,0; J _{5,4b} = 4,8; J _{5,4a} = 1,7; J _{5,7} = 1,7	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H ₇	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b} ; H ₆ ; H ₇	H ₅
6	126,4	5,481	1H	ddt	J _{6,5} = 10,0; J _{6,7} = 5,2; J _{6,4b} = 1,0; J _{6,4a} = 1,0	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₇	H _{4a} ; H _{4b} ; H ₅ ; H ₇ ; H _{8a} ; H _{8b}	H ₆
7	43,7	2,27	1H	dddd	J _{7,8b} = 8,8; J _{7,6} = 5,2; J _{7,8a} = 2,4; J _{7,5} = 1,7	H ₅ ; H ₆ ; H _{8a} ; H _{8b}	H _{1a} ; H _{1b} ; H ₃ ; H ₅ ; H ₆ ; H _{8a} ; H _{8b} ; H ₁₄	H ₇
8	71,0	(H _{8a}) 3,36	1H	dd	J _{8a,8b} = 10,1; J _{8a,7} = 2,4	H ₇ ; H _{8b}	H ₆ ; H ₇ ; H ₉	H _{8a,b}
		(H _{8b}) 3,55	1H	dd	J _{8b,8a} = 10,1; J _{8b,7} = 8,8	H ₇ ; H _{8a}	-	-
9	73,6	4,53	2H	sl	-	-	H ₁₁ ; H _{8a} ; H _{8b}	H _{9a,b}
10	137,2	-	-	-	-	-	H ₉ ; H ₁₁ ; H ₁₂	-
11	127,9	7,27-7,40	2H	m	-	-	-	H ₁₁
12	128,5	7,27-7,40	2H	m	-	-	-	H ₁₂
13	128,0	7,27-7,40	1H	m	-	-	-	H ₁₃
14	15,0	0,88	3H	s	-	-	H _{1a} ; H _{1b} ; H ₃ ; H ₇	H ₁₄
15	16,1	0,81	3H	dl	J _{15,3} = 6,6	H ₃ ; H _{4a}	H ₃ ; H _{4a} ; H _{4b}	H ₁₅



Composto 301

Composto 223

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 25		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

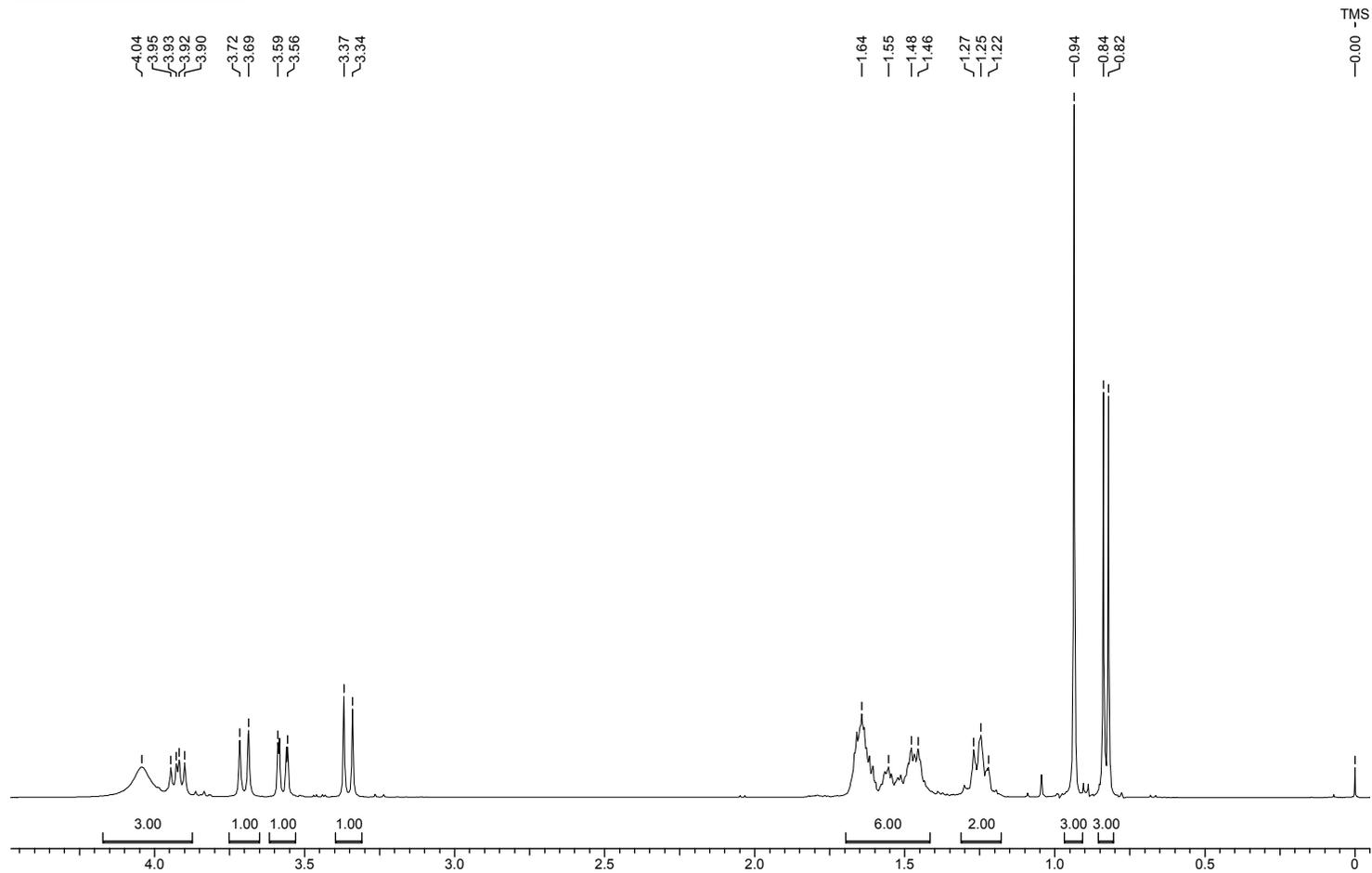
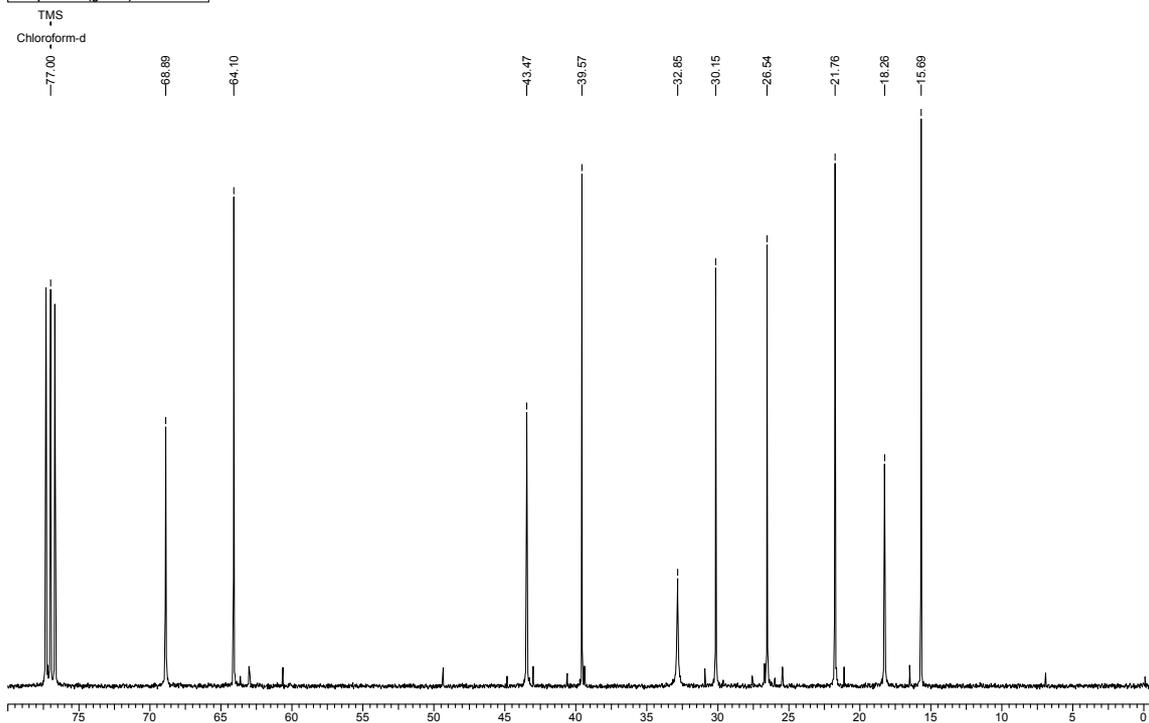


Figura 116: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 223.

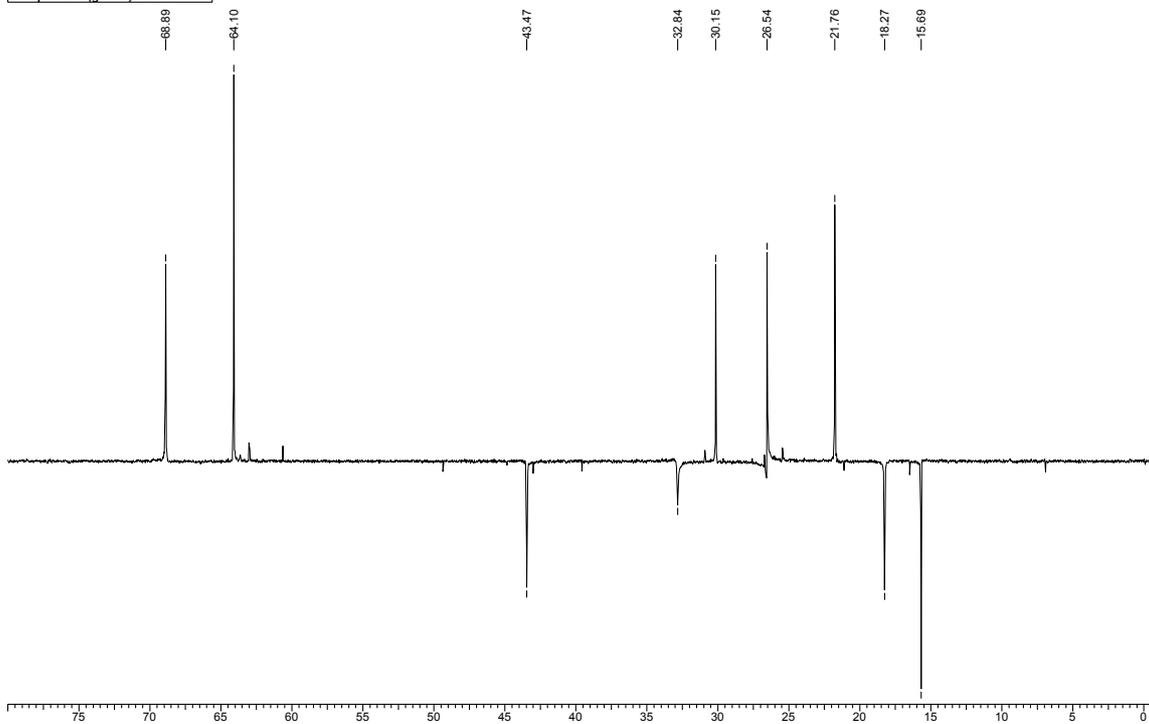
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 25						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 25						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								

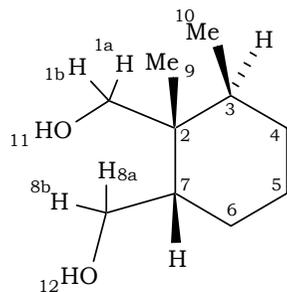


* Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 223. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)

Figura 17: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 223.

Tabela 63: Dados Espectroscópicos do Composto 223.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	68,9	(H _{1a}) 3,36	1H	d	$J_{1a/1b} = 11,6$
	-	H _(1b) 3,70	1H	d	$J_{1b/1a} = 11,6$
2	39,6	-	-	-	-
3	32,8	1,20-1,70	1H	m	-
4	30,2	(H _{4a}) 1,20-1,70	2H	m	-
5	21,8	(H _{5a}) 1,20-1,70	2H	m	-
6	26,5	(H _{6a}) 1,20-1,70	2H	m	-
7	43,5	1,20-1,70	1H	m	-
8	64,1	(H _{8a}) 3,57	1H	dd	$J_{8a/8b} = 11,1; J_{8a/7} = 2,0$
	-	(H _{8b}) 3,93	1H	dd	$J_{8b/8a} = 11,1; J_{8b/7} = 7,3$
9	18,3	0,94	3H	s	-
10	15,7	0,83	3H	d	$J_{15/3} = 6,8$
11	-	3,97-4,14	1H	sl	-
12	-	3,97-4,14	1H	sl	-



Composto 224

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 u mgc 10						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

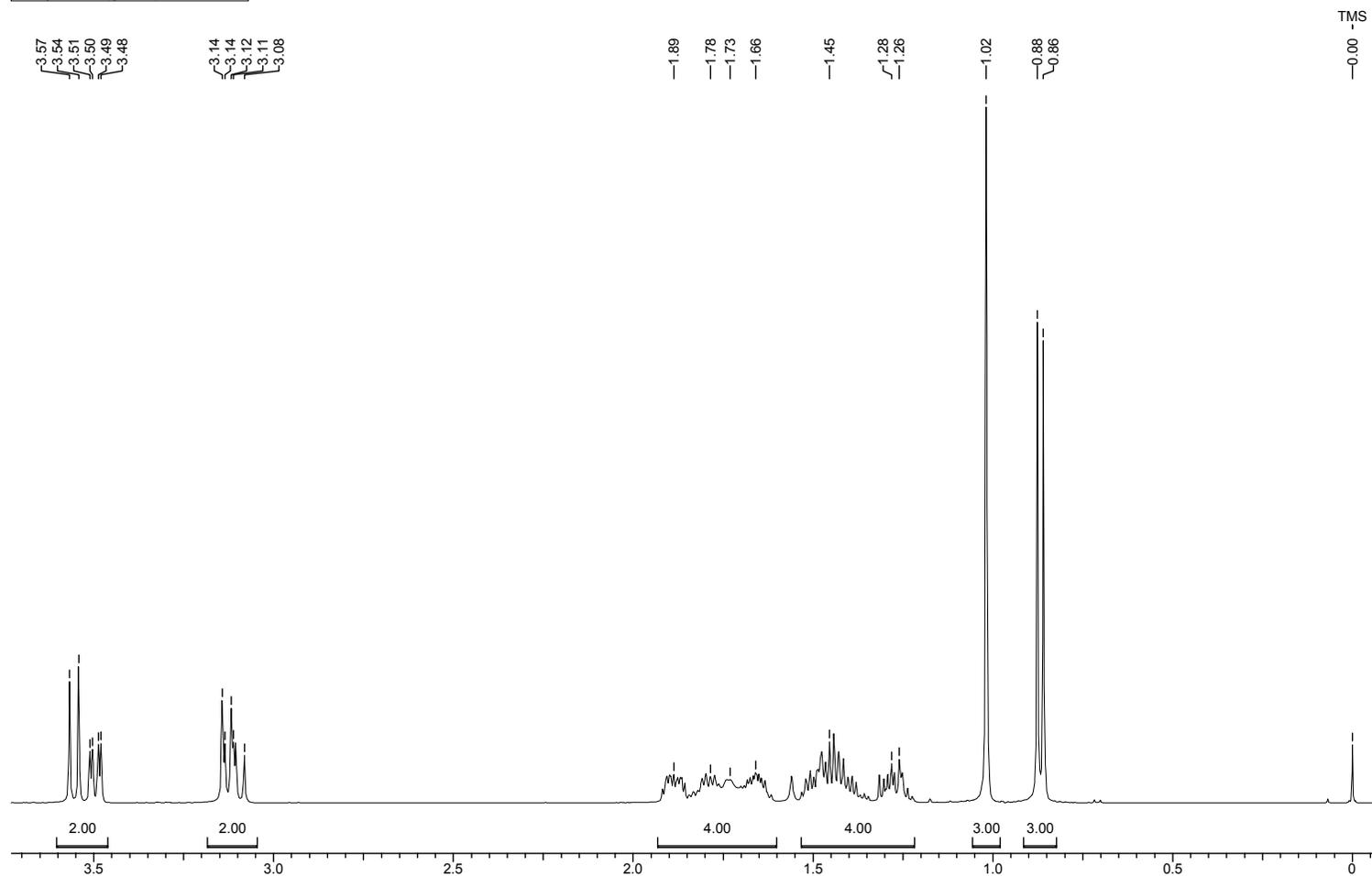
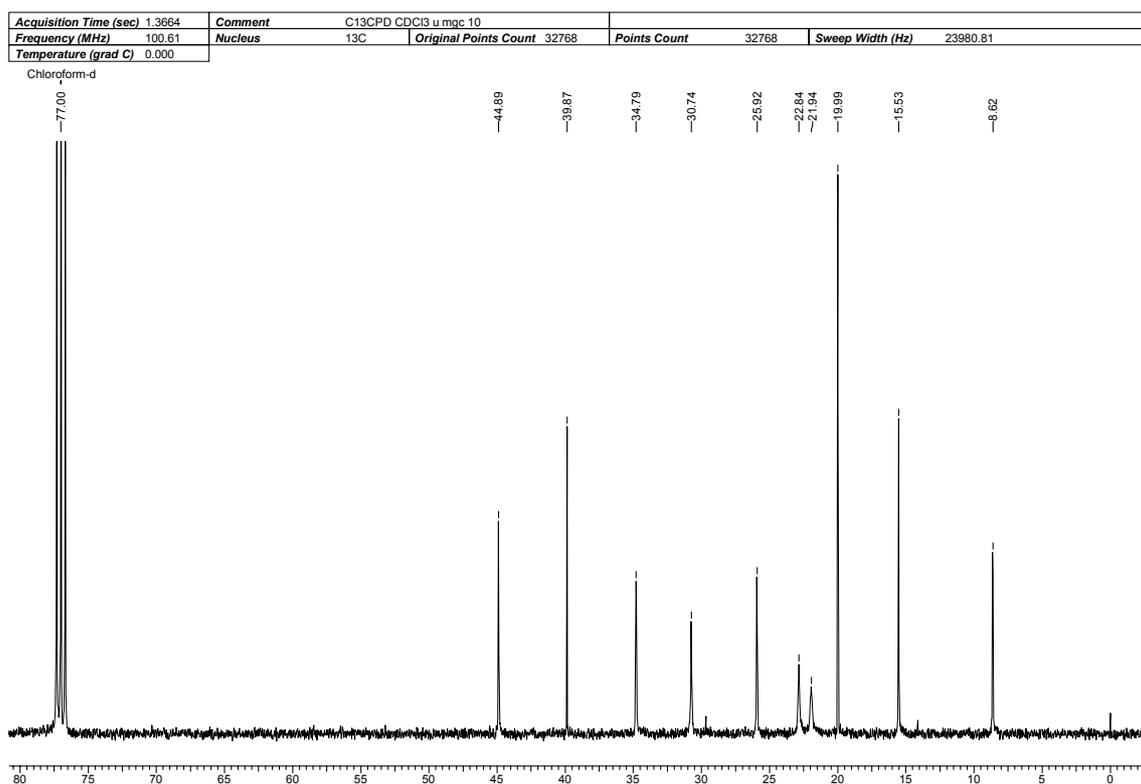
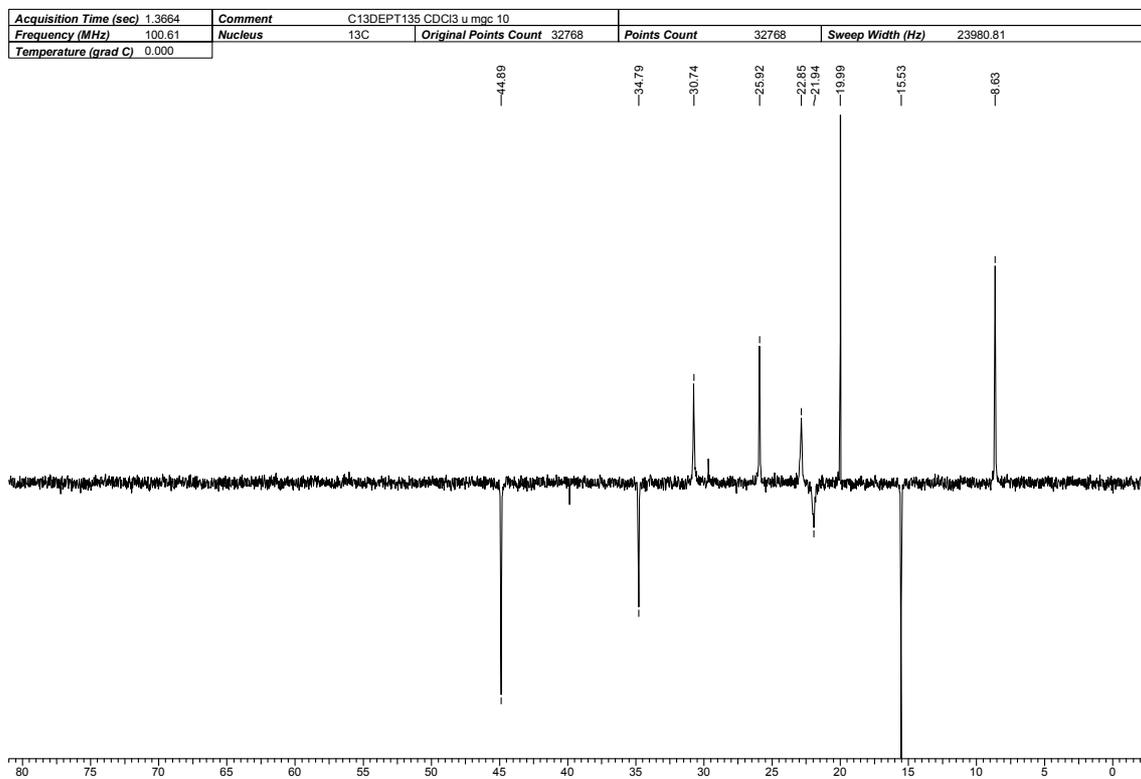


Figura 118: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 224.

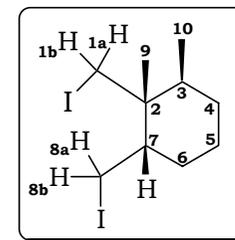
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135). *

* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 224. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow .(CH_2)

Figura 119: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 224.

Tabela 64: Dados Espectroscópicos do Composto 224.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	22,8	(H _{1a}) 3,13	1H	d	$J_{1a/1b} = 9,4$
		(H _{1b}) 3,56	1H	d	$J_{1b/1a} = 9,4$
2	39,9	-	-	-	-
3	34,8	1,22 - 1,94	1H	m	-
4	30,7	1,22 - 1,94	2H	m	-
5	20,0	1,22 - 1,94	2H	m	-
6	25,9	1,22 - 1,94	2H	m	-
7	44,9	1,22 - 1,94	1H	m	-
8	8,6	(H _{8a}) 3,11	1H	dd	$J_{8a/8b} = 12,1, J_{8a/7} = 9,4$
		(H _{8b}) 3,49	1H	dd	$J_{8b/8a} = 9,4, J_{8b/7} = 3,0$
9	21,9	1,02	3H	s	-
10	15,5	0,87	3H	d	$J_{10/3} = 6,9$



Composto 303

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 1		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

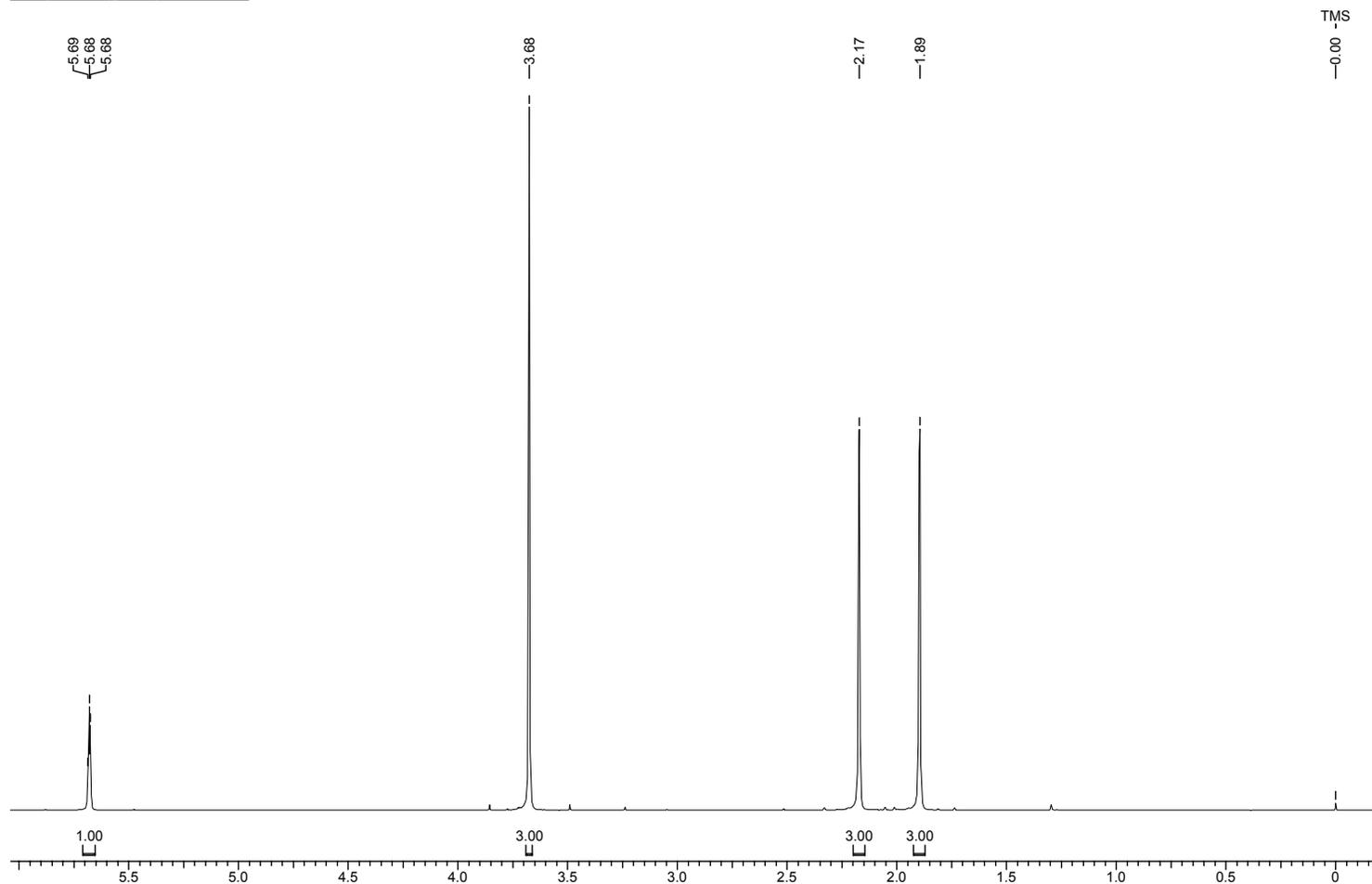
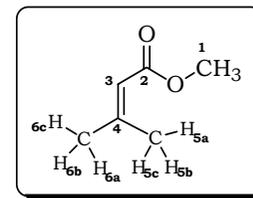


Figura 120: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 303.

Tabela 65: Dados Espectroscópicos do Composto 303.

δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
(H ₁) 3,67	3H	s	-
(H ₃) 5,68	1H	qq	$J_{3/5a} = J_{3/5b} = J_{3/5c} = 1,5$; $J_{3/6a} = J_{3/6b} = J_{3/6c} = 1,3$
(H ₅) 1,89	3H	d	$J_{5/3} = 1,5$
(H ₆) 2,17	3H	d	$J_{6/3} = 1,3$



Compostos 286a ou 286b

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 7						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

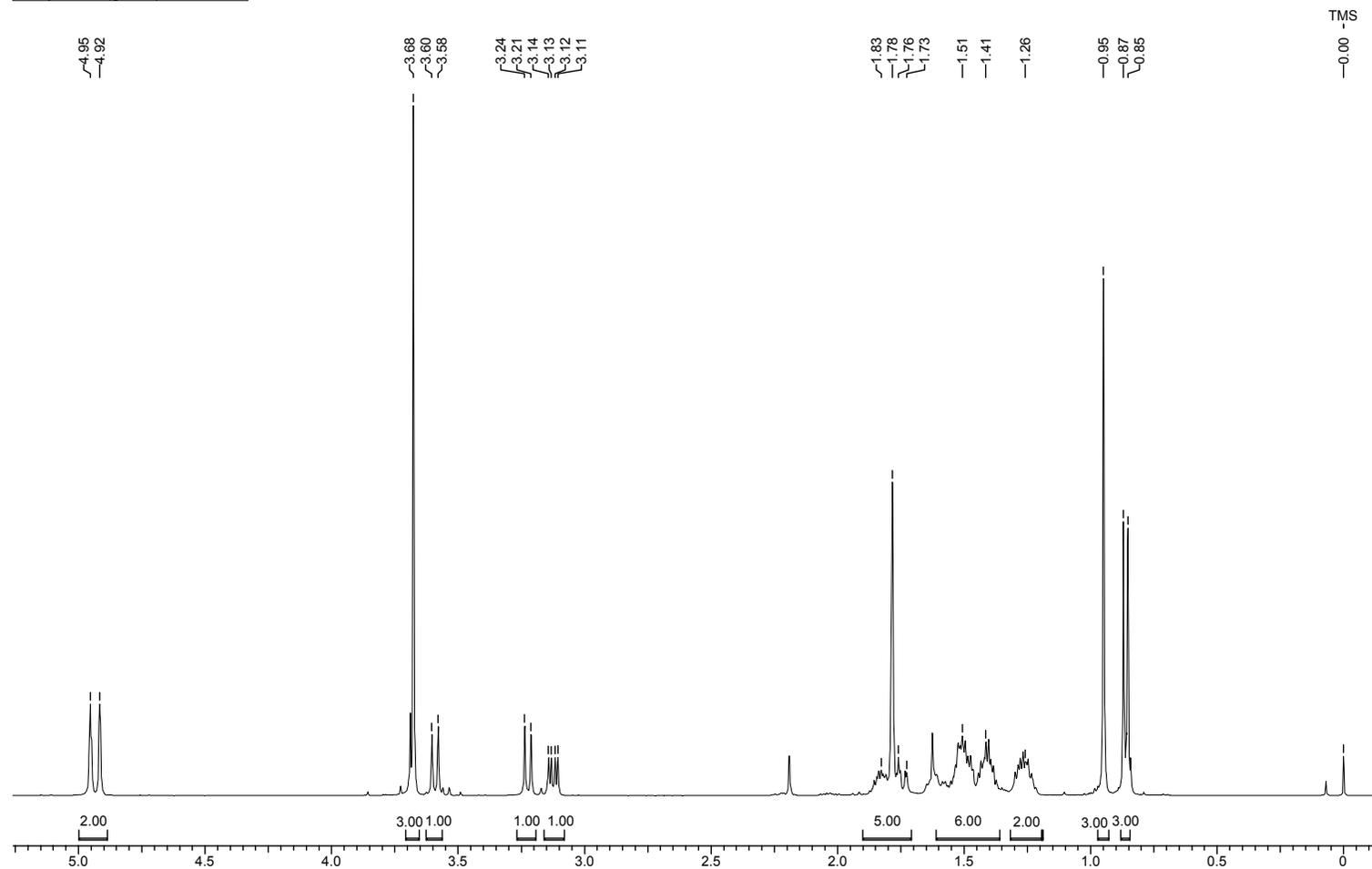
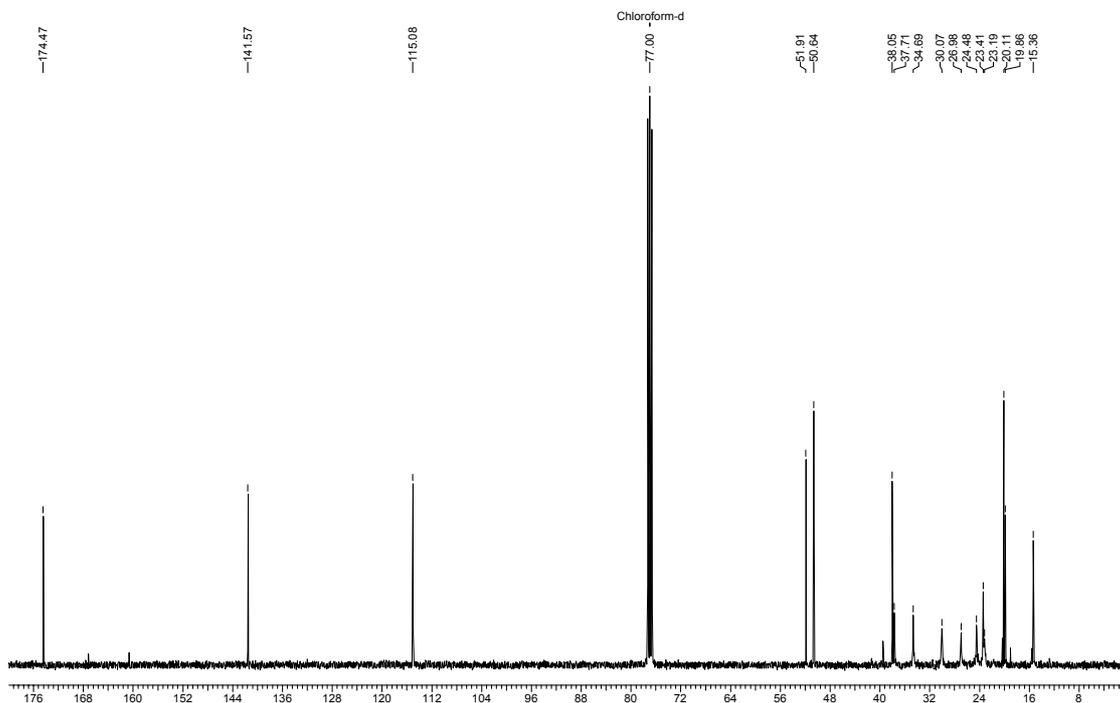


Figura 121: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 286a ou 286b.

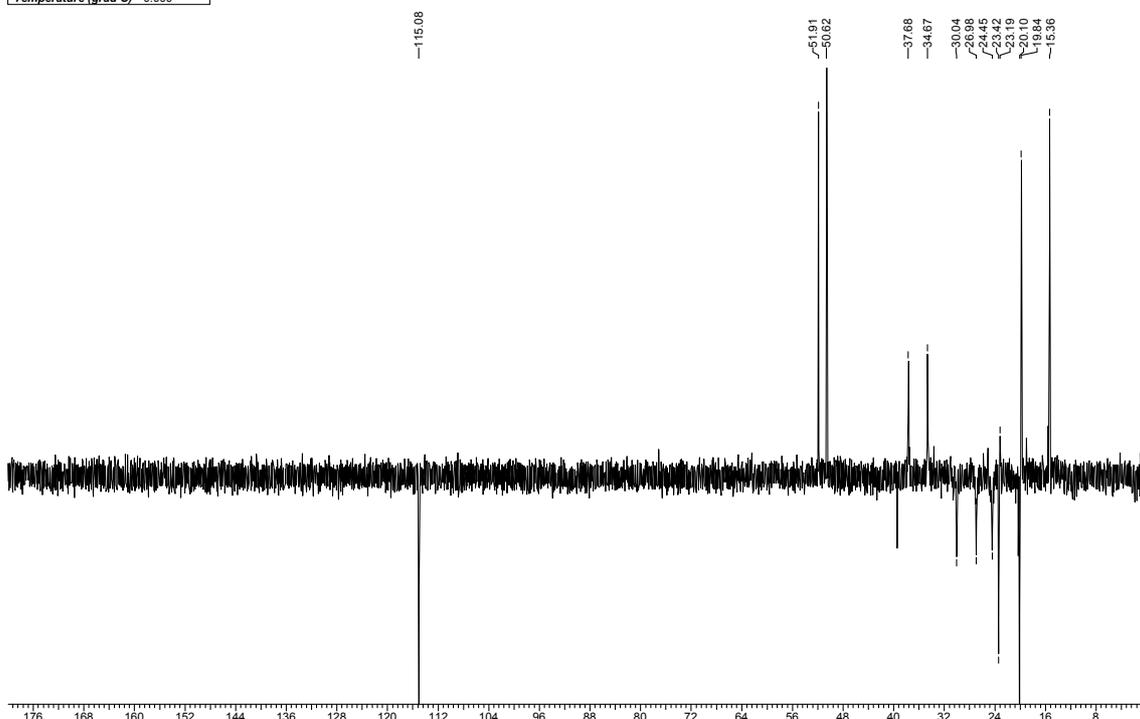
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl ₃ u mgc 7		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl ₃ u mgc 7		Date
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



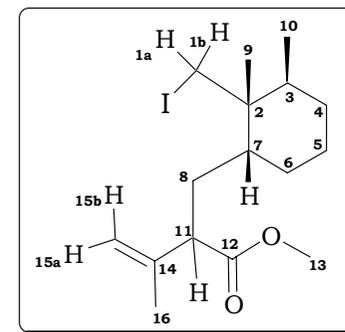
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 dos compostos 286a ou 286b. ↑ (CH, CH₃), ↓ (CH₂)

Figura 122: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) dos compostos 286a ou 286b.

Tabela 66: Dados Espectroscópicos dos Compostos 286a ou 286b.

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	20,1	(H _{1a}) 3,23 (H _{1b}) 3,59	1H 1H	d d	$J_{1a/1b} = 9,8$ $J_{1b/1a} = 9,8$
2	38,0	-	-	-	-
3	34,7	1,20 - 1,60	1H	m	-
4*	27,0	1,20 - 1,60	2H	m	-
5*	23,4	1,20 - 1,60	2H	m	-
6*	24,5	1,20 - 1,60	2H	m	-
7	37,7	1,20 - 1,60	1H	m	-
8*	30,1	1,70 - 1,88	2H	m	-
9	23,2	0,95	3H	s	-
10	15,4	0,86	3H	d	$J_{10/3} = 7,1$
11	50,6	3,12	1H	dd	$J_{11/8a} = 10,6$; $J_{11/8b} = 4,5$
12	174,5	-	-	-	-
13	51,9	3,68	3H	s	-
14	141,6	-	-	-	-
15	115,1	(H _{15a}) 4,95 (H _{15b}) 4,91	1H 1H	m m	- -
16	19,9	1,89	3H	sl	-

* podem estar trocados



Compostos 286a ou 286b

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 13						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

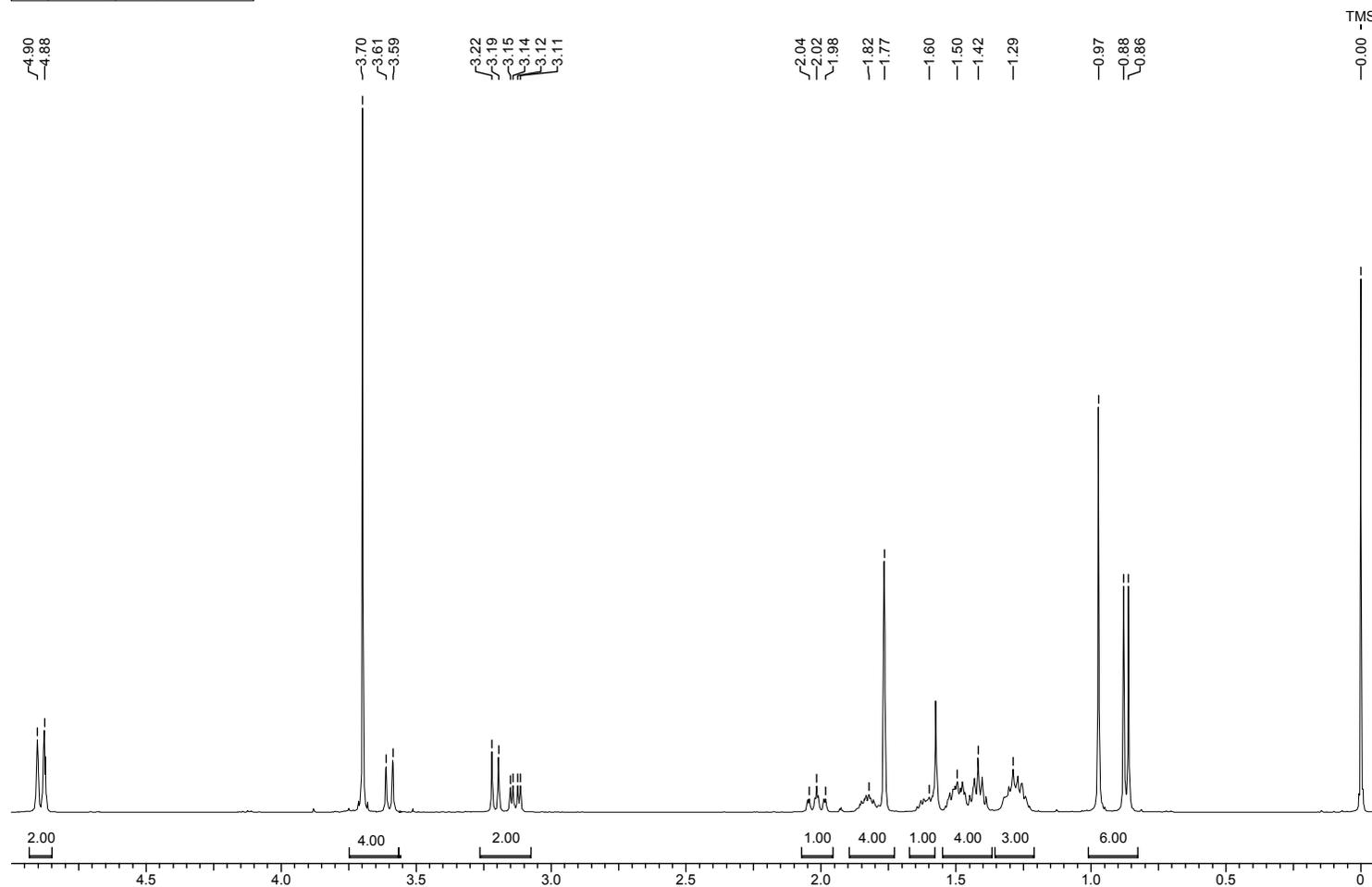
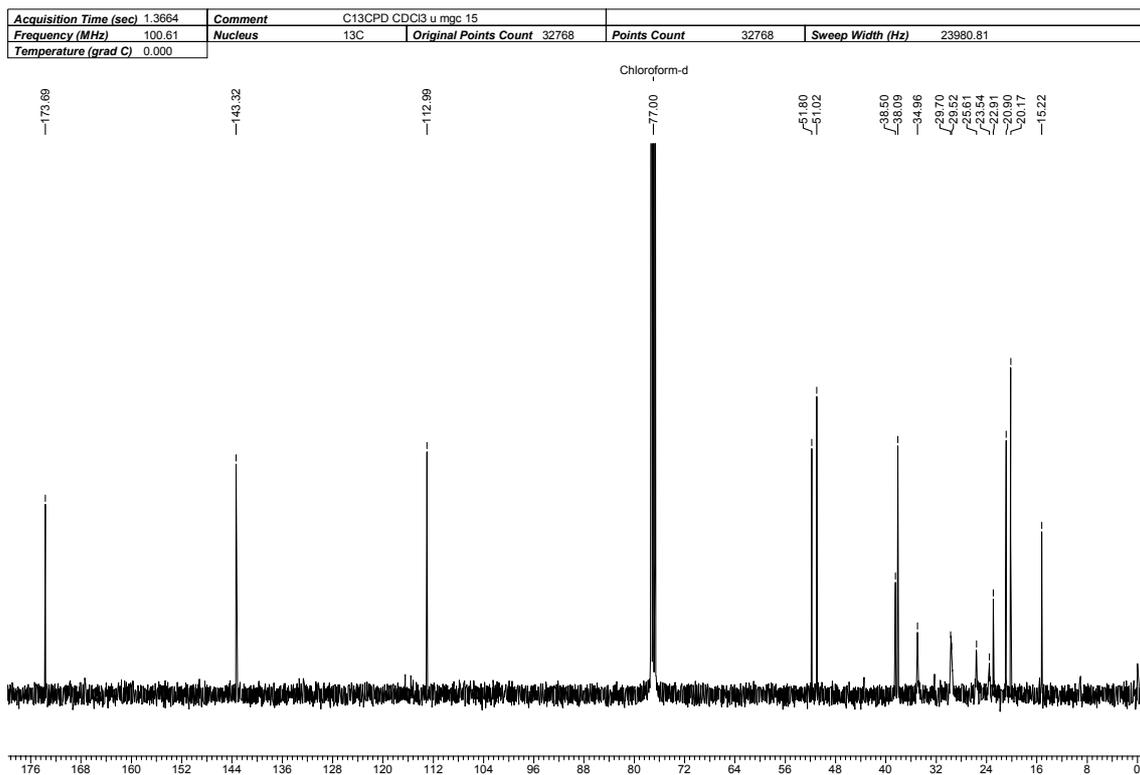
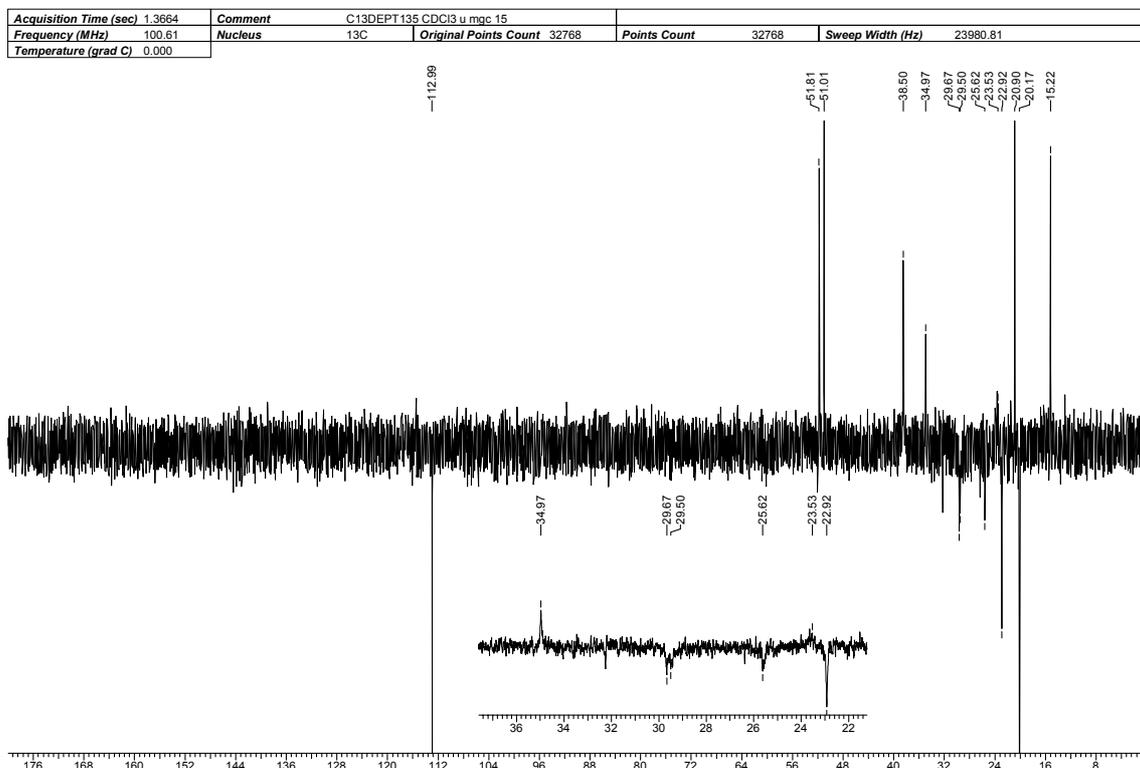


Figura 123: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 286a ou 286b.

Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$



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

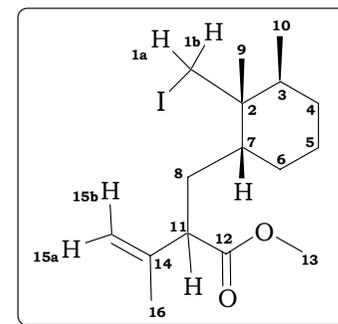


* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 dos compostos 286a ou 286b (\uparrow CH, CH_3), (\downarrow CH_2)

Figura 124: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos 286a ou 286b.

Tabela 67: Dados Espectroscópicos do Composto 286a ou 286b.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	20,2	(H _{1a}) 3,21 (H _{1b}) 3,60	1H 1H	d d	$J_{1a/1b} = 9,8$ $J_{1b/1a} = 9,8$
2	38,1	-	-	-	-
3	35,0	1,20 - 1,65	1H	m	-
4*	29,5	1,20 - 1,65	2H	m	-
5*	22,9	1,20 - 1,65	2H	m	-
6*	25,6	1,20 - 1,65	2H	m	-
7	37,7	1,20 - 1,65	1H	m	-
8*	29,7	(H _{8a}) 1,78 - 1,88 (H _{8b}) 2,02	1H 1H	m ddd	- $J_{8b/8a} = 13,4; J_{8b/11} = 10,8; J_{8b/7} = 2,5$
9	23,6	0,97	3H	s	-
10	15,2	0,87	3H	d	$J_{10/3} = 7,1$
11	51,0	3,13	1H	dd	$J_{11/8a} = 10,8; J_{11/8b} = 3,8$
12	173,7	-	-	-	-
13	51,8	3,70	3H	s	-
14	143,3	-	-	-	-
15	113,0	(H _{15a}) 4,90 (H _{15b}) 4,88	1H 1H	m m	- -
16	20,9	1,76	3H	sl	-



Compostos 287 + 288

Acquisition Time (sec)	5.1642	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	6345.18

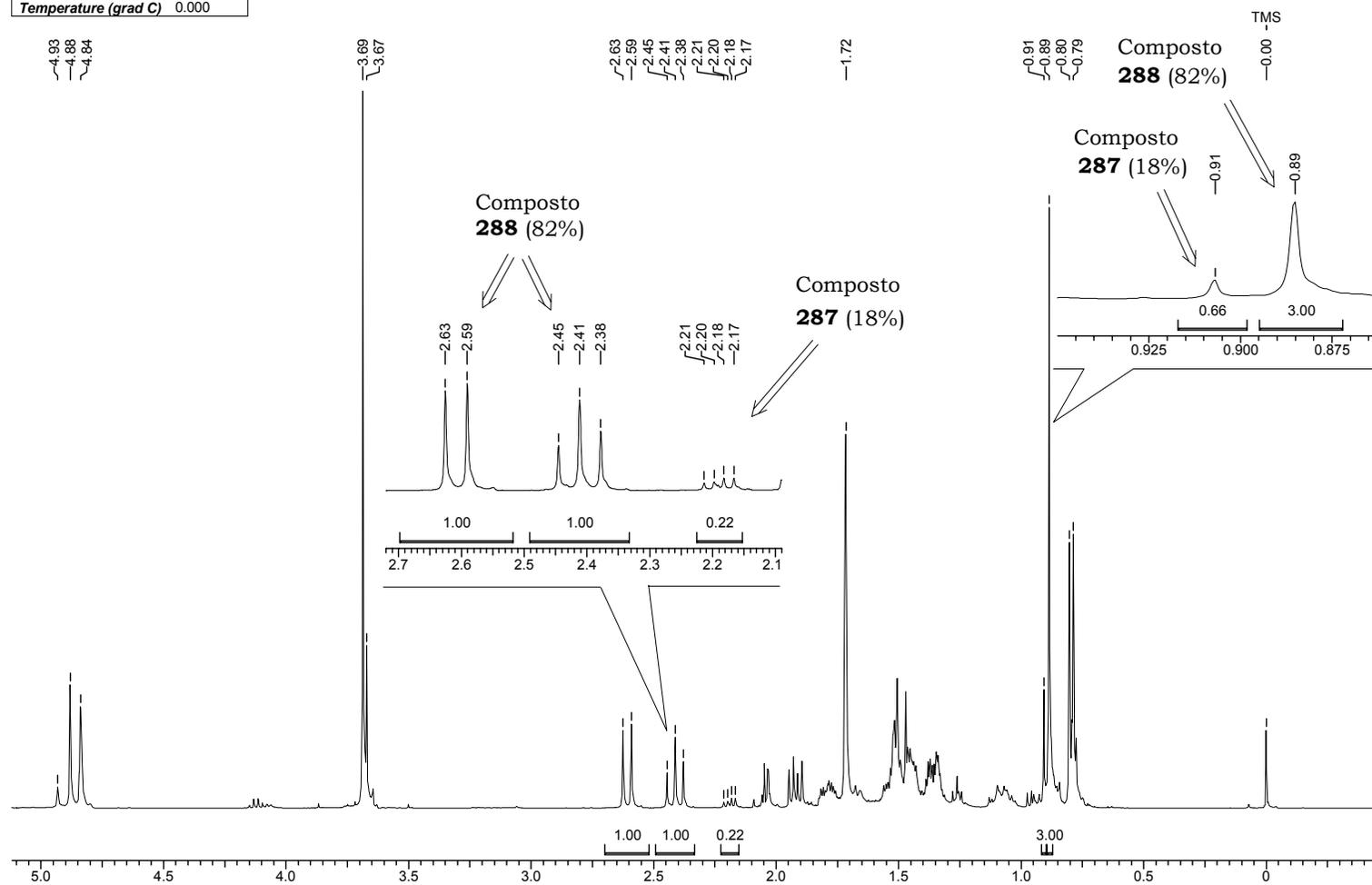


Figura 125: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos 287 + 288.

Composto 287 – Espectro Reproduzido da Literatura.¹³⁹

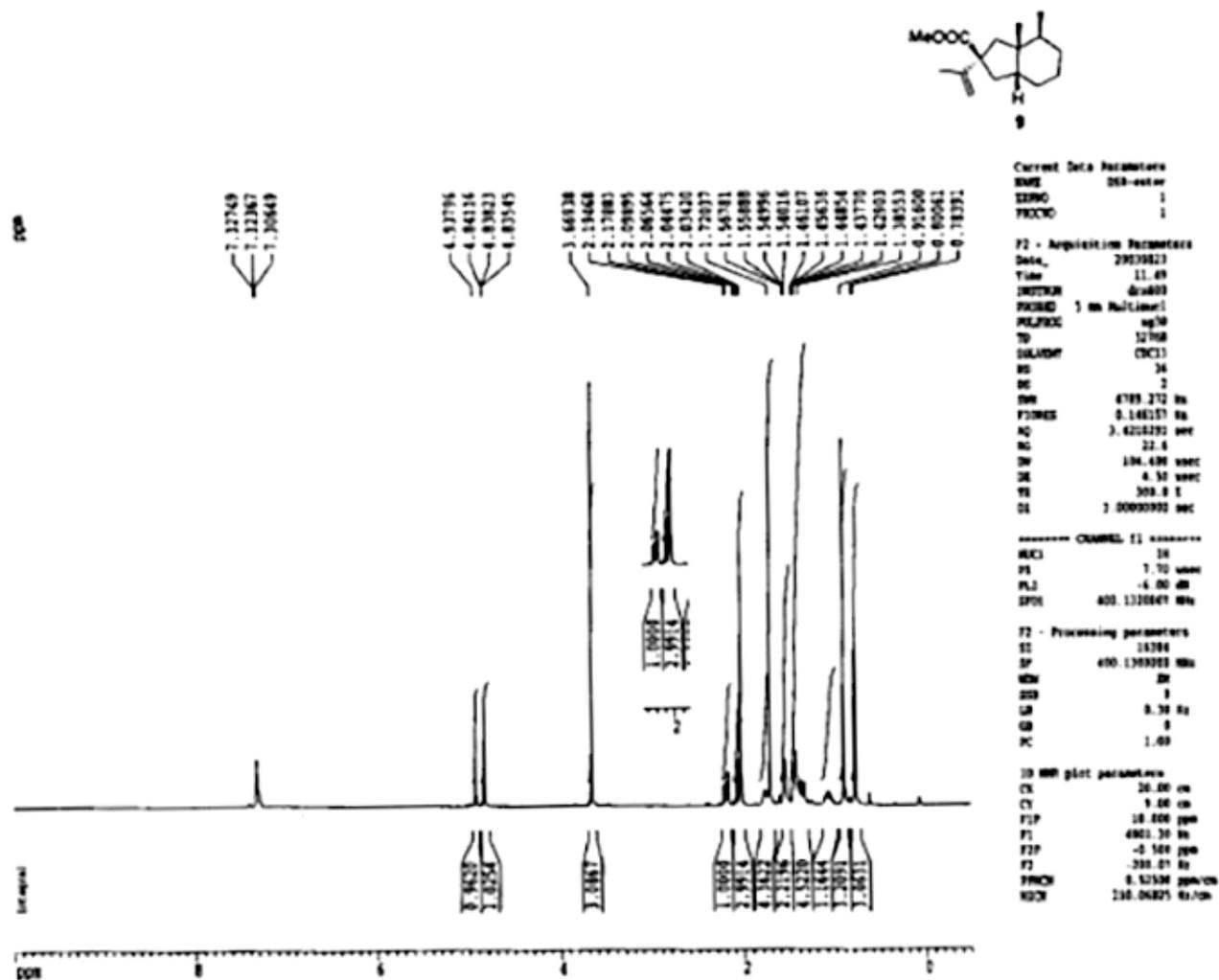


Figura 126: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 287 Reproduzido da Literatura.

Composto 304

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 55		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15

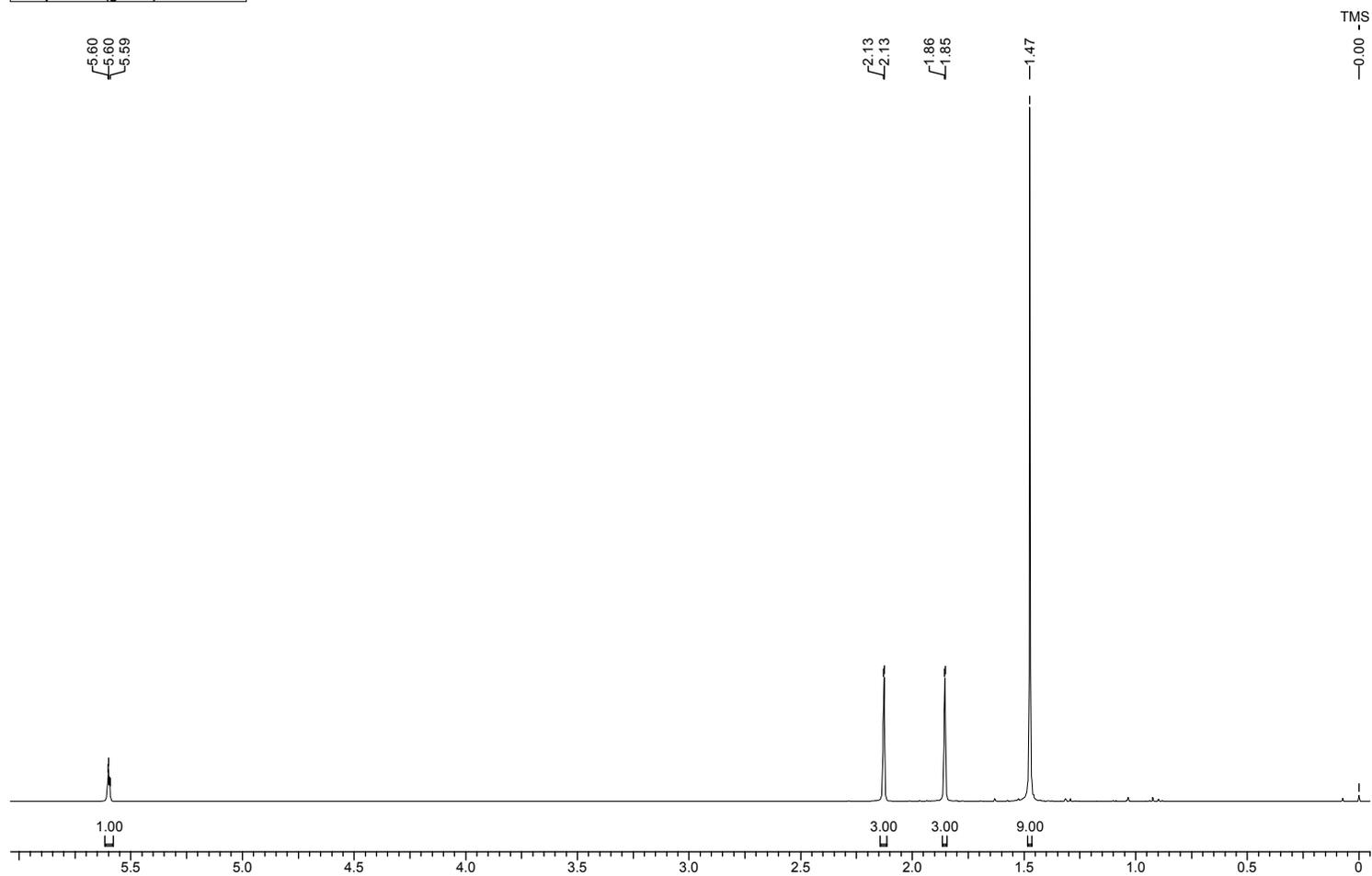
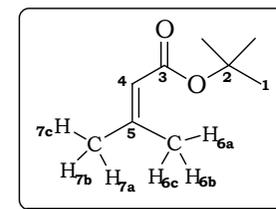


Figura 127: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 304.

Tabela 68: Dados espectroscópicos do composto 304.

δ H (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
(H ₁) 1,47	9H	s	-
(H ₄) 5,60	1H	sept	$J_{3/6a} = J_{3/6b} = J_{3/6c} = J_{3/7a} = J_{3/7b} = J_{3/7c} = 1,3$
(H ₆) 1,85	3H	d	$J_{6/4} = 1,3$
(H ₇) 2,12	3H	d	$J_{7/4} = 1,3$



Compostos 305a + 305b

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 14		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

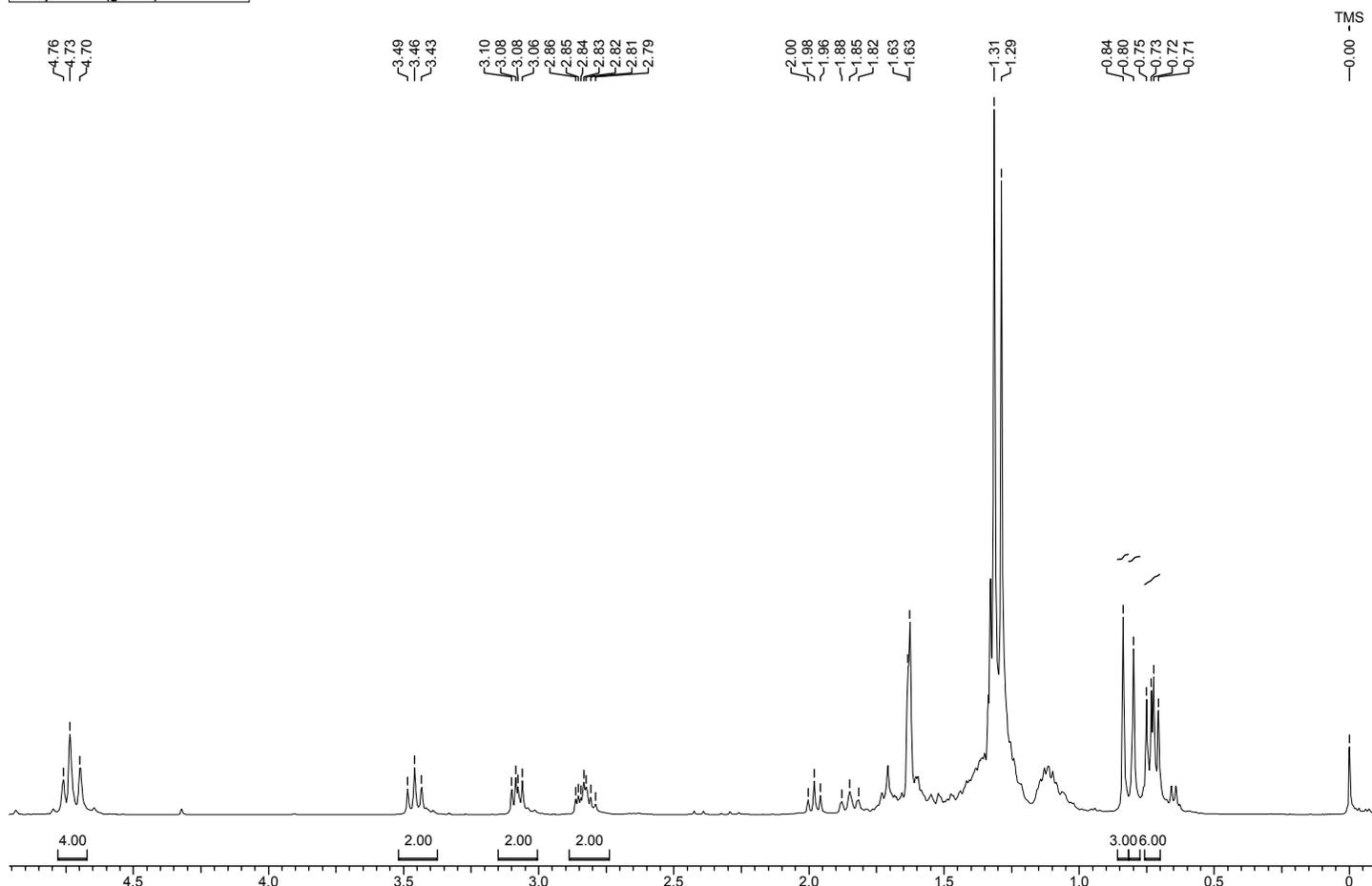


Figura 127: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 305a + 305b.

Compostos 306 + 307

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl ₃ u mgc 10		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15

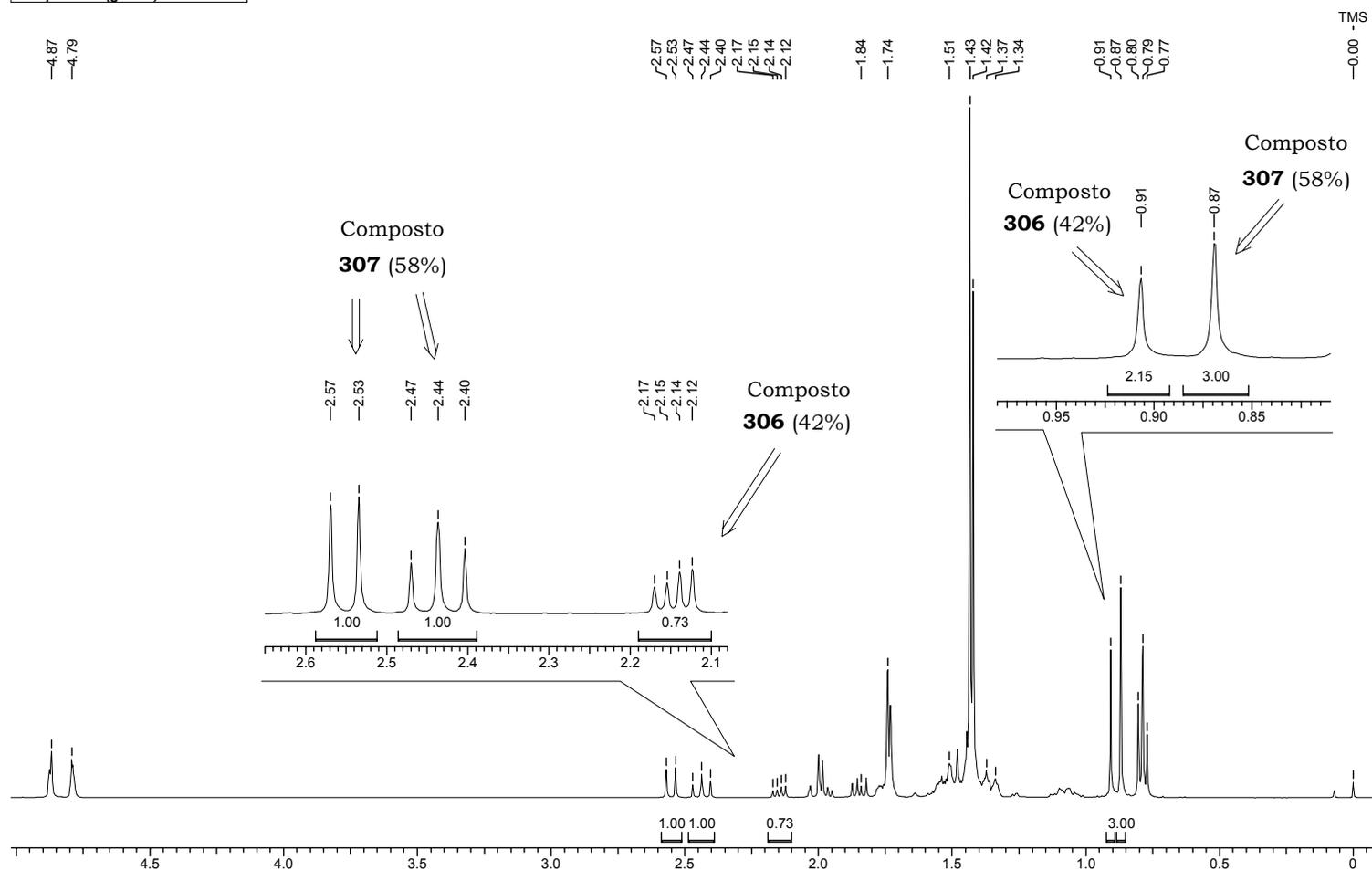


Figura 128: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 306 + 307

Compostos 306 + 307

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 45		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81

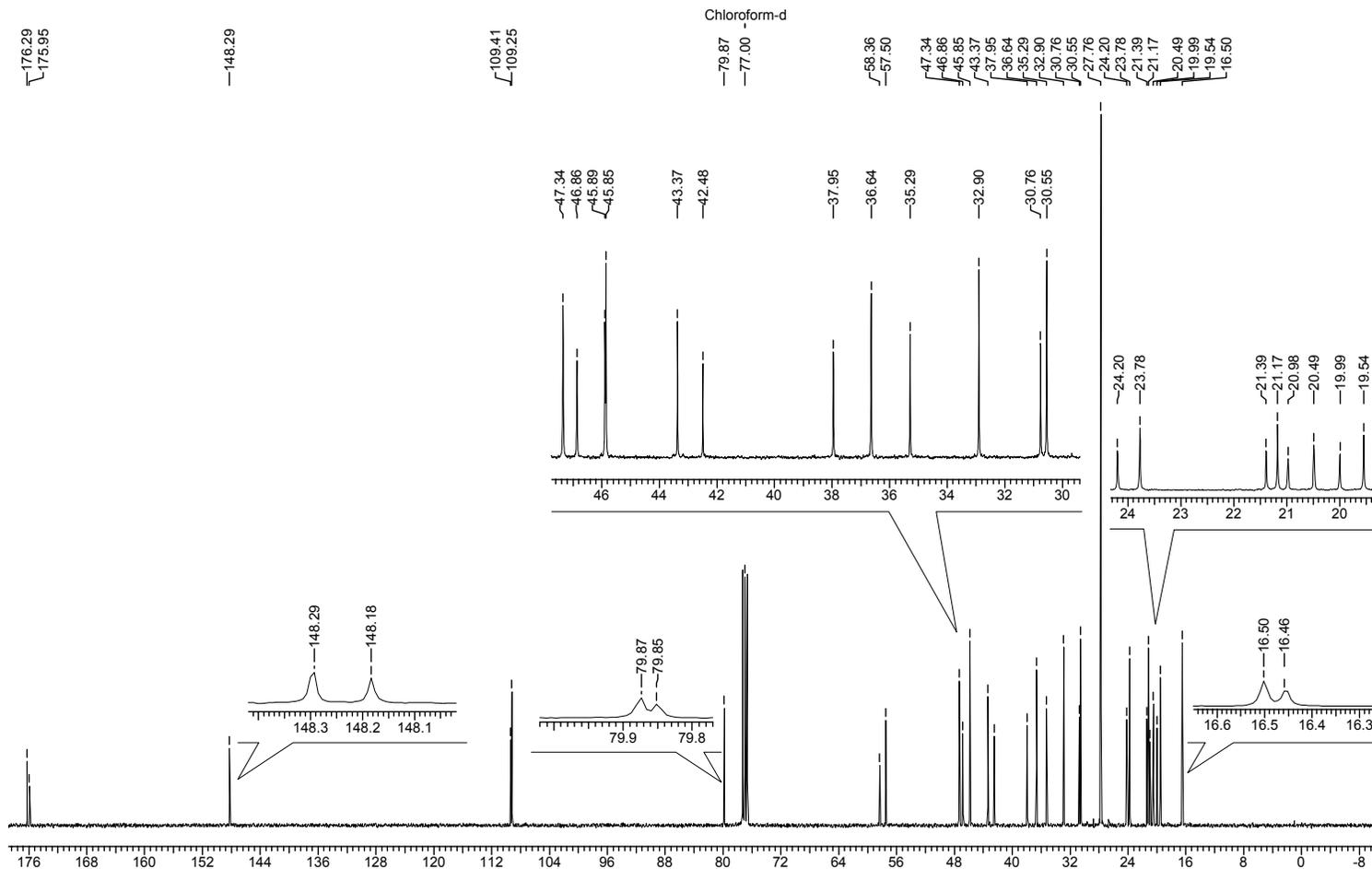


Figura 129: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) dos compostos 306 + 307.

Compostos 308 + 309

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 u mgc 44						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

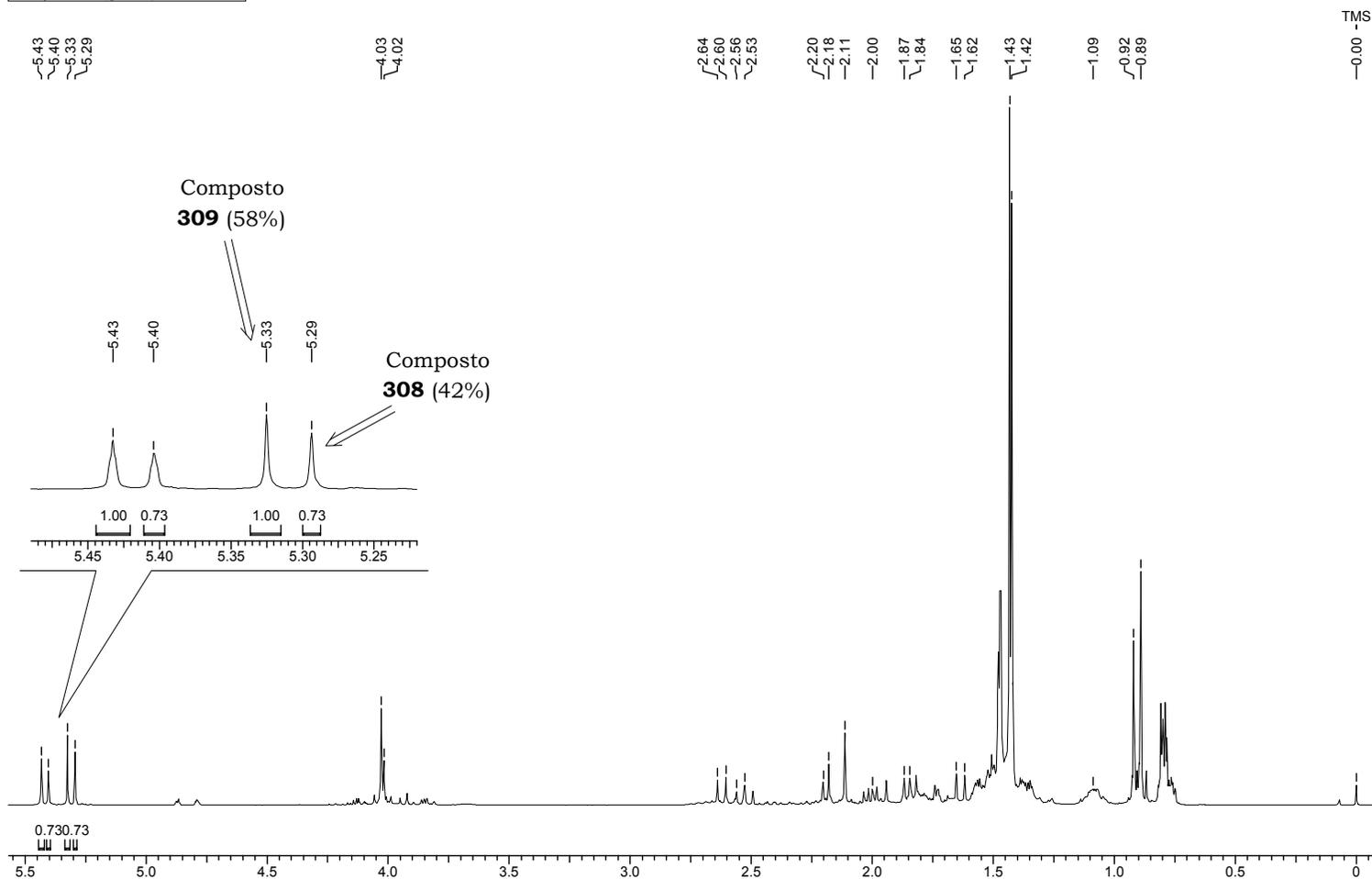


Figura 130: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 308 + 309.

(±)-Baquenolida A (184) e (±)-7-epi-Baquenolida A (226) - Mistura

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 31						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

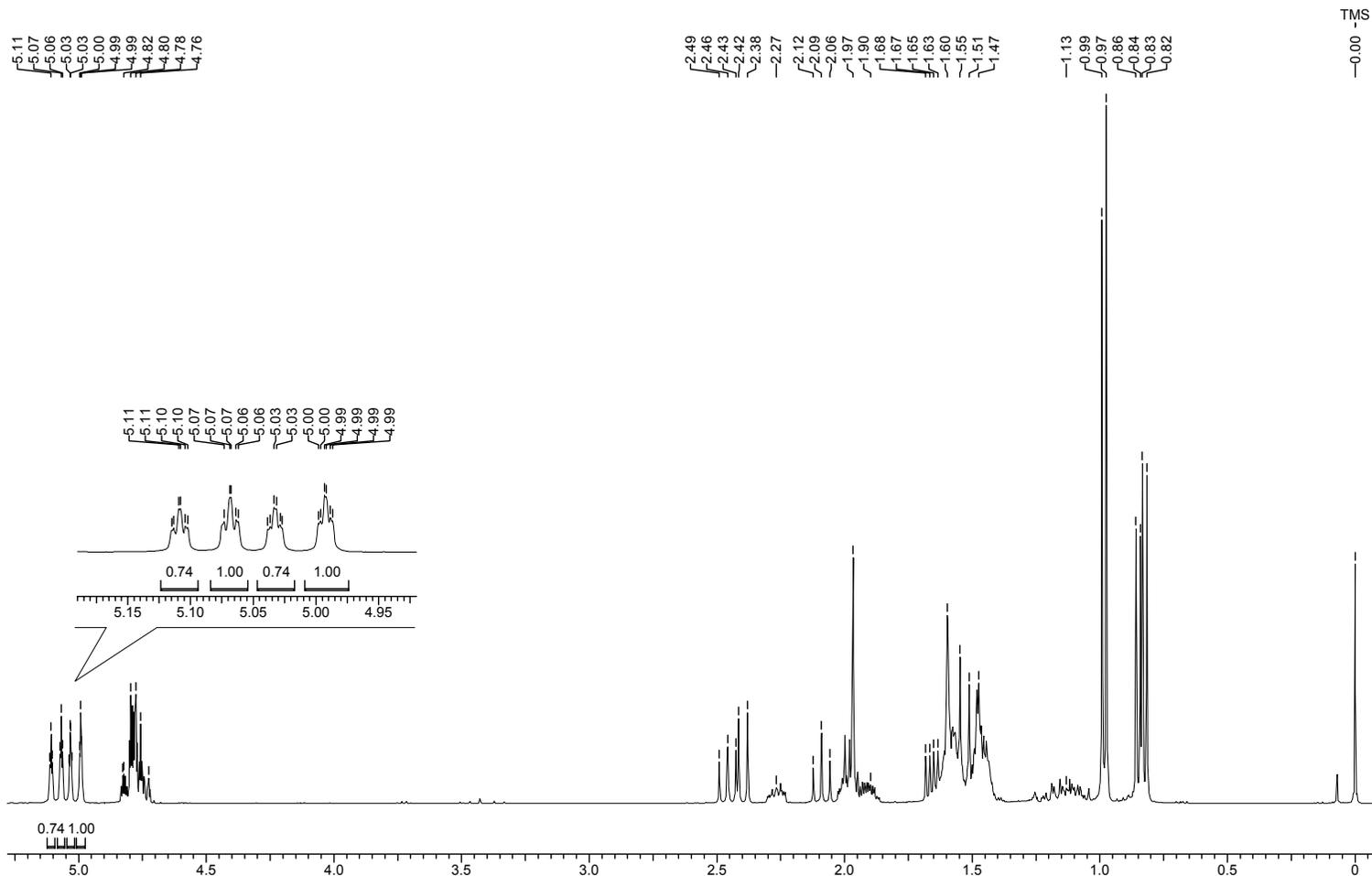


Figura 131: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 184 + 226.

(±)-Baquenolida A (184)

Acquisition Time (sec)	6.9730	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4699.25

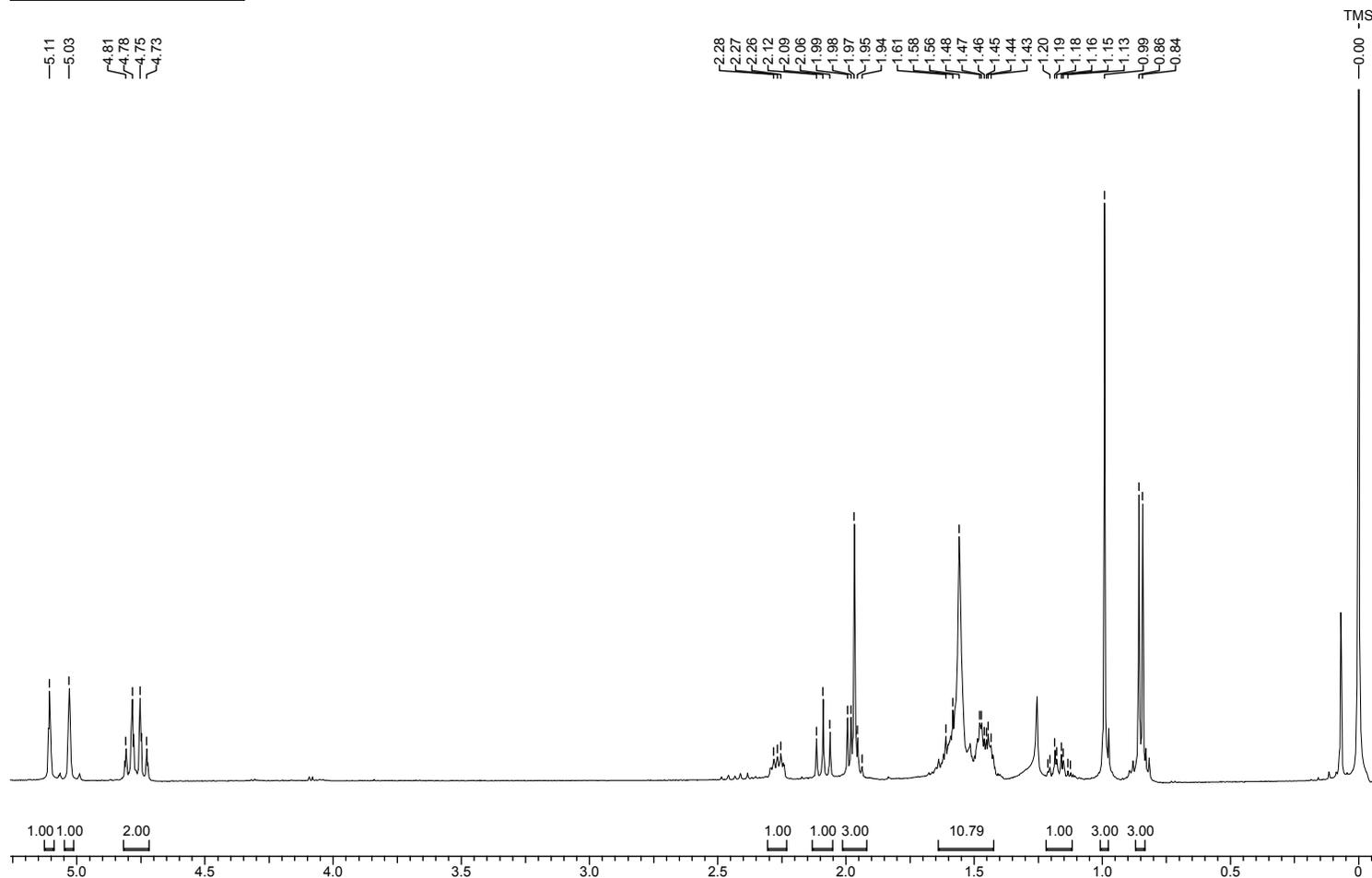


Figura 132: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (*±*)-Baquenolida (A) (184).

(±)-Baquenolida A (184) - RMN de ¹H em C₆D₆

Acquisition Time (sec)	6.0817	Comment	Imported from UXNMR.						
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	5387.93
Temperature (grad C)	0.000								

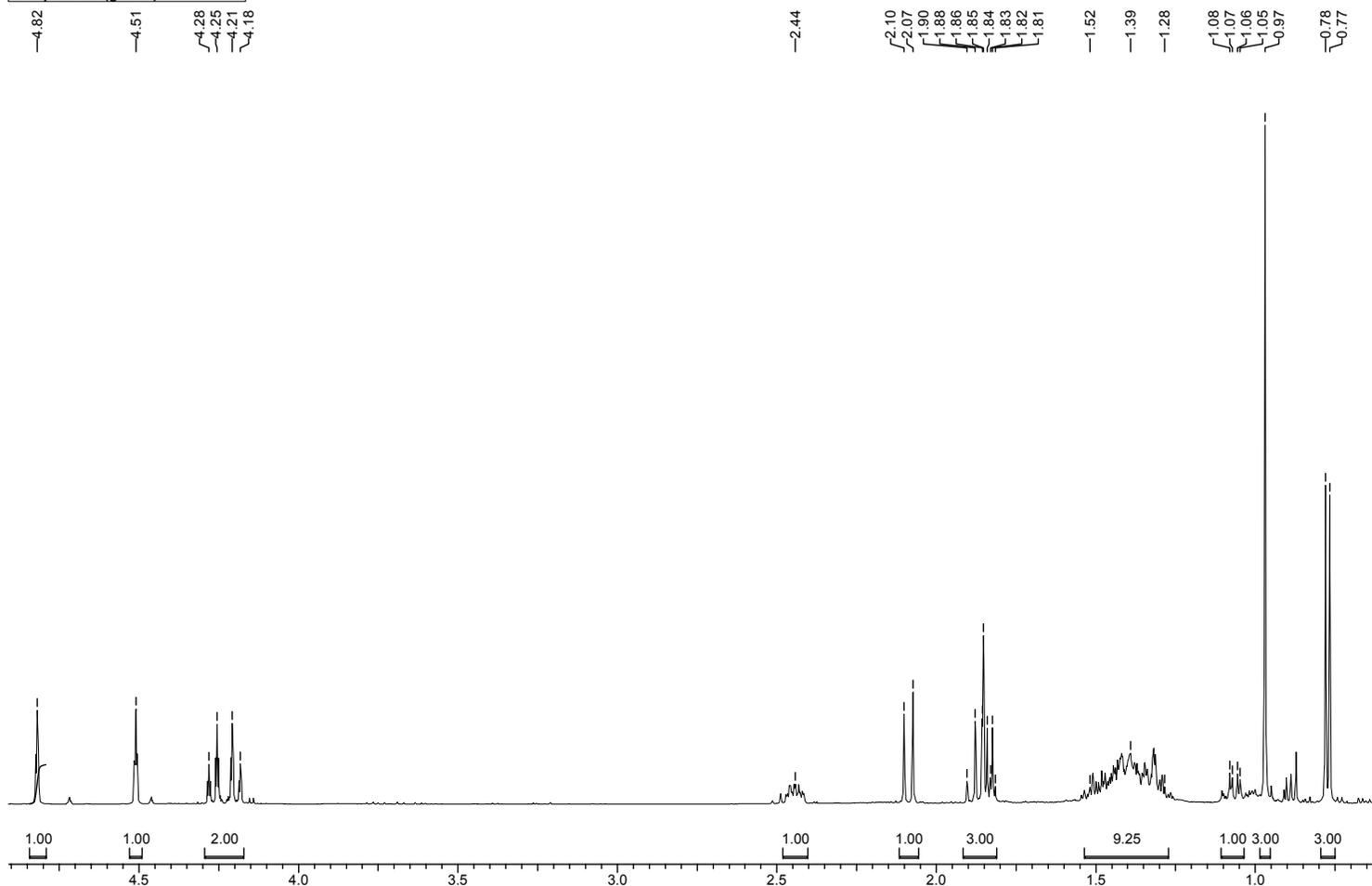
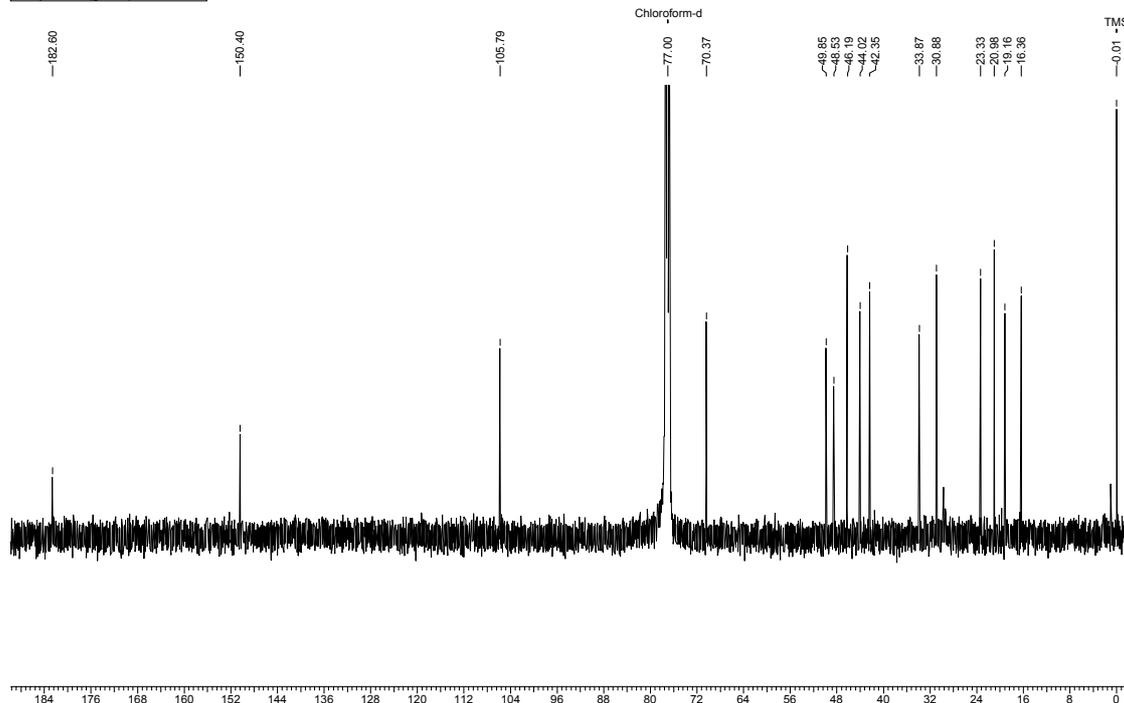


Figura 133: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) *(±)*-Baquenolida A 184.

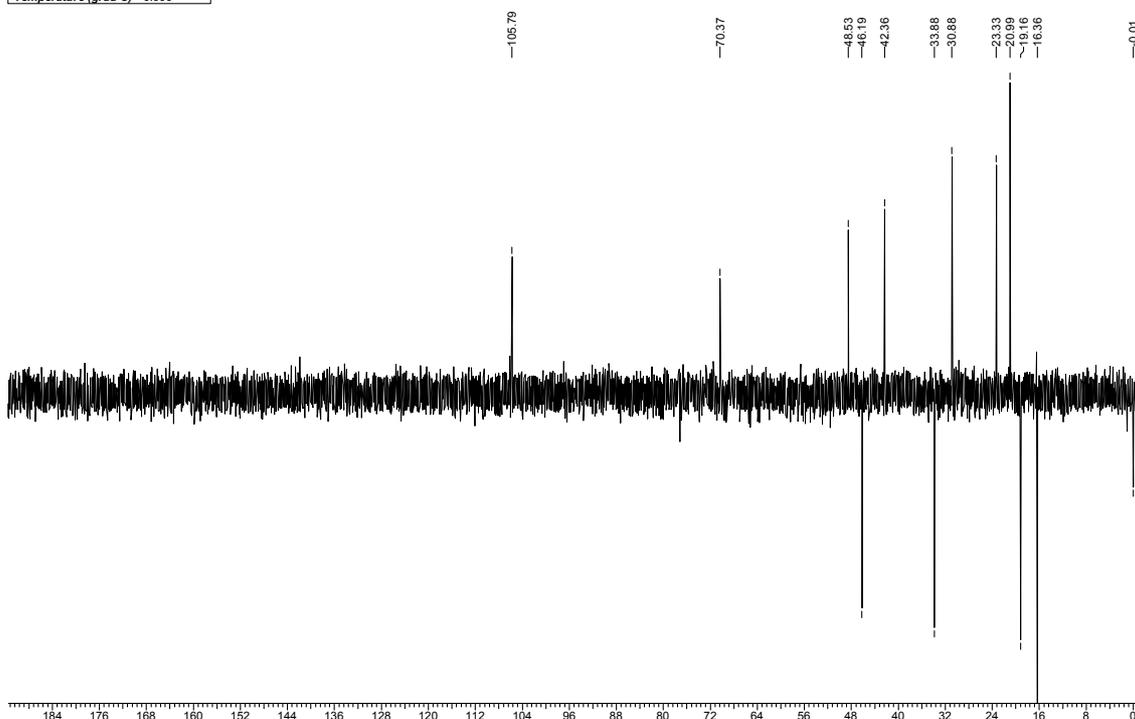
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 u mgc 16		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 u mgc 16		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	23980.81



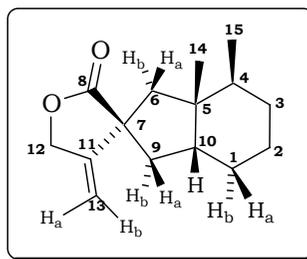
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da (\pm)-baquenolida A (184) (\downarrow (CH, CH_3), \uparrow CH_2)

Figura 134: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da (\pm)-Baquenolida A (184).

Tabela 69: Dados Espectroscópicos da (±)-Baquenolida A (184) - Análise em CDCl₃.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1*	23,3	(H _{1a} /H _{1b}) 1,10-1,22/1,40-1,68	2H	m	
2*	21,0	1,10-1,22/1,40-1,68	2H	m	
3*	30,9	1,10-1,22/1,40-1,68	2H	m	
4	33,9	1,10-1,22/1,40-1,68	1H	m	
5	44,0	-	-	-	-
6	48,5	*H _(6a) 1,98	1H	d	J _{6a/6b} = 14,2
	-	*H _(6b) 1,95	1H	d	J _{6b/6a} = 14,2
7	49,9	-	-	-	-
8	182,6	-	-	-	-
9	42,4	H _(9a) 1,98	1H	dd	J _{9a/9b} = 13,3; J _{9a/10} = 7,0
	-	H _(9b) 2,09	1H	dd	J _{9b/10} = 13,3; J _{9b/9a} = 12,9
10	46,2	2,27	1H	dddd	J _{10/9b} = 13,3; J _{10/9a} = 7,0; J _{10/1a} = 4,9; J _{10/1b} = 2,3
11	150,4	-	-	-	-
12	70,4	*(H _{12a}) 4,80	1H	ddd	J _{12a/12b} = 12,8; J _{12a/13b} = 2,3; J _{12a/13a} = 2,1
	-	*(H _{12b}) 4,74	1H	ddd	J _{12b/12s} = 12,8; J _{12b/13b} = 2,3; J _{12b/13a} = 2,1
13	105,8	(H _{13a}) 5,03	1H	t	J _{13a/12a} = J _{13a/12b} = 2,1
	-	(H _{13b}) 5,11	1H	t	J _{13b/12a} = J _{13b/12b} = 2,3
14*	16,4	0,99	3H	s	-
15*	19,2	0,85	3H	d	J _{15/4} = 6,8

* podem estar trocados



*(±)-Baquenolida A (184) – Amostra Sintética.*¹³⁸

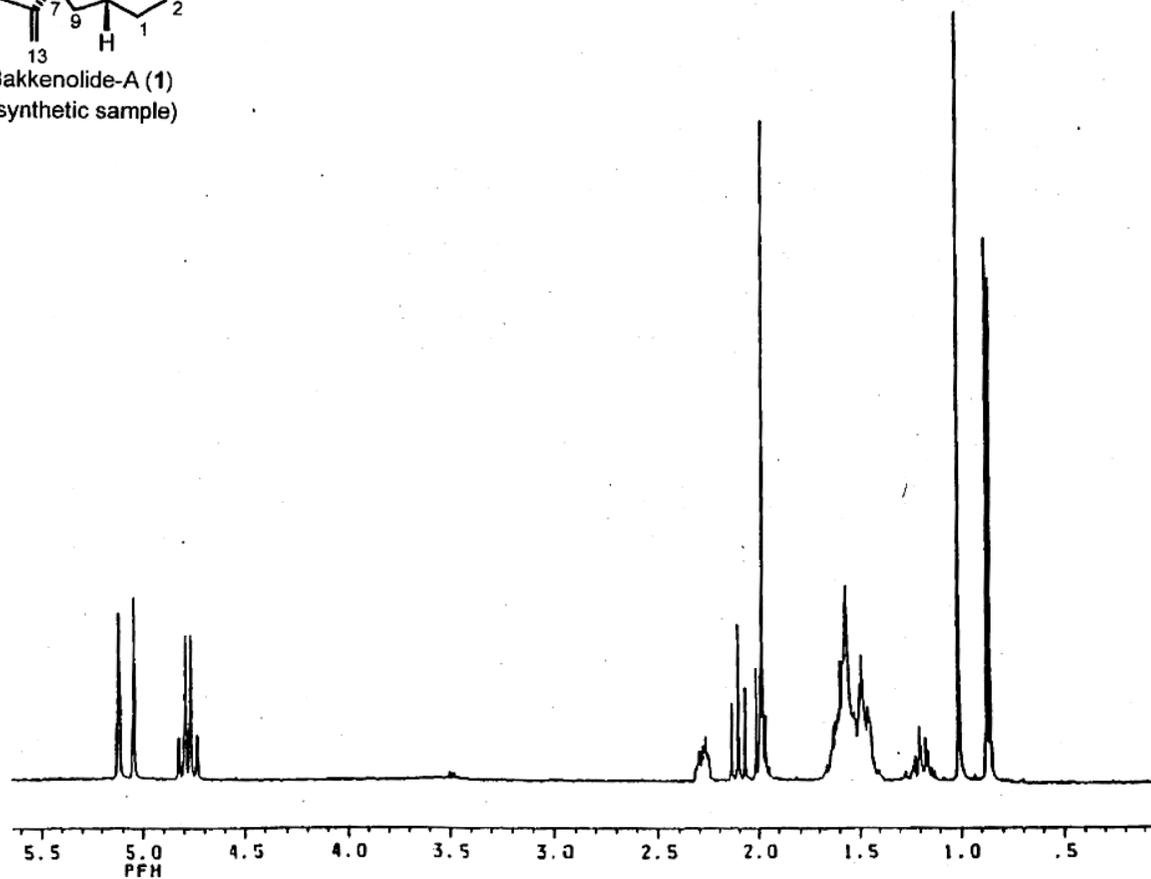
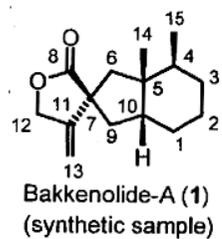


Figura 135: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – Amostra Sintética da Baquenolida A (184)

*Baquenolida A (184) - Amostra Autêntica.*¹³⁸

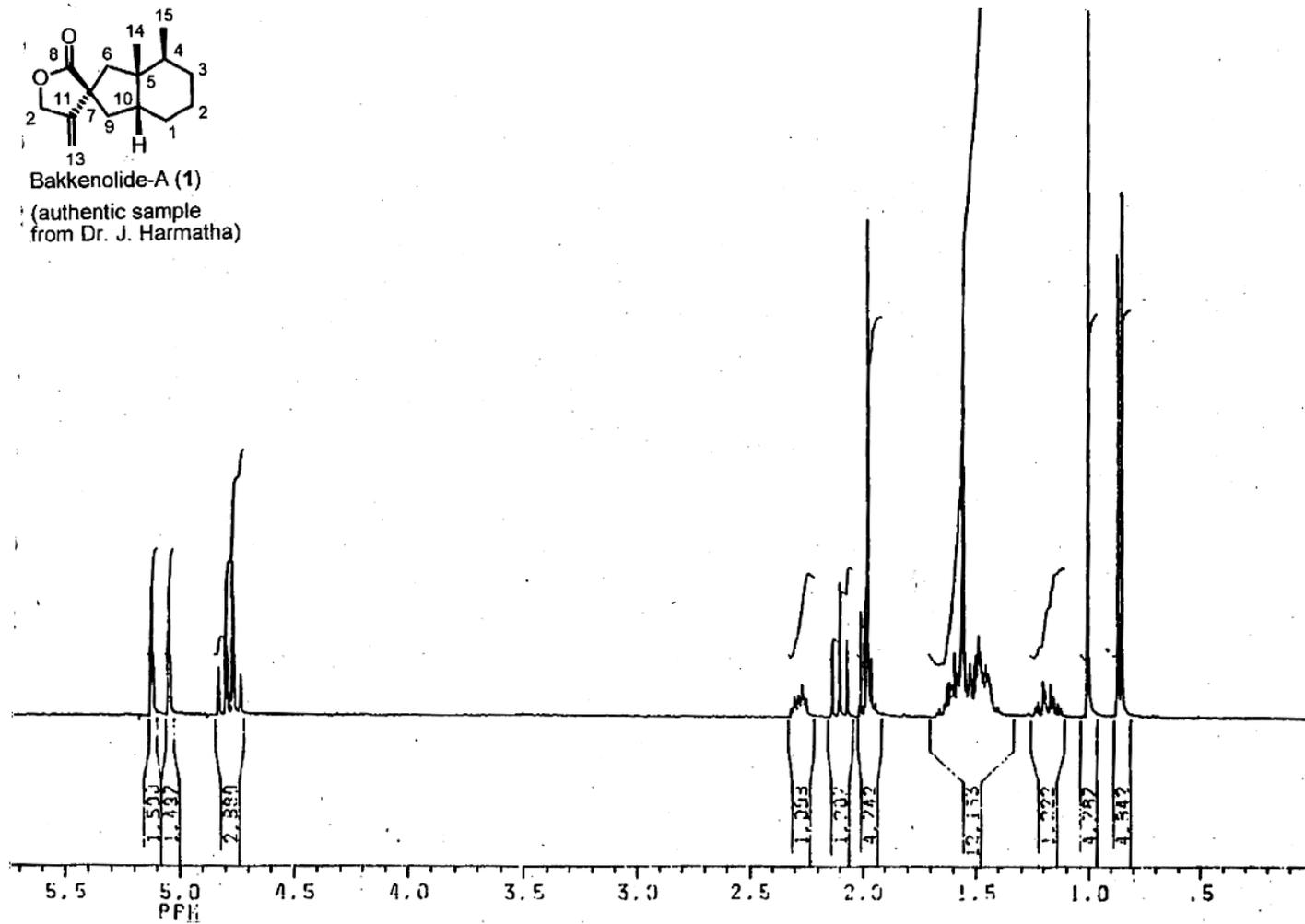
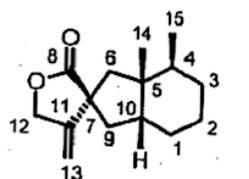


Figura 136: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) - Amostra Autêntica da Baquenolida A (184)

*Baquenolida A (184) – Amostra Autêntica*¹³⁸



Bakkenolide-A (1)
(authentic sample
from Dr. J. Harmatha)

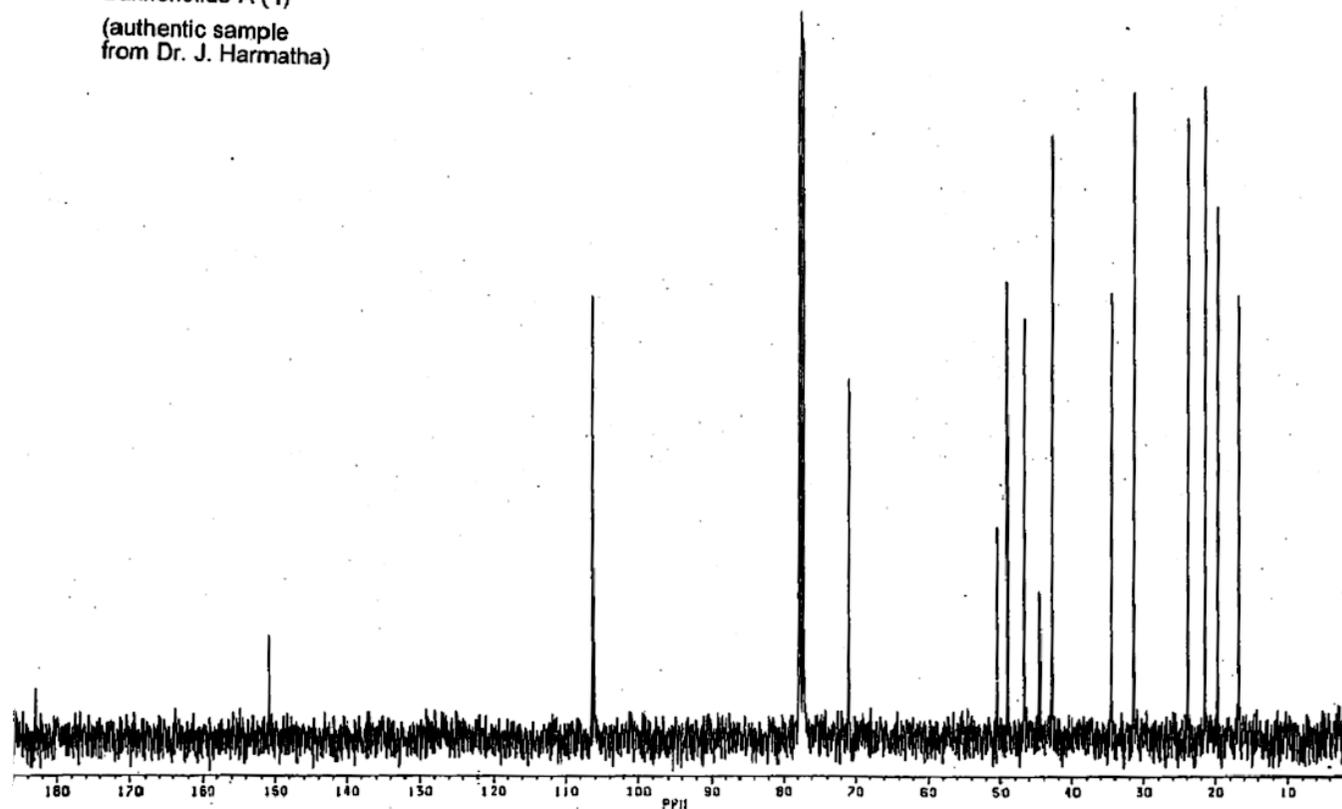


Figura 137: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – Amostra Autêntica da Baquenolida A (184)

(±)-7-*epi*-Baquenolida A (226)

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 u mgc 48						
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								

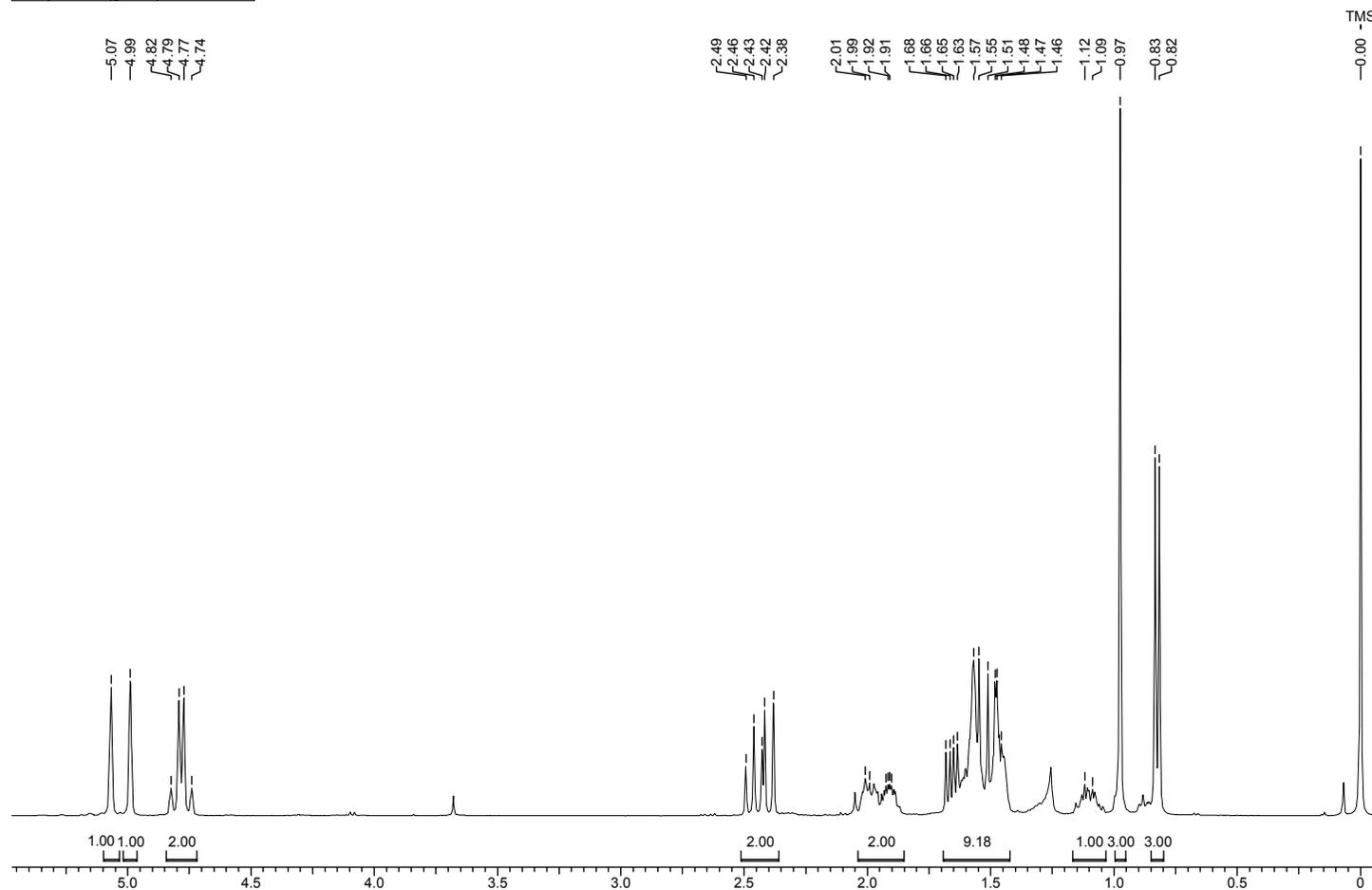
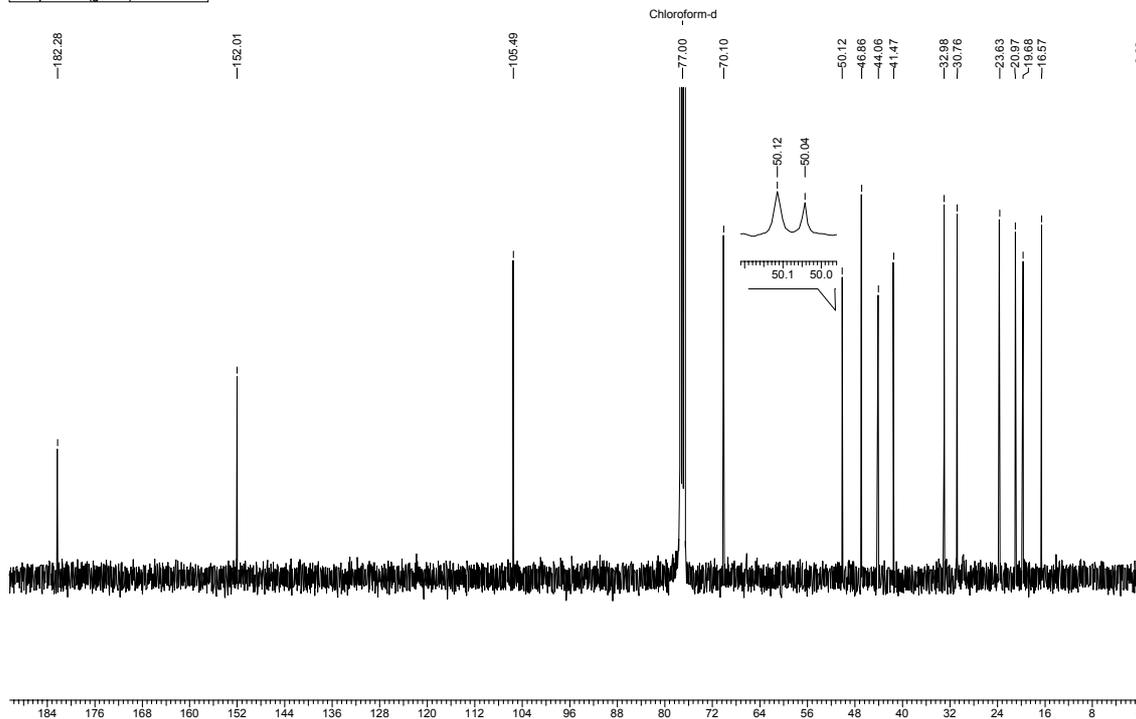


Figura 138: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) *(±)*-7-*epi*-baquenolida A (226).

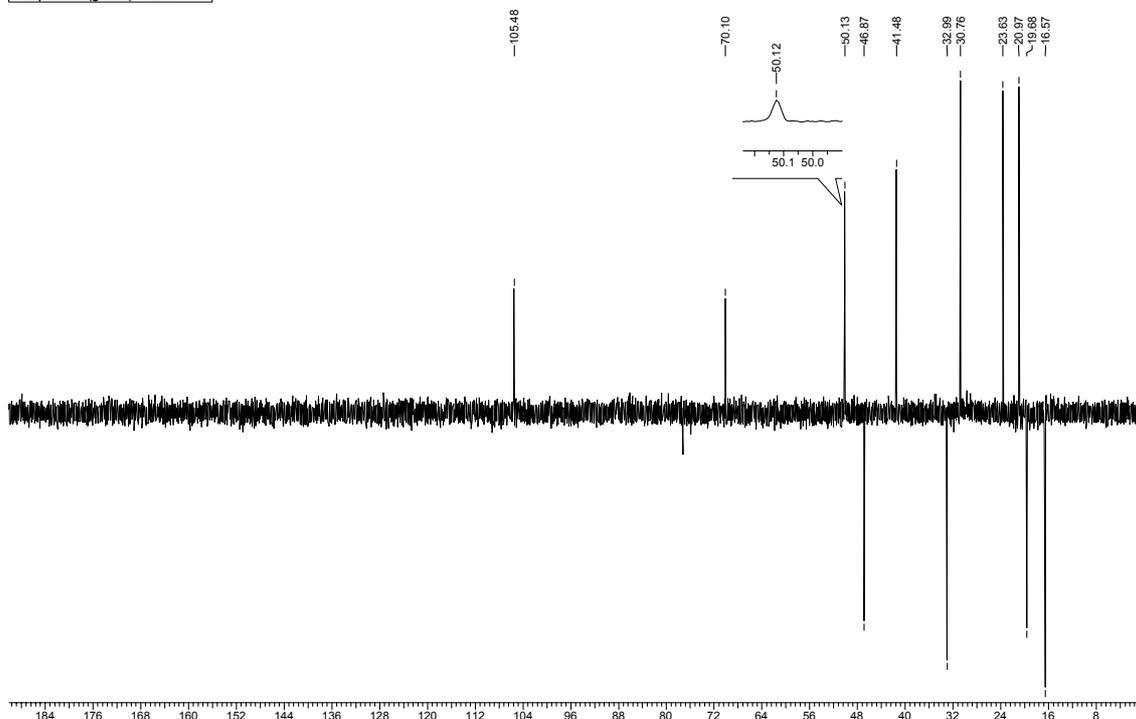
Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCl3 u mgc 53						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



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

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCl3 u mgc 53						
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



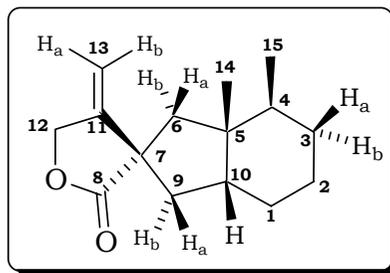
* Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da (\pm)-7-*epi*-baquenolida A (226) (\downarrow (CH, CH_3), \uparrow CH_2)

Figura 139: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da (\pm)-7-*epi*-baquenolida A (226).

Tabela 70: Dados Espectroscópicos da (\pm)-7-*epi*-Baquenolida A (226) - Análise em CDCl₃.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1*	23,6	1,02-1,18/1,42-1,65	2H	m	
2*	21,0	1,02-1,18/1,42-1,65	2H	m	
3*	30,8	1,02-1,18/1,42-1,65	2H	m	
4	33,0	1,91	1H	dqd	$J_{4/3a} = 12,5; J_{4/15a} = J_{4/15b} = J_{4/15c} = 6,7; J_{4/3b} = 3,0$
5	44,1	-	-	-	-
6	50,1	*H _(6a) 1,52	1H	d	$J_{6a/6b} = 14,1$
	-	*H _(6b) 2,40	1H	d	$J_{6b/6a} = 14,1$
7	50,0	-	-	-	-
8	182,3	-	-	-	-
9	41,5	H _(9a) 1,66	1H	dd	$J_{9a/9b} = 12,5; J_{9a/10} = 6,6$
	-	H _(9b) 2,46	1H	dd	$J_{9b/10} = 13,7; J_{9b/9a} = 12,5$
10	46,9	1,95-2,03	1H	m	-
11	152,0	-	-	-	-
12	70,1	*(H _{12a}) 4,81	1H	ddd	$J_{12a/12b} = 12,9; J_{12a/13b} = 2,2; J_{12a/13a} = 1,8$
	-	*(H _{12b}) 4,76	1H	ddd	$J_{12b/12s} = 12,9; J_{12b/13b} = 2,2; J_{12b/13a} = 1,8$
13	105,5	(H _{13a}) 5,07	1H	t	$J_{13a/12a} = J_{13a/12b} = 2,2$
	-	(H _{13b}) 4,99	1H	t	$J_{13b/12a} = J_{13b/12b} = 1,8$
14*	16,6	0,97	3H	s	-
15*	19,7	0,82	3H	d	$J_{15/4} = 6,7$

* podem estar trocados



*(±)-7-epi-Baquenolida A (226) – Amostra Sintética.*¹³⁸

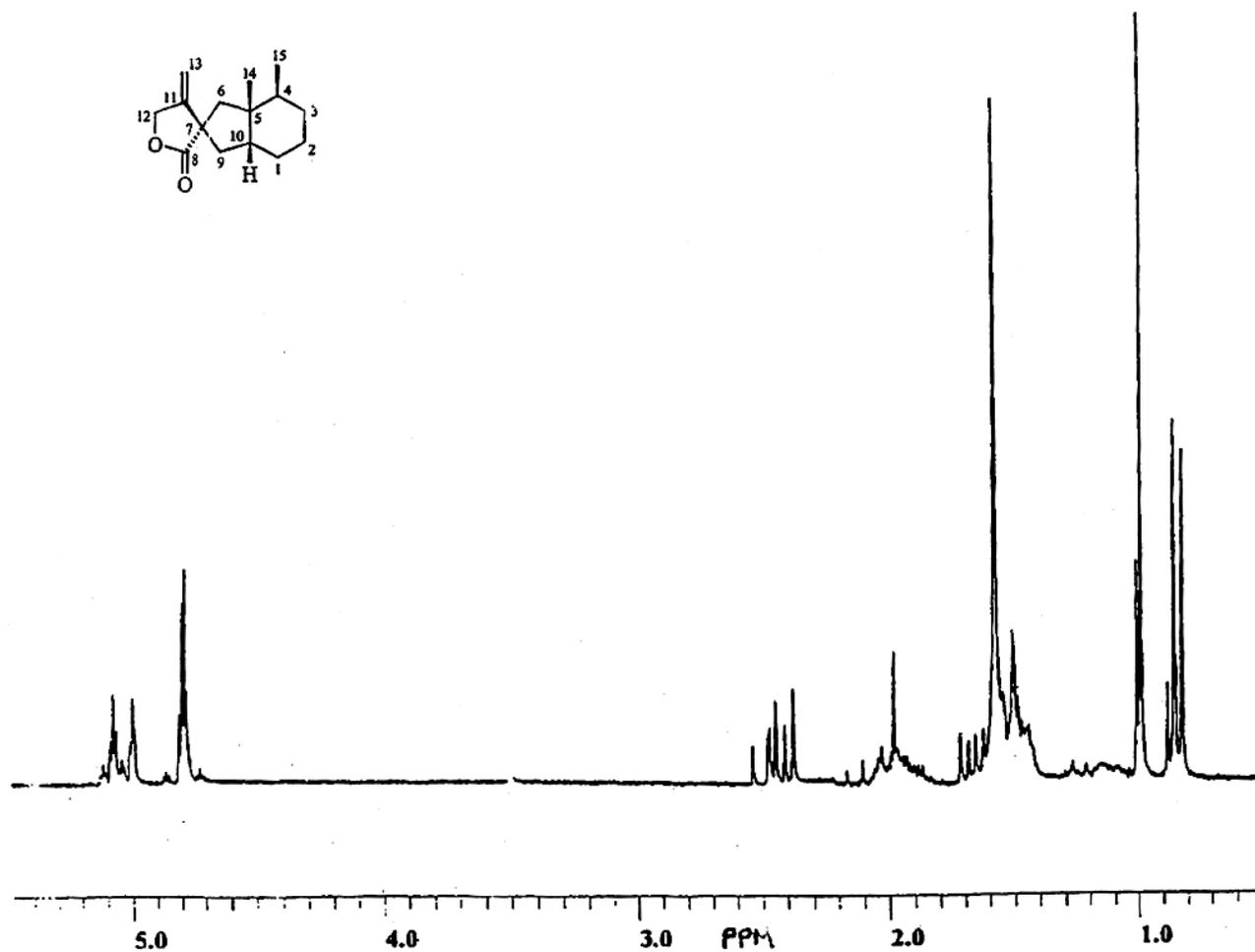


Figura 140: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – Amostra Sintética da (±)-7-epi-Baquenolida A (226).

Compostos 306 + 307 - Reação Mantida Apenas a -78°C

Acquisition Time (sec)	5.2167	Comment	Imported from UXMNR.		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	6281.41

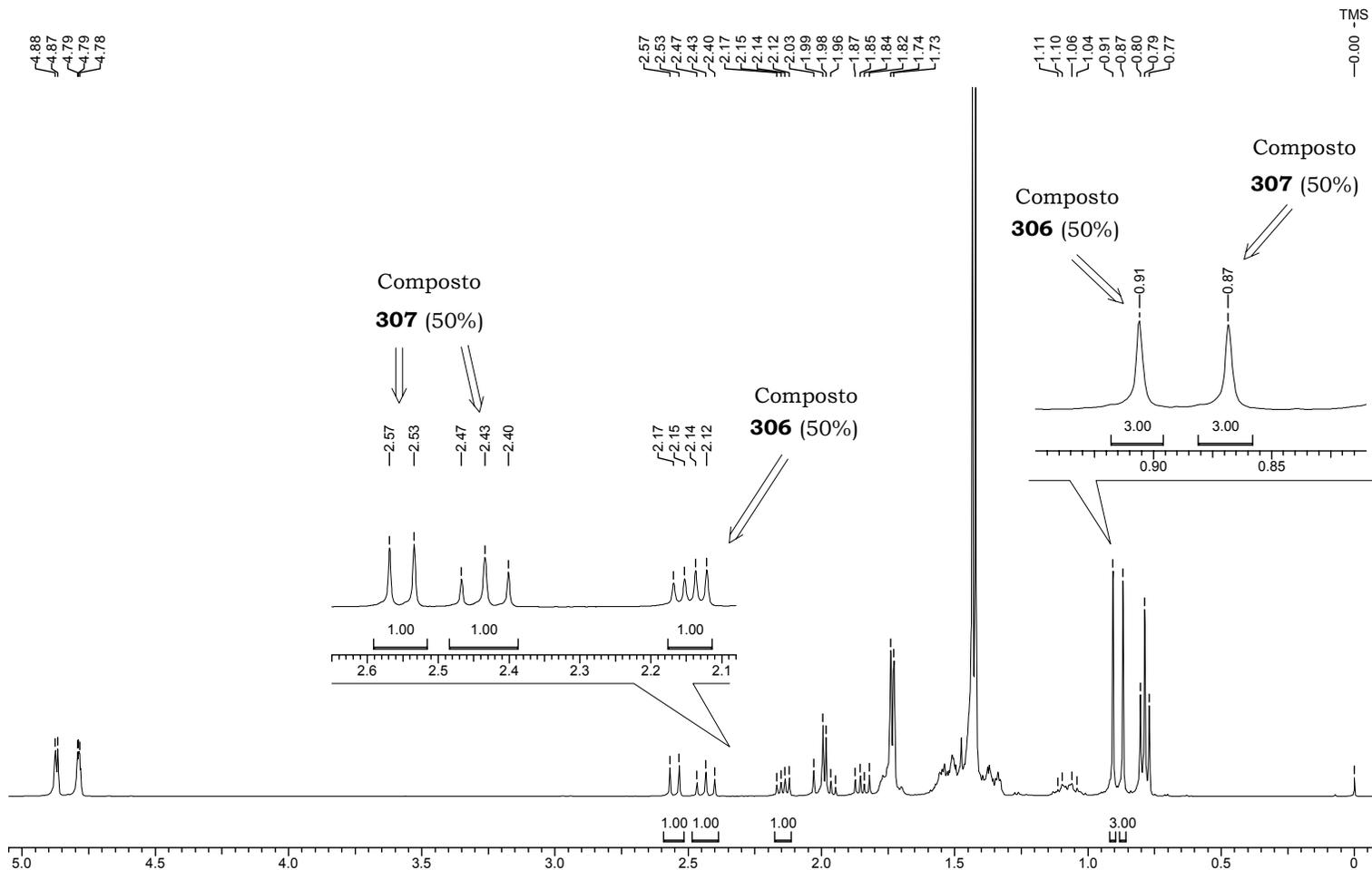


Figura 141: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos 306 + 307.

Referências Bibliográficas

9 – Referências Bibliográficas

- 1 – Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, Ed. Liedel, Lisboa, 2002.
- 2 – a) Garrat, P. J. *Aromaticity*, John Wiley & Sons, New York, 1986. b) Badger, G. M. *Aromatic Character and Aromaticity*, Cambridge University Press, London, 1969. c) Neus, J.; *Aromatizität: Geschichte und Mathematische Analyse eines Fundamentalen Chemischen Begriffs*, HYLE – Publications, Germany, 2002.
- 3 – Vogel, E.; Roth, H. D. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 145.
- 4 – a) Vogel, E.; Boell, W. A. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 784. b) Effenberger, F.; Klenk, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 769. c) Haddon, R. C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3613. d) Haddon, R. C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3635.
- 5 – a) Vogel, E.; Biskup, M.; Pretzer, W.; Boell, W. A. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 785. b) Vogel, E.; Pretzer, W.; Böll, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *40*, 3613. c) Vogel, E.; Klug, W.; Breuer, A. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 86. d) Vogel, E.; Klug, W.; Breuer, A. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 862.
- 6 – a) Grunewald, G. L.; Warner, A. M.; Hays, S. J. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 747. b) Nelson, P. H. Bartsch, G. A.; Untch, K. G.; Friedl, J. H. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 583. c) Barrett, D. G.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9343. d) McQuade, D. T.; Barret, D. G.; Desper, J. M.; Hayashi, R. K.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4862.
- 7 – a) Masamune, S. Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *37*, 3239. b) Masamune, S.; Brooks, Morio, Kazuhiko, Sobczack, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8277.
- 8 – a) Allinger, N. L.; Sprague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3893. b) Gavezzotti, A.; Simonetta, M. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2984.
- 9 – Espinosa-Müller, A.; Meezes, F. C. *J. Chem. Phys.* **1978**, *69*, 367.
- 10 – Grunewald, G. L.; Uwaydah, I. M.; Christoffersen, R. E.; Spangler, D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *11*, 933.
- 11 – (a) Farnell, L.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7650. (b) Catti, C.; Barzaghi, M.; Simonetta, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 878. (c) Simonetta, M.; Barzaghi, M.; Gatti, C. *J. Molec. Struct. THEOCHEM* **1986**, *138*, 39. (d) Bock, C. W.; George, P.; Gluster, J. P. *J. Molec. Struct. THEOCHEM* **1991**, *234*, 227. (e) George, P.; Clusker, J. P.; Bock, C. W. *J. Molec. Struct. THEOCHEM* **1991**, *235*, 193. (f) Sironi, M.; Raimondi, M.; Copper, D. L.; Gerratt, J. *J. Molec. Struct. THEOCHEM* **1995**, *338*, 257.
- 12 – ver *Chem. Rev.* **2001**, *101*(5). a) Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1783. b) Krygowski, T. M.;

- Cyrański, M. K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385. c) De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451. d) Cyrański, M. K.; Krygowski, T. M.; Katritzky, A. R.; Schleyer, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1333. e) Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 249.
- 13 – Kekulé, A. *Bull. Chim. Fr.* **1865**, *3*, 98.
- 14 – Erlenmeyer, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *137*, 327.
- 15 – Pascal, P. *Lille. Ann. Chim. Phys.* **1910**, *19*, 5. b) Pascal, P. *Compt. Rend* **1910**, *150*, 1054. c) Pascal, P. *Revue Generale des Sciences Pures et Appliquess* **1923**, *34*, 388.
- 16 – a) Craig, D. P. *Non Benzenoid Aromatic Coumpounds*, ed. D. Insburg, Interscience, New York, 1959. b) Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Ithaca, Cornell University Press, New York, 1953.
- 17 – Schleyer, P. R.; Jiao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209.
- 18 – a) Hückel, E. *Z. Phys* **1931**, *70*, 204. b) Hückel, E. *Z. Phys* **1932**, *72*, 310. c) Hückel, E. *Z. Phys* **1932**, *76*, 628. d) Hückel, E. *Z. Elektrochem.* **1937**, *9*, 752.
- 19 – Pauling, L.; Sherman, J. *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 606.
- 20 – Kistiakowski, B.; Ruhoffm, J. R.; Smith, H. A.; Vaughan, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1657.
- 21 – Julg, A.; François, Ph. *Theor. Chim. Acta* **1967**, *7*, 249.
- 22 – a) Bird, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4725. b) Bird, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13111.
- 23 – a) Kruszewski, Krygowski, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3839. b) Krygowski, T. M. *J. Chem. Compt. Sci.* **1993**, *33*, 70. c) Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1713.
- 24 – Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct.* **1988**, *169*, 41.
- 25 – a) Glendening, E. D.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 593. b) Glendening, E. D.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 610.
- 26 – Haddon, R. C.; Fukunaga, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1191.
- 27 – a) Ponomarev, D. A.; Takhistov, V. V. *J. Chem. Ed.* **1997**, *74*, 201. b) George, P.; Glusker, J. P.; Charles, C. W. *J. Molec. Struct. THEOCHEM* **1991**, *235*, 193. c) Wiberg, K. B.; Ochterski, J. W. *J. Comp. Chem.* **1997**, *18*, 108.
- 28 – Weinhold, F.; Landis, C. “Valence and Bonding” *A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, United Kingdom, 2005.
- 29 – MOLEKEL 4.1, P. Plükiger, H. P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000–2001.
- 30 – Hoffman, R. E. *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 237.
- 31 – Schleyer, P. R.; Maeker, C.; Dransfeld, A.; Haijun, J.; Hommes, N. J. R. *E. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317
- 32 – Dauben, H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 811.

- 33 – Schleyer, P. R.; Manoharan, M.; Wang, Z. X.; Kiran, B.; Jiao, H.; Puchta, R.; Eikema Hommes, N. J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2465.
- 34 – Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
- 35 – Carey, F.; Sudberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2001.
- 36 – a) Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 211. b) Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 16. c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. d) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. e) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, New York, 2002. f) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779. g) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597. h) W. Carruthers *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, vol.8, Pergamon Press, Oxford, 1990.
- 37 – Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
- 38 – Berson, J. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3.
- 39 – Stork, G.; Van Tamelen, E. E. Friedman, L. J.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4501.
- 40 – a) Alder, K.; Stein, G.; von Budedenbrock, F.; Eckardt, W.; Frercks, W.; Schneider, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 1. b) Alder, K.; Stein, G.; Liebmann, M.; Rolland, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 197. c) Alder, K.; Stein, G.; Rolland, E.; Schulze, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 211.
- 41 – a) Gates, M.; Tschudi, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109. b) Gates, M.; Tschudi, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380. c) Gates, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 228.
- 42 – Woodward, R. B.; Sondheimer, D.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- 43 – Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 779.
- 44 – a) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 779. b) Ginsburg, D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095.
- 45 – a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, 1970. b) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1954**, *27*(7), 423. c) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- 46 – Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, New York, 1998.
- 47 – Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, United Kingdom, 1971.
- 48 – Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.

- 49 – a) Gordillo, R; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3543. b) Pieniazek, S. N.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1442. c) Afarinkia, K, Bearpark, M. J.; Ndibwami, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7158. e referências citadas. Para uma melhor consulta sobre o assunto buscar por: Diels–Alder “Transition State” na web of science.
- 50 – Cayzer, T. N.; Paddon–Row, M. M.; Moran, D.; Payne, A. D.; Sherburn, M. S.; Turner, P. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 5561.
- 51 – Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.
- 52 – Silva Filho, L. C.. Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Invernise, P. R. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 14.
- 53 – Fringuelli, A. E. C.; Guo, M.; Minuti, L.; Taticchi, A.; wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4325.
- 54 – Lacerda Jr., V.; Oliveira, K. T.; da Silva Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Galembeck, S. E.; *Resumos do XII Simpósio Brasileiro de Química Teórica–SBQT*, P-298, Caxambu, Brasil, 2003.
- 55 – Inukai, T.; Kojima, T *J. Org. Chem* **1966**, *31*, 1121.
- 56 – a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. b) Dias, L. C. *J. Braz. Chem.Soc.* **1997**, *8*, 289.
- 57 – a) Diedrich, M. K.; Klarner, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6212. b) Kiselev V. D.; Kashaeva, E. A.; Konovalov, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1153.
- 58 – Dauben, W. G.; Baker W. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2611.
- 59 – Aben, R. W. M.; Minuti, L.; Scheeren, H. W.; Taticchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6445.
- 60 – Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043.
- 61 – Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Mägerlein, W.; Kranich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482.
- 62 – Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, Udodong, U. E. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7173.
- 63 – Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1872.
- 64 – a) Vichinewski, 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. b) Raffauf, R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Lavery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6884. c) Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2146.
- 65 – a) Paquete, L. A.; Bailey, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7849. b) Paquete, L. A.; Montgomery, F. J.; Wang, T. Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7857. c) Paquete, L. A.; Zeng, Q.; Tsui, H. C.; Johnston, J. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8491. d) Paquete, L. A.; Hofferberth, J. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 2266.

- 66 – a) Marchand, A. P.; Allen, R. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1596. b) Wassermann, A. J. *Chem. Soc.* **1935**, 1511. c) Oda, M.; Kawase, T.; Okada, T.; Enomoto, T. *Org. Synth. Coll.* IX, 186. d) Stroermer, M.J.; Butler, D. N.; Warrenner, R. N.; Weerasuria, K. D. V.; Fairlie, D. P. *Chem Europ. J.* **2003**, *9*, 2068.
- 67 – a) Marchand, A. P.; LaRoe, W. D.; Sharma, G. V. M.; Suri, S. C.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1622. b) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
- 68 – Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4285.
- 69 – Gemal, A. L.; luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
- 70 – Beatriz, A.; *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos pela Reação de Diels–Alder* Tese de Doutorado, Departamento de Química da FFCLRP/USP **2001** (disponível na página <http://artemis.ffclrp.usp.br/estudant.htm>)
- 71 – Ziegler, F. E.; Kleir, S. I.; Pati, U. K.; Wang, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2730.
- 72 – Florent, J. C.; Ughetto–Monfrin, J.; Monneret, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1051.
- 73 – PCMODEL 7.0, Serena Software, P.O.Box 3076, Bloomington, IN474–23076.
- 74 – Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7001.
- 75 – Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 968.
- 76 – Marchand, A. P.; Reddy, G. M. *Synthesis* **1991**, 198.
- 77 – Wharton, P. S.; Spessard, G. O. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 548.
- 78 – Khajuria, R. K.; Jain, S. M.; Dhar, K. L. *Indian J. Chem.* **1996**, *35B*, 860.
- 79 – Bartrop, J. A.; Burstall, M. L. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2183.
- 80 – Landini, D.; Rolla, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 154.
- 81 – Gómez–Vidal, J. A.; Forrester, M. T.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2477.
- 82 – Itô, S B.; Fujise, Y.; Okuda, T.; Inoue, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1351.
- 83 – Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 960.
- 84 – Corey, E.J.; Melvin, L.S.; Haslanger, M.F. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *36*, 3117.
- 85 – Laxmisha, M. S.; Subba Rao, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3759.
- 86 – Grieco, P. A.; Flynn, D.L.; Zelle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6414.
- 87 – Adams, R.; Thal, T. *Síntesis Orgánicas*, Ed Gilman, H.; Blatt, A. H., **1950**, *1*, 261.
- 88 – a) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw–Hill Int. Ed., Singapore, 1994. b) Micóvic, V. M.; Mihailovic, M. L. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190. c) Moffet, R.B. *Org. Synth. Coll.* IV, 354.
- 89 – a) Amonoo–Neizer, E. H.; Shaw, R. A.; Skovlin, D. O.; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997. b) Griffith, D. A.; Heathcock, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2381.
- 90 – Vandewale, M.; Eycken, J. V.; Oppolzer, W.; Vullioud, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4035.

- 91 – a) Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2641. b) Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 726.
- 92 – Wolff, S.; Huecas, M. E.; Agosta, W. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4358.
- 93 – a) Baumgarten, R.J; Curtis, V.A. “Deaminations” em “*The Chemistry of Amines, Nitroso and Nitro Compounds*, Supplement F”, Patai, S; Ed. Interscience, Chisester, In print, Cap.22, 931. b) Curtis, V. A.; Knutson, F. J.; Baumgarten, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 199. c) DeCristopher, P.J.; Adamek, J. P.; Lyon, D. G.; Galante, J.J.; Haffner, R.H.; Boggio, R. J.; Baumgarten, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2384. d) DeCristopher, P.J.; Adamek, J. P.; Lyon, D. G.; Klein, S. A.; Baumgarten, R. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3525.
- 94 – Adams, R.; Blatt, A.H.; Boekelheide, V.; Curtin, D.Y.; Niemann, C. *Org. React.* **1983**, *11*, 315.
- 95 – a) Norcross, G.; Openshaw, H. T. *J. Chem. Soc.* **1949**, S59. b) Battersby, R.A.; Binks, R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2888.
- 96 – Arnold, R.T.; Richardson, P.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 3649.
- 97 – Palmgren, A.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J. E.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 836.
- 98 – Curphey, T. J.; Eschenmoser, A.; Keese, R.; Daniel, A. *Org. Synth. Coll. I* **1988**, 1096.
- 99 – Caramori, G.; Oliveira, K. T.; Galembeck, S. E.; Bultinck, P.; Constantino M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, artigo submetido.
- 100 – a) *Gaussian 98* (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- b) *Gaussian 03*, Revision C.02, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M.

- Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 101 - Gaussview 3.0, Gaussian, Inc., Cornege Office Park–Building 6 Pittsburg PA 15106 USA.
- 102 - a) George, P.; Glusker, J. P.; Charles, C. W. *J. Molec. Struct. THEOCHEM*, **1991**, 235, 193. b) Eis, M. J. v.; Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Boese, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 793.
- 103 - NBO 5.0: Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F., Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001.
- 104 - NBOView 1.0, NBO Orbital Graphics, Wendt, M.; Weinhold, F.; Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, WI 53706, 2001.
- 105 - a) Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2001**, 5, 671. b) Novotný, L.; Kotva, K.; Toman, J.; Herout, V. *Phytochemistry* **1972**, 11, 2795.
- 106 - a) Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369. b) Naya, K.; Takagi, I.; Hayashi, M.; Nakamura, S.; Kobayashi, M.; Katsumura, S. *Chem. Ind.* **1968**, 318. c) Abe, N.; Onoda, R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369. d) Naya, K.; Hayashi, M.; Takagi, I.; Nakamura, S.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3673.
- 107 - a) Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2343. e referências citadas: b) Kupchan, S. M.; Fessler, D. C.; Eakin, M. A.; Giacobbe, T. J. *Science* **1970**, 168, 376. c) Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 645.
- 108 - Jamieson, G. R.; Reid, E. H.; Turner, B. P.; Jamieson, A. T. *Phytochemistry* **1976**, 15, 1713.
- 109 - Nawrot, J. Harmatha, J. Novotny, L. *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, 12, 99.
- 110 - a) Kitahara, Y.; Abe, N.; Kato, T.; Shirahata, K. *Nippon Kagaku Zasshi* **1969**, 30, 221. b) Naya, K.; Takagi, I.; Kawaguchi, Y.; Asada, Y.; Hirose, Y.; Shinida, N. *Tetrahedron* **1968**, 24, 5871. citados em Naya, K.; Hayashi, M.; Takagi, I.; Nakamura, S.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3673.

- 111 – Porter, J.; Spurgeon, S. L. *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds* vol 1, John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 112 – a) Naya, K.; Yoshimura, F.; Takagi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3165. b) Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3179. c) Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4671.
- 113 – Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsunashi, H. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2931.
- 114 – Ishizaki, Y.; Tanahashi, Y.; Moriyama, Y.; Takahashi, T.; Koyama, H. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 674.
- 115 – Saritas, Y.; von Reuß, S. H.; König, W. A. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 795.
- 116 – Harmatha, J.; Samek, Z.; Synáckova, M.; Novotný, L.; Herout, V.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 2047.
- 117 – Jakupovic, J.; Grenz, M.; Bohlmann, F. *Planta Med.* **1989**, *55*, 571.
- 118 – Solberg, Y. *J. Hattori Bot. Lab.* **1986**, *60*, 391.
- 119 – Hayashi, K. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3373.
- 120 – Marco, J. A.; Sanz, J. F.; García-Sarrion, A.; Rustaiyan, A. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2325.
- 121 – Aclinou, P.; Benkouider, A.; Massiot, G.; Le, Men-Olivier L. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2083.
- 122 – Chen, H.; Jia, Z.; Yang, L. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2146.
- 123 – Chen, H.M.; Cai, M.S.; Jia, Z.J. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1441.
- 124 – Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y.; Ro, K.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1993.
- 125 – Wu, T. S.; Kao, M. S.; Wu, P. L.; Lin, F. W.; Shi, L. S.; Liou, M. J.; Li, C. Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 375.
- 126 – Wu, T.S.; Kao, M.S.; Wu, P.L.; Lin, F.W.; Shi, L.S.; Teng, C.M. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 901.
- 127 – Shirahata, K.; Abe, N.; Kato, T.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1732.
- 128 – Naya, K.; Kawai, M.; Naito, M.; Kasai, T. *Chem. Lett.* **1972**, 241.
- 129 – Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsunashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2806.
- 130 – a) Evans, D. A.; Sims, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4691. b) Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453.
- 131 – Campbell, S. F.; Constantino, M. G.; Brocksom, T. J.; Petragnani, N. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 353.
- 132 – a) Petragnani, N.; Brocksom, T. J.; Ferraz, H. M. C.; Constantino, M. G. *Synthesis* **1977**, 112. b) Petragnani, N.; Brocksom, T. J.; Ferraz, H. M. C.; Constantino, M. G. *Quim. Nova* **1978**, *1*, 8.
- 133 – Brocksom, T. J.; Constantino, M. G.; Ferraz, H. M. C. *Synth. Commun.* **1977**, 7,483.
- 134 – Greene, A. E.; Deprés, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003.

- 135 - Greene, A. E.; Deprés, J. P.; Coelho, F.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3943.
- 136 - a) Brocksom, T. J.; Constantino, M. G. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1982**, *54*, 655. b) Brocksom, T. J.; Constantino, M. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *47*, 3450.
- 137 - Back, T. G.; Payne, J. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 663.
- 138 - Back, T. G.; Nava-Salgado, V. O.; Payne, J. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4361.
- 139 - Reddy, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3345.
- 140 - da Silva, G. V. J. *Síntese Total da (±)-Baquenolida A*, Tese de Doutorado, Instituto de Química, USP, **1984**.
- 141 - Srikrishna, A.; Reddy, T. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11517.
- 142 - Nakamura, J. *Reações de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalínicos*, Tese de Doutorado, Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas de São Carlos, UFSCAR, **2003**.
- 143 - a) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Silva Filho, L. C.; Silva, G. V. *J. Lett. Org. Chem* **2004**, *1*, 369. b) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Silva, G. V. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 369. c) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Silva, G. V. *J. Molecules* **2002**, *7*, 456. d) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, *6*, 770.
- 144 - Wikipedia, *The Free Encyclopedia*, http://en.wikipedia.org/wiki/Diels-Alder_reaction, http://en.wikipedia.org/wiki/Diels-Alder_reaction#endnote_Constantino2002.
- 145 - Muskat, I. E.; Becker, B. C.; Lowenstein, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 326.
- 146 - Buckles, R.; Mock, G. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 680.
- 147 - Peck, R.L. *Chem. Abst.* **1960**, *54*, 6719h
- 148 - Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1996.
- 149 - White, J. D.; Sheldon, B. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2273.
- 150 - Engelbert C. *Org. React.* **1984**, *32*, 15.
- 151 - Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860.
- 152 - Du, X.; Chu, H. V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1923.
- 153 - Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2 ed., John Wiley & Sons Inc., New York, 1991.
- 154 - Brockson, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J. P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- 155 - Amsberry, K. L.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5867.
- 156 - a) Rathke, M. W.; Sullivan, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4249. b) Herrmann, J. L.; Kieczkowsky, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2433.

- 157 - Cunha, S.; Lião, L. M.; Bonfim, R. R.; Bastos, R. M.; Monteiro, A. P. M.; Alencar, K. S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 425.
- 158 - a) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 1999. b) Smith, W. B. *Introduction to Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling*, VCH Publishers, New York, 1996.
- 159 - Para a realização deste trabalho dispúnhamos de 2 PCs sendo um deles Pentium IV 3,4 GHz com 4GHz de memória e outro Pentium IV 3,2 GHz com 2GHz de memória, ambos operando com sistema operacional LINUX.
- 160 - Heleno, V. C. G. *Estudos de Transformações Químicas em Produtos Naturais Polifuncionalizados*, Dissertação de Mestrado, Departamento de Química da FFCLRP, USP, **1999**.
- 161 - Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª edição, Pergamon Press Ltd, Oxford, 1980.
- 162 -SpecViewer “Free Software” versão 5.0, <http://www.acdlabs.com/>